

Clinical and epidemiological analysis of cryptococcosis infection in patients from the reference hospital for tropical diseases in Teresina, Brazil

| Análise clínica e epidemiológica da infecção por criptococose em pacientes do hospital de referência em doenças tropicais de Teresina, Brasil

ABSTRACT| Introduction: *Cryptococcosis is an invasive mycosis commonly associated with the infection of immunosuppressed HIV+ patients. Objective:* To characterize the clinical and epidemiology of infections by *Cryptococcus spp.* in a tropical disease hospital for the past five years. **Methods:** This is a descriptive and retrospective research with a quantitative approach. **Results:** Of the 40 patients, 90% developed cryptococcal meningitis. The examination with India ink was positive in 23 patients. The CrAg method was positive in 29 respondents, being the most used for diagnosis. *Cryptococcus* infection was more determinant for the development of cryptococcal meningitis, and infection in the Central Nervous System (CNS) was the most common clinical form. Fluconazole and amphotericin B were used in more than 70% of cases. **Conclusion:** Since half of the patients who died were HIV+, the use of ART and tracking of fungal infection by CrAg can contribute to a reduction in mortality in this population.

Keywords| HIV; Cryptococcosis; Antiretroviral therapy; Fluconazole; Amphotericin B.

RESUMO| Introdução: A criptococose é uma micose invasiva, comumente associada à infecção de pacientes HIV+ imunossuprimidos. **Objetivo:** Caracterizar a clínica e epidemiologia das infecções por *Cryptococcus spp.* em um hospital de doenças tropicais, nos últimos cinco anos. **Método:** Trata-se de uma pesquisa descritiva e retrospectiva com abordagem quantitativa. **Resultados:** Dos 40 pacientes, 90% desenvolveu meningite criptocócica. O exame com tinta nanquim foi positivo em 23 pacientes. O método CrAg foi positivo em 29 pesquisados, sendo o mais utilizado para diagnósticos. A infecção por *Cryptococcus* foi mais determinante para o desenvolvimento da meningite criptocócica, e a infecção no Sistema Nervoso Central (SNC) foi a forma clínica mais comum. Fluconazol e anfotericina B foram utilizados em mais de 70% dos casos. **Conclusão:** Visto que metade dos pacientes que vieram a óbito era HIV+, o uso da TARV e rastreamento da infecção fúngica por CrAg pode contribuir para redução da mortalidade dessa população.

Palavras-chave| HIV; Criptococose; Terapia antirretroviral; Fluconazol; Anfotericina B.

¹Universidade Estadual do Piauí. Teresina/PI, Brasil.

²Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

INTRODUÇÃO

A criptococose é uma micose invasiva causada por leveduras encapsuladas patogênicas do gênero *Cryptococcus spp.* O mesmo abrange mais de 70 espécies, porém existem apenas duas espécies que comumente causam doenças, a *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*¹. Esses dois patógenos apresentam nichos diferentes, a espécie *neoformans* tem a capacidade de colonizar a mucosa do papo dos pombos, sem causar a doença, usando essas aves como reservatório natural, a espécie *gattii*, por sua vez, é frequentemente isolada de plantas, estando associado a espécies nativas e exóticas de regiões tropicais e subtropicais². A excreta nitrogenada dos pombos nutre o *Cryptococcus*, contudo *C. gattii* é raramente encontrada em fezes de aves.

Ambas as espécies patogênicas ganharam destaque por sua capacidade de se disseminar em populações vulneráveis. As leveduras possuem a capacidade de se adaptar às pressões ambientais, explorar novos ambientes geográficos e causar doenças em hospedeiros imunocomprometidos e aparentemente também nos imunocompetentes³. A carga e a mortalidade associadas no mundo continuam altas, desse modo, novas estratégias de triagem e terapia preventiva prometem um impacto sustentado e muito necessário sobre essas micoses oportunistas⁴.

A criptococose é, portanto, a infecção fúngica sistêmica mais comum em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Essa levedura está presente no meio ambiente e sua principal entrada no corpo é o trato respiratório. Sua gravidade está ligada ao seu tropismo pelo sistema nervoso central, o que causa a meningite criptocócica. O prognóstico é grave, mas o controle da pressão intracraniana (PIC) é um elemento importante do prognóstico^{5,6}.

No mundo desenvolvido, a criptococose tornou-se rara em pacientes com HIV, e é encontrada principalmente em receptores de órgãos sólidos e em pacientes imunocomprometidos. Todavia, no mundo em desenvolvimento, criptococose permanece uma doença comum e altamente letal de indivíduos HIV positivos⁷. A mortalidade por criptococose é estimada em 10% nos países desenvolvidos, chegando a 43% nos países em desenvolvimento⁸.

No Brasil, especificamente nas regiões Norte (N) e Nordeste (NE), o tipo molecular mais virulento é o genótipo VGII

de *C. gattii*, frequentemente associado à criptococose em pacientes imunocompetentes. A outra espécie, o *C. neoformans* atinge indivíduos imunocomprometidos como transplantados de órgãos, pacientes em tratamento com quimioterápicos ou em uso prolongado de corticosteroides, pessoas com diabetes mellitus ou neoplasias, entretanto os indivíduos com HIV são os mais suscetíveis ao desencadeamento da doença, sendo considerados como o principal grupo de risco para criptococose⁹. Locais onde há acúmulo de excretas de aves, servem como importante fonte de infecção do *C. neoformans* para esses indivíduos, aumentando seu risco de adquirir a doença devido a uma maior concentração de propágulos fúngicos infectantes presentes nesses ambientes².

A infecção criptocócica ocorre principalmente pela inalação de propágulos infecciosos de reservatórios ambientais, com deposição nos alvéolos pulmonares¹⁰. Uma vez dentro do corpo, o patógeno se espalha pelos tecidos sanguíneos e linfáticos, causando sintomas, preferencialmente, pelo acometimento do sistema nervoso central e globo ocular¹¹.

O Piauí, por ter um clima tropical, entra nesse cenário como uma das principais áreas endêmicas de criptococose por *C. gattii* genótipo VGII no Brasil, juntamente com o Amazonas, Pará, Roraima, Pernambuco e Bahia¹², já que espécies de plantas e madeiras envelhecidas de diferentes árvores tropicais funcionam como *habitat* natural para o microrganismo¹³. Assim, nessas regiões o *C. gattii* apresenta-se como patógeno primário da criptococose e com significativa morbiletalidade entre crianças e adultos jovens imunocompetentes.

Dessa forma, o presente trabalho é guiado pela seguinte questão: como se caracteriza, nos últimos cinco anos, a infecção por *Cryptococcus spp.*, do ponto de vista clínico, epidemiológico, fenotípico e genotípico em um hospital de referência em doenças tropicais do Estado do Piauí?

MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa do tipo descritiva e retrospectiva, com abordagem quantitativa. O local em que se realizou a pesquisa é um hospital de referência em doenças tropicais do Estado do Piauí - Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela. O período estudado foi de cinco anos (janeiro de 2016 a janeiro de 2020). A coleta dos dados ocorreu entre

setembro de 2019 a março de 2020. Todo o projeto iniciou-se em agosto de 2019 e finalizou-se em julho de 2020.

Os participantes do estudo foram pacientes admitidos no Hospital de referência em doenças tropicais no período de janeiro de 2016 a janeiro de 2020 com suspeita/infecção por *Cryptococcus spp.* Para o levantamento dos dados utilizou-se apenas os prontuários dos participantes da pesquisa e o livro de registro de internação da Instituição. A análise dos prontuários se deu por meio de um formulário elaborado pelo grupo de pesquisa, com base no próprio prontuário da instituição estudada. Foram incluídos no estudo pacientes com registro de infecção por *Cryptococcus* no livro de internação da Instituição e nos seus respectivos prontuários. Oito prontuários não estavam disponíveis. Para a coleta nos prontuários foi solicitada a isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Após a coleta de dados os formulários foram organizados e digitados na planilha software Microsoft Excel versão 2013 e, em seguida, importados para software *Statistical Package for Social Sciences for Windows* (SPSS) versão 24.0, para geração dos resultados. Posteriormente, fez-se a análise descritiva dos dados encontrados.

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual do Piauí (UESPI), com o parecer de nº 3.286.804. A Instituição onde foi realizada a pesquisa também autorizou a realização dessa.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 40 participantes com infecção por *Cryptococcus* de 2016 a 2020. Oito prontuários não estavam disponíveis para análise. Traçado o perfil dos pacientes acometidos pela infecção, observou-se que 52,5% (n=21) eram do sexo masculino, 57,5% (n=23) eram pardos e a média geral idade foi de 37,6 anos. Além disso, 82,5% (n=33) dos pacientes habitavam em zona urbana (Tabela 1).

A análise dos prontuários também demonstrou que dos 40 pacientes infectados pelo fungo, 90% (n=36) desenvolveu meningite criptocócica. Além disso, sintomas como cefaleia, vômito, febre e rigidez nuchal se mostraram presentes em mais de um terço dos casos, com frequências respectivas de 70% (n=28), 57,5% (n=23), 55% (n=22) e 35% (n=14). Para fins de diagnóstico, o exame com tinta da

Tabela 1 - Perfil epidemiológico dos pacientes com infecção por *Cryptococcus* de 2016 a 2020, Teresina-PI

		N	%	Média	Mediana
Sexo					
Masculino		21	52,5		
Feminino		19	47,5		
Total		40	100,0		
Raça					
Parda	Válido	23	57,5		
Branca		2	5,0		
	Total	25	62,5		
	Ausente	15	37,5		
Total		40	100,0		
Idade		40	100,0	37,6 anos	38 anos
Procedência					
Piauí		28	70,0		
Maranhão		11	27,5		
Pará		1	2,5		
Total		40	100,0		
Zona					
Urbana		33	82,5		
Rural		7	17,5		
Total		40	100,0		

Fonte: Pesquisa direta.

China apontou teste positivo em 23 pacientes e além dele a busca por antígeno criptocócico (CrAg) foi positiva em 29 pesquisados. O prontuário de 20% (n=8) dos pacientes não deixava claro a utilização de nenhum dos testes anteriores. A cultura de amostras biológicas não foi imprescindível

para a detecção do fungo e não foi realizada na maioria dos casos analisados (Tabela 2). A infecção por *Cryptococcus* foi mais determinante para o desenvolvimento da meningite criptocócica, e a infecção no Sistema Nervoso Central (SNC) foi a forma clínica mais comumente diagnosticada.

Tabela 2 - Características dos casos de infecção por *Cryptococcus* de 2016 a 2020, Teresina-PI

			N	%
Diagnóstico				
Meningite criptocócica			36	90,0
Criptococose cutânea			2	5,0
Criptococose pulmonar			1	2,5
Criptococose			1	2,5
Total			40	100,0
Sintomas**				
Cefaleia	Válido		28	70,0
Vômito			23	57,5
Febre			22	55,0
Rigidez de nuca			14	35,0
Convulsões			11	27,5
Rebaixamento			8	20,0
Desorientado			6	15,0
Agitação			5	12,5
Diarreia			5	12,5
Náusea			4	10,0
	Total		32	80,0
	Ausente		8	20,0
Total			40	100,0
Tinta da China				
		Positivo	23	57,5
	Válido	Negativo	5	12,5
		Não realizaram	4	10,0
	Total		32	80,0
	Ausente		8	20,0
Total			40	100,0
Antígeno Criptocócico - CRAG				
		Positivo	29	72,5
	Válido	Negativo	-	-
		Não realizado	3	7,5
	Total		32	80,0
	Ausente		8	20,0
Total			40	100,0
Cultura				
		Positivo	6	15,0
	Válido	Não realizado	26	65,0
	Total		32	80,0
	Ausente		8	20,0
Total			40	100,0

*continua.

*continuação.

Bacterioscopia				
	Válido	Presença de Fungo	2	5,0
		Sem fungo	30	75,0
	Total		32	80,0
	Ausente		8	20,0
Total			40	100,0
HIV*				
		Sim*	15	37,5
		Não	25	62,5
Total			40	100,0
Terapia Antirretroviral - TARV p/ HIV*				
	Sem Uso		3	20,0
	Irregular		6	40,0
	Não informado		6	40,0
Total*			15	100,0
Outra patologia associada				
	Válido	Sim	16	40,0
		Não	16	40,0
	Total		32	80,0
	Ausente		8	20,0
Total			40	100,0

**Respostas múltiplas somam mais que 100%. *Variáveis se relacionam com o valor de N. Fonte: Pesquisa direta.

Os principais sintomas foram cefaleia, vômito, febre e rigidez de nuca. O método CRAG foi o mais utilizado para os diagnósticos.

Quanto ao tratamento e desfechos dos casos, fluconazol e anfotericina B foram utilizados com frequências de 75% e 70% respectivamente. A unidade de terapia intensiva

foi necessária em 12,5% dos casos e 22,5% do total de pacientes admitidos necessitou de transfusão sanguínea em algum momento da internação hospitalar. A média de reinternações foi de 1,9 vezes, com mais de um mês de internação hospitalar e 22,5% foram a óbito. Dos pacientes que foram a óbito, 5 (55,5%) eram HIV reagentes (Tabela 3).

Tabela 3 - Tratamento e desfecho dos casos de infecção por *Cryptococcus* de 2016 a 2020, Teresina-PI

			N	%	Média	Mediana
Fluconazol						
	Válido	Fez uso	30	75,0		
		Não fez	2	5,0		
	Total		32	80,0		
	Ausente		8	20,0		
Total			40	100,0		
Anfotericina B						
	Válido	Fez uso	28	70,0		
		Não fez	4	10,0		
	Total		32	80,0		
	Ausente		8	20,0		
Total			40	100,0		
Necessitou de UTI						
	Válido	Sim	5	12,5		
		Não	27	67,5		
		Total	32	80,0		
	Ausente		8	20,0		
Total			40	100,0		

*continua.

*continuação.

Punções lombares						
	Válida	Realizadas	12		12,0 vezes	6,0 vezes
		Não realizadas	20			
	Total		32	80,0		
	Ausente		8	20,0		
Total			40	100,0		
Cirurgias						
	Válido	Fez	2	5,0		
		Não fez	30	75,0		
	Total		32	80,0		
	Ausente		8	20,0		
Total			40	100,0		
Transfusões sanguíneas						
	Válido	Sim	9	22,5		
		Não	23	57,5		
	Total		32	80,0		
	Ausente		8	20,0		
Total			40	100,0		
Reinternação						
	Sim		14	35,0	1,9 vezes	2,0 vezes
	Não		26	65,0		
	Total		40	100,0		
Total			40	100,0		
Desfechos						
	Alta		31	77,5		
	Óbito		9	22,5		
Total			40	100,0		
Tempo de internação						
			40	100,0	34,8 dias	30,0 dias
Total			40	100,0		

Fonte: Pesquisa direta.

DISCUSSÃO

De acordo com a situação imunológica do indivíduo, a criptococose se apresenta clinicamente diferente. Indivíduos portadores de HIV são mais acometidos pela forma disseminada da doença, apresentando meningoencefalite de evolução grave e fatal¹⁴. Já os indivíduos aparentemente imunocompetentes, tendem a serem acometidos principalmente pela forma pulmonar branda e localizada da doença, e podem se recuperar completamente até sem o uso de antifúngicos¹⁴. Apesar disso, na análise, 62,5% dos pacientes não eram acometidos por AIDS, isso pode indicar possíveis contaminações por *C. gattii*, a variante mais relacionada a infecção de indivíduos hígidos¹⁵, e que já foi descrita como a principal causadora de meningite criptocócica no nordeste brasileiro¹⁶. A reduzida cobertura laboratorial prejudica o estudo da letalidade das variantes

patogênicas do *Cryptococcus spp.*, porque não definiu o agente etiológico na análise, o que é comum e ocorre em 75% das mortes por meningite criptocócica¹⁷.

Mais de um terço dos pacientes do estudo eram HIV reagente, desses, mais da metade encontravam-se em uso irregular ou sem o uso de TARV. O mau uso dos remédios antirretrovirais ocorre predominantemente em pacientes com diagnóstico tardio do HIV e naqueles com má adesão e/ou falha terapêutica. A identificação precoce dessa infecção oportunista em pacientes com imunossupressão, possui grande impacto na sobrevivência desses pacientes, pois em torno de 15% da mortalidade anual em pacientes com AIDS é causada pelos desdobramentos da criptococose¹⁸.

O diagnóstico de meningite criptocócica (MC) e das criptococose disseminadas é facilmente feito por exame

direto do líquido cefalorraquidiano obtido por punção lombar, da urina, de fragmentos de tecido, a partir de aspirados de lesões, escarro e outros materiais do trato respiratório e fluidos corporais¹⁹. O material biológico é analisado no microscópio óptico com auxílio de tinta nanquim (ou tinta da China), a qual evidencia as leveduras arredondadas medindo cerca de 3-10 mm de diâmetro em torno de uma cápsula espessa representada como um halo claro. A sensibilidade dessa técnica é de cerca de 86%, mas pode ser menor em pacientes HIV-negativos em associação com uma baixa carga fúngica²⁰.

Para a realização da sorologia, é considerado que durante a infecção humana pelo *Cryptococcus spp.* há presença de antígenos capsulares polissacarídicos solúveis nos fluidos corporais como urina, lavado broncoalveolar e líquor. O CrAg apresenta sensibilidade superior a 90% a detecção do antígeno, baseando-se, geralmente, em anticorpos monoclonais específicos, e mostra-se como o método mais sensível e específico para o diagnóstico da MC²¹.

Nessa perspectiva, um estudo brasileiro que avaliou a relação de custo-benefício do rastreamento de infecções assintomáticas pelo CrAg em pacientes portadores do HIV concluiu que a técnica é potencialmente econômica em comparação com teste Nanquim ou a não adoção de nenhuma intervenção, prevenindo mortes por MC²². Além disso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda, em sua mais recente diretriz, que em adultos e adolescentes HIV+ com contagem de CD4 <100 células/mm³ e sem acesso ao CrAg seja administrada profilaxia com fluconazol, para evitar disseminação do fungo para o SNC²³.

Testes usuais na prática clínica (lâminas histológicas preparadas a partir de amostras de escarro ou de lavagem broncoalveolar, amostras de soro, líquido cefalorraquidiano ou pele, pulmão e cérebro) podem demonstrar formas características da levedura em brotamento com cápsulas de polissacarídeo, mas não diferenciam o *C. neoformans* do *C. gattii*. Da mesma forma, o teste de antígeno criptocócico no soro ou líquido cefalorraquidiano pode servir como um teste sorológico preliminar altamente sensível para infecção criptocócica, mas não distingue os diferentes genótipos de *Cryptococcus*. Apenas culturas especializadas de fungos ou análises de DNA por ensaios de reação em cadeia da polimerase permitirão a diferenciação entre os genótipos²⁴.

A escolha do tratamento depende do estado imunológico do hospedeiro e da presença de infecção extrapulmonar.

Em pacientes imunocompetentes, o tratamento pode ser realizado com fluconazol, 400mg/dia por 6 a 12 meses⁸. Para a criptococose pulmonar em pacientes com evidência de infecção disseminada, acometimento de SNC ou pneumonia grave, o tratamento é separado em fase de indução, consolidação e manutenção⁸.

A associação da anfotericina B intravenosa, preferencialmente de formulação lipídica, com a flucitosina oral é considerada a primeira escolha para o tratamento na fase de indução, por um período de duas a seis semanas. Após a fase de indução, o antifúngico triazólico (fluconazol tem a melhor ação) é usado em altas doses nas fases de consolidação, por oito semanas, e para supressão ou manutenção por seis a doze meses^{20,25}. Além do tratamento antifúngico, outros aspectos importantes devem ser considerados para o manejo adequado e bem-sucedido da neurocriptococose. Isso inclui o diagnóstico precoce, a identificação de fatores de risco e complicações, como aumento da pressão intracraniana e o desenvolvimento de síndrome de reconstituição imune inflamatória (IIRS), que pode exigir o uso de drogas imunomoduladoras e é observada principalmente em pacientes com AIDS²⁵.

Apesar de não ser feito usualmente, determinar o agente etiológico que causou criptococose no paciente pode ser fundamental para o seu prognóstico. Pacientes infectados com complexo *C. gattii* podem requerer cursos de indução mais longos de terapia baseada em anfotericina B e intravenosa em comparação com pacientes infectados com complexo *C. neoformans*²⁶.

Em 14 dias de tratamento, o líquor de pacientes que receberam monoterapia com fluconazol (800-1200 mg/dia) apresentou aumento na proporção de colônias resistentes do *Cryptococcus spp.*, além disso o uso combinado, durante duas semanas, de fluconazol com flucitosina (100 mg/kg/d em 4 doses divididas) impediu o desenvolvimento de colônias resistentes²⁷. A terapia baseada em anfotericina B com terapia de indução de flucitosina possui evidência moderada para pacientes HIV+ com meningite criptocócica²⁸.

Apesar de possuir base em evidências científicas, o tratamento dos pacientes desse estudo não apontou a utilização de terapias associadas à flucitosina, sendo necessário expandir o acesso ao medicamento em ambientes com recursos limitados e prevalência de casos de meningite criptocócica associada ao HIV²⁸.

A PIC elevada (> 19 mmHg, chegando até a 230 mmHg nos casos graves) é uma complicação frequente na MC e ocorre pela obstrução das vilosidades aracnoides, prejudicando a reabsorção do líquido cefalorraquidiano (LCR)²⁹. As punções lombares frequentes para remoção do LCR são eficazes no controle da hipertensão intracraniana, reduzindo sequelas e letalidade, entre os pacientes com HIV, a realização de punções lombares terapêuticas foi associada a 69% de proteção relativa à sobrevida³⁰. Não há um número padrão de punções que devem ser realizadas, isso depende da resposta individual do paciente²⁵.

CONCLUSÃO

Durante a pesquisa, concluiu-se que a meningite criptocócica foi a manifestação mais comum de infecção pelo *Cryptococcus* *ssp.* Ainda são necessárias melhorias na diferenciação das espécies causadoras da doença. Cerca de um terço dos participantes evoluiu para o óbito, sendo mais da metade HIV reagentes. Nesse sentido, garantir condições adequadas para o uso da TARV e de rastreamento da infecção fúngica por CrAg, além de acompanhar os pacientes pode contribuir para redução na mortalidade por infecção pelo *cryptococcus*.

REFERÊNCIAS

1. Srikanta D, Santiago-Tirado FH, Doering TL. *Cryptococcus neoformans*: historical curiosity to modern pathogen. *Yeast* [internet]. 2014 feb;31(2):47-60. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/yea.2997>
2. Alves GS, Freire AK, Bentes AS, Pinheiro JF, Souza JV, Wanke B et al. Molecular typing of environmental *cryptococcus neoformans/C. gattii* species complex isolates from Manaus, Amazonas, Brazil. *Mycoses*. 2016;59(8):509-15.
3. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* [internet]. 2016 mar;30(1):179-206. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891552015000951>
4. Marr KA, Sun Y, Spec A, Lu N, Panackal A, Bennett J et al. A multicenter, longitudinal cohort study of Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative people in the United States. *Clin infect dis* [internet]. 2020 jan 2;70(2):252-61. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/70/2/252/5374489>
5. El Fane M, Badaoui L, Ouladlalsen A, Sodqi M, Marih L, Chakib A et al. La cryptococose au cours de l'infection à VIH. *J Mycol Med* [Internet]. 2015 dec;25(4):257-62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mycmed.2015.09.008>
6. Bentes AS, Wanke B, Lazéra MS, Freire AK, Silva Júnior RM, Rocha DF et al. *Cryptococcus gattii* VGII isolated from native forest and river in Northern Brazil. *Brazilian J Microbiol* [internet]. 2019 apr 9;50(2):495-500. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s42770-019-00066-6>
7. Schmiedel Y, Zimmerli S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and pneumocystis pneumonia. *Swiss Med Wkly* [internet]. 2016 feb. 22;146(february):w14281. Available from: <http://doi.emh.ch/smw.2016.14281>
8. Kon AS. Rev Sociedade Bras de Medicina Tropical. Consenso em criptococose - 2008. 2008;41(5):524-44.
9. Chang CC, Sorrell TC, Chen SC. Pulmonary cryptococcosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(5):681-91.
10. Montagna MT, De Donno A, Caggiano G, Serio F, De Giglio O, Bagordo F et al. Molecular characterization of *cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* from environmental sources and genetic comparison with clinical isolates in Apulia, Italy. *Environ Res* [internet]. 2018 jan.;160(june 2017):347-52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2017.09.032>
11. Ramírez-Ramos C, Galindo J, Correa S, Giraldo-Bahamon G, Rivera J, Solano J et al. Meningitis criptocócica en pacientes sin infección por VIH: presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Chil infectología* [internet]. 2018;35(6):716-21. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000600716&lng=en&nrm=iso&tlng=en
12. Trilles L, Lazéra MD, Wanke B, Oliveira RV, Barbosa GG, Nishikawa MM et al. Regional pattern of the molecular types of *Cryptococcus neoformans* and

- Cryptococcus gattii in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz [internet]. 2008 aug;103(5):455-62. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762008000500008&lng=en&tlng=en
13. Anzai MC, Lazéra MS, Wanke B, Trilles L, Dutra V, De Paula DA et al. Cryptococcus gattii VGII in a plathymenia reticulata hollow in Cuiabá, Mato Grosso, Brazil. Mycoses. 2014;57(7):414-8.
14. Deng H, Zhang J, Li J, Wang D, Pan L, Xue X. Clinical features and radiological characteristics of pulmonary cryptococcosis. J Int Med Res. 2018;46(7):2687-95.
15. Bruner KT, Franco-Paredes C, Henao-Martínez AF, Steele GM, Chastain DB. Cryptococcus gattii complex infections in HIV-infected patients, southeastern United States. Emerg Infect Dis [internet]. 2018 nov;24(11):1.998-2.002. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/24/11/18-0787_intro.htm
16. Souto AC, Bonfietti LX, Ferreira-Paim K, Trilles L, Martins M, Ribeiro-Alves M et al. Population genetic analysis reveals a high genetic diversity in the Brazilian Cryptococcus Gattii vgii population and shifts the global origin from the Amazon Rainforest to the semi-arid desert in the Northeast of Brazil. Reynolds TB (editor). PLoS Negl Trop Dis [internet]. 2016 aug. 16;10(8):e0004885. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0004885>
17. Veltman JA, Bristow CC, Klausner JD. Meningitis in HIV-positive patients in sub-Saharan Africa: a review. J Int AIDS Soc [internet]. 2014 jan. 17(1):191-84. Available from: <http://doi.wiley.com/10.7448/IAS.17.1.19184>
18. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. Lancet Infect Dis [internet]. 2017 aug. 17(8):873-81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30243-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30243-8)
19. Pedroso RD, Candido RC. Diagnóstico laboratorial da criptococose. Newslab [internet]. 2006;(1):94-102. Available from: http://www.newslab.com.br/ed_anteriores/77/art03/art03.pdf
20. Chammard TB, Temfack E, Lortholary O, Alanio A. Diagnostic and therapeutic strategies in cryptococcosis: impact on outcome. Mem Inst Oswaldo Cruz [internet]. 2018 may 7;113(7):1-6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762018000700207&lng=en&tlng=en
21. Silva MA, Gagliani LH. Diagnóstico e prevalência da meningite criptocócica em pacientes portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida - Sida. Rev UNILUS Ensino e Pesquisa. 2014;11(22):23-44.
22. Vianna CM, Mosegui GB. Cost-effectiveness analysis and budgetary impact of the cryptococcal antigen lateral flow assay (CRAG-LFA) implementation for the screening and diagnosis of cryptococcosis in asymptomatic people living with HIV in Brazil. Rev. Inst. Med. Tropical S. P. [internet]. 2021;63. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652021000100230&tlng=en
23. World Health Organization. HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring [internet]. 2021. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
24. United States Department of Health and Human Services. Diagnosis and testing for C. gattii Infection [internet]. United States Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA. 2015 [cited 2021 jun. 8]. Available from: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/cryptococcosis-gattii/diagnosis.html>
25. Mourad A, Perfect JR. The war on cryptococcosis: a review of the antifungal arsenal. Mem Inst Oswaldo Cruz [internet]. 2018 feb 19;113(7):1-7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762018000700202&lng=en&tlng=en
26. Chen SC, Korman TM, Slavin MA, Marriott D, Byth K, Bak N et al. Antifungal therapy and management of complications of cryptococcosis due to Cryptococcus Gattii. Clin Infect Dis. 2013;57(4):543-51.
27. Stone NR, Rhodes J, Fisher MC, Mfinanga S, Kivuyo S, Rugemalila J et al. Dynamic ploidy changes drive fluconazole resistance in human cryptococcal meningitis. J Clin Invest [internet]. 2019 jan. 28;129(3):999-1.014. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/124516>

28. Tenforde MW, Shapiro AE, Rouse B, Jarvis JN, Li T, Eshun-Wilson I et al. Treatment for HIV-associated cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* [internet]. 2018 jul. 25;2018(7). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005647.pub3>

29. Baddley JW, Thompson GR, Riley KO, Moore MK, Moser SA, Pappas PG. Factors associated with ventriculoperitoneal shunt placement in patients with cryptococcal meningitis. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(6):10-5.

30. Rolfes MA, Hullsiek KH, Rhein J, Nabeta HW, Taseera K, Schutz C et al. The effect of therapeutic lumbar punctures on acute mortality from cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* [internet]. 2014 dec. 1;59(11):1.607-14. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciu596>

Correspondência para/Reprint request to:

Rafael dos Santos Nunes

Rua Olavo Bilac, 2335

Centro (Sul), Teresina/PI, Brasil

CEP: 64001-280

E-mail: rafaelnunes@aluno.uespi.br

Recebido em: 13/09/2021

Aceito em: 16/12/2021