



**CAMILA GOMES DE OLIVEIRA PIRES
FANNY GRAZIELY DA SILVA PAIVA**

UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE CRIPTOCOCOSE INFECCIOSA

Ji-Paraná

2020

**CAMILA GOMES DE OLIVEIRA PIRES
FANNY GRAZIELY DA SILVA PAIVA**

UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE CRIPTOCOCOSE INFECCIOSA

Artigo apresentado no Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Lucas - UniSL/JP, como requisito de aprovação para obtenção do Título de Bacharel.

Orientador: Prof. Natália Malvasi Vallejo.

Ji-Paraná

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Gerada automaticamente mediante informações fornecidas pelo(a) autor(a)

P667r Pires, Camila Gomes de Oliveira.

Uma revisão sistemática sobre criptococose infecciosa / Camila Gomes de Oliveira Pires, Fanny Graziely da Silva Paiva. -- Ji-Paraná, RO, 2020.
24, p.

Orientador(a): Natália Malavasi Vallejo.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina)
- Centro Universitário São Lucas

1. Infecção por *Cryptococcus neoformans*. 2. Micose Sistêmica. 3. Infecção fúngica. I. Paiva, Fanny Graziely da Silva. II. Vallejo, Natália Malavasi. III. Título.

CDU 616.993.192.1

**CAMILA GOMES DE OLIVEIRA PIRES
FANNY GRAZIELY DA SILVA PAIVA**

UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE CRIPTOCOCOSE INFECCIOSA

Artigo apresentado no Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Lucas - UniSL/JP, como requisito de aprovação para obtenção do Título de Bacharel.

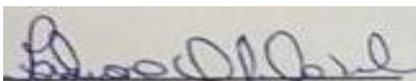
Orientador: Prof. Natália Malavasi Vallejo.

Ji-Paraná, 15 / 12 / 2020

Resultado: Aprovado 9,6 pontos.

BANCA EXAMINADORA

Itado: Camila Gomes de Oliveira Pires e Fanny Graziely da Silva Paiva



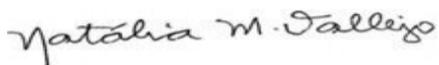
Me. Fabiana de Oliveira Solla Sobral

Clínica FS – Estética Avançada



Esp. Valéria Ferreira

Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná



Dra. Natália Malavasi Vallejo

Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná

UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE CRIPTOCOCOSE INFECCIOSA¹

Camila Gomes de Oliveira Pires²
Fanny Graziely da Silva Paiva³

RESUMO: O fungo *Cryptococcus neoformans* é o causador da criptococose infecciosa, e sua contaminação se dá através da inalação de esporos do fungo, que são encontrados principalmente em excretas de pombos. Os sintomas variam de acordo com o grau de infecção e do sistema imunológico do hospedeiro, sendo mais comuns febre, mal estar, cefaleia constante, vômito, tosse mucóide, dispneia e insuficiência respiratória. O objetivo do presente trabalho é unir informações sobre a criptococose causada pelo fungo *Cryptococcus neoformans*, e explicar suas características buscando alertar a população sobre a contaminação e complicações causadas pelo fungo. A pesquisa foi desenvolvida com base em artigos científicos, teses e dissertações voltados ao tema do estudo, de forma sistemática utilizando as palavras-chave Criptococose, *Cryptococcus neoformans*, Fungos e Imunidade celular onde foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão. A doença atinge principalmente os pulmões e o sistema nervoso central, o que pode desencadear complicações neurológicas graves se disseminando para outros órgãos por via sanguínea ou linfática e pode levar o paciente a óbito. A criptococose pode afetar qualquer indivíduo, mas pessoas com sistema imunológico debilitado são mais suscetíveis. Atualmente existem técnicas de diagnóstico preciso e precoce e o tratamento é realizado com antifúngicos. A conscientização da população sobre os riscos da doença é de extrema importância, principalmente para pessoas que possuem sistema imunológico debilitado, devido a maior disseminação da doença nesses casos.

Palavras-chave: Criptococose. *Cryptococcus neoformans*. Fungos. Imunidade celular.

A SYSTEMATIC REVIEW ON INFECTIOUS CRYPTOCOCCOSIS

ABSTRACT: The fungus *Cryptococcus neoformans* it's the causer of infectious cryptococcosis, and its contamination if gives through the inhalation spores of the fungus, that are found mainly in excretas pigeons. The symptoms vary according whit the grade of infection and of host's immune system, being more common fever, malaise, constant headache, vomit, mucoid cough, dyspnea and insufficiency respiratory. The goal of the present work is to join information about cryptococcosis caused by the fungus *Cryptococcus neoformans* and explain its characteristics seeking out alert the population about the contamination and complications caused by the fungus. The research was developed based on scientific articles, theses and dissertations turned to theme of the study, of form systematic using the keywords Cryptococcosis, *Cryptococcus neoformans*, Fungi and Cellular Immunity where were selected according with the inclusion criteria. The disease mainly affects the lungs and the central nervous system, and can trigger severe neurological complications disseminating for other organs by via sanguine or lymphatic and can lead the patient to death. Cryptococcosis can affect any individual, but people with debillited immune systems are more susceptible. Currently, there are techniques for accurate and early diagnosis and treatment is performed with antifungals. The population's awareness of the risks of the disease is extremely important, mainly for people that have debillites immune systems, due to the greater spread of the disease in these cases.

Keywords: Cryptococcosis. *Cryptococcus neoformans*. Fungi. Cellular Immunity.

1 Artigo apresentado no curso de graduação em Biomedicina do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná como Pré-requisito para conclusão do curso, sob orientação da professora Natália Malavasi Vallejo E-mail natalia.vallejo@saolucas.edu.br

2 Camila Gomes de Oliveira Pires, graduanda em Biomedicina do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná – UniSL/JP, Ji-Paraná, Rondônia, Brasil. 2020. camila97pires@gmail.

3 Fanny Graziely da Silva Paiva, graduanda em Biomedicina do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná – UniSL/JP, Ji-Paraná, Rondônia, Brasil. 2020. fannygraziely.paiva@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O *Cryptococcus neoformans* é o fungo causador de uma micose sistêmica oportunista denominada criptococose infecciosa. Esse fungo é observado na forma de levedura encapsulada, com sua transmissão através da inalação de seus esporos, encontrados principalmente em excretas de pombos, que podem ser localizados em áreas urbanas, onde encontram mais facilmente abrigo e comida (CORRÊA et al., 2015; KWON; BENNETT, 1992; RIBEIRO, 2018).

A doença pode acometer qualquer indivíduo, mas pacientes imunocomprometidos são os mais suscetíveis à infecção, pois o sistema imune debilitado não consegue combater o fungo, gerando mais casos de agravo da doença nesses pacientes, e o seu diagnóstico é realizado a partir dos sintomas relatados, em conjunto com os resultados dos exames laboratoriais. A criptococose é uma doença que pode ser confundida com outras (tuberculose e meningite bacteriana, por exemplo), pelos sintomas semelhantes como tosse, febre, cefaléia, fraqueza, dor torácica e emagrecimento. Como o fungo possui afinidade pelo sistema nervoso central, a doença é classificada como uma micose sistêmica, podendo evoluir a uma infecção subaguda ou se tornar crônica (CHEN, et al., 2008; SIQUEIRA, 2012; GOUVEIA et al., 2018; CONSENSO, 2008).

Por ser uma micose sistêmica o tratamento é realizado utilizando antifúngicos, se diferenciando de acordo com alguns fatores da infecção quando a doença é sintomática ou assintomática, paciente com sistema imunológico comprometido ou não, e se a infecção evolui para meningite criptocócica, se tornando de grande importância a agilidade e especificidade do diagnóstico, evitando seu agravo antes que avance ao sistema nervoso central e necessite de tratamento mais agressivo (FILHO, 2015; CONSENSO, 2008; IANISK et al.; MOREIRA, 2006).

Os dados contabilizados da criptococose em todo o mundo chegam a 1 milhão de casos anualmente, com números de óbitos de 600 mil, ocasionados pela criptococose e suas complicações. A alta taxa de mortalidade é caracterizada pelo alto número de infectados pelo HIV, diagnóstico inespecífico e tardio e a dificuldade no acesso ao tratamento adequado. No Brasil a criptococose não é uma doença de notificação compulsória, e por isso pesquisadores brasileiros se uniram para criar a Rede de Criptococose Brasil (RCB) a fim de realizarem projetos visando a melhoria nos serviços à saúde sistematizando os dados sobre a doença (JÚNIOR et. al.,

2017).

Além da RCB, em 2018 o Ministério da Saúde deu início a estruturação de um sistema epidemiológico, o Programa de Vigilância e Controle das Micoses Sistêmicas, no qual inclui a criptococose, a partir de um projeto preliminar de 2012 que tem como objetivos a estimativa da prevalência de casos e índices de mortalidade, a realização de forma adequada do diagnóstico precoce e devido tratamento, e por fim conseguir disponibilizar novos instrumentos diagnósticos e terapêuticos através do conhecimento técnico-científico, mas sem mais registros sobre o andamento da implantação desse sistema até o ano atual (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Para o controle dos casos são necessárias ações educativas em saúde, através da disponibilização de informações sobre a doença, auxiliando a busca do diagnóstico precoce e a realização do tratamento oportuno, para assim evitar o desenvolvimento das graves complicações decorrentes da doença, e assim como a Rede de Criptococose Brasil, incentivar e unir pesquisadores para disseminar esses conhecimentos (PIZANI; SANTOS; 2017; JÚNIOR et. al., 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012; CORRÊA, NACONECHNY, CASAGRANDE, 2012).

O objetivo do presente trabalho é unir informações sobre a criptococose causada pelo fungo *Cryptococcus neoformans*, destacando o agente etiológico da doença e suas formas de transmissão, bem como seus sintomas, diagnóstico, complicações e tratamento.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão de literatura sistemática, de caráter exploratório. A pesquisa foi realizada, com base em artigos científicos, teses e dissertações, encontrados nas bases eletrônicas, Google Acadêmico, Scientific Electronic Library (Scielo), PubMed Central (PMC), Biblioteca Virtual em Saúde Brasil (BVS) e Ministério da Saúde. Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criptococose, *Cryptococcus neoformans*, fungos e imunidade celular e seus equivalentes em inglês e espanhol.

Para a seleção dos materiais da pesquisa utilizou-se os seguintes critérios: artigos e materiais como teses, dissertações condizentes com o tema do estudo, infecção pelo *Cryptococcus neoformans*, que descrevessem a incidência da doença,

sintomas, diagnóstico, tratamento, evolução e complicações da infecção pelo fungo, pacientes HIV positivo acometidos pela Criptococose e que abordassem as principais características do *Cryptococcus neoformans*.

Após a obtenção da lista dos estudos das bases de dados, a seleção foi realizada inicialmente a partir dos títulos das publicações e posteriormente de forma criteriosa pelos resumos, sendo selecionados os estudos que foram lidos na íntegra e incluídos na revisão. No total foram localizados 200 materiais de estudo, dos quais 54 condizem com o objetivo do trabalho.

A seleção dos artigos foi realizada de acordo com o assunto proposto, descartando os estudos que, apesar de aparecerem nos resultados das buscas, não possuem informações para o objetivo do trabalho.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 CRIPTOCOCOSE

A micose sistêmica oportunista, causada pelo fungo *Cryptococcus neoformans*, apontado como uma levedura encapsulada e caracterizado como um basidiomiceto denomina a doença criptococose infecciosa. Em algumas literaturas foi observado que a criptococose ficou conhecida desde 1905, e depois da descoberta do local onde o fungo mantinha-se viável, também surgiu à descoberta de como *C. neoformans* atua fisiologicamente no organismo, aumentando assim o ramo de pesquisas nessa área no século em que vivemos (KWON-CHUNG; BENNETT, 2010; REIS-FILHO et al., 1985). A contaminação por este fungo acontece através da inalação do mesmo, que pode ser encontrado em excretas de animais como pombos da espécie *Columba livia*, muito característicos de centros urbanos, sendo esses, locais com abundância e facilidade de comida e abrigo. Os pombos passaram a ser associados com a infecção por *C. neoformans* a partir de 1951, com pesquisas realizadas em solos como fonte viável para o crescimento de fungos (KWON-CHUNG, 2010).

Após a descoberta do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em 1984, notou-se um aumento nos números de casos de criptococose, associando a Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (AIDS) à contaminação pelo fungo causador da doença em imunodeprimidos (QUIAN et al., 2012). O *C. neoformans* acomete, principalmente indivíduos imunocomprometidos como pessoas com a Síndrome da

Imunodeficiência Humana Adquirida (AIDS), assim como pacientes em tratamento intensivo com quimioterápicos, transplantados, crianças e idosos também são considerados vulneráveis para o desenvolvimento da criptococose (FERNANDES, 2000, CORRÊA et al., 2015; KWON; BENNETT, 1992; RIBEIRO, 2019; ALMEIDA, 2012; CHEN, et al., 2008).

O fungo da criptococose possui tropismo pelo sistema nervoso central (SNC), facilitando sua locomoção até ele, tornando-se uma micose sistêmica, que pode evoluir a uma infecção subaguda ou se tornar crônica, variando seus sintomas de acordo com o grau da infecção e complicações (GOUVEIA et al., 2018). De acordo com o estudo realizado por Mitchell e Perfect em 1995, foi verificado que após inalação dos esporos fúngicos, a criptococose se inicia nos pulmões, e dependendo do tamanho dos esporos alguns organismos eliminam uma parte dele, e outra parte é levada aos alvéolos e algumas dessas infecções primárias pulmonares causadas pelo *C. neoformans* não deixam sequelas como calcificações ou cavidades pulmonares (MITCHELL; PERFECT, 1995).

3.2 FUNGO

O *Cryptococcus neoformans*, é um microrganismo eucarioto, definido pela forma assexuada do basidiomiceto *Filobasidiella neoformans*, a sua reprodução é por brotamento e cresce em células únicas, apresentando-se como levedura oval envolta por cápsula polissacarídica, é encontrado tanto em substratos de origem animal quanto vegetal (RIBEIRO, 2017). Entre as principais espécies patogênicas estão, *C. neoformans* e *C. gatti*, os quais diferenciam-se por aspectos genéticos, bioquímicos, antigênicos e ecológicos (REOLON; PEREZ; MEZZARI, 2004). O *C. neoformans* geralmente é encontrado no solo e excretas de aves, tem caráter oportunista e acomete pessoas com o sistema imunológico debilitado (SRIKANTA, SANTIAGO-TIRADO, DOERING, 2014).

A contaminação se dá pela inalação de basidiósporos ou leveduras desidratadas dispersas pelo ar, os basidiósporos são caracterizados pela resistência às variações de temperaturas. Entre os principais componentes de virulência do *Cryptococcus neoformans*, destaca-se a composição de sua parede celular e da cápsula, composta principalmente por dois grandes polissacarídeos, o glucuronoxilomanano e glucuronoxilomannogalactano que confere-lhes

antigenicidade (DOERING, 2009). A parede celular e cápsula protegem o *Cryptococcus neoformans* da defesa do sistema imunológico do hospedeiro, assim o fungo desenvolve-se no interior de células fagocitárias, inibindo a fagocitose, a ligação de IgG, bloqueando a fixação do complemento C3 e da via da ativação do complemento pela via clássica e diminui a expressão de moléculas de adesão (CONSENSO, 2008; MACHADO, 2015). O sistema imunológico não possui enzimas capazes de hidrolisar a melanina retida na parede celular da levedura, protegendo assim o fungo de agentes antifúngicos e contra danos oxidativos (CARDOSO, 2013).

O *C. neoformans* desencadeia, primeiramente uma micose pulmonar, onde as primeiras interações do fungo com as células do hospedeiro são conduzidas por adesinas, que vão interagir com os receptores de membranas e vão mediar o reconhecimento do hospedeiro através dos macrófagos que no momento da fagocitose liberam citocinas que estimulam o recrutamento de mais células fagocitárias. Esse processo induz a resposta inflamatória Th1 que pode seguir 3 vias, onde na primeira não ocorre o surgimento da doença, somente a contaminação pelo fungo, pois o sistema imunológico responde de forma correta eliminando a carga fúngica. A segunda é quando o fungo se encontra no organismo de forma latente, causando uma infecção assintomática, aguardando um momento de imunossupressão do hospedeiro para se disseminar. A terceira via, é quando o fungo acomete imunocomprometidos desenvolvendo a doença e suas complicações (DEL POETA, 2004; LIMA; KLAFKE; XAVIER, 2015; LIMA, 2019).

A doença pode evoluir e chegar ao sistema nervoso central através da circulação sanguínea, quando o fungo utiliza da fagocitose realizada pelos macrófagos, para chegar à barreira hematoencefálica, pois sua forma de levedura encapsulada consegue sobreviver a esse processo (LIMA, 2019). Essa atração pelo sistema nervoso central se dá pelo líquido ser rico em nutrientes assimiláveis pelo fungo, como a tiamina, ácido glutâmico, glutamina, dopamina, carboidratos, minerais e a capacidade de reconhecer neurotransmissores como substrato para produção de melanina (SEVERO et. al.,2009).

3.3 SINTOMAS

Os sintomas variam de acordo com o grau de infecção do hospedeiro. Em

infecções sistêmicas os sintomas são febre, mal estar, cefaleia constante, rigidez na nuca, vômito, tosse mucóide, dispneia, suor noturno, emagrecimento, fraqueza, insuficiência respiratória, e até sintomas mais graves, incluindo alterações visuais como, acuidade, turvação, fotofobia, diplopia e confusões mentais (ALMEIDA; MACHADO, 2014).

Na infecção cutânea o sintomas consistem em pápulas pustulosas ou nódulos semelhantes a acne comum, erupções na pele em forma de manchas vermelhas, denominadas como rash cutâneo e algumas massas subcutâneas semelhantes a tumores (GENTIL et al., 2016; GOUVEIA et al., 2018, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

3.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico clínico da criptococose é de difícil diferenciação entre outras doenças como tuberculose, tumor pulmonar, histoplasmosse ou meningite bacteriana, considerando que os sintomas destas doenças são semelhantes ao da criptococose, como tosse, expectoração, febre, cefaléia, fraqueza, dor torácica e emagrecimento (SIQUEIRA, 2012; AIDÉ 2009). Com a apresentação dos sintomas pelo paciente, o médico solicita alguns exames laboratoriais que descartam essas doenças e outros que serão cruciais para identificação da criptococose (RIBEIRO; CERQUEIRA, 2019).

3.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

No diagnóstico laboratorial da criptococose além de exames para descartar outras doenças, como a tomografia que descarta tumores no pulmão ou pesquisa de BAAR que descarta a tuberculose, são realizados exames que irão detectar e diferenciar o fungo *Cryptococcus* nas amostras de sangue, líquido cefalorraquidiano (LCR) e em alguns casos raspados de lesões cutâneas. Os exames que podem ser solicitados pelos médicos se classificam em Exame Direto, Cultura, Sorológicos e Moleculares (PIZANI; SANTOS; 2017; SILVEIRA et al., 2018).

Para o exame direto na detecção de *Cryptococcus neoformans* é realizada a coleta de Líquido Cefalorraquidiano (LCR) e analisado no microscópio sobre uma lâmina corada com tinta Nanquim ou também conhecida como tinta da China,

permitindo observar na lâmina as cápsulas polissacarídicas do fungo, em formas de leveduras com formatos ovais ou arredondadas, com ou sem brotamentos. É necessário o preparo de amostras frescas, pois a refrigeração da mesma pode suavizar as cápsulas de polissacarídeos dificultando a observação. (CONSENSO, 2008)

Também podem ser coletadas amostras das lesões causadas pela doença no paciente para se realizar uma biópsia, onde se observa as leveduras encapsuladas, nesse caso podendo se utilizar três tipos de corantes, como o Hematoxilina-Eosina (HE) visualizando os aglomerados de leveduras, o corante Mucicarmim de Mayer deixando a cápsula do fungo com uma cor magenta, e a coloração Fontana-Masson evidenciando a melanina da parede do fungo, podendo ser realizada biópsia da pele, linfonodo, pulmão e também do fígado (TELES; SOUZA, 2017; SILVEIRA et al., 2018; CONSENSO, 2008).

O exame laboratorial mais utilizado no diagnóstico da criptococose é a cultura do fungo causador da doença, através da amostra coletada, podendo ser em casos pulmonares, o aspirado broncoalveolar ou a biópsia pulmonar, que será semeada em meios de cultura próprios para identificação e diferenciação entre as espécies *C. neoformans* e *C. gattii* (CONSENSO, 2008). Utiliza-se o Ágar Saubourad ou Ágar Sangue, para crescimento do fungo *Cryptococcus*, mas sem distingui-lo entre suas variantes *neoformans* ou *gattii*. O Ágar Canavanina-Glicina-Azul de Bromotimol (CGB), permite a diferenciação da espécie *Cryptococcus gattii* que é resistente a canavanina e consegue metabolizar a glicina, aumentando o pH do meio e induzindo a viragem de cor do meio de amarelo-esverdeado para azul, e o *Cryptococcus neoformans* não possui essa resistência, conservando a cor original do meio (CONSENSO, 2008; SILVEIRA et al., 2018; KWON; BENNETT, 1992; LEAL, 2006).

Os testes sorológicos utilizados no diagnóstico são Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA), que consiste na detecção de antígenos e anticorpos, podendo detectar o antígeno capsular polissacarídeo no LCR ou no soro, com resultados em forma de titulação e o teste de aglutinação por látex, no qual a amostra quando em contato com as partículas de látex de imunoglobulinas específicas de coelho forma a aglutinação, indicando que na amostra do paciente possui antígenos polissacarídeos do fungo (CONSENSO 2008; SILVEIRA et al 2018.; TELES;

SOUZA, 2017).

Alguns exames para fins de diagnóstico da criptococose podem ser realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), como os exames de aglutinação e reação pelo látex, o exame direto e o de cultura (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

Além dos exames de diagnóstico citados, existem ainda os testes moleculares, como o teste de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), que com o avanço nos estudos na área da biotecnologia, são considerados testes com especificidade superior a 90%, maior confiabilidade e rapidez. Esses testes biomoleculares realizam a amplificação do próprio material genético do fungo presente na amostra biológica (LCR), sendo possível até mesmo a diferenciação das duas variantes *neoformans* e *gattii* (LEAL, 2006; SILVEIRA et al., 2018).

Recentemente um Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (FDA- Food and Drug Administration) desenvolveu uma técnica de detecção de antígenos criptocócicos que utilizam urina, sangue e líquido, e que pode ser realizada com treinamento básico e em qualquer laboratório, pois não é necessário o uso de equipamentos de leitura do teste, se tornando útil nos países de baixa renda. Essa é uma técnica de imunocromatografia denominada Crypto Antígeno Ensaio de Fluxo Lateral (CrAg/LFA), designada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) ao diagnóstico precoce de meningite criptocócica em pacientes HIV positivos, realizada de forma semelhante a um teste de gravidez, com reação em uma tira contendo dois anticorpos monoclonais conjugados com ouro, e que em contato com o antígeno polissacarídeo do fungo formam um complexo ouro-anticorpo-CrAg que percorre a tira entrando em contato com anticorpos monoclonais imobilizados na posição teste desta tira, formando uma fita vermelha, indicando a positividade do teste (FILHO, 2015; MACHADO, 2015; VIDAL, BOULWARE; 2015).

3.6 COMPLICAÇÕES

Na criptococose, o primeiro órgão acometido é o pulmão, onde geralmente a infecção apresenta-se de forma assintomática ou semelhante outras infecções pulmonares, que variam de síndrome gripal à dispnéia, porém a afinidade do fungo pelo sistema nervoso central é fundamental na evolução da patogênese podendo desencadear quadros graves de meningite, encefalite e meningoencefalite

(RIBEIRO et. al., 2017; PANTOJA; SILVEIRA; SILVA, 2009).

A meningoencefalite é considerada uma das principais complicações da infecção pelo fungo *Cryptococcus*, o paciente pode apresentar sintomas comuns como aumento da pressão intracraniana, inchaço do disco óptico (papiledema), perda visual ou auditiva, cefaleia, febre, letargia, perda de memória e mal-estar (SLOAN; PARRIS, 2014).

A progressão da doença seja por infecção pulmonar ou por acometimento do sistema nervoso central dependerá do sistema imunológico do hospedeiro, podendo haver disseminação para outros órgãos por via sanguínea ou linfática, onde 5 a 10% dos pacientes geralmente desenvolvem a doença de forma disseminada, podendo acometer os olhos com uma paralisia ocular, pele, ossos, fígado, próstata, linfonodos e articulações com lesões focais que geralmente causam pouco ou nenhum sintoma e rins podendo chegar a uma pielonefrite com necrose papilar renal (AGUIAR, 2016; CHARLIER, et al., 2005; REVANKAR, 2019; SILVA; GUEDES-BARBOSA; BATISTA, 2006).

3.7 EPIDEMIOLOGIA

Alguns países como os Estados Unidos e o Japão, possuem sistemas epidemiológicos que demonstrou uma estimativa de cerca de 1 milhão de casos anuais em todo o mundo em 2009, com números de óbitos que chegaram a 600 mil, ocasionados pela criptococose e suas complicações, como por exemplo a meningite (PARK et. al., 2009). Os fatores para a alta taxa de mortalidade no mundo por criptococose é caracterizado pelo alto número de infectados pelo HIV em regiões como a África subsaariana e o sudeste asiático, o diagnóstico inespecífico e tardio, e a dificuldade de acesso ao tratamento em países em desenvolvimento (JÚNIOR et. al., 2017).

No Brasil não há dados epidemiológicos específicos sobre a criptococose, pois a mesma não é considerada uma doença de notificação compulsória (JÚNIOR et. al. 2017). Coutinho (2011), com estudo sobre casos de paracoccidiodomicose, identificou no Brasil entre os períodos de 1998 a 2006, 13.683 casos de micoses sistêmicas, sendo que a criptococose foi a doença com mais internações, totalizando 4.055 casos.

Nas regiões sul e sudeste do Brasil é predominante as infecções por

Cryptococcus neoformans, decorrente do índice maior de pessoas portadoras do HIV, por serem regiões populosas, diferente das regiões norte e nordeste, onde a predominância dos casos de criptococose se dá através do *Cryptococcus gattii* (JÚNIOR et. al., 2017).

Com a intenção de realizar levantamentos mais específicos de dados sobre a doença, foi criada a Rede de Criptococose Brasil - RCB, constituída em 2011 no Rio de Janeiro e 2013 em Brasília por grupos de pesquisadores na FioCruz, onde foi possível verificar os números dos casos de criptococose no Distrito Federal com levantamento de dados de 2000 a 2012 através da rede SUS, que possibilitou demonstrar a letalidade da criptococose dentre os pacientes contaminados, 51,8% dos pacientes vieram a óbito. Além do Distrito Federal e Rio de Janeiro, pesquisadores do Paraná, São Paulo, Santa Catarina, Mato Grosso do Sul, Bahia, Ceará, Piauí, Pará, Minas Gerais e Roraima também fazem parte dessa rede, mas ainda não obtiveram dados epidemiológicos de cada estado especificamente (OLIVEIRA, 2018; JÚNIOR et. al., 2017; TANIGUCHI, 2018).

Em algumas cidades como Uberlândia/MG e Porto Alegre/RS conseguiram, através de estudo isolados em determinados hospitais, levantar alguns dados sobre a criptococose. No estudo realizado em Uberlândia, Aguiar (2016) coletou dados de casos de criptococose de 2004 a 2013 do Hospital de Clínicas Uberlândia e obteve o número total de 41 pacientes, sendo que 58% tiveram evolução da doença à óbito. Em Porto Alegre, Mezzari et. al. (2013), realizaram estudo sobre os casos de criptococose no Hospital Conceição de Porto Alegre no período de janeiro de 2012 a julho de 2013, e obtiveram dados de 42 pacientes, todos com a forma disseminada da doença, sendo que 31 deles manifestaram a forma clássica da meningoencefalite, e 11 evoluíram à óbito.

O Departamento de Informática do SUS (DATASUS), no período de 2000 a 2015 obteve dados de internações hospitalares que ultrapassaram 64 milhões, e nesses números se encaixam as internações por criptococose contabilizando 1464 casos nesse período, sendo 593 da região sudeste, 318 da região nordeste, 192 na região centro-oeste, 182 na região sul e 179 na região norte. (OLIVEIRA, 2018).

Em 2017 aconteceu a 10ª Conferência Internacional sobre *Cryptococcus* e Criptococose (ICCC-10), onde participou a coordenadora da RCB que declarou que ainda há uma deficiência de dados exatos sobre a doença impedindo o

estabelecimento da real magnitude da criptococose no país, enquanto sua notificação aos sistemas de saúde não for obrigatória (FUCHS, PORTUGAL; 2017).

3.8 TRATAMENTO

Nos casos de ocorrência da criptococose em pacientes imunocompetentes não sintomáticos é possível somente realizar a observação cautelosa dos mesmos, sem o início imediato de tratamento antifúngico, monitorando as condições laboratoriais e clínicas do paciente. Em acometimentos pulmonares é realizada a administração medicamentosa, mesmo nos casos em que o paciente não apresente os sintomas comuns (CONSENSO, 2008).

Como outras micoses, o tratamento da criptococose é realizado através da administração de antifúngicos classificados na classe dos azóis, que atuam na inibição da síntese do ergosterol, sendo esse um componente regulador de alguns aspectos da membrana celular do fungo, como a assimetria, a fluidez e a integridade da mesma. O mecanismo de ação do fármaco consiste na formação de poros nas membranas celulares do fungo, que aumentam sua permeabilidade ocasionando assim a saída de íons importantes para a sobrevivência do fungo, como potássio, água, carboidratos e proteínas, levando a morte celular (LIMA, 2019).

Os fármacos utilizados dessa classe de antifúngicos são a anfotericina B ou anfotericina B lipossomal, fluconazol e itraconazol (CONSENSO, 2008; IANISK et al., 2018; MOREIRA, 2015). Segundo pesquisas de Moreira (2006) a anfotericina B possui uma toxicidade renal, e devido essa toxicidade foram necessárias pesquisas para novas formulações, que alteram a formulação descoberta em 1955, para que houvesse uma diminuição nos fatores adversos de seu uso, mas que trouxessem os mesmos resultados antifúngicos.

Em formas graves ou evoluções para meningoencefalite o tratamento é realizado com a administração intravenosa da combinação de anfotericina B e flucitosina ou a utilização de anfotericina B junto com a manutenção com itraconazol por até 10 semanas, diferente dos casos mais moderados em que o tratamento consiste somente na utilização de fluconazol por até 6 meses. Além do aumento nas pesquisas referente a anfotericina B, também houve necessidade no aumento das pesquisas de outros azóis, visto que os fungos tratados com antifúngicos como o

fluconazol estão cada vez menos suscetíveis ao tratamento, ou seja, adquirindo resistência à esses fármacos, pois uma proteína chamada glicoproteína P faz a mediação do efluxo da droga de dentro das células através de transporte ativo, eliminando o fármaco de dentro da célula, impedindo sua ação efetora, por isso a necessidade de constantes pesquisas na área de tratamento (CONSENSO, 2008; OLIVEIRA, 2012).

O tratamento envolvendo o sistema nervoso central deve ser realizado no início da doença, ainda nas complicações pulmonares, principalmente por acometer mais pacientes HIV positivos, com imunidade comprometida, pois se tratando de uma micose oportunista, o rápido agravamento e complicações são maiores (SAAG et al., 2000).

3.9 PREVENÇÃO

Em 1999, o Grupo de Trabalho de Prevenção de Infecções Oportunistas dos Estados Unidos, se reuniu para alterar alguns fatores para o prognóstico de doenças como a criptococose, em casos de pacientes imunodeprimidos devido a infecção pelo HIV, sendo assim, a prevenção se dá através do uso dos antifúngicos nesses pacientes quando a sua contagem de linfócitos TCD4+ for menor que 50 células/mm³, pois o uso continuado desses fármacos pode comprometer a sobrevivência do paciente, e interagir de forma inadequada a outros fármacos necessários ao paciente, se tornando prejudicial em casos de prevenção. Nos dias atuais a OMS determina o teste de detecção de antígenos criptocócicos em soropositivos (CrAg/LFA), rotineiramente em pacientes que ainda não iniciaram o tratamento antirretroviral, e quando há CrAg/LFA positivo nesses pacientes, o tratamento só é realizado antes do antirretroviral se possuírem CD4_≤100 cél/mm³ (USPHS/IDSA Prevention of OIs Working Group, 2000; MACHADO, 2015).

De acordo com pesquisas que determinam a transmissão através da inalação dos esporos do fungo existentes em excretas de pombos, uma das formas de prevenção é evitar lugares com grande frequência de pombos, como algumas vias urbanas, principalmente se nesses lugares houver praças de alimentação ao ar livre, onde a contaminação pode se tornar maior, assim como também adotar medidas de controle populacional dos pombos urbanos, adotando atividades educativas, aumentando projetos que incentivem as pesquisas científicas capazes

de abranger a doença e suas complicações, e os riscos do contato humano com o pombo (PIZANI; SANTOS; 2017; JÚNIOR et. al., 2017).

4. CONCLUSÃO

A criptococose é uma doença de fácil contaminação que afeta pessoas em todo o mundo, sendo responsável por mais de 100 mil mortes anualmente principalmente por suas complicações neurológicas, como a meningite criptocócica. O diagnóstico precoce e preciso pode diminuir os casos graves, pois o tratamento realizado na fase inicial da doença é menos agressivo e com maiores chances de cura.

A conscientização sobre os riscos da criptococose se faz necessária principalmente para pessoas que frequentam locais com focos de infecção, como praças públicas e alguns locais de trabalho ao ar livre com presença frequente de grande população de pombos. A criação de medidas de controle populacional de pombos também é uma estratégia para a diminuição de infecções criptocócicas. Além da divulgação sobre a contaminação pelo fungo *Cryptococcus*, os estudos sobre as características da criptococose são indispensáveis no conhecimento de profissionais de saúde para um correto diagnóstico e tratamento, elevando as taxas de recuperação e diminuindo a taxa de letalidade dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- 1- AGUIAR, Paula Augusta Dias Fogaça de et al. **Caracterização de amostras de *Cryptococcus neoformans* e aspectos clínicos e epidemiológicos da criptococose de pacientes do Hospital de Clínicas de Uberlândia**. 2016.
- 2- AIDÉ, Miguel Abidon. Capítulo 4-Histoplasmose. **Jornal brasileiro de pneumologia**, v. 35, n. 11, p. 1145-1151, 2009.
- 3- ALMEIDA, Jairo Cunha de. **Perfil Clínico – Epidemiológico da Criptococose em pacientes HIV positivos atendidos em uma unidade de referência em Belém do Pará**. Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-Graduação em doenças Tropicais) – Universidade Federal do Pará, Belém, 2012.

- 4- ALMEIDA, R.L.G.; MACHADO, E.R. *Cryptococcus spp.* em pacientes com HIV/SIDA: Revisão da Literatura. **Ensaios Cienc., Cienc. Biol. Agrar. Saúde**, v.18, n.1, p.55-63, 2014.
- 5- CARDOSO, Natália Anício. **Criptococose: uma revisão**. Monografia (Especialização em Microbiologia). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013.
- 6- CHARLIER, Caroline et al. Capsule structure changes associated with *Cryptococcus neoformans* crossing of the blood-brain barrier. **The American journal of pathology**, v. 166, n. 2, p. 421-432, 2005.
- 7- CHEN, Jianghan et al. *Cryptococcus neoformans* strains and infection in apparently immunocompetent patients, China. **Emerging infectious diseases**, v. 14, n. 5, p. 755, 2008.
- 8- CORRÊA, Edailson Alcântara. NACONECHNY, Francine. CASAGRANDE, Ligiane Pauly. Presença de *Cryptococcus neoformans* em excretas de *Columba sp.* na cidade de Cacoal, Rondônia, Brasil. **Revista Igapó – IFAM**, Amazonas, v. 5, n. 1, p. 54-60, junho. 2011.
- 9- CORRÊA, Maria do Perpétuo Socorro Costa et al. Criptococose em crianças no Estado do Pará, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, n. 5, p. 505-508, 2015.
- 10- COUTINHO, Ziadir Francisco. **Morbimortalidade por paracoccidioidomicose no Brasil (1998-2006)**. Tese (Doutorado em Ciências na área de Saúde Pública) Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Rio de Janeiro. 2011.
- 11- CRIPTOCOCOSE, Grupo do Consenso. Consenso em criptococose-2008. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 41, n. 5, p. 524-44, 2008.

- 12- DEL POETA, Maurizio. Role of phagocytosis in the virulence of *Cryptococcus neoformans*. **Eukaryotic cell**, v. 3, n. 5, p. 1067-1075, 2004.
- 13- DOERING, Tamara Lea. How sweet it is! Cell wall biogenesis and polysaccharide capsule formation in *Cryptococcus neoformans*. **Annual review of microbiology**, v. 63, p. 223-247, 2009.
- 14- FERNANDES, Orionalda de FL et al. *Cryptococcus neoformans* isolados de pacientes com AIDS. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, n. 1, p. 75-78, 2000.
- 15- FILHO, Carlos Alberto Mendonça. **Detecção de antígeno criptocócico no líquido cefalorraquidiano por “lateral flow assay” em casos suspeitos de meningite no estado do Piauí**. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) – Fundação Oswaldo Cruz, Teresina, 2015.
- 16- FUCHS, Antonio. PORTUGAL, Juana. Brasil sedia seminário internacional sobre criptococose. **Fundação Oswaldo Cruz**. 2017.
- 17- GENTIL, Fernanda Alvarez. et. al. Criptococose: Relato de Caso. **ACTA Biomedicina Brasiliensia**, v. 7, n. 2, p. 102-109, Dezembro de 2016.
- 18- GOUVEIA, Viviane Alves et al. Características Clínicolaboratoriais da Criptococose em Pacientes Admitidos em Pronto Socorro Hospital das Clínicas, **Universidade Federal de Minas Gerais**, Referência Terciária do Sistema Único de Saúde: Análise Retrospectiva desde 2000 a 2013. 2018.
- 19- IANISKI, Lara B. et al. Perfil epidemiológico e terapêutico de pacientes com criptococose atendidos em hospital escola de Santa Maria/RS. **Saúde (Santa Maria)**, v. 44, n. 2, 2018.
- 20- KWON-CHUNG, K. J.; BENNETT, John E. Cryptococcosis: From Discovering the Natural Reservoir of its Etiology to the Genetic Manipulation of

- Cryptococcus neoformans*: Milestones in Cryptococcal Research by Intramural Investigators at NIAID. In: **National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH**. Humana Press, Totowa, NJ, 2010. p. 123-134.
- 21- LEAL, Ana Lusía. **Diferenciação das espécies *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* utilizando a metodologia de PCR multiplex e determinação do perfil epidemiológico de pacientes com meningite criptocócica**. 100 f. Tese (Pós graduação em Biologia Celular e Molecular) – Universidade Federal do rio Grande do Sul Centro de Biotecnologia, Porto Alegre, 2006.
- 22- LIMA, Cristiane Tavares de; KLAFFKE, Gabriel Baracy; XAVIER, Melissa Orzechowski. *Cryptococcus* spp. em excretas de *Columba livia* (pombos domésticos) provenientes de um hospital universitário no Sul do Brasil. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 82, 2015.
- 23- LIMA, Hugo Maistrolo Torres. ***Cryptococcus gattii* como agente etiológico das infecções humanas**. 2019.
- 24- LUCAS JÚNIOR, Joaquim et al. **Implantação da Rede de Criptococose Brasil no Distrito Federal-RCB-DF**. 2017.
- 25- MACHADO, Herion Alves da Silva et al. **Prevalência do antígeno criptocócico utilizando Lateral Flow Assay (LFA) no screening de pacientes com HIV/AIDS**. 2015. Tese de Doutorado.
- 26- MEZZARI, Adelina et al. Criptococose em um Hospital Público de Porto Alegre: dados epidemiológicos. **Journal of Infection Control**. Ano II, v. 2, n. 3, p. 135-139. 2013.
- 27- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Vigilância e Epidemiológica da Criptococose. **Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. Cordenação geral de doenças transmissíveis. Unidade**

de vigilância das doenças de transmissão respiratória e imunopreveníveis. Brasília, Distrito Federal, abril, 2012.

28- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doenças infecciosas e parasitárias – Guia de Bolso. **Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica.** 8. ed. rev. Brasília, 2010.

29- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual de apoio aos gestores do SUS: organização da rede de laboratórios clínicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada.** – 1. ed. Brasília, 2003.

30- MITCHELL, Thomas G.; PERFECT, John R. Cryptococcosis in the era of AIDS--100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. **Clinical microbiology reviews**, v. 8, n. 4, p. 515-548, 1995.

31- MOREIRA, Tomaz de Aquino et al. Criptococose: estudo clínico-epidemiológico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 3, p. 255-258, 2006.

32- OLIVEIRA, Aline Silva de. **Criptococose: padrões de mortalidade no Brasil e morbimortalidade em hospital de referência do Ceará.** Dissertação (Mestrado em Saúde Pública). Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.

33- OLIVEIRA, Alysson Bruno da Silva. **Tratamento da Criptococose e Resistência Antifúngica ao *Cryptococcus sp.*** Monografia (Pós-graduação em Análise Clínica e Gestão Laboratorial). Universidade Vale do Rio Doce, Governador Valadares, 2012.

- 34- PANTOJA, Maria das Graças Lopes; SILVEIRA, Daniela Maria Raulino da; SILVA, Liene Duarte. Criptococose disseminada em paciente imunocompetente: relato de caso. **Rev. Paraense Med**, v. 23, n. 3, p. 1-6, 2009.
- 35- PARK, B. J.; WANNEMUEHLER, K. A.; MARSTON, B. J.; GOVENDER, N.; PAPPAS, P. T.; CHILLER, T. M. **Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis 68 among persons living with HIV/AIDS. AIDS**, v.23, n. 4, p. 525-530, 2009. Disponível em: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2009/02200/Estimation_of_the_current_global_burden_of.12.aspx. Acesso em: 20 outubro 2020.
- 36- PIZANI, Amanda Thaís; DOS SANTOS, Marilene Oliveira. Criptococose em pacientes HIV positivos: revisão sistemática da literatura. **Revista Saúde Unitoledo**, v. 1, n. 1, 2017.
- 37- QUIAN, Jorge et al. Meningitis por *Cryptococcus neoformans* en niños y adolescentes infectados por virus de la inmunodeficiencia humana. **Revista chilena de infectología**, v. 29, n. 5, p. 554-557, 2012.
- 38- REIS FILHO, J. B. et al. O líquido cefalorraquíano inicial nas meningencefalites por *Cryptococcus neoformans*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 27, n. 4, p. 173-178, 1985.
- 39- REOLON, Aline; PEREZ, Leandro Reus Rodrigues; MEZZARI, Adelina. Prevalência de *Cryptococcus neoformans* nos pombos urbanos da cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**. Rio de Janeiro, RJ. Vol. 40, n. 5 (2004), p. 293-298, 2004.
- 40- REVANKAR, Sanjay G. Criptococose. **Manual MSD – Versão para Profissionais de Saúde**. Julho, 2019. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/fungos/criptococose#:~:text=Criptococose%20%C3%A9%20uma>

%20infec%C3%A7%C3%A3o%20pulmonar,%2C%20%C3%B3sseo%2C%20ou%20de%20v%C3%ADsceras. Acesso em: 05 de novembro de 2020.

- 41- RIBEIRO, Aleksandra Salvador; CERQUEIRA, Carla Tereza Ruiz. Criptococose disseminada em paciente imunocompetente: relato de caso. **Revista uningá**, v. 56, n. 4, p. 164-170, 2019.
- 42- RIBEIRO, Charles Lima. Criptococose e pombos urbanos (*Columba livia*): uma reflexão social, ambiental e de políticas públicas. **Multitemas**, p. 205-222, 2019.
- 43- RIBEIRO, Maria Fernanda de Paula et al. Isolamento de *Cryptococcus neoformans* em fezes de pombos (*Columba livia*) em praças públicas de São José dos Campos-SP. **J. Health Sci. Inst**, p. 23-27, 2017.
- 44- SAAG, Michael S. et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 30, n. 4, p. 710-718, 2000.
- 45- SEVERO, Cecília Bittencourt; GAZZONI, Alexandra Flávia; SEVERO, Luiz Carlos. Capítulo 3: criptococose pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 11, p. 1136-1144, 2009.
- 46- SILVA, Érika Kameya da; GUEDES-BARBOSA, Luíz Sérgio; BATISTA, Mariani Carla Prudente. Sacroiliíte bilateral por criptococos: relato de um caso e revisão de literatura. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, n. 3, p. 225-229, 2006.
- 47- SILVEIRA, Murilo Barros et al. Diagnóstico laboratorial de criptococose em indivíduos imunodeprimidos. **Saúde & ciência em ação**, v. 4, n. 1, p. 103-116, 2018.

- 48- SIQUEIRA, Helio R. Enfoque clínico da tuberculose pulmonar. **Pulmão RJ**, v. 21, n. 1, p. 15-18, 2012.
- 49- SLOAN, Derek J.; PARRIS, Victoria. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. **Clinical epidemiology**, v. 6, p. 169, 2014.
- 50- SRIKANTA, Deepa; SANTIAGO-TIRADO, Felipe H.; DOERING, Tamara L. *Cryptococcus neoformans*: historical curiosity to modern pathogen. **Yeast**, v. 31, n. 2, p. 47-60, 2014.
- 51- TANIGUCHI, Nayane. Fiocruz Brasília integra rede de pesquisa sobre criptococose. **Portal Fiocruz**, 2018. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-brasilia-integra-rede-de-pesquisa-sobre-criptococose>. Acesso em: 01, de Nov. de 2020.
- 52- TELES, Mayra Rodrigues. **Criptococose: incidência, diagnóstico e tratamento**. 2017.
- 53- USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group, **1999 USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic**.
- 54- VIDAL, Jose E.; BOULWARE, David R. **Ensaio de fluxo lateral para antígeno criptocócico: um avanço importante para melhorar o contínuo dos cuidados com o HIV e reduzir a mortalidade relacionada à meningite criptocócica**. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. vol. 57. São Paulo, set. 2015.