

**Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Biológicas
Departamento em Microbiologia**

**Coinfecções no contexto da criptococose: levantamento de estudos clínicos e
experimentais.**

Bárbara Alves Miranda

**Belo Horizonte
2019**

Bárbara Alves Miranda

Coinfecções no contexto da criptococose: levantamento de estudos clínicos e experimentais.

Monografia apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do Título de Especialista em Microbiologia Aplicada.

Orientadora:

Prof^aDr^a Marliete Carvalho da Costa

Belo Horizonte

2019

DEDICATÓRIA

Dedico essa vitória a Deus, a minha pequena Elis, ao meu amor Edson, aos meus queridos irmãos, Anna Luiza, Marcelle e Breno, aos meus amados pais Inez, e Clélio, a minha querida Tia Dina e amiga Marliete. Eu nada seria se não fossem vocês.

“Nada na Biologia faz sentido exceto à luz da evolução.”

THEODOSIUS DOBZHANSKY

RESUMO

A criptococose é uma doença causada, principalmente, por duas espécies de fungos pertencentes ao gênero *Cryptococcus*, *Cryptococcus neoformans* e *gattii*. *Cryptococcus neoformans* é isolado em fezes de pombos, já *Cryptococcus gattii*, em sua maioria, é encontrado em troncos de árvores em decomposição, ambas as espécies possuem distribuição mundial. A transmissão da doença se dá por inalação de leveduras ressecadas ou esporos encontrados na natureza. Já o sucesso da infecção é dependente de características intrínsecas do microrganismo e do hospedeiro. Sendo assim, a criptococose é muito relatada em casos de imunossupressão dos pacientes, mas atualmente, sabe-se que indivíduos hígidos também podem adquirir a doença. A infecção pode se apresentar de forma assintomática e sintomática, sendo que a assintomática, muitas vezes, é contida pelo próprio sistema imune do hospedeiro e a infecção sintomática pode apresentar quadros desde uma simples pneumonia até uma meningoencefalite severa. A fácil transmissão do fungo mais a sua capacidade de infectar tanto indivíduos imunocompetentes e imunossuprimidos chamam atenção para as coinfeções com outros microrganismos. Estudos de casos clínicos revelam que tal associação é comum na população e, cada vez mais, pode favorecer o agravamento da doença levando o indivíduo à morte. Porém a falta de diagnóstico e o conhecimento das coinfeções impossibilitam a elaboração de dados epidemiológicos concretos a respeito da doença. Assim, estudos que abordam o contexto das coinfeções durante a criptococose abrem o horizonte para o entendimento dessa interação levando a redução no número de casos registrados da doença.

Palavras-chave: *Cryptococcus*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, coinfeção.

ABSTRACT

Cryptococcosis is a disease caused mainly by two species of fungi belonging to the genus *Cryptococcus*, *Cryptococcus neoformans* and *gattii*. *Cryptococcus neoformans* is isolated in pigeon dropping, since *Cryptococcus gattii*, for the most part, is found in decomposing tree trunks, both species have a worldwide distribution. The transmission of the disease is by inhalation of dried yeast or spores found in nature. The success of the infection is dependent on intrinsic characteristics of the microorganism and the host. Thus, cryptococcosis is widely reported in cases of immunosuppression of patients, but now is known that healthy individuals may also acquire the disease. The infection may be asymptomatic or symptomatic. The asymptomatic infection is often present on individuals immunocompetents and the symptomatic infection may present from simple pneumonia to severe meningoencephalitis. The easy transmission of the fungus plus its ability to infect both immunocompetent and immunosuppressed individuals draw attention to coinfections with other microorganisms. Clinical case studies reveal that such association is common in the population and, increasingly, may favor the worsening of the disease leading to death. However, lack of diagnosis and knowledge of coinfections make it impossible to elaborate specific epidemiological data about the disease. Thus, studies that address the context of coinfections during cryptococcosis open the horizon for the understanding of this interaction, leading to a reduction in the number of registered cases of the disease.

Keywords: *Cryptococcus*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, coinfection.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Adaptada. Representação esquemática de sorotipos e genótipos de *C. neoformans* e *C. gattii*.** A figura apresenta um esquema contendo as espécies, variantes, tipos moleculares/genótipos e sorotipos de *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* (Ma and May 2009). 16
- Figura 2. Célula titânica de *Cryptococcus* spp.** Indução a formação de célula titânica *in vitro* formada em sete (7) dias (Dambuza, 2018). 20
- Figura 3. (Adaptada) Rota de meningoencefalite criptocócica.** As células criptocócicas transportadas pelo ar são inaladas pelo hospedeiro e proliferam no pulmão antes de disseminarem hematogênica para o cérebro (Kwon-Chung, 2014). 23
- Figura 4. (Adaptada) Papel dos monócitos na patogênese da Cn.** Após a infecção, os monócitos internalizam e matam o Cn. No entanto, o Cn também pode proliferar na monócitos e escapar dos monócitos através da lise da célula hospedeira ou exocitose não lítica. Especula-se que o monócito também pode funcionar como cavalo de Troia em a disseminação do cérebro de Cn. (Zhang et al, 2015). 25
- Figura 5. Identificação de *Cryptococcus* spp.** Identificação microscópica por Tinta nanquim. Céu estrelado. (Perfect 2016). 27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Coinfecção de <i>Cryptococcus</i> spp e outros microorganismos.....	55
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANF	Anfotericina B
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ART	Anti-retrovirais
Cn	<i>Cryptococcus neoformans</i>
EUA	Estados Unidos da América
GalXM	Galactoxilomanana
GXM	Glicoronoxilomanana
H1N1	Hemaglutinina 1 Neuraminidase 1
HCV	<i>Hepatitis C Virus</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HHV-1	<i>Human herpesvirus - 1</i>
HHV-2	<i>Human herpesvirus - 2</i>
HHV-5	<i>Human herpesvirus - 5</i>
IAV	<i>Influenza A Virus</i>
ICTV	International Committee on Taxonomy of Viruses
IFN-γ	Interferon gama
IL	Interleucina
IRIS	Síndrome inflamatória da resposta imune
LCR	Líquido cefalorraquidiano
L-DOPA	L-3,4-dihidroxifenilalanina
MALDI-TOF	Espectometria de massa
MOCV	<i>Molluscum contagiosum virus</i>
MP	Manoproteínas
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
MS	Ministério da Saúde
NK	Células <i>natural killer</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase
pH	Potencial hidrogeniônico
PIB 1	Isoformafosfolipase B
SLE	Lúpus eritematoso sistêmico

SNC	Sistema Nervoso Central
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
Th	Células <i>T-helper</i>
Unaid	The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
WHO	World Health Organization
5-FC	Flucitosina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVO	12
2.1 OBJETIVO GERAL	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
3. METODOLOGIA	13
4. REVISÃO DE LITERATURA	14
4.1 Histórico.....	14
4.2. Taxonomia, Ecologia e Epidemiologia de Cryptococcus	15
4.3 Fatores de virulência	18
4.4 Interação Cryptococcus-hospedeiro	22
4.5 Manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento	26
4.6 Coinfecções.....	27
5. RELATOS DE CASOS.....	29
5.1 Coinfecções virais em Criptococose	29
5.2 Co-infecções bacterianas em Criptococose.....	33
5.3 Co-infecções fúngicas em Criptococose.....	43
5.4 Coinfecções de protozoários em Criptococose.....	49
6. CONCLUSÃO	52

1. INTRODUÇÃO

Cryptococcus é um gênero pertencente ao Reino Fungi e que possui duas espécies que mais chamam atenção na literatura pela capacidade de causar doenças em humanos. *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* infectamos pulmões chegam até as meninges no hospedeiro podendo levá-lo a óbito. Trata-se de uma micose oportunista e sistêmica que infecta imunossuprimidos, principalmente, portadores da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), além de indivíduos hígidos, o que aponta alta probabilidade de coinfeções envolvendo outros microrganismos.

Apesar do advento dos medicamentos antiretrovirais (ART), ainda é muito relevante o número de óbitos em todo o mundo por criptococose associado ao HIV. Dados apontam que, aproximadamente em 2014, 223.100 pacientes soropositivos apresentaram infecção criptococócica. Já no Brasil, por não se tratar de uma doença de notificação compulsória, não há vigilância epidemiológica da criptococose o que, conseqüentemente, afeta o tratamento, diagnóstico e conhecimento acerca da importância dessa micose.

A relação entre *Cryptococcus* e HIV já está bem elucidada, entretanto é pouco diagnosticado e pouco observado o papel de outras coinfeções no contexto da criptococose. Por se tratar de um patógeno oportunista, *Cryptococcus* está associado a doenças polimicrobianas, que têm sido relatados em menor número, na literatura, desde a década de 1950. Alguns relatos de casos apontam coinfeção de *Cryptococcus* com diversos microrganismos como vírus, bactérias, fungos e protozoários. Esse trabalho busca então, fazer um levantamento de relatos de coinfeções e agravamento de infecção simultânea de dois ou mais patógenos no hospedeiro. Estudos promissores deverão responder questionamentos acerca da interação entre esses patógenos, sempre em busca de facilitar o diagnóstico das doenças e revelar melhorias no tratamento bem como prospectar novas drogas terapêuticas.

2. OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho é descrever, *Cryptococcus* e a criptococose, relatar estudos clínicos e experimentais de coinfeções, de diversos patógenos como vírus, bactérias, fungos e protozoários, durante a criptococose.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o histórico do agente etiológico da doença;
- Descrever taxonomia, ecologia e epidemiologia de *Cryptococcus*;
- Citar e descrever os fatores de virulência do patógeno;
- Descrever interação *Cryptococcus*/hospedeiro;
- Citar manifestações clínicas, métodos de diagnóstico e tratamento para a doença.
- Fazer um levantamento de casos clínicos já registrados na literatura envolvendo coinfeções de microrganismos com *Cryptococcus*:
 - Coinfeções virais;
 - Coinfeções bacterianas;
 - Coinfeções fúngicas;
 - Coinfeções com protozoários;

3. METODOLOGIA

O trabalho seguiu os preceitos de uma pesquisa descritiva com método qualitativo apoiado em técnicas de coleta de dados sobre o tema abordado. Artigos científicos sobre a temática foram acessados nas bases de dados: BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE (BVS-BRASIL), PERIÓDICO CAPES, PUBMED, SCIELO (SCIENTIFIC ELECTRONIC LIBRARY ONLINE), GOOGLE ACADÊMICO E SCIENCE DIRECT.

Foram utilizados artigos, revistas, livros publicados e estudos de casos já descritos na literatura no período de 1951 a 2019, que abordassem o tema proposto. Os seguintes descritores foram aplicados: *Cryptococcus*, epidemiologia, taxonomia, ecologia, fatores de virulência e coinfeção.

Considerou-se como critério de inclusão, para seleção das fontes, os trabalhos publicados atualmente e em revistas científicas de referência, não havendo restrição em relação à língua em que o documento foi publicado. Foram excluídas aquelas que não atenderam a temática do trabalho.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Histórico

Cryptococcus é um gênero pertencente ao Filo Basidiomycota que possui mais de 37 espécies descritas atualmente. As espécies *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* ganham um destaque maior na literatura, pois são agentes etiológicos da criptococose, doença essa que acomete os seres humanos e animais (Ma e May, 2009; Kassi, 2017).

C. neoformans foi isolado de uma lesão de sarcoma da tíbia de uma mulher de 31 anos em 1894, pelo patologista Otto Busse e cirurgião Abraham Buschke, que no primeiro momento a identificou como *Saccharomycosis hominis*. No mesmo ano, Francesco Sanfelice isolou uma levedura, de suco de fruta e a nomeou como *Saccharomyces neoformans*, reconheceu as semelhanças com a identificada por Busse e Buschke e revelou que essa levedura não apenas infectava humanos, mas também poderia ser encontrada em diversos ambientes (Barnett, 2010). Curtis em 1986, isolou mais uma levedura de um tumor no quadril de um paciente e o nomeou como *Saccharomyces subcutaneous tumefaciens*, considerando as diferenças daqueles já encontradas por Busse e Sanfelice (Kwon-Chung, 2002).

Já em 1901, o micologista suíço Jean Paul Vuillemin, observando que os microorganismos descritos por Busse, Buschke e Sanfelice não formavam ascósporos característica essa do gênero *Saccharomyces*, renomeou as leveduras como *Cryptococcus hominis* e *Cryptococcus neoformans*, respectivamente. Após essa classificação, várias espécies de leveduras que se assemelhavam às pertencentes ao gênero *Cryptococcus* foram descobertas, descritas e nomeadas de diversas formas, uma delas foi isolada do sistema linfático de um boi e nomeada como *Cryptococcus litogenes*, pelo pesquisador já citado acima, Sanfelice. Em outra oportunidade, em 1902, Frothingham descreve a levedura similar a de Busse de uma lesão pulmonar em um cavalo (Barnett, 2010).

Tais descobertas foram a base para um grande estudo feito por Rhoda Benham e Jacomina Lodder, em 1934 e 1935, que, percebendo a grande similaridade em diversos grupos de leveduras descritos pela academia, concluíram que esses isolados eram a mesma espécie com duas variedades, sugerindo que o

nome *Cryptococcus neoformans* fosse mantido e os outros reclassificados como *C. neoformans* (Barnett, 2010).

Em 1970, uma cepa desconhecida de *C. neoformans* foi isolada por Gattii e Eeckels e observaram que havia diferenças quando comparada a *C. neoformans*, nomeando a mesma então como *C. neoformans* variante *gattii*. Mais tarde, em 1978, estudos revelaram diferenças morfológicas e bioquímicas entre *C. neoformans* e *C. neoformans* variante *gattii* e sugeriram o nome *Cryptococcus bacillisporus*, que em 2002, após estudos moleculares foi renomeado a *C. gattii* (Hagen et al., 2015). Assim, a partir de 2002, a definição de *C. neoformans* e *C. gattii* como espécies distintas desse complexo sugerem inúmeras diferenças genotípicas e fenotípicas confrontadas por análises moleculares (Cogliati, 2013).

4.2 Taxonomia, Ecologia e Epidemiologia de *Cryptococcus*

O complexo de espécies *Cryptococcus* spp. possui duas espécies que se destacam como agentes etiológicos da criptococose: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*. *C. neoformans* apresentam duas variantes e seus respectivos sorotipos sendo *C. neoformans* var. *grubii* que apresenta o sorotipo A, e *C. neoformans* var. *neoformans* com sorotipos D e o híbrido AD. Já *Cryptococcus gattii* não apresenta variante e expressa os sorotipos B e C (Figura 1). Cada sorotipo é caracterizado pelas diferenças estruturais do polissacarídeo presente na cápsula (Figura 1). *C. neoformans* var. *grubii* pode apresentar tipos moleculares diferentes, sendo eles VNI, VNII, VNB correspondendo ao sorotipo A. *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* possui genótipo do tipo VNIII correspondente ao sorotipo AD e VNIV correspondente ao sorotipo D (Figura 1). Já *C. gattii* revela quatro tipos moleculares sendo VGI representando sorotipos C e B, VGII sorotipo B, VGIII sorotipo C e VGIV sorotipos C e B (Figura 1) (Kwon-Chung, 2006; Ma e May, 2009; Ellabib et al., 2016).

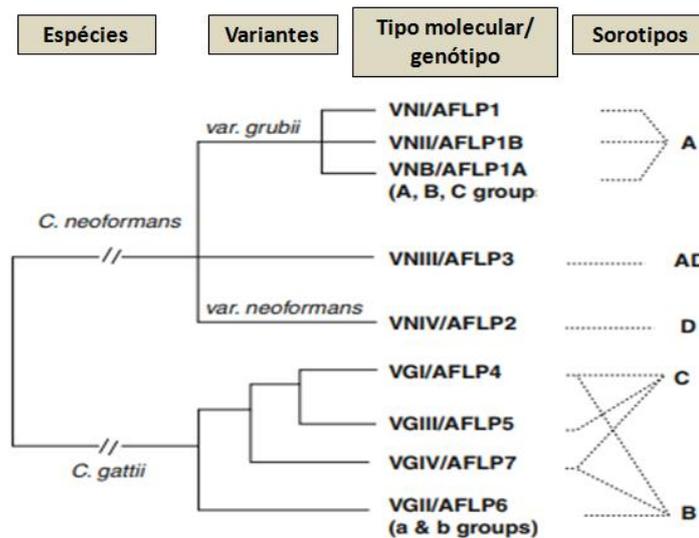


Figura 1. Adaptada. Representação esquemática de sorotipos e genótipos de *C. neoformans* e *C. gattii*. A figura apresenta um esquema contendo as espécies, variantes, tipos moleculares/genótipos e sorotipos de *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* (Ma and May 2009).

Mais recentemente, um grupo de pesquisadores, utilizando dados de análises de polimorfismo de comprimento de fragmento amplificado (AFLP), subdividiu este mesmo complexo em sete espécies distintas. Esse estudo propõe que *C. neoformans* var. *grubii* e *C. neoformans* var. *neoformans* são espécies separadas, e existem mais cinco espécies dentro *C. gattii* (Hagen et. al 2015; Ellabib et al., 2016).

C. neoformans e *gattii* são saprófitas, ubíquos e possuem parede celular composta por quitina, α e β glucanas, galactomananas e proteínas conferindo ao microrganismo o formato da célula, proteção física, além de estar relacionada em processos de sinalização celular (Adams, 2004).

C. neoformans está distribuído mundialmente está sempre associado à excretas de aves, como pombos, galinhas, perus entre outras espécies (Kwon-Chung, 2014). *C. gattii* é encontrado, preferencialmente, em regiões tropicais e subtropicais, como América do Sul, África, sudeste da Ásia e Austrália, porém estudos recentes confirmam que essa espécie possui diversos nichos ecológicos e vem sendo descrito também em regiões temperadas como no Canadá e na costa oeste do Pacífico, após um surto em Vancouver, 1999 no Canadá. Assim, sabe-se hoje que *Cryptococcus gattii* está amplamente difundido em todos os continentes. (Acheson, 2017; Galanis, 2010). Primeiramente, a espécie foi descrita em

associação com a espécie de eucalipto *Eucalyptus camaldulensis*, posteriormente não só foram descobertas outras espécies de eucaliptos capazes de abrigar a levedura, como também outras espécies de árvores como amendoeiras, mangueiras, lesões em cactos suculentos entre outras. Logo, confirma-se que a levedura tem predileção por materiais vegetais no geral, podendo ser encontrada em troncos de árvores, restos de plantas, solo e até mesmo no ar (Hagen, 2010).

A infecção por *Cryptococcus* spp. se dá a partir da inalação esporos no ar ou células de leveduras ressecadas no meio ambiente. O sucesso da infecção é resultado de um conjunto de características eminentes ao fungo, os fatores de virulência que conferem patogenicidade aos agentes etiológicos da criptococose e características do sistema imune do hospedeiro, levando a altos índices de mortalidade em todo mundo (Kwon-Chung, 2014).

Estudo publicado revela a prevalência da doença em países da América Latina. Apesar de ser negligenciada em países subdesenvolvidos, a criptococose chama atenção pelo número significativo de mortes anuais. Dados recentes apontam que, em países latino-americanos, aproximadamente, de 5.000 pessoas são acometidas pela doença, e 2.400 mortes por meningite criptocócica são registradas anualmente. Do total de 223.100 casos de criptococose, registrados em 2014 de pacientes vivendo com o vírus HIV no mundo, o terceiro maior número de casos foi relato na América Latina, com uma estimativa de 5.300 casos registrados por ano. Desse total de casos, países como Brasil e Colômbia apresentaram maior incidência da doença, registrando de 1.001 a 2.500 casos, seguido de Argentina e México com uma incidência de 501 a 1.000 casos anuais. Estudos ainda apontam que todos os sorotipos já descritos na literatura são encontrados em países da América Latina. No Brasil, entre as micoses sistêmicas, *Cryptococcus* causa o maior número de mortes em pacientes portadores do vírus HIV (Firacative, 2018). Em 2008, Leimann e Koifman, relataram uma incidência de 4,5 casos de meningite criptocócica por 106 habitantes, no Estado do Rio de Janeiro, Brasil, o quê corresponde a uma proporção de aproximadamente 4,5% da população apresentando a doença (Leimann e Koifman, 2008).

4.3 Fatores de virulência

As espécies pertencentes ao gênero *Cryptococcus* spp. possuem uma extensa variedade de fatores de virulência como a produção de cápsula polissacarídica, melanização, secreção de enzimas, enzima urease, termotolerância e sobrevivência intracelular. Todos esses fatores conferem uma vantagem ao microrganismo durante a infecção (Huston, 2016).

Cápsula

Cryptococcus neoformans/gattii produzem cápsula polissacarídica quando se encontram no meio ambiente ou quando estão dentro de um hospedeiro, essa estrutura confere resistência ao fungo em situação de estresse como proteção à dissecação, predadores ambientais, amebas e células fagocíticas (Chrisman, 2011). Espécies não encapsuladas ou com mutações específicas nessa estrutura são avirulentas, assim a cápsula é considerada o principal fator de virulência desse microrganismo (Steenbergen, 2001; García Rodas, 2011).

Tendo em sua composição um complexo polissacarídico, os açúcares sintetizados no interior das células são transportados para a parede celular por meio de vesículas, formando um complexo com longos polímeros carregados negativamente. Ela possui em sua composição glicoronoxilomanana (GXM), galactoxilomanana (GalXM) e manoproteínas (MP) (O'Meara 2012). A cápsula inibe a ativação do sistema complemento evitando a fagocitose por macrófagos, células dendríticas e neutrófilos. Além disso, confere proteção ao patógeno contra espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. A GXM reduz a produção de superóxido em neutrófilos humanos primários favorecendo a sobrevivência de *Cryptococcus* nessas células de defesa (Voelz, 2010).

Outra característica relevante é a variação no tamanho/espessura da cápsula frente à resposta imune do hospedeiro. Logo no primeiro contato com o sistema imune, há um aumento considerável da cápsula comprometendo a fagocitose por macrófagos. Em contrapartida, para que a doença alcance e se estabeleça no Sistema Nervoso Central (SNC) é importante que as células fúngicas reduzam o seu tamanho, formando micro células, com cápsulas menores, capazes de se

internalizem em células fagocíticas, ou atravessarem de forma individualizada a barreira hematoencefálica causando meningoencefalite (Feldmesser, 2001; Zaragoza, 2011; O'Meara, 2012).

Alterações morfológicas

Cryptococcus spp. pode alterar sua morfologia em resposta ao sistema imune do hospedeiro. Após a inalação de esporos ou células fúngicas dessecadas do meio ambiente, a levedura alcança os pulmões e nessa região ocorre ativação da primeira linha de defesa do sistema imune do hospedeiro, como resposta imune imediata observa-se o recrutamento de macrófagos alveolares residentes na eminência de conter a infecção. Por se tratar de um ambiente inóspito para o fungo, *Cryptococcus* spp. é capaz de produzir células poliplóides denominadas titânicas ou "*titan cells*". Essas células são caracterizadas por se apresentarem de 5 a 10 vezes maiores do que as células normais e possuem parede celular mais espessa com alto conteúdo de quitina (Figura 2). Essas características conferem ao patógeno uma vantagem quanto à fagocitose pelas células de defesa, já que devido ao tamanho exagerado a fagocitose se torna inviável. Além disso, células titânicas conferem resistência quanto a espécies reativas de oxigênio, nitrogênio e a antifúngicos (Crabtree, 2012; Dambuza, 2018).

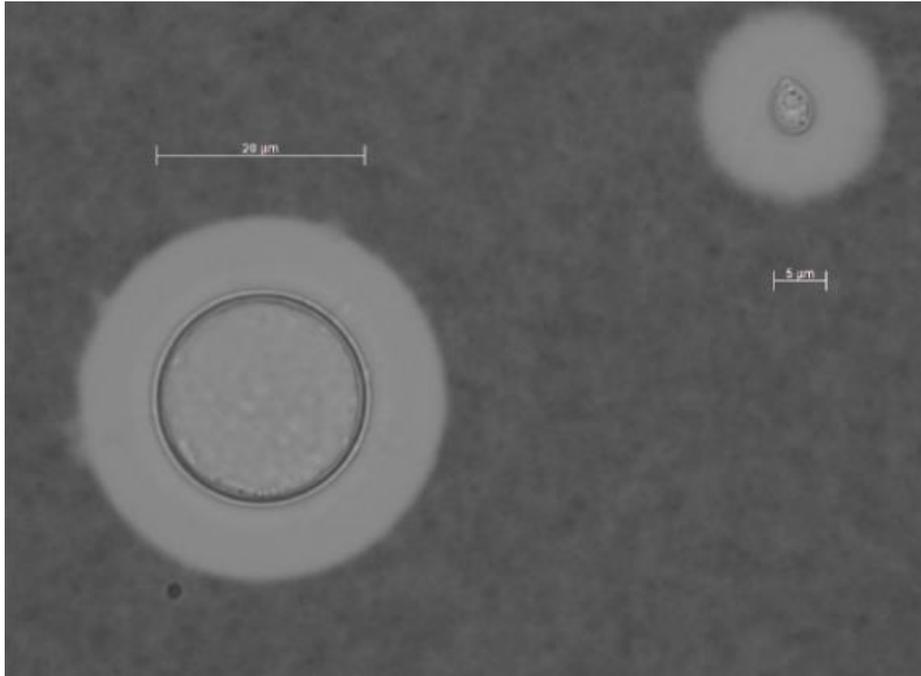


Figura 2. Célula titânica de *Cryptococcus* spp. Indução a formação de célula titânica *in vitro* formada em sete (7) dias (Dambuza, 2018).

Melanização

A melanina representa um grupo de pigmentos escuros que está presente em diversas espécies de microorganismos. *Cryptococcus* spp. é capaz de produzir esse pigmento o que confere resistência ao patógeno quanto ao uso de antimicrobianos, incidência de radiação UV, solar e gama, presença de metais pesados, espécies reativas de oxigênio e nitrogênio que são liberadas por neutrófilos e macrófagos durante a infecção (Casadevall, 2000; Nosanchuk, 2006). Cepas mutantes com deficiência na produção de melanina têm sua virulência atenuada em alguns modelos animais (Kwon-Chung, 1982). O gene LAC1 e LAC2 codificam a enzima lacase que sintetiza a melanina utilizando um substrato com privação de glicose e presença de catecolaminas, neurotransmissores, que inclui moléculas de L-DOPA, norepinefrina e epinefrina (Pukkila-Worley et al. 2005).

Crescimento a 37°C

O crescimento a temperatura fisiológica do hospedeiro confere vantagem ao patógeno durante a infecção. Assim como todos os eucariotos, *Cryptococcus* spp. possui a enzima fosfatase ativada por Ca^{2++} , mediante a estímulo do ambiente, chamada calcineurina. Essa enzima é um fator diferencial para o crescimento fúngico a 37°C. Mutações em genes que codificam a fosfatase apresentam deficiência quanto ao crescimento à temperatura de 37°C (Chen, 2013).

Secreção de enzimas

A secreção de enzimas também é uma característica desse patógeno que confere vantagem durante a infecção. Uma das enzimas secretadas é a urease que possui papel muito importante na patogenicidade do fungo, ela é responsável por hidrolisar a uréia produzindo amônia e CO_2 . Assim a enzima danifica o endotélio do hospedeiro facilitando a disseminação da doença para o SNC o que não é observado em leveduras mutantes para os genes que codificam a urease (Feder, 2015).

Outra enzima secretada é a fosfolipase que degrada fosfolipídeos do hospedeiro. A isoforma fosfolipase B (PIB1), secretada durante a infecção, aumenta a sobrevivência do patógeno no interior de fagolisossomo. Além disso, ela pode digerir membranas e promover lise celular. Elas ainda são capazes de destruir substância surfactante nos pulmões, rica em moléculas lipoproteicas, contribuindo para a adesão da levedura nos alvéolos pulmonares (Maruvada, 2012).

Outras enzimas secretadas também estão envolvidas na proteção contra o estresse oxidativo, conferindo ao microorganismo maior sobrevivência dentro do fagolisossomo são elas: superóxido dismutase, uma oxidase alternativa, flavinohemoglobina denitrosilase, glutathione peroxidase e tiol peroxidase (Voelz, 2010).

Sobrevivência intracelular

Componentes da parede celular e da cápsula podem desencadear resposta imune do hospedeiro recrutando de células fagocíticas. *Cryptococcus gattii* e *neoformans* podem persistir dentro de macrófagos ou até mesmo utilizá-los como meio de transporte para alcançar o Sistema Nervoso Central (SNC). Conhecido como cavalo de Troia, esse mecanismo transporta o fungo por todo o corpo e contribui para a disseminação e a ruptura das barreiras epiteliais e endoteliais do SNC do hospedeiro. No meio ambiente, o predador natural de *Cryptococcus* spp é uma ameba, o que favorece estudos com esses modelos e auxiliam a descrever a interação entre *Cryptococcus*-macrófagos (Coelho, 2014).

Em outra ocasião, as células fúngicas ao se interagem com fagócitos, podem estabelecer uma residência intracelular latente, na qual a tolerância entre os dois organismos podem revelar tanto uma diminuição do dano fúngico direto ao hospedeiro e redução à resposta imune mediante à exposição do patógeno (Steenbergen, 2001).

4.4 Interação *Cryptococcus*-hospedeiro

Cryptococcus neoformans é um fungo oportunista que acomete pacientes imunossuprimidos, como portadores do Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV-do inglês *Human Immunodeficiency Virus*), com leucemia, pacientes em tratamento quimioterápico, transplantados entre outros. Já *Cryptococcus gattii* além de afetar o grupo de risco citado acima pode também acometer pacientes hígidos (Pappas, 2013).

A criptococose pode ser assintomática, crônica ou aguda e pode ser adquirida por meio de inalação de esporos ou leveduras dessecadas que podem se multiplicar dentro do pulmão do hospedeiro e chegar ao SNC (Figura 3) (Kwon-Chung, 2014).

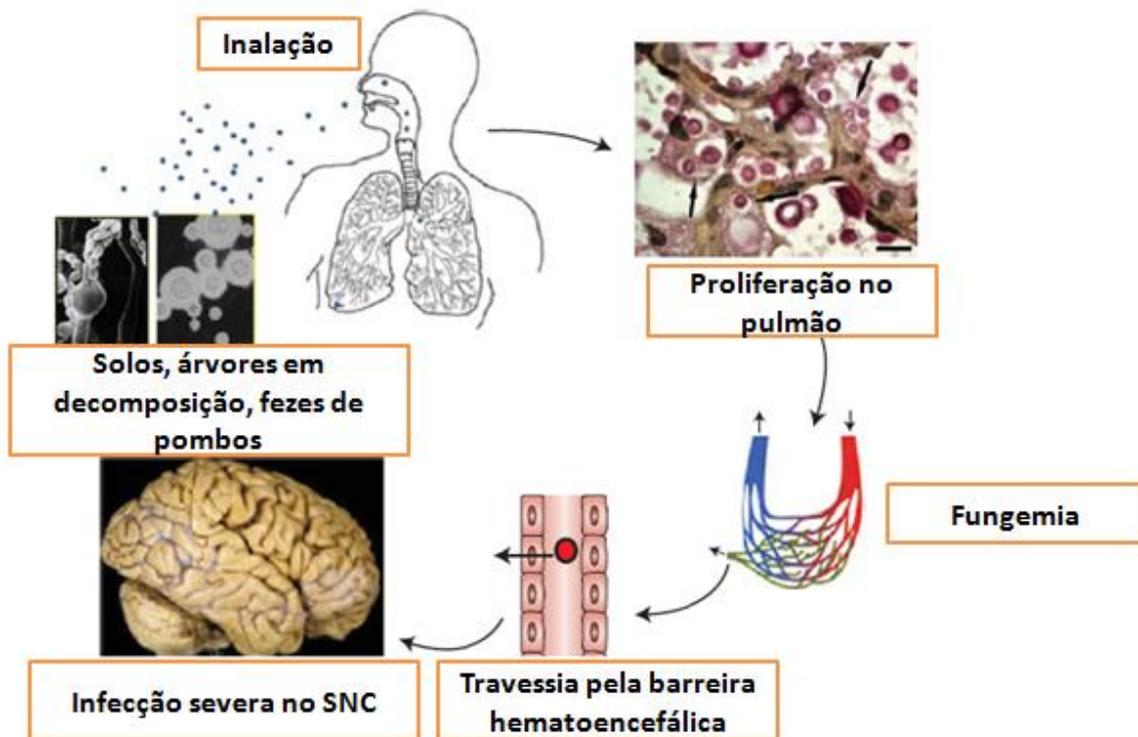


Figura 3. (Adaptada) Rota de meningoencefalite criptocócica. As células criptocócicas transportadas pelo ar são inaladas pelo hospedeiro e proliferam no pulmão antes de disseminarem hematogênicamente para o cérebro (Kwon-Chung, 2014).

O tamanho do inóculo, gênero, idade, fator nutricional do hospedeiro e virulência do patógeno são fatores essenciais para a disseminação e sucesso da doença. Logo após a inalação, a levedura encontra barreiras físicas como pele, mucosa nasal, soro e saliva dos seres humanos (Ballou, 2017). Ao chegar ao pulmão, o crescimento de *Cryptococcus* spp é dependente da disponibilidade de nutrientes como carbono, nitrogênio e micronutrientes como ferro, cobre e zinco. A chamada imunidade nutricional constitutiva esgota do meio extracelular os nutrientes essenciais para multiplicação de patógenos criando um ambiente limitador de micronutrientes para a levedura (Potrykus, 2014).

Após ultrapassar tais barreiras, a primeira linha de defesa do hospedeiro é o sistema complemento e células efetoras fagocíticas. Em contrapartida, a formação de células titânicas poliplóides, formação e aumento do tamanho da cápsula e produção de melanina são estratégias fundamentais para a sobrevivência do patógeno (Voelz, 2010).

No pulmão, os macrófagos possuem uma plasticidade fenotípica dinâmica podendo responder a estímulos do microambiente onde se encontram. O fenótipo M1 é considerado clássico e é ativado logo no início da infecção quando em resposta ao patógeno, células imunológicas, natural killer (NK), células CD8 + e células T-helper 1 (Th1) secretam citocinas inflamatórias, incluindo IFN- γ , induzindo a proliferação de macrófago para o fenótipo M1. Essa linha de defesa gera espécies tóxicas reativas de oxigênio de nitrogênio sendo efetiva na morte do patógeno. Já o fenótipo M2 é mediado por citocinas incluindo interleucinas 4 e 13 (IL-4 e IL-13), porém esse fenótipo é importante para supressão e regulação de respostas inflamatórias desempenhando papel importante para cicatrização de feridas e não como atividade antifúngica. Estudos revelam que componente da parede celular do fungo, a quitina, estimula indiretamente a produção de interleucina 5 e 13 (IL-5 e IL-13) podendo desencadear a produção de IL-4 e conseqüentemente a ativação de macrófagos M2, o que pode favorecer a proliferação e disseminação do patógeno (Leopold, 2016).

Cryptococcus é um patógeno intracelular facultativo e pode ser fagocitado, se replicar dentro dos macrófagos, já que, enzimas promovem a sobrevivência da levedura dentro das células de defesa. Outro mecanismo é a exocitose não lítica mediada por fatores de virulência fúngica. *Cryptococcus* ainda tem a capacidade de transmigrar para o SNC através da barreira hematoencefálica utilizando a própria célula de defesa para o seu transporte, evento chamado de Cavalo de Troia, ou transpor a barreira reduzindo o tamanho celular (Figura 4) (Zhang et al, 2015).

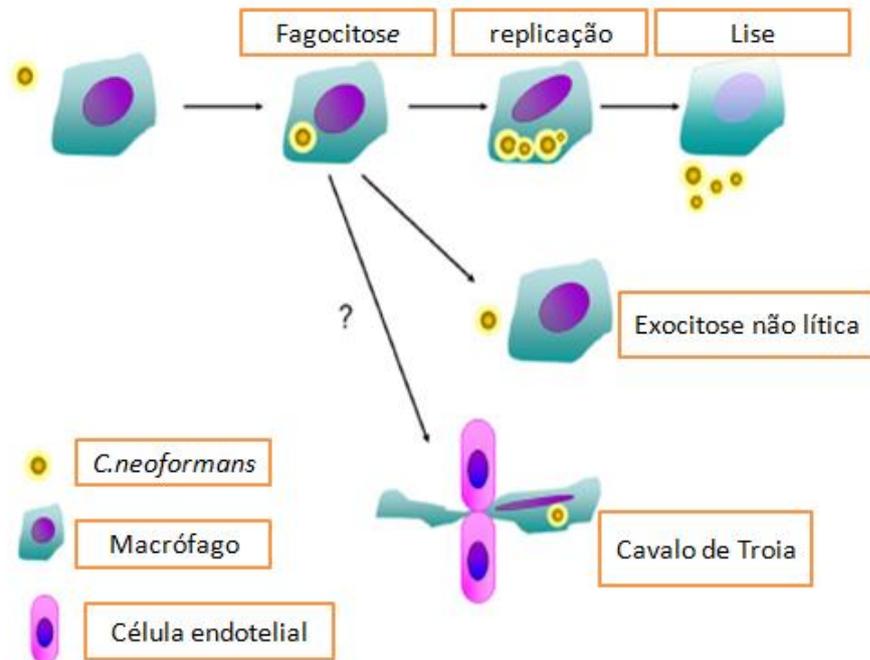


Figura 4. (Adaptada) Papel dos monócitos na patogênese da Cn. Após a infecção, os monócitos internalizam e matam o Cn. No entanto, o Cn também pode proliferar na monócitos e escapar dos monócitos através da lise da célula hospedeira ou exocitose não lítica. Especula-se que o monócito também pode funcionar como cavalo de Troia em a disseminação do cérebro de Cn. (Zhang et al, 2015).

Estudos em camundongos sugerem que *Cryptococcus gattii* não possui como alvo principal o Sistema Nervoso Central (SNC) assim, ele não migra com tanta facilidade como *C. neoformans*. Já *Cryptococcus neoformans* é capaz de proliferar dentro de macrófagos e trafegar até o SNC causando meningoencefalite em hospedeiros imunocomprometidos. Além disso, a formação de microcélulas favorece a passagem do microorganismo através das junções do endotélio cerebral. Outra célula fagocítica recrutada durante a infecção são os neutrófilos quemigram para o cérebro fagocitam as células criptocócicas antes que eles sejam capazes de chegar ao parênquima cerebral, assim eles são capazes de fagocitar e eliminar o agente infeccioso. Mas, células melanizadas são capazes de interferir na atividade dos neutrófilos, sendo um fator de virulência crucial na infecção (Leopold, 2016).

4.5 Manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento

A infecção pulmonar primária pode ser sintomática e assintomática, assim que o patógeno alcança os pulmões, ele encontra os macrófagos alveolares que desempenham papel importante na resposta imune do hospedeiro. Cascatas de sinalização são ativadas e o recrutamento de diversas células de defesa é eminente. Em partes dos casos, essa infecção é contida sem grandes danos ao hospedeiro, em outras situações a doença pode configurar uma infecção latente dentro de fagolisossomos ou em granulomas pulmonares e apresentar sintomas agudos de pneumonia. Quando a resposta imune do hospedeiro não age corretamente para sanar o problema, o patógeno pode se disseminar para o SNC causando meningoencefalite e sintomas clássicos como cefaleia, neuropatias cranianas, perda da memória e febre podendo se desenvolver ao longo de semanas. *Cryptococcus gattii* não tem prevalência em atravessar a barreira hematoencefálica, levando a uma infecção pulmonar granulomatosa sendo observado principalmente em indivíduos imunocompetentes. Já o neurotropismo de *Cryptococcus neoformans* sugere um oportunismo em hospedeiro com o sistema imune comprometido. A destruição de células CD4 pelo vírus HIV, efeito imunossupressor de corticóides, pode contribuir para a sobrevivência e proliferação de *Cryptococcus* spp. Outros locais menos frequentes podem ser infectados como olhos, próstata, pele, articulações e ossos (Maziarz, 2016).

Um dos métodos mais eficazes para o diagnóstico da doença é o exame micológico direto corado por tinta da Índia, tinta Nanquim. Observa-se células encapsuladas, globulares variando de tamanho de 5 a 20 μm de diâmetro, comumente chamada de “céu estrelado” (Figura 5). Histopatologia de tecidos infectados e métodos sorológicos também são utilizados para identificação do microorganismo (Maziarz, 2016).

Como tratamento para meningoencefalite criptocócica grave indica-se o uso de Anfotericina B (ANF) em alguns casos administrada em conjunto com 5-flucitosina (5-FC) durante o período máximo de 6 meses, após esse prazo, o uso de fluconazol prolonga o tratamento com o intuito de utilizar um medicamento com menor nível de nefrotoxicidade e diminuir, consideravelmente, a carga do microorganismo no hospedeiro. Para o tratamento de infecção pulmonar o

fluconazol, posaconazol, voriconazol deverá ser administrado por um período mínimo de 6 meses podendo se estender até 12 meses (Calvo, 2010; Franco-Paredes et al. 2015). Em alguns países da América Latina, devido à indisponibilidade de 5-FC, por falta de recursos financeiros para o uso de ANF, torna-se necessário o tratamento alternativo com administração de ANF e fluconazol por duas semanas seguido do uso de fluconazol por mais oito semanas (Firacative, 2018).

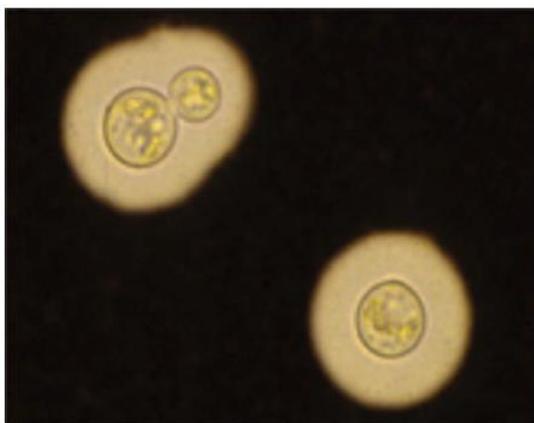


Figura 5. Identificação de *Cryptococcus* spp. Identificação microscópica por Tinta nanquim. Céu estrelado. (Perfect 2016).

4.6 Coinfecções

Doenças polimicrobianas podem ser causadas por dois ou mais microorganismos podendo se apresentar de forma sinérgica/concomitante ou seqüencial, podendo envolver infecções agudas ou crônicas. Essa interação pode ocorrer entre microorganismos de diferentes reinos, gêneros, espécies ou variantes fenotípicas dentro da mesma própria espécie. Como exemplo clássico de infecção aguda concomitante é o aumento da susceptibilidade de infecções causadas por bactérias respiratórias durante uma gripe causada por Influenza. A gripe causada por Influenza é capaz de matar 20.000 pessoas por ano, principalmente, quando associada à pneumonia bacteriana. Além disso, pessoas com redução no número de células T CD4+, células natural killer (NK), células dendríticas e macrófagos, têm a resposta imune inata reduzida, o que proporciona um ambiente favorável a doenças oportunistas. Logo, todo e qualquer paciente imunossuprimido como transplantados ou que façam uso de imunossuppressores, portadores do Vírus da Imunodeficiência

Adquirida (HIV), portadores de doenças auto imunes entre outros, podem desenvolver doenças polimicrobianas, com maior frequência (Bakaletz 2004; Pasman, 2012; Pappas, 2013).

As coinfeções, frequentemente, são causadas por diversos agentes oportunistas e que incluem não apenas os fungos como *Cryptococcus neoformans* e *gattii*, *Candida* spp, mas também bactérias como *Mycobacterium tuberculosis*, vírus como *Herpes zóster*, e protozoários como *Plasmodium* spp. e nemátodos (Bakaletz, 2004). Ainda pouco elucidado os mecanismos de coinfeção, acredita-se que em uma infecção secundária, considerando um organismo já debilitado e com o sistema imune já ativado, poderia favorecer a expressão de genes de resistência de um segundo patógeno. Esse ambiente torna-se competitivo entre os microorganismos e sabe-se que interações de *Cryptococcus neoformans/ gattii* com seu hospedeiro ou predadores naturais, levam a diversidade e a seleção de fatores de virulência relacionados a sobrevivência desse patógeno em meios competitivos, sendo assim é provável que em estado de coinfeção tenha-se um agravamento da doença e danos maiores ao paciente (Pasman, 2012; Steenbergen, 2001).

Em situações de doenças polimicrobianas, os microorganismos podem exibir relação de cooperação ou de competitividade, como já descrito por *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans*. Esses dois microorganismos são comensais e comuns na microbiota natural de grande parte da população mundial. Uma pré-infecção causada por *Candida albicans* pode favorecer a penetração de *S. aureus* em tecidos de órgãos internos de pacientes. Já *S. aureus* ao secretar proteases potencializa a formação de adesinas produzidas por *C. albicans* na mucosa do hospedeiro, favorecendo a formação de biofilmes. Já em experimentos *in vitro* *C. albicans* pode inibir a formação de biofilme de *Staphylococcus aureus* por meio da secreção de farnesol que desestabiliza a integridade da membrana celular de *Staphylococcus aureus*. Em mais um exemplo, durante a infecção causada por Influenza A, *S. aureus* favorece a disseminação de partículas virais durante a coinfeção com vírus e, ao mesmo tempo, *S. aureus* adere com maior facilidade na mucosa da nasofaringe do hospedeiro quando na presença de Influenza A (Nair, 2014).

5. RELATOS DE CASOS

5.1 Coinfecções virais em Criptococose

Cryptococcus gattii e *neoformans* têm ganhado importância desde a década de 1980 com a descoberta e disseminação do vírus HIV. Pacientes graves portadores dessa síndrome são, frequentemente, diagnosticados com criptococose, sendo a neurocriptococose a mais relatada entre os casos (Bakaletz, 2004). O HIV é um retrovírus capaz de infectar linfócitos T CD4⁺ e macrófagos durante a fase aguda da infecção. A transmissão ocorre por relações sexuais, transfusão sanguínea, compartilhamento de seringas e transmissão vertical (Waymack, 2019).

Segundo a Unids, em 2017, 36,9 milhões de pessoas em todo o mundo eram portadores do vírus HIV, 21,7 milhões tiveram acesso à terapia antiretroviral, 940.000 pessoas morreram por causas relacionadas à doença e 1,8 milhão de novas infecções foram registradas no ano de 2017 (Unids, 2017). Com o uso constante de antiretrovirais (ART) a incidência de meningoencefalite criptocócica nesses pacientes, tem diminuído, mas ainda sim continua sendo uma das principais causas de morte em países de baixa e média renda (Andama, 2013). Além disso, a síndrome inflamatória da resposta imune (IRIS) abre portas para coinfeções com fungos oportunistas. A síndrome está associada à reconstituição imunológica causada pelo uso de ART, na qual, é traçado uma resposta inflamatória intensa e exacerbada do sistema imune do hospedeiro (Manabe, 2007).

Em 2009, um grande estudo revelou a estimativa de neurocriptococose em pacientes portadores de HIV. Em 2007 a estimativa global de pacientes soropositivos para HIV era de 33.220.000 casos. Já os casos de HIV/criptococose em 2006 eram no total de 957.900, sendo a África Subsaariana a região com maior número de casos, em um total de 720.000 casos e liderando o ranking novamente para 504.000 mortes superando aquelas causadas por coqueluche, poliomielite, difteria, sarampo e tétano nesses pacientes imunocomprometidos (Park, 2009). Um trabalho mais recente fornece estimativa mais atualizada da incidência global de criptococose associada aos portadores do vírus HIV. Em dezembro de 2013, 31,8 milhões de pessoas eram portadores do vírus HIV em todo o mundo, desse total a maior concentração foi verificada na África Subsaariana com total de 21,7 milhões de portadores do HIV. Um total de 19,5 milhões de pessoas era elegível para o uso

de ART, mas apenas 11,3 milhões faziam uso dos medicamentos, do total de 8,2 milhões que eram elegíveis, mas não se medicavam com ART, 5,2 milhões estavam concentradas na África Subsaariana, representando um grupo extremamente vulnerável às doenças oportunistas. Nesse cenário, a estimativa de prevalência média global de antigenemia criptocócica para pacientes com HIV foi de 223.100 no ano de 2014 com 181.100 mortes registradas. A África Subsaariana lidera o ranking com 162.550 casos anuais. Apesar dos dados publicados de 2008 sinalizarem que o número absoluto de mortes por criptococose tenha diminuído a proporção de mortalidade relacionada ao HIV permanece semelhante, além disso, o primeiro estudo foi feito em uma era pré ART. Estima-se ainda que, criptococose é segunda causa mais comum de mortalidade relacionada ao HIV, ficando atrás apenas da tuberculose (Rajasingham, 2017).

Influenza A (IAV) é um vírus de RNA fita senso negativa pertencente ao gênero *Influenzavirus A* e família *Orthomyxoviridae*. É responsável por mais de três milhões de infecções anuais e 500.000 mortes em todo mundo, aproximadamente (Krammer & Palese, 2015). Além de ser uma doença sazonal, é uma infecção respiratória aguda que compartilha o mesmo sítio de infecção com *Cryptococcus spp* e pode predispor pneumonia bacteriana secundária, aspergilose e criptococose como casos relatados na literatura. A interação de *Cryptococcus gattii* e Influenza A vírus (IAV) pode acarretar sérios danos ao hospedeiro levando-o à morte. Como resultado dessa interação, em modelos murinos observa-se lesões pulmonares causadas pelo subtipo viral H1N1 favorecendo o desenvolvimento e disseminação de *Cryptococcus gattii* em sua forma mais severa (Oliveira, 2017). Ainda que pouco relatado casos de coinfeção com *Cryptococcus*, estudos que identifiquem doenças polimicrobianas envolvendo os dois patógenos são importantes, uma vez que, no Brasil, segundo o Ministério da Saúde, entre o período de 31/12/2017 a 12/05/2018, foram notificados 9.067 casos de SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave) em pacientes hospitalizados. Desse total, 20,5% (1.326 casos) foram causados por influenza. E dos casos tratados como influenza, 60% (795 casos), identificaram o subtipo viral H1N1 (Ministério da Saúde, 2018).

Como primeiro relato na literatura de coinfeção por Influenza A vírus e *Cryptococcus neoformans*, um homem de 52 anos imunocompetente apresentou sintomas como febre e falta de ar. Rapidamente, exames confirmam diagnóstico

para gripe H1N1. Após uso prolongado de corticóides e melhora significativa do quadro clínico, o paciente voltou a ter febre e hemocultura revelou presença de leveduras, a análise de LCR (líquido cefalorraquidiano) confirmou presença de *C. neoformans* (Hosseinnezhad, 2012).

Já em outro relato um homem de 34 anos de idade apresentou uma coinfeção incomum com três microorganismos: HIV, *Cryptococcus* spp e Influenza A. O paciente com febre, tosse e falta de ar foi submetido a exames que confirmaram gripe H1N1. Além disso, foram isoladas culturas fúngicas de LCR, com diagnóstico para *Cryptococcus neoformans*, configurando uma infecção sequencial. Outra informação relevante é que o paciente já havia sido submetido a tratamento para tuberculose, o que provavelmente, proporcionou um ambiente favorável às infecções respiratórias como a gripe e criptococose (Gupta, 2015).

O primeiro relato de coinfeção entre *Cryptococcus* spp e *Molluscum contagiosum virus* (MOCV) ocorreu em 1994 coexistindo na mesma lesão cutânea. O estudo sugere que as lesões causadas pelo MOCV criaram um ambiente favorável à disseminação criptocócica (Sulica, 1994).

Molluscum contagiosum vírus é um vírus pertencente à família *Poxviridae*, que apresenta uma molécula de DNA em seu material genético, produz lesões na pele, geralmente, erupções cutâneas maculopapulares e vesiculares contendo células aumentadas conhecidas como corpos de molusco. Geralmente, são encontradas de 11 a 20 lesões durante o curso da infecção, mas imunocomprometidos podem apresentar múltiplas lesões, além disso, infecções cutâneas persistentes podem indicar imunodeficiência adjacente. Pode ser transmitido pelo contato direto, pelo fato de as lesões serem autoinoculantes, e raramente em relações sexuais. Usualmente, elas estão localizadas na pele, mas podem também atingir outros locais como genital, perineal, pubiana, região oral, corneal e da conjuntiva. Durante a década de 1990 estimava-se que 280.000 pessoas tenham se infectado com o vírus nos EUA, sendo que 30% desse total de registro de casos eram de imunodeficientes, mais precisamente portadores do vírus HIV (Chen 2013; Nguyen, 2014). Já em 2014, estudo sistemático sobre a prevalência de doenças de pele entre os anos de 1990 a 2010, constatou-se uma estimativa de global de 122.625.000 casos da doença (Hay, 2014).

Em 1998 e 2008, dois casos de coinfeção foram descritos na literatura. O primeiro, em 1998, um homem de 31 anos de idade, soropositivo para vírus HIV, com lesões cutâneas na face, febre e perda de peso. O paciente foi submetido à biópsia das lesões da face que confirmou a presença de MOCV. Após um mês, o paciente desenvolveu neurocriptococose, comprovada por exames do LCR, e candidíase oral. Iniciou-se o tratamento para criptococose, porém após três meses, uma nova lesão na face confirmou a presença de MOCV e *Cryptococcus* spp coexistindo na mesma região (Langewar, 1998). Já em 2008, o paciente de 28 anos, foi internado no hospital com alterações sensoriais, foi diagnosticado com HIV, não fazia uso de ART, além disso, era portador do vírus da hepatite B e apresentava lesões cutâneas na face. Análise de LCR e biópsia das lesões confirmaram a presença de *Cryptococcus* spp. O paciente veio a óbito e corte histopatológico confirmou a presença de MOCV (Annam, 2008).

Já pertencentes à família *Herpesviridae*, têm-se o relato de coinfeções com *Human herpes virus 5* (HHV-5, citomegalovirus) e *Human herpes virus* (HHV 1 e HHV 2). São vírus de DNA dupla fita e ambos os membros dessa família, assim como HHV-5 e HHV-1 e HHV-2 causam lesões epiteliais, vesiculares em seus hospedeiros naturais. As infecções por esses vírus, geralmente, resultam em um aumento acentuado no volume celular (citomegalia) e no desenvolvimento de inclusões nucleares e citoplasmáticas. HHV-1 e HHV-2, apresentam ciclo reprodutivo rápido, lítico e estabelece latência nos neurônios ao longo da vida. HHV-1 é conhecido por causar lesões orofaciais e encefalite em crianças e adultos, já o HHV-2 causa herpes genital, meningite e infecções neonatais (Whitley, 2001; Widener, 2014; Pembrey, 2013). Segundo dados da WHO (World Healthy Organization) estima-se que 3,7 bilhões de pessoas com menos de 50 anos (67%) têm infecção por HHV-1 globalmente e que 417 milhões de pessoas com idades entre 15-49 (11%) em todo o mundo têm infecção por HHV-2 (WHO, 2017). Assim a latência do vírus, alta prevalência da doença e o local de infecção, chamam atenção para um possível coinfeção com *Cryptococcus* spp como relatado em um paciente imunocompetente que apresentou febre, calafrios, cefaleia e alteração na fala. Análises de LCR confirmaram coinfeção dos dois microorganismos citados acima (Payal, 2016).

Em 2013 relatou-se um caso de imunossupressão causada pela Síndrome de Cushing e coinfeção por *Cryptococcus* e citomegalovírus logo após o tratamento da síndrome. O estado de imunocomprometimento devido ao uso de corticóides em tratamento com essa síndrome favorece o aparecimento de infecções oportunistas como a criptococose (Goto, 2013).

Já em 2010 relatou-se o caso de um homem de 48 anos, HIV positivo, com candidíase oral, lesões na mucosa gástrica, na qual foi identificada célula de *Cryptococcus* spp. Já biópsia do esôfago apontou infecção causada por herpes simplex vírus (Sundar, 2011).

5.2 Co-infecções bacterianas em Criptococose

Cryptococcus* e *Streptococcus

No ano de 1998, relato de uma paciente africana, de 32 anos, positiva para o vírus HIV, com candidíase oral estava sendo tratada há cinco meses com terapia para tuberculose. O diagnóstico de tuberculose foi baseado em ultrassonografia do pulmão que demonstrou lesões arredondadas múltiplas e granulosas. Confusão mental foi observada na paciente e a partir desse sintoma, punção lombar revelou infecção por *Streptococcus pneumoniae* e *Cryptococcus neoformans*. Sugestivamente, a paciente tinha criptococose disseminada que foi diagnosticada erroneamente como tuberculose e no início da meningite foi identificada bactéria *Streptococcus pneumoniae* e *Cryptococcus neoformans*. Após a identificação dos dois patógenos a paciente veio a óbito, limitando maiores estudos a respeito dessa interação (John, 1998).

Streptococcus pneumoniae é uma bactéria Gram-positiva, pertencente ao gênero *Streptococcus* que pode colonizar a nasofaringe do hospedeiro humano sem causar-lhe infecções invasivas. Mas, em algumas ocasiões pode causar pneumonia, meningite e bacteremia. Em um estudo publicado em 2017, *S. pneumoniae* foi responsável por 1.189.937 mortes e 197.000.000 de adoecimentos em todo o mundo. Assim, coinfeções entre *S. pneumoniae* e *Cryptococcus* spp são relatadas na literatura já que ambas pode infectar órgãos semelhantes durante o desenvolvimento das doenças (Bogaert, 2004; Troeger, 2017).

Em 2006, autores relataram um caso de co-infecção envolvendo *Streptococcus pneumoniae*, *Cryptococcus neoformans* e HIV, na França. Paciente do sexo masculino de 34 anos com descendência africana foi submetido a exames clínicos que possibilitaram a identificação de cocos Gram-positivo dispostos em cadeias coletados do líquido cefalorraquidiano. *Streptococcus pneumoniae*, inicialmente foi a causa da meningite bacteriana observada. No segundo dia de internação, o paciente foi diagnosticado como portador do vírus HIV. E no terceiro dia, lavado bronco alveolar confirmou a presença de *Cryptococcus neoformans* (Nadaud, 2007).

Já em 2015 foi publicado o relato de um paciente do sexo masculino, afegão, residente no Quetta, Paquistão, que após sofrer um acidente de carro retornou ao hospital com sintomas de dor de cabeça, enrijecimento da nuca, febre, e secreção pelas narinas. Após punção lombar identificou-se *Cryptococcus neoformans* por meio de Tinta Nanquim, e teste de urease positiva. Coloração de Gram, morfologia sugeriram a presença de *Streptococcus pneumoniae*. Nesse paciente o estado imunológico não foi avaliado, não podendo ser afirmado positividade para HIV como nos outros casos citados acima. Porém, há indícios de imunodeficiência já que na coloração de Gram não se identificou células inflamatórias, o que sugere insuficiência na resposta imune humoral do hospedeiro (Saleem, 2015).

Cryptococcus e Mycobacterium

Observa-se também grandes relatos de coinfeções de *Cryptococcus neoformans* e bactérias do gênero *Mycobacterium* pertencentes ao Filo Actinobactéria. Tanto tuberculose quanto a criptococose, são infecções que podem variar de simples infecção pulmonar até infecção sistêmica. Bactérias do gênero *Mycobacterium* são bacilos, aeróbias obrigatórias que não são coradas pela coloração de Gram, mas pelos métodos de Ziehl-Neelsen e de Kinyoun, usualmente (Wildner, 2011). A tuberculose é uma doença altamente transmissível e é responsável por 70 mil novos casos anuais no Brasil e 4,5 mil mortes (Ministério da Saúde, 2017). Já em níveis mundiais é responsável por mais de 2 milhões de mortes anuais (Khan, 2019).

Em 1997, autores relatam 6 casos de coinfeção entre microorganismos do complexo *Mycobacterium avium* *Cryptococcus neoformans*. Esse estudo foi realizado em um hospital de Berlim, na Alemanha, no período de 1985 a 1994, com amostragem de 1540 pacientes soropositivos para o vírus HIV. Exames confirmaram que 202 pacientes tinham *Mycobacterium avium* e seis deles apresentavam coinfeção com *C. neoformans*. É sugestivo que a imunodeficiência que acomete pacientes soropositivos para o vírus HIV predispõe doenças como a criptococose. *M. avium* e *C. neoformans* compartilham nicho ecológico sendo encontrados em excretas de aves no solo, justificando assim a coinfeção observadas nesse estudo (Arastéh, 1997).

Em meados de 2016/2017 uma mulher de 61 anos transplantada foi diagnosticada com *Mycobacterium colombiense*, em Ottawa, Canadá. Espectrometria de massa (MALDI-TOF) e sequenciamento genético confirmaram o diagnóstico para *M. colombiense* a partir de biópsia do nódulo linfático. Tomografia computadorizada do tórax revelou lesão pulmonar cavitária, e lesões abdominais. Após do tratamento com o uso de antibióticos, a paciente apresentou melhora clínica e recebeu alta do hospital. Mas, 4 dias após a alta, paciente retornou ao hospital e foi submetida a exame de hemocultura que a diagnosticou com *Cryptococcus neoformans*. Iniciou-se o tratamento antifúngico, porém devido a complicações a paciente veio a óbito. Nesse relato, a imunossupressão, causada pelo tratamento pós transplante, favoreceu o surgimento de infecções oportunistas como *C. neoformans* e *M. colombiense* (Gosal, 2018).

Durante o período de 1993 – 2006, 4.478 pacientes foram estudados em um hospital universitário de Taiwan. Desse montante, identificou-se 425 pacientes diagnosticados com criptococose e 4.053 com tuberculose. Em 23 pacientes detectou-se coinfeção com *Cryptococcus* e *Mycobacterium tuberculosis*. Dos 23 pacientes, 11 eram positivos para o vírus HIV e todos estavam fazendo uso do ART. Observou-se também que, em 12 pacientes houve coinfeção concomitante e em 6 pacientes, a tuberculose foi sequencial a criptococose. Em 83% dos casos (19 pacientes) o pulmão foi o principal órgão afetado seguido das meninges. A identificação de *M. tuberculosis* e *C. neoformans* levaram a tratamentos antibacterianos a antifúngicos, respectivamente, três pacientes não resistiram ao tratamento. O estudo realizado demonstra que a tuberculose é um fator que

predispõe a infecção por criptococose e ao mesmo tempo a criptococose também predispõe a reativação ou infecção por tuberculose, já que a imunidade do hospedeiro alterada após infecção granulomatosa, pode ser o principal motivo de se observar essa coinfeção em pacientes imunocompetentes (Huang, 2010).

Novamente, relatos na literatura confirmam a coinfeção entre esses dois microorganismos. Em 2000, uma mulher de 32 anos, positiva para o vírus HIV, apresentando febre alta e perda de peso foi diagnosticada para *M. tuberculosis* a partir de exames de hemocultura, em um hospital universitário da Tailândia. Meses antes de apresentar a sintomatologia a paciente havia suspendido o uso de ART. Iniciado o tratamento para tuberculose, a paciente fez uso do antifúngico fluconazol como profilaxia para criptococose. Mas, não respondendo ao tratamento, identificou-se inchaço na região do pescoço, mais precisamente na região da glândula tireoide, sintomas como fadiga, febre e mal estar, foi realizado então punção da glândula na qual se constatou a presença de *C. neoformans* e *M. tuberculosis* (Kiertiburanakul, 2003).

Um breve relato no Teerã, capital iraniana, revela coinfeção por *M. tuberculosis* e *C. neoformans* em uma mulher de 35 anos com diagnóstico confirmado a partir de amostra de líquido. A coinfeção causava meningoencefalite na paciente que foi submetida ao tratamento adequado para as duas infecções (Razin, 2011).

Mais um relato envolvendo coinfeção entre *C. neoformans* e *M. tuberculosis* foi descrito em Taiwan, em uma mulher imocompetente com 58 anos de idade. Com o sintomas de febre, tosse com expectoração foi diagnosticada com tuberculose causada por *M. tuberculosis* e tratada com antibióticos. Ao mesmo tempo, biópsia pulmonar guiada por tomografia computadorizada indicou a presença de *Cryptococcus neoformans* logo iniciou-se tratamento com antifúngico (Huang, 2014).

O estado da imunidade celular inata do hospedeiro pode favorecer co infecções não muito comuns entre *C. neoformans* e outros microorganismos como *Mycobacterium tuberculosis*. Por meio de estudo de casos, observou-se interações entre esse dois microorganismos, que tendem a colonizar o mesmo sítio dentro do hospedeiro. Os casos discutidos nesse trabalho chamam atenção, já que, possuem pacientes em comum que apresentam doenças secundárias ou adjacentes como

HIV, diabetes Mellitus, doenças renais, do sangue e cânceres. Durante o tratamento de alguns dessas doenças a administração de drogas imunossupressoras inibem a secreção de citocinas, interleucinas e interferons, moléculas essenciais para ativação da resposta celular do hospedeiro. Três casos foram analisados no Hospital Universitário de Nagasaki (Nagasaki University Hospital). No primeiro, uma mulher com 65 anos, com diabetes do tipo II, apresentou sintomas como dispnéia grave, fadiga e perda de apetite, foi diagnosticada, primeiramente, com tuberculose causada por *M. tuberculosis*. Após o tratamento para tuberculose, o microorganismo não foi mais detectado na medula óssea, urina ou sangue, porém a paciente apresentou sintomas como febre e dor de cabeça, testes com líquido cefalorraquidiano confirmaram a presença de células encapsuladas sugerindo coinfeção por *C. neoformans*. A paciente foi submetida ao tratamento antifúngico e após recuperação, apresentou infecção por outros patógenos e veio a óbito. Já no segundo caso, a coinfeção foi relatada em um homem de 56 anos com histórico de hipertensão nos últimos 10 anos, diabetes do tipo II e cirrose hepática causada por Vírus da Hepatite tipo C (HCV). A tomografia computadorizada torácica sinalizou infecção pulmonar por *C. neoformans* que foi confirmado, posteriormente, em testes sorológicos, e teste de PCR confirmou a presença de *M. tuberculosis*. O paciente foi submetido aos tratamentos antifúngico e antibacteriano, até que não se identificasse mais os microorganismos no paciente. Já no terceiro caso, novamente, PCR revela infecção por *M. tuberculosis* em uma mulher de 83 anos com artrite reumatóide. Paciente teve complicações e o tratamento antibacteriano não foi eficaz, a paciente veio a óbito e durante a autópsia, *C. neoformans* foi identificado em amostra de líquido pulmonar. Após esses relatos, pressupõe que, em casos, na qual, o estado imune esteja comprometido, existe maior probabilidade de aparecimentos desses patógenos, que podem ser oriundo de um período de latência podendo ressurgir no hospedeiro ou ainda adquirir os microorganismos através da inalação de aerossóis do meio ambiente. Tanto *C. neoformans* quando *M. tuberculosis* desestabilizam o sistema imune do hospedeiro e favorecem o crescimento dos dois patógenos, porém não há um número significativo de casos registrados na literatura, e uma das explicações pode ser pela falta de diagnóstico preciso ou ainda em alguns casos a criptococose inicial pode ser sanada pelos mecanismos de defesa do próprio hospedeiro não chegando a ser diagnosticada (Kakeya, 2014).

Em outra oportunidade, encontra-se o registro de uma criança do sexo feminino com nove anos de idade em tratamento para lúpus eritematoso sistêmico (SLE) doença essa autoimune. A paciente apresentou sintomas como mal estar, febre e fadiga sendo submetida à punção do líquido cefalorraquidiano. Após análise, identificou-se *C. neoformans* e PCR diagnosticou *M. tuberculosis*. Outros exames como ressonância magnética sugeriram uma coinfeção neuronal. O paciente foi submetido ao tratamento para tuberculose e criptococose respondendo bem à terapia. O tratamento com imunossupressores em pacientes com SLE predispõe a infecção por doenças oportunistas como os patógenos citados acima (Martinez-Longoria, 2015).

Já uma idosa de 84 anos, asiática que após apresentar sintomas como dor abdominal e perda de apetite, foi submetida à tomografia computadorizada na região torácica que revelou presença de micro nódulos. Com aspirado gástrico e exame de PCR revelou-se infecção causada por *M. tuberculosis*, a paciente foi submetida ao tratamento por seis meses e uma nova tomografia revelou com os nódulos pulmonares que haviam se desenvolvido e aumentado o tamanho, lavado bronco alveolar sugeriu pneumonia criptocócica. O paciente respondeu positivamente ao tratamento com antifúngicos (Sawai, 2018). Assim, como relatado em 1966, por Chomicki, mais um caso de coinfeção entre esses dois patógenos foi registrado em um sanatório chamado de Catawba Sanatorium, no estado da Virgínia EUA (Chomicki, 1966).

Em dezembro de 2015, um homem de 59 anos foi internado em um hospital, Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, na cidade de Guangzhou, China. O paciente apresentava distensão abdominal que após resultado da biópsia abdominal foi diagnosticado com tuberculose peritoneal e pleural causada por *Mycobacterium tuberculosis*. O paciente iniciou o tratamento para tuberculose, e em Julho de 2016 exames revelaram que as lesões abdominais diminuíram, porém tomografia do tórax apontou sombras de massa subpleural no pulmão direito. Biópsia pulmonar confirmou o diagnóstico para *Cryptococcus* spp, a terapia antifúngica foi iniciada e o paciente respondeu positivamente ao tratamento. Nesse relato, o paciente não era portador do vírus HIV, e alguns meses havia feito tratamento com corticoides, sugerindo imunossupressão e aparecimento das doenças. Acredita-se que *Cryptococcus* spp e *M. tuberculosis* estavam em estado de

latência, uma vez que, o paciente morava em fazenda, tinha contato com solo e animais podendo ter sido infectado a partir de aerossóis. Apesar de ser considerado imunocompetente, o paciente passou por um período de imunossupressão com o uso de corticoides o que pode ser favorecido o crescimento e reativação dos patógenos estudados em questão (Chen, 2018).

Já na Austrália, outro relato de caso aponta coinfeção de *Cryptococcus* e *Mycobacterium leprae* em uma indígena de 47 anos que após sofrer queimaduras na região dos membros inferiores, procurou o hospital e relatou ainda tosse com expectoração e perda de peso durante alguns meses. Criptococose pulmonar foi diagnosticada e posteriormente infecção por *M. leprae*, doença que foi endêmica do norte da Austrália entre os indígenas durante a década de 1960, assim como a criptococose (Edwards, 2014).

Pesquisadores relatam a coinfeção neuronal de *Cryptococcus liquefaciens* e *Mycobacterium tuberculosis* em paciente portador do vírus HIV, na Guatemala. A mulher tinha 31 anos de idade, e apresentou sintomas como confusão mental, dor de cabeça e perda de peso. Teste de HIV confirmou a positividade para o vírus, exame de PCR a partir de líquido indicou *M. tuberculosis*, e diagnóstico molecular revelou presença de *Cryptococcus liquefaciens*. Essa associação não é tão relatada na literatura, mas novos estudos podem sugerir forte associação entre esses dois microorganismos (Conde-Pereira, 2015).

Um estudo sistemático publicado em 2017 mostra que a coinfeção entre *M. tuberculosis* e *C. neoformans* é um problema emergente na China. No total de 56 estudos foram identificados 197 casos de coinfeção observados no país entre os anos de 1965 a 2006. Dentre os relatos, a imunodeficiência causada pelo HIV é o maior fator de risco para pacientes com tuberculose e criptococose, e seus efeitos mutuamente prejudiciais agravam o processo e dificultam o tratamento da doença. Além disso, na China, métodos de diagnóstico eficazes nem sempre estão disponíveis nos hospitais o que retarda o tratamento das doenças, quando essas ainda são diagnosticadas. Os autores acreditam que o número de casos subnotificados seja grande dificultando estudos epidemiológicos dessas coinfeções (Fang, 2017; Chen, 2016).

Cryptococcus e Listeria

Coinfecção rara com *Listeria monocytogenes* também foi relatada na literatura. *L. Monocytogenes* é uma bactéria Gram-positiva, intracelular, ubíqua que está relacionada a surtos de doenças com transmissão por alimentos. Apesar de ocorrer com menor frequência, a listeriose chama atenção pelo alto índice de mortalidade. A incidência de listeriose sistêmica é maior em populações suscetíveis, como mulheres grávidas, idosos e indivíduos com sistema imunológico comprometido. Em 2010, estimou-se que a listeriose foi responsável por 23.510 doentes e 5.463 mortes sendo que a população mundial no mesmo ano era 6.860.035.412 de pessoas (Farber, 1991; De Noordhout, 2014; Buchanan, 2017).

Em 2009, uma mulher imunocompetente de 23 anos, origem hispânica com sintomas de cefaleia e diploopia, foi submetida a punção lombar que conferiu infecção por *Cryptococcus gattii*, teste para HIV foi confirmado como negativo. Ressonância magnética revelaram lesões redondas no interior do cérebro e cerebelo, a paciente foi submetida ao tratamento antifúngico e após 14 dias recebeu alta fazendo uso contínuo de fluconazol. O sintoma de cefaleia persistiu e foi observado estado febril no paciente. Novamente o tratamento antifúngico foi administrado e após 30 dias a paciente deixou o hospital. Mais uma vez, após 15 dias houve recidiva dos sintomas e outra punção do líquido foi realizada e confirmada a presença de *Listeria monocytogenes*. A terapia antibacteriana foi iniciada, mas a paciente não resistiu e faleceu. Esse relato ocorreu em San Diego, no estado da Califórnia, EUA. Pesquisadores sugerem que *Listeria* pode prejudicar a defesa do hospedeiro do paciente deixando-o mais suscetível a infecções por *C. gattii*. Estudos futuros deverão confirmar essa hipótese e são necessários, já que esse caso demonstra a dificuldade de gerenciar uma coinfecção com esses dois microorganismos patogênicos (Deiss, 2016).

Cryptococcus e Treponema

A bactéria *Treponema pallidum* pertence ao gênero *Treponema* família *Spirochaetaceae* é um parasita obrigatório e é responsável pela sífilis, doença sexualmente transmissível. A sífilis pode se apresentar, inicialmente, com lesões

cutâneas primárias e quando seu diagnóstico se faz tardiamente, pode levar a uma infecção sistêmica acarretando problemas neurológicos e cardiovasculares além do aparecimento de granulomas em diversos órgãos. Outra manifestação grave da doença é a infecção em mulheres grávidas, podendo levar ao aborto, parto prematuro e infecção do recém-nascido. A distribuição da doença é mundial e recentemente, observou-se um grande número de novos casos de sífilis no mundo (Gogarten, 2016). No Brasil, entre os anos de 2010 a 2016 foram notificados 227.663 casos de sífilis adquirida, 169.546 casos da doença em gestantes e de 1998 a junho de 2016, 142.961 casos de sífilis congênita. Já em estimativas globais em 2008 foram registrados mais de 10 milhões de casos da doença (Ministério da Saúde 2016; WHO 2012).

Na Polônia foi relato caso de um homem de 30 anos com fortes dores de cabeça, rigidez na nuca e febre. O exame de LCR confirmou a presença de *C. neoformans*, o teste para HIV teve resultado positivo e mediante a anamnese do paciente sugeriu-se análise para sífilis e foi constatada a presença de *Treponema pallidum*. Os pesquisadores sugerem que HIV levou a um quadro de imunossupressão grave, o que possibilitou a coinfeção de *C. neoformans* e *T. pallidum* no sistema nervoso central. O paciente recebeu tratamento para sífilis e criptococose durante 12 meses, juntamente com o uso de ART. Esse estudo revela a importância dessa coinfeção ser diagnosticada além de se considerar múltiplas possibilidades de infecções quando se depara com sintomas comumente inespecíficos (Piersiala, 2018).

Cryptococcus e Staphylococcus

Staphylococcus aureus é uma bactéria Gram positiva, catalase positivo, frequentemente, encontrada na pele e no trato respiratório superior em humanos. Estima-se que 30% da população mundial é colonizada pela bactéria que se estabelece de forma comensal no hospedeiro. Mas, em situações em que haja comprometimento das barreiras naturais como pele e mucosa, a bactéria pode causar quadros graves de bacteremia, endocardite infecciosa, infecções osteoarticulares, cutâneas, de tecidos moles e pleuropulmonares. A infecção ainda pode ser assintomática o tem grande importância clínica, uma vez que, pessoas

portadoras de *S. aureus* podem veicular o microorganismo em locais de risco como hospitais, berçários e unidades de terapia intensiva. Por se tratar de um microorganismo presente na microbiota natural do hospedeiro, pode-se pensar em relatos de coinfeção com *Cryptococcus* spp. Essa associação é extremamente prejudicial ao paciente, visto que, espécies de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) e a vancomicina, lideram a lista de agentes patogênicos prioritários das autoridades de saúde. Estima-se que a prevalência mundial de MRSA em pessoas vivendo com HIV seja aproximadamente 2.659.000 casos (Tong, 2015; Sabbagh, 2018).

Em 1998, um relato de ceratite causada por *Cryptococcus laurentii* em portadore de lentes de contato permeáveis foi diagnosticado após avaliação microbiológica da córnea. O material examinado foi positivo para *Staphylococcus aureus* e *Fusarium solani*. O paciente também apresentava onicomicose há 2 meses (Ritterband, 1998).

Na Malásia, um paciente psiquiátrico, chinês, de 49 anos, foi diagnosticado com meningoencefalite causada por *Cryptococcus humicolus* por meio de LCR, o tratamento antifúngico foi iniciado, mas após três semanas de tratamento, o paciente adquiriu *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina e veio a óbito (Ramli, 2012).

Cryptococcus e Acinetobacter

Ainda analisando a interação entre dois ou mais microorganismos, *Acinetobacter baumannii* é uma bactéria Gram negativa, saprófita, estritamente aeróbica que está presente na natureza, sendo encontrada na água, no solo, em animais, seres humanos e em alimentos. Em ambientes hospitalares é comumente encontrada em lesões traumáticas seguidos de quadros graves de bacteremia, além disso, torna-se importante seu estudo, pois está relacionada a casos de resistência a múltiplas drogas (Fournier, 2006). Ensaio laboratoriais indicam que a presença/interação de *Acinetobacter baumannii* induz formação de biofilmes robustos com alta taxa de expressão do polissacarídeo GXM, aumento da cápsula de *C. neoformans* sorotipos A e D. Essa interação evidencia grande influência na virulência desse fungo, o que chama atenção para coinfeções em seres humanos que já apresentam algum comprometimento do sistema imune (Abdulkareem, 2015).

A dispersão de células de biofilmes altamente ativos pode ocorrer mediante estímulos intra e extracelulares como, estado nutricional, altos teores de fontes de carbono como a glicose que induz o desprendimento de células sésseis, além disso, pH ácido favorece o desprendimento dessas células, como confirmado em *Candida albicans* (Uppuluri, 2010). Essas células dispersas, podem se disseminar quando caem na corrente sanguínea podendo chegar ao SNC do hospedeiro. De fato, estudos revelam que interações de *Cryptococcus* spp com outros microorganismos no meio ambiente demonstram que o impacto dessa simbiose reflete na evolução de mecanismos de resistência e sobrevivência desses patógenos (Addulkareem, 2015).

A bactéria *Bacillus safensis* é uma bactéria Gram positiva em forma de bastonete, móvel, ubíqua encontrada no meio ambiente. A interação e competição com *Cryptococcus* spp no meio ambiente resulta em redução de fatores de virulência observados em *C. neoformans* e *gattii*. Dentre as características antifúngicas dessa bactéria incluem o bloqueio de produção de melanina, cápsula e formação de biofilme. A produção de proteínas quinases desestabiliza a arquitetura da parede celular fúngica. Assim, a compreensão da interação entre microorganismos durante coinfeção é importante também para bioprospecção de novas drogas (Mayer, 2017).

5.3 Coinfecções fúngicas em Criptococose

Cryptococcus e Candida

Candidíase é uma infecção fúngica causada por uma levedura oportunista pertencente ao gênero *Candida*. *Candida albicans* é encontrada, geralmente, nas mulheres colonizando de forma assintomática o trato genital feminino, mas pode causar vulvovaginite. Em outros casos, o microorganismo pode alcançar a corrente sanguínea, infectar garganta, boca, intestino em situações de comprometimento imunológico do hospedeiro. Outro aspecto a ser considerado é a relevância da doença em ambientes hospitalares, ela é responsável por grande parte das infecções fúngicas causadas nessas áreas (Anvisa, 2016; Netea, 2015). Atualmente,

estimativas globais apontam uma prevalência de 700.000 casos de candidíase invasiva (Bongomin, 2017).

Na China, uma criança de cinco anos de idade do sexo masculino foi diagnosticado com coinfeção de *Cryptococcus neoformans* e *Candida* causando inflamação nos canais biliares. Tanto candidíase quanto criptococose são doenças oportunistas que acometem principalmente imunocomprometidos. Porém, nesse caso, a interação entre esses dois microorganismos foi notada em paciente imunocompetente (Luo, 2014).

Cryptococcus e Histoplasma

O relato de coinfeção entre *C. neoformans* e *Histoplasma capsulatum* foi publicado em 1950 nos EUA. Em 1944 um homem de 38 anos com dificuldade para respirar devido a um inchaço do lado direito do pescoço foi diagnosticado com Linfoma de Hodgkin. Após 2 anos de tratamento o paciente retornou ao hospital queixando-se de erupção grave, pruriginosa nas áreas expostas do rosto, pescoço, mãos, gengivas e lesões nodulares. Exame microscópico feito a partir da biópsia de lesão nasal confirmou-se diagnóstico para *Cryptococcus neoformans*. E biópsia a partir de uma lesão cervical revelou infecção por *Histoplasma capsulatum*. Nesse caso, a imunossupressão estabelecida por linfoma favoreceu a histoplasmose generalizada e criptococose cutânea (Kodger, 1951). Holmes em 1986, também relata coinfeção dos dois microorganismos em um paciente do sexo masculino, 38 anos, portador do vírus HIV (Holmes, 1986).

Também nos EUA, paciente do sexo masculino, 27 anos de idade, portador do vírus HIV, apresentou lesões de pele e desorientação mental. O paciente então, foi diagnosticado com infecção disseminada por criptococos e histoplasmose com lesões cutâneas. Esse foi o primeiro caso relatado de duas infecções fúngicas coexistentes em uma única lesão (Myers, 1996).

Já em 1997, *Histoplasma capsulatum* e *Cryptococcus neoformans* foram encontrados em amostras de secreções respiratórias em um paciente imunossuprimido cronicamente recebendo terapia imunossupressora. Os dois patógenos foram encontrados também em lesões de pele e sangue no sangue do paciente (Ramirez-Ortiz, 1997).

Na França, em 2003, uma mulher camaronesa de 23 anos, soropositiva para o vírus HIV, foi diagnosticada com histoplasmosse disseminada causada por *Histoplasma capsulatum* e coinfeção com criptococose pulmonar, *Cryptococcus neoformans* (Ferry, 2005).

Em 2006, um homem de 46 anos do Equador apresentou febre, mal-estar, perda de peso e dispneia. Ele era positivo para o vírus HIV e foi submetido a lavagem brônquica, coleta de sangue e LCR. Tanto *Histoplasma capsulatum* como *Cryptococcus neoformans* foram cultivados a partir dessas amostras. Contudo, após o início de terapia com ANF, a paciente faleceu (Swaminathan, 2006).

Paciente brasileira, soropositiva para vírus HIV, não fazia uso de ART, foi internada no hospital com sintomas febre, anorexia e tosse. Exames revelaram coinfeção por *Histoplasma capsulatum* e *Cryptococcus neoformans*. Paciente foi submetida a terapia antifúngica e ao uso de ART, teve melhora significativa recebendo alta logo em seguida (Aronis, 2011).

Uma suspeita de pneumonia causada por *H. capsulatum* e *C. neoformans* chama atenção para um relato de caso na cidade de São Paulo, Brasil. Uma mulher de 29 anos imunocompetente com quadro de pneumonia foi submetida a exames e revelado diagnóstico positivo para esses dois microorganismos (Dantas, 2014).

Também em 2014, paciente do sexo masculino, 22 anos, paraguaio apresentou infecção simultânea por *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum*, o que foi comprovado mediante exames de LCR e biópsia. O paciente era portador do vírus HIV (Corti, 2014).

Um paciente com 32 anos relatando sintomas como cefaleia intensa, tosse, desconforto respiratório, febre e vômito foi internado em um hospital da Índia. O paciente era portador do vírus HIV e foi diagnosticado por *Histoplasma capsulatum* e *Cryptococcus* spp em exames observadas a partir de aspiração de glânglios linfáticos, esfregaço de células e coloração com Tinta Nanquim. Posteriormente, testes urease positivo, crescimento a 37 ° C, assimilação por inositol, confirmam o diagnóstico para *C. neoformans*. O paciente foi tratado com terapia antifúngica e ART (Ghosh, 2015).

Em um hospital localizado na cidade de Nova Iorque, EUA, foi relato mais um caso de coinfeção em um emigrante equatoriano de 27 anos, soropositivo para

HIV, com sintomas clínicos como tosse, febre e dispneia foi submetido a exames e confirmaram *H. capsulatum* e *Cryptococcus neoformans* (Gandhi, 2015).

Um ano após essa publicação, um novo artigo relata um caso de um brasileiro, idoso de 69 anos, tabagista, com diabetes Mellitus do tipo II apresentou sintomas como febre, tosse e dipneia. Exames com LCR confirmaram a coinfeção de *C. neoformans* e *Histoplasma* sp. em um paciente soronegativo para HIV (De Oliveira Nunes, 2016).

Estudos murinos estão progredindo para um melhor entendimento a respeito dessa associação. *Histoplasma capsulatum* é um fungo que compartilha a ecologia, semelhanças morfológicas e epidemiológicas com *C. neoformans* e *gattii*, sendo encontrado também no ambiente, mais precisamente em solos ricos em nitrogênio orgânico como excretas de animais (Cordero, 2016). Ele ainda é responsável pelo registro de 100.000 casos globais de histoplasmose disseminada (Bongomin, 2017). A transmissão das duas doenças, está relacionada a aerossolização de solo contaminado. Além disso, eles compartilham também manifestações clínicas no hospedeiro e, conseqüentemente, a terapia antifúngica, sugerindo que o diagnóstico de coinfeção não seja tão evidenciado e tão pouco descrito na literatura. Em estudos murinos a coinfeção desses patógenos possui alta taxa de mortalidade e sugerem que virulência de *Histoplasma capsulatum* pode ser intensificada pela presença de *C. neoformans*, uma vez que, *H. capsulatum* pode se beneficiar de GXM de *C. neoformans* e se tornar mais virulento (Cordero, 2016).

Cryptococcus e Pneumocytis

Pneumocytis é um fungo pertencente ao filo *Ascomycota* que compartilha sítio de infecção com *Cryptococcus*, o pulmão. *Pneumocytis jiroveci* tem distribuição mundial e a infecção primária é assintomática, mas pode causar pneumonia severa em pacientes com o estado imunológico comprometido. A principal via de transmissão é aérea e esse microorganismo é dificilmente cultivado em laboratório (Catherinot, 2010). Recentemente, 500.000 casos de pneumonia causada por *Pneumocytis jiroveci* são registrados em todo o mundo (Bongomin, 2017).

Em 1992, um homem de 30 anos de idade, com sintomas de febre, calafrios, mal-estar, tosse e lesões cutâneas foi submetido à lavagem broncoalveolar

e biópsia da lesão. Os exames revelaram cistos de *Pneumocystis jiroveci* e presença *Cryptococcus neoformans*, respectivamente. As lesões eram sugestivas para o *Human herpesvirus* e *Molluscum contagiosum virus*, mas não foram confirmados (Manrique, 1992).

Outro relato de caso apresentado pela revista Elsevier, aponta que 2012 um paciente de 42 anos, com histórico de tuberculose e positivo para o vírus HIV, procurou o hospital com queixas de febre, astenia, e dispneia. Exames de raio X da região torácica, tomografia computadorizada e biópsia transbrônquica revelaram coinfeção de *Cryptococcus neoformans* e *Pneumocystis jiroveci* (Javier, 2012).

Já no Brasil, paciente de 33 anos, portador do vírus HIV foi diagnosticado com infecção polimicrobiana. O paciente foi hospitalizado em 2013, com sintomas de diarreia e dispneia. Imunofluorescência direta do escarro do paciente, confirmou a presença de *Pneumocystis jirovecii*, secreção respiratória e LCR confirmaram o diagnóstico para *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum*. O paciente foi submetida ao tratamento com ART e antifúngico, respondeu bem a terapia. Sugestivamente, os autores acreditam que a terapia de ART tardia pode ter favorecido a infecção fúngica favorecendo o desenvolvimento de doença polimicrobiana (Almeida-Silva, 2016).

Cryptococcus e Aspergillus

Aspergilose é mais uma doença fúngica pulmonar causada por espécies do gênero *Aspergillus* que pode estar associado à coinfeção por *Cryptococcus* spp. A aspergilose invasiva se desenvolve em pacientes com alto grau de comprometimento do sistema imune ou ainda podem atingir pacientes hígidos que tenham tido contato com exposição severa a esporos fúngicos. Esse patógeno pode ser encontrado na natureza e podem levar a danos permanentes no pulmão ou nas vias aéreas caso não seja tratado e 3.000.000 de casos aspergilose pulmonar crônica e 250.000 casos de aspergilose invasiva são relatados mundialmente (Brown, 2012; Kosmidis, 2015; Bongomin, 2017).

Poucos casos foram descritos na literatura envolvendo *Cryptococcus* e *Aspergillus*, em 1975 um homem de 31 anos foi diagnosticado com aspergilose e criptococose em Ohio, EUA. Apresentando lesões no pulmão, por *Cryptococcus*

neoformans e posterior coinfeção com *Aspergillus*, que se proliferou nas lesões causadas pela criptococose. O paciente recebeu terapia antifúngica correta e respondeu bem ao tratamento (Rosenheim, 1975).

Em outra ocasião, um homem de 59 anos, positivo para o vírus HIV com relatos de criptococose pulmonar anterior confirmada em outro hospital, foi diagnosticado com tuberculose pulmonar. A radiografia de tórax mostrou grande cavidade no campo pulmonar inferior esquerdo. Além disso, uma massa fúngica foi observada sugerindo aspergilose e criptococose que se confirmaram, posteriormente, a partir de exame micológico da secreção pulmonar do paciente. Em uma autópsia, *Aspergillus spp* foi detectado novamente (Hara, 2004).

Já em 2005, outro caso foi reportado na literatura, infecção simultânea fúngica desses dois microorganismos. Uma mulher com 33 anos em outubro de 2002 começou o tratamento com drogas imunossupressoras para Lúpus eritematoso. Em dezembro de 2002 ela foi assistida no hospital com dores no peito, febre alta e foi submetida a exames que confirmaram presença de *Aspergillus flavus*. Além disso, no parênquima pulmonar foram encontradas células leveduriformes, encapsuladas e que o diagnóstico para coloração de Tinta nanquim confirmou fungos pertencentes ao gênero *Cryptococcus spp* (Lin, 2006).

Mais um relato dessa interação foi exposto em 2012, pela revista *Pathology International*, os autores descrevem coinfeção nos pulmões de um homem de 74 anos com histórico de tuberculose. Foram observadas lesões cavitárias pulmonares que comprovam coinfeção por *C. neoformans* e *Aspergillus* (Enoki, 2012).

Já em 2015 um homem de 64 anos com artrite reumatóide submetido à terapia imunossupressora com o uso de corticóide há 18 anos apresentou lesão pulmonar identificada por tomografia computadorizada. Biópsia pulmonar e posterior exames moleculares confirmaram a presença de *Cryptococcus neoformans* e aspergilose que pode ter sido causada por *Aspergillus fumigatus* ou *Aspergillus lentulus* (Kimura, 2015).

Relato mais recente descreve mais um diagnóstico entre esses dois patógenos em um paciente do sexo masculino de 33 anos, imunocompetente, com expectoração sangrenta. O paciente foi submetido à toracoscopia e tomografia computadorizada de tórax que revelaram abscesso torácico, na qual foi identificada

presença de *Aspergillus* e *Cryptococcus neoformans*. O tratamento antifúngico foi iniciado e o paciente recebeu alta alguns dias após o início da terapia (Wang, 2018).

5.4 Coinfecções de protozoários em Criptococose

Doenças causadas por protozoários também são frequentes em coinfecções com *Cryptococcus* spp. *Toxoplasma gondii* é um parasita intracelular obrigatório do filo Apicomplexa que tem felinos como hospedeiros capazes de eliminar nas fezes oocistos resistentes e que são altamente infecciosos. Outra forma de contágio é por meio de órgãos transplantados ou transfusão sanguínea. A toxoplasmose pode apresentar latência, sendo assintomática em alguns casos, mas em situações de imunossupressão a doença pode se tornar sintomática apresentando lesão ocular, pulmonar e multivisceral. Pode atravessar a barreira hematoencefálica e permanecer latente no sistema nervoso central de algumas pessoas. Gestantes devem acompanhar o pré-natal, pois a toxoplasmose congênita, geralmente, ocorre quando uma mulher é infectada com *T. gondii* durante a gravidez, pode levar às malformações no feto e na criança incluindo aborto espontâneo, hidrocefalia ou microcefalia, calcificações cerebrais. Estima-se que a incidência de toxoplasmose congênita, no mundo, seja de 190.100 casos anuais (Dubey, 2008; Mendez, 2017; Torgerson, 2013).

Homem de 52 anos, positivo para o vírus HIV, com dificuldade de deglutição, dor de garganta e distúrbio da articulação da fala, foi submetido à análise de LCR e hemocultura confirmou coinfecção simultânea de *C. neoformans* e *Toxoplasma gondii* (Gonzales Zamora, 2018). Assim, como o caso citado acima, mais dois relatos foram descritos na literatura. O primeiro deles ocorreu em um homem de 33 anos com sintomas de febre, cefaleia e confusão mental, após exames foi confirmado a coinfecção simultânea de toxoplasmose e criptococose. Sánchez-Potocarrero também relata em seu estudo mais dois casos, porém infecção por *Cryptococcus* spp foi primária enquanto a de toxoplasmose foi secundária com intervalos entre elas de dois e 11 meses (Sánchez-Portocarrero, 1997). Em 1986, um homem de 34 anos, portador do vírus HIV, desenvolveu neurocriptococose e após dois meses foi diagnosticado com toxoplasmose cerebral (Bahls, 1986). Uma década antes do estudo de Sánchez-Portocarrero, outra publicação observou a coinfecção simultânea

entre os dois microorganismos, em um homem de 26 anos de idade, positivo para o vírus HIV, com sintomas de febre, tosse e meningite. Biópsia brônquica, LCR e hemocultura confirmaram infecção causada por *Cryptococcus neoformans*. Após a morte do paciente, a toxoplasmose foi confirmada (Lucht, 1987). No mesmo ano, um homem de 34 anos também portador do vírus HIV apresentou infecção por *Cryptococcus neoformans* e dois meses depois foi diagnosticado com *Toxoplasma gondii* (Ibars, 1987).

Já *Leishmania* é um protozoário transmitido por mosquitos, que possui como reservatório cães domésticos e alguns reservatórios silvestres também já foram descritos na literatura como marsupiais e raposas. Trata-se de uma zoonose que nos últimos anos tem crescido, consideravelmente. Pacientes com leishmaniose visceral apresentam febre, aumento do fígado, baço, anemia, fraqueza muscular entre outras manifestações. Em 2017, 4.103 casos de leishmaniose visceral foram confirmados no Brasil. Já em 2017, 17.528 casos de leishmaniose tegumentar foram confirmados em território nacional. Como sintomas, observam-se lesões na pele e na mucosa, sendo mais frequentes no nariz, boca e garganta (Ministério da Saúde, 2017).

No ano 2000, uma publicação revela dois pacientes com leishmaniose sistêmica coexistindo com esporos de *Cryptococcus neoformans*. O primeiro paciente com 35 anos, positivo para o vírus HIV apresentou lesões nodulares na face. Análise de LCR, hemocultura, biópsia cutânea das lesões demonstraram presença de esporos de *Cryptococcus neoformans* e *Leishmania*. Da mesma forma, mais um paciente de 31 anos, positivo para HIV, hepatite C, candidíase oral, e herpes labial, apresentou criptococose e leishmaniose simultânea (Sánchez, 2000).

Já em outro relato, Um paciente de 65 anos, apresentou relato de 10 meses apresentando úlceras cutâneas. As lesões tinham formas irregulares com bordas afiadas cobertas por uma camada espessa de fibrina. Foi realizada biópsia nas feridas e constatou-se presença de *Leishmania braziliensis* e isolou-se também *Cryptococcus laurentii*. A criptococose cutânea pode levar o aparecimento de úlceras e abscessos similares àquelas causadas na leishmaniose cutânea, sugestivamente, a coinfeção pode ser justificada pela predisposição dada por imunossupressão e perda da barreira cutânea quando o paciente encontra-se

infectado por *Leishmania braziliensis*. Este é o primeiro relato de coinfeção cutânea por *L. braziliensis* e *C. laurentii* em um paciente imunocompetente (Martínez, 2017).

Strongyloides stercoralis é um parasita humano globalmente distribuído, porém tem prevalência em países tropicais e subtropicais. É um nematódeo que pode causar infecções crônicas e assintomáticas podendo ser transmitido por solo contaminado por penetração ativa de larvas e infecção oral por ingestão e água e alimentos contaminados. Está intimamente relacionado à falta de saneamento básico e baixo nível socioeconômico de alguns países. Em pacientes imunossuprimidos pode apresentar-se de forma mais severa. Estima-se que de 30 a 100 milhões de pessoas estejam infectadas por *S. stercoralis* (Ericsson, 2001; Krolewiecki, 2019).

Em 1995, relatou-se um caso de homem de 21 anos, usuário de drogas, com HIV, que após apresentar manifestações neurológicas, febre, diarreia e tosse foi submetido a exames radiológicos do tórax e de LCR. Os resultados apontaram infecção simultânea de *Cryptococcus neoformans* e *Strongyloides stercoralis* (Takayanagui, 1995).

6. CONCLUSÃO

A criptococose é uma doença fúngica, oportunista, grave que possui elevado grau de mortalidade no mundo. O agente etiológico da doença está distribuído na natureza, podendo ser encontrado em países tropicais, subtropicais e temperados, além disso, sua biologia é complexa e possui diversos artifícios que viabilizam a transmissão, infecção e sobrevivência dentro de seu hospedeiro. Ele ainda afeta indivíduos imunocomprometidos e hígidos podendo causar desde uma simples pneumonia até uma meningoencefalite grave, levando o hospedeiro à morte. Em muitos países a falta de diagnóstico rápido e preciso, mascara dados epidemiológicos da doença. No Brasil não há notificação compulsória, sendo poucas as estimativas de prevalência e distribuição geográfica. Para o tratamento o paciente é submetido a uma terapia antifúngica que engloba drogas como ANF, com custo financeiro elevado, além de apresentar nefrotoxicidade.

Considerando as características intrínsecas desse patógeno, torna-se plenamente viável o diagnóstico de doenças polimicrobianas graves, podendo ser confirmado conforme lista apresentada nesse trabalho, com registros na literatura de casos de coinfeção durante a criptococose. O maior registro relatado foi em indivíduos com HIV, por se tratar de uma síndrome que afeta o sistema imune do hospedeiro. Doenças que compartilham o mesmo local de infecção desse patógeno também apresentam grandes números de coinfeções, como ocorre com *M. tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*, *Streptococcus pneumoniae* e *Pneumocystis jirovecii*. Patógenos oportunistas e que fazem parte da microbiota de indivíduos como *Candida* sp, *Human herpes virus* e *Staphylococcus* sp já foram observados em coinfeções com *Cryptococcus* spp. outros microorganismos de fácil transmissão como *Aspergillus* e Influenza H1N1 também já foram relatados na literatura. Possui ainda, registros de coinfeções com doenças sexualmente transmissíveis como a Sífilis e o HIV citado anteriormente. Outros microorganismos como, *Molluscum contagiosum*, citomegalovírus, *Mycobacterium leprae*, *Listeria*, *Toxoplasma gondii* e *Leishmania* aparecem na lista de doenças polimicrobianas envolvendo *C. neoformans* e *gattii*. Apesar de, relatado nesse trabalho apenas um caso, espera-se, que em locais de higiene precária, como falta de saneamento básico, a coinfeção com parasitas do sistema gastrointestinal seja frequente; o que chama a atenção

para trabalhos futuros relacionados à temática. Os dados apresentados neste trabalho estão sumarizados na Tabela 1.

Tendo em vista o grande potencial de coinfeção, *Cryptococcus* sp é um microorganismo de fácil transmissão que por ser ubíquo, favorece a disseminação e prevalência da doença no mundo. Ela deve ser acompanhada e monitorada pelas autoridades de saúde, a fim de se conhecer dados epidemiológicos da doença, uma vez que, quando associada a outro microorganismo, ela pode evoluir de forma acelerada levando o paciente a óbito. Ademais, o diagnóstico rápido e preciso do microorganismo é fundamental para tratamento eficaz dos indivíduos acometidos.

Coinfecção de *Cryptococcus* spp e outros microorganismos

<p align="center">Vírus</p>	<p>HIV (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)</p>	<p>Park 2009; Rajasingham, 2017.</p>
	<p>Influenza H1N1</p>	<p>Hosseinnezhad 2012; Gupta 2015; Oliveira, 2017.</p>
	<p><i>Molluscum contagiosum</i></p>	<p>Sulica, 1994; Langewar, 1998; Annam, 2008.</p>
	<p>Citomegalovírus</p>	<p>Goto, 2013;</p>
	<p>HHV 1 e HHV 2 (<i>Human herpes virus</i>)</p>	<p>Payal, 2016; Sundar, 2011;</p>
<p align="center">Bactéria</p>	<p><i>Streptococcus pneumoniae</i></p>	<p>John, 1998; Nadaud, 2007; Saleem, 2015.</p>
	<p><i>Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae, Mycobacterium avium.</i></p>	<p>Arastéh, 1997; Gosal, 2018; Huang, 2010; Kiertiburanakul, 2003; Razin, 2011; Huang, 2013; Kakeya, 2014; Martinez-Longoria, 2015; Sawai, 2018; Chomicki,1966; Chen, 2018; Conde-Pereira, 2015; Fang, 2017; Chen, 2016.Edwards, 2014.</p>
	<p><i>Listeria</i></p>	<p>Deiss, 2016.</p>
	<p><i>Treponema pallidum</i></p>	<p>Piersiala, 2018.</p>
	<p><i>Staphylococcus aureus</i></p>	<p>Ritterband, 1998; Ramli, 2012.</p>

Fungo	<p><i>Candida sp</i></p> <p><i>Histoplasma capsulatum</i></p> <p><i>Pneumocytis jiroveci</i></p> <p><i>Aspergillus spp</i></p> <p><i>Fusarium solani</i></p>	<p>Luo, 2014</p> <p>Rodger, 1951; Holmes, 1986; Myers, 1996; Ramirez-Ortiz, 1997; Ferry, 2005; Swaminathan, 2006; Aronis, 2011; Dantas, 2014; Corti, 2014; Gosh, 2015; Gandhi, 2015; Nunes, 2016.</p> <p>Manrique, 1992; Javier, 2012; Almeida-Silva, 2016;</p> <p>Rosenheim, 1975; Hara, 2004; Lin, 2006; Enoki, 2012; Kimura, 2015; Wang, 2018.</p> <p>Ritterband, 1998.</p>
Protozoário	<p><i>Toxoplasma gondii</i></p> <p><i>Leishmania sp</i></p> <p><i>Strongyloides stercoralis</i></p>	<p>Sánchez-Portocarrero, 1997; Bahls, 1986; Lucht, 1987; Bonaventura Ibars, 1987.</p> <p>Sánchez, 2000; Martínez, 2017.</p> <p>Takayanagui, 1995.</p>

Tabela 1. Coinfecção de *Cryptococcus* spp e outros microorganismos

Resumo dos relatos de coinfecção *Cryptococcus* spp. e outros microrganismos descritos na literatura.

9. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ABDULKAREEM, Asan F. et al. Fungal serotype-specific differences in bacterial-yeast interactions. **Virulence**, v. 6, n. 6, p. 652-657, 2015.

ACHESON, Emily Sohanna et al. Searching for clues for eighteen years: Deciphering the ecological determinants of *Cryptococcus gattii* on Vancouver Island, British Columbia. **Medical mycology**, v. 56, n. 2, p. 129-144, 2017.

ADAMS, David J. Fungal cell wall chitinases and glucanases. **Microbiology**, v. 150, n. 7, p. 2029-2035, 2004.

ALMEIDA-SILVA, Fernando et al. Multiple opportunistic fungal infections in an individual with severe HIV disease: A case report. **Revista iberoamericana de micologia**, v. 33, n. 2, p. 118-121, 2016.

ANDAMA, Alfred O. et al. Prevalence and outcomes of cryptococcal antigenemia in HIV-seropositive patients hospitalized for suspected tuberculosis in Uganda. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 63, n. 2, p. 189, 2013.

ANNAM, Vamseedhar et al. Co-infection of *Molluscum contagiosum* virus and cryptococcosis in the same skin lesion in a HIV-infected patient. **Journal of cutaneous pathology**, v. 35, p. 29-31, 2008.

ANVISA **Módulo VII**. Detecção e Identificação dos Fungos de Importância Médica. 2016.

Disponível em:
<http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/microbiologia/mod_7_2004.pdf> Acesso em:
14 de Dezembro de 2018.

ARASTÉH, Keikawus et al. Co-infection by *Cryptococcus neoformans* and *Mycobacterium aKeikawusvium*intracellulare in AIDS. **Mycopathologia**, v. 140, n. 3, p. 115-120, 1997.

ARONIS, Maria Luisa; DOS SANTOS, Rodrigo Pires; GOLDANI, Luciano Zubaran. Disseminated *Histoplasma capsulatum* and *Cryptococcus neoformans* co-infection in patients with AIDS. **Mycopathologia**, v. 172, n. 3, p. 233-236, 2011.

BAHLS, F. R. E. D.; SUMI, S. M. Cryptococcal meningitis and cerebral toxoplasmosis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 49, n. 3, p. 328-330, 1986.

- BAKALETZ, Lauren O. Developing animal models for polymicrobial diseases. **Nature Reviews Microbiology**, v. 2, n. 7, p. 552, 2004.
- BALLOU, Elizabeth R.; JOHNSTON, Simon A. The cause and effect of *Cryptococcus* interactions with the host. **Current opinion in microbiology**, v. 40, p. 88-94, 2017.
- BARNETT, James A. A history of research on yeasts 14: 1 medical yeasts part 2, *Cryptococcus neoformans*. **Yeast**, v. 27, n. 11, p. 875-904, 2010.
- BOGAERT, Debby; DE GROOT, Ronald; HERMANS, P. W. M. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. **The Lancet infectious diseases**, v. 4, n. 3, p. 144-154, 2004.
- BONGOMIN, Felix et al. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. **Journal of Fungi**, v. 3, n. 4, p. 57, 2017.
- BROWN, Gordon D. et al. Hidden killers: human fungal infections. **Science translational medicine**, v. 4, n. 165, p. 165rv13-165rv13, 2012.
- BUCHANAN, Robert L. et al. A review of *Listeria monocytogenes*: an update on outbreaks, virulence, dose-response, ecology, and risk assessments. **Food Control**, v. 75, p. 1-13, 2017.
- CALVO, Enrique et al. Antifungal therapy in a murine model of disseminated infection by *Cryptococcus gattii*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 54, n. 10, p. 4074-4077, 2010.
- CASADEVALL, Arturo; ROSAS, Angel L.; NOSANCHUK, Joshua D. Melanin and virulence in *Cryptococcus neoformans*. **Current opinion in microbiology**, v. 3, n. 4, p. 354-358, 2000.
- CATHERINOT, Emilie et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. **Infectious Disease Clinics**, v. 24, n. 1, p. 107-138, 2010.
- CHEN, Xiaoying; ANSTEY, Alex V.; BUGERT, Joachim J. Molluscum contagiosum virus infection. **The lancet infectious diseases**, v. 13, n. 10, p. 877-888, 2013.
- CHEN, Min et al. Cryptococcosis and tuberculosis co-infection in mainland China. **Emerging microbes & infections**, v. 5, n. 9, p. e98, 2016.
- CHEN, Jian-Kun et al. Tuberculous peritonitis and pleurisy accompanied by pulmonary cryptococcosis: A case report. **Journal of International Medical Research**, p. 0300060518773239, 2018.

CHEN, Ying-Lien et al. Calcineurin governs thermotolerance and virulence of *Cryptococcus gattii*. **G3: Genes, Genomes, Genetics**, v. 3, n. 3, p. 527-539, 2013.

CHOMICKI, JOSEPH et al. Coexistence of pulmonary tuberculosis with pulmonary and meningeal cryptococcosis. Report of a case. **Diseases of the Chest**, v. 50, n. 2, p. 214-216, 1966.

CHRISMAN, Cara J. et al. Phospholipids trigger *Cryptococcus neoformans* capsular enlargement during interactions with amoebae and macrophages. **PLoS Pathogens**, v. 7, n. 5, p. e1002047, 2011.

COELHO, Carolina; BOCCA, Anamelia L.; CASADEVALL, Arturo. The intracellular life of *Cryptococcus neoformans*. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 9, p. 219-238, 2014.

COGLIATI, Massimo. Global molecular epidemiology of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*: an atlas of the molecular types. **Scientifica**, v. 2013, 2013.

CONDE-PEREIRA, César et al. Fatal case of polymicrobial meningitis caused by *Cryptococcus liquefaciens* and *Mycobacterium tuberculosis* complex in a human immunodeficiency virus–infected patient. **Journal of clinical microbiology**, p. JCM. 00840-15, 2015.

CORDERO, Radames JB et al. Enhanced virulence of *Histoplasma capsulatum* through transfer and surface incorporation of glycans from *Cryptococcus neoformans* during co-infection. **Scientificreports**, v. 6, p. 21765, 2016.

CORTI, Marcelo et al. Criptococosis e histoplasmosisdiseminadas y simultáneas como primeramanifestación de sida. **Revista de Patología Tropical**, v. 43, n. 4, p. 500-506, 2014.

CRABTREE, Juliet N. et al. Titan cell production enhances the virulence of *Cryptococcus neoformans*. **Infection and immunity**, p. IAI. 00507-12, 2012.

DAMBUZA, Ivy M. et al. The *Cryptococcus neoformans* Titan cell is an inducible and regulated morphotype underlying pathogenesis. **PLoS Pathogens**, v. 14, n. 5, p. e1006978, 2018.

DANTAS, Kátia Cristina et al. Importance of the association of molecular and immunological diagnosis in immunocompetent patient with *Histoplasma capsulatum* and *Cryptococcus neoformans* infection: a case report. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 20, n. 1, p. 36, 2014.

DATTA, Kausik et al. Spread of *Cryptococcus gattii* into Pacific Northwest region of the United States. **Emerging infectious diseases**, v. 15, n. 8, p. 1185, 2009.

DE NOORDHOUT, Charline Maertens et al. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 11, p. 1073-1082, 2014.

DE OLIVEIRA NUNES, Joslaine et al. The Simultaneous Occurrence of Histoplasmosis and Cryptococcal Fungemia: A Case Report and Review of the Literature. **Mycopathologia**, v. 181, n. 11-12, p. 891-897, 2016.

DEISS, Robert G. et al. *Cryptococcus gattii* meningitis complicated by *Listeria monocytogenes* infection. **Emerging infectious diseases**, v. 22, n. 9, p. 1669, 2016.

DUBEY, J. P.; JONES, J. L. *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. **International journal for parasitology**, v. 38, n. 11, p. 1257-1278, 2008.

EDWARDS, Laura J. et al. Detection of *Mycobacterium leprae* by PCR testing of sputa from a patient with pulmonary cryptococcus coinfection in Northern Australia. **Journal of clinical microbiology**, v. 52, n. 10, p. 3811-3812, 2014.

ELLABIB, Mohamed S. et al. Isolation, identification and molecular typing of *Cryptococcus neoformans* from pigeon droppings and other environmental sources in Tripoli, Libya. **Mycopathologia**, v. 181, n. 7-8, p. 603-608, 2016.

ENOKI, Eisuke et al. Coinfection of *Aspergillus* and *Cryptococcus* in post-tuberculosis pulmonary cavity. **Pathology international**, v. 62, n. 8, p. 574-576, 2012.

ERICSSON, Charles D. et al. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 33, n. 7, p. 1040-1047, 2001.

FANG, Wenjie et al. Tuberculosis/cryptococcosis co-infection in China between 1965 and 2016. **Emerging microbes & infections**, v. 6, n. 8, p. e73, 2017.

FARBER, J. M.; PETERKIN, P. I. *Listeria monocytogenes*, a food-borne pathogen. **Microbiological reviews**, v. 55, n. 3, p. 476-511, 1991.

FEDER, Vanessa et al. *Cryptococcus gattii* urease as a virulence factor and the relevance of enzymatic activity in cryptococcosis pathogenesis. **The FEBS journal**, v. 282, n. 8, p. 1406-1418, 2015.

FELDMESSER, Marta; KRESS, Yvonne; CASADEVALL, Arturo. Dynamic changes in the morphology of *Cryptococcus neoformans* during murine pulmonary infection. **Microbiology**, v. 147, n. 8, p. 2355-2365, 2001.

FERRY, T. et al. Disseminated cryptococcosis and histoplasmosis co-infection in a HIV-infected woman in France. **Journal of Infection**, v. 51, n. 3, p. e173-e176, 2005.

FIRACATIVE, Carolina et al. The status of cryptococcosis in Latin America. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 7, 2018.

FOURNIER, Pierre Edouard; RICHEL, Hervé; WEINSTEIN, Robert A. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, n. 5, p. 692-699, 2006.

FRANCO-PAREDES, Carlos et al. Management of *Cryptococcus gattii* meningoencephalitis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 15, n. 3, p. 348-355, 2015.

GANDHI, Viral; ULYANOVSKIY, Phillip; EPELBAUM, Oleg. Update on the spectrum of histoplasmosis among hispanic patients presenting to a New York City municipal hospital: A contemporary case series. **Respiratory medicine case reports**, v. 16, p. 60-64, 2015.

GALANIS, Eleni et al. Epidemiology of *Cryptococcus gattii*, British Columbia, Canada, 1999–2007. **Emerging infectious diseases**, v. 16, n. 2, p. 251, 2010.

GARCÍA-RODAS, Rocío et al. *Cryptococcus neoformans* capsular enlargement and cellular gigantism during *Galleria mellonella* infection. **PLoS one**, v. 6, n. 9, p. e24485, 2011.

GHOSH, Amrita et al. Lymphnodal co-infection of *Cryptococcus* and *Histoplasma* in a HIV-infected patient and review of published reports. **Mycopathologia**, v. 180, n. 1-2, p. 105-110, 2015.

GOGARTEN, Jan F. et al. Tools for opening new chapters in the book of *Treponema pallidum* evolutionary history. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 22, n. 11, p. 916-921, 2016.

GONZALES ZAMORA, Jose Armando. Dual infection of the central nervous system caused by *Cryptococcus* and *Toxoplasma* in a patient with AIDS: a case report and literature review. **Acta Clinica Belgica**, p. 1-5, 2018.

GOSAL, Jasmine; LEE, B. Craig. A case report of fatal disseminated *Mycobacterium colombiense* infection in a renal transplant recipient. **Transplant Infectious Disease**, p. e12890, 2018.

GOTO, T. et al. A case of acute respiratory distress syndrome caused by cryptococcus and cytomegalovirus co-infection after Cushing's syndrome treatment. **Kansenshogakuzasshi. The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases**, v. 87, n. 1, p. 39-43, 2013.

GUPTA, Ankit et al. Concomitant infections of influenza A H1N1 and disseminated Cryptococcosis in an HIV seropositive patient. **Journal of laboratory physicians**, v. 7, n. 2, p. 134, 2015.

HAGEN, Ferry; BOEKHOUT, Teun. The search for the natural habitat of *Cryptococcus gattii*. **Mycopathologia**, v. 170, n. 4, p. 209-211, 2010.

HAGEN, Ferry et al. Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii*/*Cryptococcus neoformans* species complex. **Fungal Genetics and Biology**, v. 78, p. 16-48, 2015.

HARA, H. et al. A case of pulmonary aspergillosis with bone invasion and destruction in an AIDS patient. **Nihon Kokyuki Gakkai zasshi= the journal of the Japanese Respiratory Society**, v. 42, n. 9, p. 854-858, 2004.

HAY, Roderick J. et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 134, n. 6, p. 1527-1534, 2014.

HOLMES, G. P.; NOBLE, R. C. Three fungal infections in an AIDS patient. **The Journal of the Kentucky Medical Association**, v. 84, n. 5, p. 225, 1986.

HOSSEINNEZHAD, Alireza; RAPOSE, Alwyn. Unusual association of diseases/symptoms: Cryptococccal meningoencephalitis after H1N1 influenza. **BMJ case reports**, v. 2012, 2012.

HUANG, C.-T. et al. Cryptococcosis and tuberculosis co-infection at a university hospital in Taiwan, 1993–2006. **Infection**, v. 38, n. 5, p. 373-379, 2010.

HUANG, C. L. et al. Simultaneous coinfection with *Cryptococcus neoformans* and *Mycobacterium tuberculosis* in an adult. **QJM**, v. 107, n. 3, p. 223-224, 2014.

HUSTON, Shaunna M. et al. *Cryptococcus gattii* capsule blocks surface recognition required for dendritic cell maturation independent of internalization and antigen processing. **The Journal of Immunology**, p. 1501089, 2016.

IBARS, I. Bonaventura et al. Cryptococcal meningitis and cerebral toxoplasmosis in AIDS: another case report. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 50, n. 1, p. 116, 1987.

JAVIER, Bava et al. Pulmonary coinfection by *Pneumocystis jiroveci* and *Cryptococcus neoformans*. **Asian Pacific journal of tropical biomedicine**, v. 2, n. 1, p. 80, 2012.

JOHN, M.-A.; COOVADIA, Y. Meningitis due to a combined infection with *Cryptococcus neoformans* and *Streptococcus pneumoniae* in an AIDS patient. **Journal of Infection**, v. 36, n. 2, p. 231-232, 1998.

KAKEYA, Hiroshi et al. Three cases of concurrent infection with *Mycobacterium tuberculosis* and *Cryptococcus neoformans*. **Internal Medicine**, v. 53, n. 15, p. 1685-1692, 2014.

KASSI, Fulgence K. et al. Comparative typing analyses of clinical and environmental strains of the *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii* species complex from Ivory Coast. **Journal of medical microbiology**, v. 67, n. 1, p. 87-96, 2017.

KHAN, M. K. et al. An Overview on Epidemiology of Tuberculosis. **Mymensingh medical journal: MMJ**, v. 28, n. 1, p. 259-266, 2019.

KIDD, Sarah E. et al. Characterization of environmental sources of the human and animal pathogen *Cryptococcus gattii* in British Columbia, Canada, and the Pacific Northwest of the United States. **Applied and environmental microbiology**, v. 73, n. 5, p. 1433-1443, 2007.

KIERTIBURANAKUL, Sasisopin et al. Concomitant tuberculous and cryptococcal thyroid abscess in a human immunodeficiency virus-infected patient. **Scandinavian journal of infectious diseases**, v. 35, n. 1, p. 68-70, 2003.

KIMURA, Masatomo et al. *Aspergillus* fungal ball in central cavity of a pulmonary cryptococcal nodal lesion. **Pathology international**, v. 65, n. 6, p. 329-331, 2015.

KODGER, R. C. et al. Histoplasmosis, Cryptococcosis and Tuberculosis complicating Hodgkin's Disease. Report of a Case. **American journal of clinical pathology**, v. 21, n. 2, p. 153-7, 1951.

KOSMIDIS, Chris; DENNING, David W. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. **Thorax**, v. 70, n. 3, p. 270-277, 2015.

KRAMMER, Florian; PALESE, Peter. Advances in the development of influenza virus vaccines. **Nature reviews Drug discovery**, v.14, n. 3, p.167, 2015.

KROLEWIECKI, Alejandro; NUTMAN, Thomas B. Strongyloidiasis: A Neglected Tropical Disease. **Infectious Disease Clinics**, v. 33, n. 1, p. 135-151, 2019.

KWON-CHUNG, K. J.; POLACHECK, I.; POPKIN, T. J. Melanin-lacking mutants of *Cryptococcus neoformans* and their virulence for mice. **Journal of bacteriology**, v. 150, n. 3, p. 1414-1421, 1982.

KWON-CHUNG, Kyung J. et al. (1557) Proposal to conserve the name *Cryptococcus gattii* against *C. hondurianus* and *C. bacillisporus* (Basidiomycota, Hymenomycetes, Tremellomycetidae). **Taxon**, v. 51, n. 4, p. 804-806, 2002.

KWON-CHUNG, Kyung J.; VARMA, Ashok. Do major species concepts support one, two or more species within *Cryptococcus neoformans*?. **FEMS Yeast Research**, v. 6, n. 4, p. 574-587, 2006.

KWON-CHUNG, Kyung J. et al. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, the etiologic agents of cryptococcosis. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 4, n. 7, p. a019760, 2014.

LEIMANN, Beatriz Consuelo Quinet; KOIFMAN, Rosalina Jorge. Cryptococcal meningitis in Rio de Janeiro state, Brazil, 1994-2004. **Cadernos de saúde pública**, v. 24, n. 11, p. 2582-2592, 2008.

LANGEWAR, D. N. et al. Cutaneous cryptococcosis and molluscum contagiosum occurring in the same lesion in a patient with AIDS. **Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology**, v. 64, n. 1, p. 25, 1998.

LEOPOLD WAGER, Chrissy M. et al. *Cryptococcus* and phagocytes: complex interactions that influence disease outcome. **Frontiers in microbiology**, v. 7, p. 105, 2016.

LIN, Chih-Ming et al. Invasive pulmonary aspergillosis and pulmonary cryptococcosis really coexist in immunocompromised host. **Journal of infection**, v. 53, n. 2, p. e55-e58, 2006.

LUCHT, F. et al. Cryptococcal meningitis and cerebral toxoplasmosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 50, n. 1, p. 116, 1987.

LUO, Yanji et al. Diagnostic and post-treatment CT appearance of biopsy proven mixed cryptococcus and candida cholangitis. **Journal of X-ray science and technology**, v. 22, n. 6, p. 727-733, 2014.

MA, Hansong; MAY, Robin C. Virulence in Cryptococcus species. **Advances in applied microbiology**, v. 67, p. 131-190, 2009.8

MANABE, Yukari C. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: risk factors and treatment implications. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 46, n. 4, p. 456-462, 2007.

MANRIQUE, Pilar et al. Polymorphous cutaneous cryptococcosis: nodular, herpes-like, and molluscum-like lesions in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 26, n. 1, p. 122-124, 1992.

MARTINEZ-LONGORIA, Cesar Adrián et al. Severe meningoencephalitis co-infection due to Cryptococcus neoformans and Mycobacterium tuberculosis in a child with systemic lupus erythematosus. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 33, p. 106-108, 2015.

MARUVADA, Ravi et al. Cryptococcus neoformans phospholipase B 1 activates host cell Rac 1 for traversal across the blood–brain barrier. **Cellular microbiology**, v. 14, n. 10, p. 1544-1553, 2012.

MARTÍNEZ, Erick et al. Cryptococcus laurentii infection in a patient with cutaneous leishmaniasis. **International journal of dermatology**, v. 56, n. 3, p. e56-e57, 2017.

MAYER, François L.; KRONSTAD, James W. Disarming Fungal Pathogens: Bacillus safensis Inhibits Virulence Factor Production and Biofilm Formation by Cryptococcus neoformans and Candida albicans. **MBio**, v. 8, n. 5, p. e01537-17, 2017.

MAZIARZ, Eileen K.; PERFECT, John R. Cryptococcosis. **Infectious Disease Clinics**, v. 30, n. 1, p. 179-206, 2016.

MENDEZ, Oscar A.; KOSHY, Anita A. Toxoplasma gondii: Entry, association, and physiological influence on the central nervous system. **PLoSpathogens**, v. 13, n. 7, p. e1006351, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde – **Ministério da Saúde ISSN** online 2358-9450. Vol. 47 nº35,2016. Disponível em:<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/outubro/31/2016_030_Sifilis-publicacao2.pdf>. Acesso em: 18 de Fevereiro de 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Informe Epidemiológico Leishmaniose Visceral no Brasil- **Secretaria de Vigilância em Saúde**, 2017. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/leishmaniose-visceral>. Acesso em: 16 de Dezembro de 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Informe Epidemiológico Leishmaniose Tegumentar no Brasil. **Secretaria de Vigilância em Saúde**, 2017. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/leishmaniose-tegumentar>. Acesso em: 16 de Dezembro de 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Situação Epidemiológica/ Dados**. Informe Epidemiológico Influenza 2018 SE 19.pdf. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/gripe/situacao-epidemiologica-dados>>. Acesso em: 16 de Dezembro de 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Criptococose: causas, sintomas, tratamento e prevenção. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/criptococose#situacao> Acesso em: 18 de Novembro de 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Série histórica do número de mortes por tuberculose**. Publicado em 10/2018. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/tuberculose#epidemiologia>>. Acesso em: 16 de Novembro de 2018.

MYERS, Sarah A.; KAMINO, Hideko. Cutaneous cryptococcosis and histoplasmosis coinfection in a patient with AIDS. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 34, n. 5, p. 898-900, 1996.

NADAUD, J. et al. Méningite bactérienne chez le patient VIH positif: pensez aux co-infections!. In: **Annales francaisesd'anesthesie et de reanimation**. Elsevier Masson, 2007. p. 85-87.

NAIR, Nisha et al. Impact of Staphylococcus aureus on pathogenesis in polymicrobial infections. **Infection and immunity**, v. 82, n. 6, p. 2162-2169, 2014.

NETEA, Mihai G. et al. Immune defence against Candida fungal infections. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 10, p. 630, 2015.

NGUYEN, H. P.; TYRING, S. K. An update on the clinical management of cutaneous molluscum contagiosum. **Skin therapy letter**, v. 19, n. 2, p. 5-8, 2014.

NOSANCHUK, Joshua D.; CASADEVALL, Arturo. Impact of melanin on microbial virulence and clinical resistance to antimicrobial compounds. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 50, n. 11, p. 3519-3528, 2006.

OLIVEIRA, Lorena VN et al. Influenza A virus as a predisposing factor for Cryptococcosis. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 7, p. 419, 2017.

O'MEARA, Teresa R.; ALSPAUGH, J. Andrew. The Cryptococcus neoformans capsule: a sword and a shield. **Clinical microbiology reviews**, v. 25, n. 3, p. 387-408, 2012.

PAPPAS, Peter G. Cryptococcal infections in non-HIV-infected patients. **Transactions of the American Clinical and Climatological Association**, v. 124, p. 61, 2013.

PARK, Benjamin 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.

PASMAN, Lesley. The complication of coinfection. **The Yale journal of biology and medicine**, v. 85, n. 1, p. 127, 2012.

PAYAL, Poesy et al. Meningitis caused by Cryptococcus neoformans and Herpes simplex virus: Dual infection in an immunocompetent patient. **Journal of The Academy of Clinical Microbiologists**, v. 18, n. 2, p. 114-114, 2016.

PEMBREY, Lucy et al. Seroprevalence of cytomegalovirus, Epstein Barr virus and varicella zoster virus among pregnant women in Bradford: a cohort study. **PloSone**, v. 8, n. 11, p. e81881, 2013.

PIERSIALA, Krzysztof et al. A case of severe meningoencephalitis co-infection due to Cryptococcus neoformans and Treponema pallidum in an HIV-positive patient. **HIV & AIDS Review. International Journal of HIV-Related Problems**, v. 17, n. 1, p. 58-60, 2018.

POTRYKUS, Joanna et al. Conflicting interests in the pathogen–host tug of war: fungal micronutrient scavenging versus mammalian nutritional immunity. **PLoS pathogens**, v. 10, n. 3, p. e1003910, 2014.

PUKKILA-WORLEY, Read et al. Transcriptional network of multiple capsule and melanin genes governed by the *Cryptococcus neoformans* cyclic AMP cascade. **Eukaryotic cell**, v. 4, n. 1, p. 190-201, 2005.

RAMIREZ-ORTIZ R, Rodriguez J, Soto Z, Rivas M, Rodriguez- Clintron W. Synchronous pulmonary cryptococcosis and histoplasmosis. *South Med J*. 1997;90:729–32.

RAJASINGHAM, Radha et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. **The Lancet infectious diseases**, v. 17, n. 8, p. 873-881, 2017.

RAMLI, Siti Roszilawati et al. *Cryptococcus humicolus* meningitis: first case report in Malaysia. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**, v. 43, p. 1212-1217, 2012.

RAZIN, Bahram Nasri et al. Mycobacterium tuberculosis and *Cryptococcus neoformans* co-infection meningitis in a young immunocompetent woman. **Archives of Clinical Infectious Diseases**, v. 6, n. 2, p. 93-94, 2011.

RITTERBAND, David C. et al. A unique case of *Cryptococcus laurentii* keratitis spread by a rigid gas permeable contact lens in a patient with onychomycosis. **Cornea**, v. 17, n. 1, p. 115-118, 1998.

ROSENHEIM, S. H.; SCHWARZ, J. Cavitory pulmonary cryptococcosis complicated by aspergilloma. **American Review of Respiratory Disease**, v. 111, n. 4, p. 549-553, 1975.

SABBAGH, Parisa et al. The global and regional prevalence, burden, and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in HIV-infected people: A systematic review and meta-analysis. **American journal of infection control**, 2018.

SALEEM, Faryal; FASIH, Naima; ZAFAR, Afia. *Cryptococcus neoformans* and *streptococcus pneumoniae* co-infection in post-traumatic meningitis in a patient with unknown HIV status. *Journal of Pakistan Medical Association*, v. 65, n. 10, p. 1122, 2015.

SANCHEZ, P. et al. Cutaneous cryptococcosis in two patients with acquired immunodeficiency syndrome. **International journal of STD & AIDS**, v. 11, n. 7, p. 477-480, 2000.

SÁNCHEZ-PORTOCARRERO, Jorge; PÉREZ-CECILIA, Elisa. Intracerebral mass lesions in patients with human immunodeficiency virus infection and cryptococcal

meningitis. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 29, n. 3, p. 193-198, 1997.

SAWAI, Toyomitsu et al. Miliary tuberculosis with co-existing pulmonary cryptococcosis in non-HIV patient without underlying diseases: a case report. **BMC pulmonary medicine**, v. 18, n. 1, p. 6, 2018.

STEENBERGEN, J. N.; SHUMAN, H. A.; CASADEVALL, A. Cryptococcus neoformans interactions with amoebae suggest an explanation for its virulence and intracellular pathogenic strategy in macrophages. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 98, n. 26, p. 15245-15250, 2001.

SULICA, R. L. et al. Cutaneous cryptococcosis with molluscum contagiosum coinfection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. **Cutis**, v. 53, n. 2, p. 88-90, 1994.

SUNDAR, Rupashree et al. Gastric cryptococcal infection as an initial presentation of AIDS: a rare case report. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 4, n. 1, p. 79-80, 2011.

SWAMINATHAN, Shobha et al. Concomitant disseminated histoplasmosis and cryptococcosis in a person with AIDS. **The AIDS reader**, v. 16, n. 11, p. 602-602, 2006.

TAKAYANAGUI, O. M. et al. Detection of *Strongyloides stercoralis* in the cerebrospinal fluid of a patient with acquired immunodeficiency syndrome. **Neurology**, v. 45, n. 1, p. 193-194, 1995.

TONG, Steven YC et al. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. **Clinical microbiology reviews**, v. 28, n. 3, p. 603-661, 2015.

TORGERSON, Paul R.; MASTROIACOVO, Pierpaolo. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 91, p. 501-508, 2013.

TROEGER, Christopher et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. 1133-1161, 2017.

UNAIDS- The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. **Estatísticas**. Disponível em: <<https://unaid.org.br/estatisticas/>>. Acesso em: 16 de dezembro de 2018.

UPPULURI, Priya et al. Dispersion as na important step in the Candida albicans biofilm developmental cycle. **PLoS pathogens**, v. 6, n. 3, p. e1000828, 2010.

VOELZ, Kerstin; MAY, Robin C. Cryptococcal interactions with the host immune system. **Eukaryotic cell**, v. 9, n. 6, p. 835-846, 2010.

ZARAGOZA, Oscar. Multiple disguises for the same party: the concepts of morphogenesis and phenotypic variations in Cryptococcus neoformans. **Frontiers in microbiology**, v. 2, p. 181, 2011.

ZARAGOZA, Oscar et al. The capsule of the fungal pathogen Cryptococcus neoformans. **Advances in applied microbiology**, v. 68, p. 133-216, 2009.

ZHANG, Mingshun; SUN, Donglei; SHI, Meiqing. Dancing cheek to cheek: Cryptococcus neoformans and phagocytes. **SpringerPlus**, v. 4, n. 1, p. 410, 2015.

WANG, Qi et al. Coinfection with cryptococcus and aspergillus in an immunocompetent adult: A case report. **Medicine**, v. 97, n. 39, 2018.

Waymack JR, Sundareshan V. Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) [Updated 2019 Jan 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; 2018 Jan-. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537293/>>. Acesso em: 19 de Fevereiro de 2019.

WHITLEY, Richard J.; ROIZMAN, Bernard. Herpes simplex virus infections. **The lancet**, v. 357, n. 9267, p. 1513-1518, 2001.

WIDENER, Rebecca W.; WHITLEY, Richard J. Herpes simplex virus. In: **Handbook of clinical neurology**. Elsevier, 2014. p. 251-263.

WILDNER, Leticia Muraro et al. Micobactérias: epidemiologia e diagnóstico. **Revista de Patologia Tropical**, v. 40, n. 3, p. 207-230, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections-2008**. World Health Organization, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Herpes Simplex Virus, 2017**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>>. Acesso em: 16 de Dezembro de 2018.