

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

**Criptococose em pacientes HIV positivos: Revisão
sistemática da literatura**

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - SP

2015

Amanda Thaís Pizani

**Criptococose em pacientes HIV positivos: Revisão
sistemática da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de pós-graduação em Microbiologia Clínica e Laboratorial da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto - SP.

Orientadora: Prof. Dra. Margarete Teresa Gottardo de Almeida

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP
2015**

SUMÁRIO

| | |
|------------------------|----|
| Artigo científico..... | 01 |
|------------------------|----|

Criptococose em pacientes HIV positivos: Revisão sistemática da literatura

Cryptococcosis in HIV-positive patients: a systematic review of the literature

Amanda Thaís Pizani¹

Margarete Teresa Gottardo de Almeida²

Resumo

A criptococose é uma micose sistêmica de caráter oportunista cuja infecção se dá através da inalação de propágulos viáveis do fungo *Cryptococcus* spp. Os principais agentes da infecção em humanos são *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*. A infecção por *C. neoformans* ocorre em condições de imunossupressão celular, já o patógeno *C. gattii* comporta-se como agente primário, acometendo principalmente indivíduos imunocompetentes. O presente estudo objetivou realizar um levantamento bibliográfico do perfil epidemiológico e diagnóstico laboratorial da criptococose, enfatizando pacientes portadores de HIV. Para a execução do estudo foi realizada uma busca sistemática de artigos científicos em base de dados SCIELO, PUBMED e BVS/MS. De acordo com os critérios de inclusão, oito artigos mostraram-se elegíveis para a elaboração dos resultados e discussão. A tendência da literatura aponta esta doença como a micose de caráter sistêmico mais frequente em pacientes com SIDA, e o agente *C. neoformans* responsável pelo maior número de casos. Os métodos mais utilizados para o diagnóstico laboratorial da criptococose incluem a microscopia direta, cultura, sorologia, e, recentemente, técnicas moleculares para identificação de variações de cepas das espécies de *Cryptococcus*.

Palavras Chave — Criptococose; Epidemiologia; Pacientes HIV positivos.

Abstract

Cryptococcosis is a systemic mycosis of opportunistic character whose infection occurs through inhalation of viable propagules of the fungus *Cryptococcus* spp. The main agents of infection in humans are *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. Infection by *C. neoformans* occurs in cell immunosuppression conditions, since the pathogen *C. gattii* behaves as primary agent, mainly affecting immunocompetent individuals. This study aimed to conduct a literature review of the epidemiology and laboratory diagnosis of cryptococcosis, emphasizing patients with HIV. For the implementation of the study a systematic search was conducted of scientific articles in database SCIELO, PUBMED and BVS/MS. According to the inclusion criteria, eight articles were shown to be eligible for the processing of the results and discussion. The tendency of the literature shows this disease such as ringworm of more frequent systemic character in AIDS patients, and the *C. neoformans* agent responsible for the largest number of cases. The methods used for the laboratory diagnosis of cryptococcosis include direct microscopy, culture, serology, and, recently, molecular techniques to identify variations strains of *Cryptococcus* species.

Key words — Cryptococcosis; Epidemiology; HIV positive patients.

¹Pós-graduanda em Microbiologia Clínica e Laboratorial pela Academia de Ciência e Tecnologia; Graduação em Biomedicina pela Universidade Paulista - UNIP. E-mail amandatpizani@gmail.com

²Doutora em Ciências da Saúde pela FAMERP; Coordenadora regional da Sociedade Brasileira de Microbiologia. E-mail margarete@famerp.br

1. INTRODUÇÃO

Criptococose é uma micose sistêmica oportunista cuja infecção se dá através da inalação de propágulos viáveis de *Cryptococcus* spp. (LÁZERA *et al.*, 2005). No meio ambiente, espécies de *Cryptococcus* são encontradas em excretas de aves, matéria orgânica em decomposição no solo contaminado e também em ocos de árvores presentes em locais de climas quentes como em regiões tropicais e subtropicais. Ambientes ricos em fontes de nitrogênio favorecem o crescimento destes fungos (KWON-CHUNG; BENNET, 1992).

Antes da década de 80, infecções cosmopolitas causadas por agentes como *Cryptococcus* spp. eram consideradas raras e de pouca importância clínica, no entanto, atualmente a criptococose é uma das infecções sistêmicas de maior prevalência mundial. O aumento da sua incidência ocorreu após o surgimento do Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV) que causa a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) em seres humanos (QUIAN *et al.*, 2012; BRASIL, 2013; ALMEIDA, MACHADO, 2014).

Os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da criptococose estão associados à baixa imunidade celular e são comuns em indivíduos imunodeprimidos, tais como paciente com lúpus eritematoso sistêmico, diabetes, insuficiência renal, pacientes transplantados e com neoplasias, que são frequentemente submetidos a tratamentos com quimioterápicos (MOREIRA *et al.*, 2006).

Estudos revelam que a criptococose é a micose sistêmica mais frequente em pacientes portadores de HIV/SIDA, e está relacionada com elevado número de óbitos. A meningite criptocócica é a forma clínica mais comum da doença devido ao tropismo do fungo pelo sistema nervoso central. Nesses pacientes, as taxas de mortalidade variam de 10% a 73% dos casos (LEIMANN; KOIFMAN, 2008; RIBEIRO *et al.*, 2009; BUTLER *et al.*, 2012; ALMEIDA; MACHADO, 2014).

Apesar de existirem mais de 30 espécies do gênero *Cryptococcus*, os principais agentes da infecção em humanos são *C. neoformans* e *C. gattii* (BRASIL, 2012). A infecção por *C. neoformans* é oportunista e geralmente de maior incidência ocorrendo em condições de imunossupressão celular, quando comparada à infecção por *C. gattii*, que se comporta como agente primário, acometendo principalmente indivíduos imunocompetentes e que não apresentam doenças de base aparentes (LÁZERA *et al.*, 2005).

O modo de infecção ocorre por via inalatória, envolvendo primariamente os pulmões, com tropismo pelo sistema nervoso central, ocasionalmente atingindo pele e outros tecidos (BRASIL, 2013). A doença pode se manifestar desde uma colonização assintomática na forma pulmonar, até quadros clínicos severos de criptococemia e meningites que geralmente evoluem a óbito (DARZÉ, *et al.*, 2000; COSTA *et al.*, 2014).

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 fatal, já os indivíduos aparentemente imunocompetentes são acometidos principalmente pela forma pulmonar localizada da doença (NGUYEN *et al.*, 2010).

O diagnóstico laboratorial da criptococose é realizado através de exames diretos, culturas, exames histopatológicos e por meio de testes sorológicos que podem ser feitos a partir de materiais como líquido, urina, fragmentos teciduais, aspirados de lesões, escarro e demais amostras do trato respiratório, que demonstram a presença de células leveduriformes de *Cryptococcus* spp. ou

crescimento fúngico. Atualmente a aplicação de técnicas moleculares está cada vez mais sendo utilizada e apresentando resultados importantes na detecção da etiologia da doença (PEDROSO; CÂNDIDO, 2006).

O tratamento da criptococose é realizado pelos antifúngicos Itraconazol, fluconazol, voriconazol, anfotericina B, e a 5-fluocitosina (CICHON *et al.*, 2011). A medicação do indivíduo é iniciada assim que se confirma a criptococose, sendo dividida em três fases: fase de indução, consolidação e manutenção (SAAG *et al.*, 2000).

Em relação ao risco de infecção, ainda não existem medidas preventivas, apenas atividades educativas tais como, medidas de controle de proliferação de pombos, cuidados nos locais que possam acumular excrementos destes animais e orientação quanto à umidificação das excretas antes de serem removidas, evitando assim a dispersão por formação de aerossóis (BRASIL, 2010).

Nesta perspectiva, o presente estudo objetiva realizar um levantamento do perfil epidemiológico e diagnóstico laboratorial da criptococose enfatizando pacientes portadores de HIV coinfectados por *Cryptococcus* spp.

2. METODOLOGIA

A pesquisa enquadra-se em um estudo de levantamento bibliográfico descritivo a fim de abordar a criptococose desde sua definição, epidemiologia, etiopatogenia, manifestações clínicas, até o seu diagnóstico e tratamento. A coleta de dados foi realizada a partir das bases de dados SCIELO, PUBMED e BVS/MS. Os idiomas pré-estabelecidos para esta revisão foram português e inglês. A busca foi conduzida utilizando-se as palavras-chaves e descritores: criptococose; pacientes HIV-positivos; diagnóstico; epidemiologia.

Os critérios de inclusão adotados foram artigos e periódicos de revisão de literatura e ensaios clínicos que apresentassem como temas principais a criptococose em pacientes portadores do HIV/SIDA. Todo material obtido foi submetido à leitura, a fim de identificar os artigos que se enquadravam nos critérios de inclusão. Estudos que não estavam em conformidade com o assunto foram excluídos. A organização e a análise dos dados serviram como base para que fosse realizada, nesta revisão de literatura, uma discussão fundamentada em resultados científicos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Histórico e perfil epidemiológico da criptococose

A criptococose é uma micose sistêmica oportunista cuja forma de infecção ocorre através da inalação de propágulos viáveis de *Cryptococcus neoformans* ou *Cryptococcus gattii* (LÁZERA *et al.*, 2005). O nome desta doença foi estabelecido na década de 50, quando foram identificados focos de contaminação, nos quais foi descoberta a presença da levedura em frutas, no solo, ninhos e excretas de pombos (SILVA; GAGLIANI, 2014).

O primeiro isolamento de *C. neoformans* foi feito em 1894 por Fancesco Sanfelice que estudava blastomicetos no suco de frutas, dando o nome para o fungo de *Saccharomyces neoformans*. No mesmo ano, Otto Busse e Abraham Buschke

isolaram o fungo de um sarcoma ósseo e o denominaram de *Saccharomyces hominis* (LACAZ *et al.*, 2002).

Em 1916, os pesquisadores Stoddard & Cutler identificaram casos de blastomicose em lesões cutâneas e denominaram o fungo causador de *Torula histolytica*. Diferentes classificações foram propostas para o mesmo agente, até que em 1935 a designação *Cryptococcus neoformans* foi estabelecida, tornando-se o nome definitivo da levedura encapsulada (LACAZ *et al.*, 2002).

A infecção criptocócica é de ocorrência mundial, entretanto, estudos sobre a distribuição global das espécies de *C. neoformans* e *C. gattii* revelam que a maioria dos casos ocorre na África e Ásia, seguidas da América Central e do Sul. O Brasil é o quarto país com maior número de isolados, ficando atrás da África do Sul, China e Estados Unidos (COGLIATI, 2013).

As estatísticas não apontam diferenças numéricas em relação à raça, porém, quanto ao gênero, nos homens, ocorrem cerca de 70% dos casos e nas mulheres 30%, esse índice pode estar relacionado à influência de estrógenos ou a exposições ocupacionais (MAFRA *et al.*, 2008). A faixa etária de maior incidência está entre 30 e 50 anos de idade, no entanto, no Brasil, os números de casos relacionados a crianças aumentaram nos últimos anos, tal fato pode estar ligado à desnutrição ou ao crescente número de crianças imunocomprometidas (CASALI *et al.*, 2001).

3.2 Coinfecção por Criptococose e HIV

A SIDA representa um dos maiores problemas de saúde da atualidade, em função de seu caráter pandêmico e sua gravidade. Indivíduos infectados pelo vírus apresentam uma disfunção grave do sistema imunológico devido ao fato de que as células-alvo do HIV são os linfócitos T CD4+, importantes células de defesa do hospedeiro. Estima-se que anualmente, em todo mundo, ocorra o óbito de aproximadamente dois milhões de pessoas em função de doenças relacionadas à SIDA (BRASIL, 2010).

A criptococose em humanos era considerada uma doença rara, contudo, à medida que a epidemia do HIV foi se alastrando nos anos 80, a criptococose emergiu como uma importante infecção oportunista nos EUA, Europa e Austrália, ocorrendo em 5% a 10% dos indivíduos portadores do HIV (COSTA *et al.*, 2014).

A infecção criptocócica é considerada a terceira causa de doença oportunista do SNC em indivíduos imunocomprometidos. Sua prevalência varia de 2,9% a 13,3% representando uma importante causa de mortalidade em pacientes com SIDA (BARBOSA-JUNIOR *et al.*, 2013). Estudos indicam que cerca de 50% da mortalidade de pacientes com SIDA tem associação direta com a criptococose. A letalidade associada à criptococose em pacientes HIV positivos varia de 22,2% a 76,9% (JARVIS; HARRISON, 2007; MEZZARI *et al.*, 2013).

O desenvolvimento de infecção por *Cryptococcus neoformans* está intimamente ligado à imunossupressão, agravante que requer terapêutica supressiva antifúngica, além do já estabelecido tratamento antirretroviral, o que faz os pacientes permanecerem por mais tempo debilitados (ALMEIDA, 2012).

3.3 Etiopatogenia

Mais de 30 espécies do gênero *Cryptococcus* são reconhecidas atualmente, porém os principais agentes etiológicos que causam a criptococose em humanos

são *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*. A espécie *C. neoformans* ou *Filobasidiella neoformans*, no estágio teleomórfico, possui as variedades sorotipo A (*C. neoformans* variedade *grubii*) e sorotipo D (*C. neoformans* variedade *neoformans*), bem como um sorotipo AD híbrido. *C. gattii* ou *Filobasidiella bacillispora* quando no estágio teleomórfico, possui os sorotipos B e C (MEYER; TRILLES, 2010).

C. neoformans e *C. gattii* são leveduras que apresentam formas arredondadas e ovaladas de tamanho entre 3 a 8 µm de tamanho, recobertas por cápsula polissacarídica (LI *et al.*, 2012; PEREIRA, BARROS; 2012). Tal cápsula é considerada um importante fator de virulência desses fungos, pois dificulta a ação das células fagocitárias do sistema imune do hospedeiro (PEREIRA; BARROS, 2012). Além da cápsula polissacarídica, os fungos apresentam outros fatores de virulência como a biossíntese de manitol e proteases como fosfolipases, ureases e produção de melanina que atua como uma proteção para a célula da levedura (CASADEVALL *et al.*, 2000).

Os agentes da criptococose são encontrados predominantemente no meio urbano, em excrementos de pombos, no solo e em troncos de árvores. (CHANG *et al.*, 2008; LI *et al.*, 2012) No ser humano, é encontrado infectando pulmões, SNC, sangue e pele. Estudos demonstraram que a próstata se comporta como reservatório desse fungo, o que explica os casos de recidiva da doença e dificuldade na cura de alguns pacientes (BIVANCO *et al.*, 2006).

O *Cryptococcus neoformans* possui distribuição universal, apresentando um predomínio nas regiões de clima temperado e frio, em áreas urbanas. Estudos apontam que os pombos não apresentam manifestações clínicas, esse fato provavelmente possa estar relacionado à alta temperatura corporal (entre 40 e 42° C), porém, os pombos são os principais propagadores da doença (GAZZONI, 2007). O *Cryptococcus gattii* é encontrado principalmente nas regiões tropicais e subtropicais, em áreas rurais e já foi descrito em ocos de árvores como *Eucalyptus*, *Tamarindus*, *Cassia*, *Mangira*, entre outras (COGLIATI, 2013; SILVA, GAGLIANI, 2014).

3.4 Infecção e manifestações clínicas

A infecção no homem acontece por via respiratória, a levedura atinge os pulmões e, dependendo do estado do paciente, se dissemina ou permanece nos pulmões. Os agentes da criptococose apresentam uma propensão em migrar, através da via hematogênica ou linfática, para o sistema nervoso central (SNC), globo ocular e tecido cutâneo, muitas vezes acometendo também rins e ossos. Além da via hematogênica pode haver o acesso ao SNC a partir da cavidade nasal por contiguidade, através da lâmina crivosa (PEDROSO, CÂNDIDO, 2006; SILVA, GAGLIANI, 2014). O fungo chega ao pulmão após a inalação de partículas fúngicas em suspensão aérea, nas formas de basidiosporos e/ou leveduras não capsuladas ou esparsamente capsuladas. Embora o agente possua outros fatores de virulência, a cápsula polissacarídea é o maior e mais importante destes, sendo que a complexidade estrutural aumenta de acordo com os sorotipos (LACAZ *et al.*, 2002).

A criptococose em pacientes com SIDA geralmente apresenta quadro clínico inespecífico, o que dificulta a orientação do médico para diagnosticar precocemente a doença, porém alguns sinais e sintomas são predominantemente descritos na literatura. Indivíduos com criptococose pulmonar relatam queixas respiratórias como tosse e dispneia, além de achados como infiltrado difuso e nódulos, que são

confundidos com tuberculose. A infecção pulmonar por *Cryptococcus* spp. se não diagnosticada a tempo pode levar à morte por insuficiência pulmonar (TAKAHARA, 2007; SILVA, GAGLIANI, 2014).

Na infecção do SNC, forma clínica mais comum de apresentação da criptococose, os sintomas relatados são febre, mal estar, cefaléia constante, rigidez da nuca e vômitos, além de alterações visuais e mentais como fotofobia, delírio, alucinação e agitação, que são sintomas característicos de infecção avançada (ALMEIDA, MACHADO, 2014).

3.5 Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico laboratorial da criptococose pode ser realizado a partir de diversos materiais clínicos considerando a apresentação da doença. Líquido cefalorraquidiano obtido por punção lombar, urina, fragmentos de tecido, aspirados de lesões, escarro e outros materiais do trato respiratório e fluidos corporais são utilizados na rotina da pesquisa de *Cryptococcus* spp. no laboratório (PEDROSO, CANDIDO; 2006). O diagnóstico definitivo é realizado pelo exame direto que detecta a presença do próprio organismo no material, cultura, exames bioquímicos, exame histopatológico, triagem sorológica e técnicas moleculares (XAVIER *et al.*, 2009; COLOMBO, 2014).

Na técnica do exame direto, é realizada uma preparação em lâmina com o material biológico e tinta nanquim ou tinta da china que, ao microscópio ótico, coloca em evidência a cápsula polissacarídica da levedura. Também pode ser acrescentado o KOH a 10% para reduzir elementos interferentes que possam induzir a erro. A visualização microscópica é de leveduras redondas ou ovais, com brotamentos únicos ligados por finas conexões ou sem brotamentos. Amostras refrigeradas podem atenuar a cápsula de polissacarídeos, por isso, devem-se preferir amostras recentes. Este método apresenta sensibilidade a 94,1% e especificidade de 100% (PEDROSO CÂNDIDO, 2006).

Na cultura de fungos, o meio mais utilizado é o Agar Sabouraud, sendo o escolhido para a cultura de *Cryptococcus* spp. Em algumas técnicas o antibiótico Cloranfenicol é adicionado para inibir o crescimento de bactérias, e solução de peptona a 1% para que induza o fungo a produzir o material capsular (BENNETT *et al.*, 2014; SILVA; GAGLIANI, 2014). O fungo leva de 48 a 72 horas para crescer na temperatura entre 25° a 35°C, as colônias apresentam coloração que variam de branco a bege e aspecto mucóide. A identificação é confirmada com a morfologia macroscópica da colônia e microscópica dos organismos. O tamanho da célula leveduriforme varia de 2 a 20um de diâmetro (ADAM *et al.*, 2009; GAZZONI *et al.*, 2009). O meio de Agar Níger é especificamente utilizado para o cultivo de *Cryptococcus* spp., que apresenta coloração marrom da colônia devido aos substratos fenólicos do meio (FERNANDES *et al.*, 2000).

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 líquido. Testes de antígenos capsulares (CrAg) apresentam sensibilidade superior à 90%. (SILVA; GAGLIANI, 2014). A titulação em 1:4 é considerada sugestiva de infecção, os títulos maiores ou iguais a 8 indicam doença ativa. Reações falso-positivas podem ocorrer em soros positivos para fator reumatóide, e casos falso-negativos em que ocorre desencapsulamento da levedura por conta da administração conjunta de antirretrovirais, nos pacientes HIV positivos (PEDROSO, CÂNDIDO, 2006).

O Teste de ELISA (Ensaio Imunoenzimático) pode ser utilizado para diagnóstico de criptococose, pois é mais sensível visto que não apresenta fenômeno de prózona se comparado ao teste de látex, e mais específico, pois não sofre interferência do fator reumatóide. Sendo assim, os testes sorológicos são eficientes, mas não devem substituir o exame direto (SILVA; GAGLIANI, 2014).

Testes bioquímicos para a diferenciação das espécies são utilizados, como o meio L-canavanina-glicina-azul de bromotimol (CGB), onde a espécie *C. gattii* (sorotipos B e C) cresce no meio canavanina, utiliza a glicina e apresenta coloração azul. A espécie *C. neoformans* (sorotipos A, AD e D) cresce, mas não altera a coloração do meio. Além destes, há o teste de Agar Uréia que apresenta cor amarela antes da inoculação, e muda para cor-de-rosa após sete dias de inoculação e incubação, confirmando assim, a presença de *C. neoformans*, que hidrolisa a uréia do meio (ALMEIDA; MACHADO, 2014).

Espécimes histopatológicos também podem ser úteis para o diagnóstico da criptococose tendo em vista que há formação de lesões com padrões diferentes. O padrão granulomatoso apresenta granulomas epitelióides, células gigantes, linfócitos e geralmente a quantidade de fungos é menor. O padrão gelatinoso apresenta pouca reação inflamatória e grande quantidade de fungos com cápsulas volumosas (PEDROSO; CÂNDIDO, 2006).

Os testes moleculares são procedimentos mais recentes e muito úteis para identificar sorotipos e outras variações das cepas. A técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase) demonstra níveis de sensibilidade e especificidade superiores à cultura e ao exame direto. A identificação específica de *C. neoformans* e *C. gattii* é realizada por PCR multiplex, PCR em tempo real, nested PCR, PCR fingerprinting, PRC-RFLP e MLST, baseadas na avaliação de polimorfismo, que permite a identificação das espécies (SILVA, GAGLIANI, 2014).

O tratamento adequado depende da situação imunológica do indivíduo e envolve antifúngicos como, o Itraconazol, Fluconazol, Voriconazol, Anfotericina B, e a 5-flucitosina (CICHON *et al.*, 2011; ALMEIDA; MACHADO, 2014). O tratamento é iniciado assim que se confirma o diagnóstico da criptococose, sendo dividido e caracterizado em três fases: fase de indução, consolidação e de manutenção (SAAG *et al.*, 2000).

Na fase de indução, o tratamento visa à redução brusca da carga fúngica e o período dura aproximadamente duas semanas. Na fase de consolidação, o objetivo é manter a negatividade da infecção e normalizar parâmetros clínicos e laboratoriais, o tempo aproximado de tratamento nesta fase é de oito semanas. Por fim, a fase de supressão ou manutenção consiste na terapia profilática, onde o indivíduo recebe doses contínuas de antifúngico, por no mínimo um ano, variando de acordo com a condição do paciente, para evitar recidivas (CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE, 2008).

De acordo com a Secretaria de Vigilância em Saúde ainda não existem medidas preventivas específicas, apenas atividades educativas com relação ao risco de infecção, tais como, medidas de controle de proliferação de pombos e cuidados nos locais que possam acumular excrementos destes animais, orientação para remoção dos fungos com segurança, assim, evitando a dispersão por aerossóis (BRASIL, 2010). Em 2012 o Programa de vigilância e Controle das Micoses Sistêmicas foi implantado incluindo a criptococose, este programa apresenta um documento preliminar com a finalidade de desenvolvimento de um sistema de vigilância para determinar a magnitude da infecção no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na busca eletrônica, foram selecionados 40 artigos como relevantes para o desenvolvimento do trabalho, pois atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos neste estudo. Após leitura completa, 32 não apresentavam como tema principal a criptococose em pacientes portadores do HIV, sendo, portanto, considerados apenas na elaboração da introdução e embasamento teórico. Desta forma, oito artigos mostraram-se elegíveis para a elaboração dos resultados e discussão, dentre estes, um era ensaio clínico, um estudo prospectivo, dois estudos de coorte retrospectivos e quatro revisões de literatura.

A tabela I apresenta os artigos selecionados, identificando o(os) autor(es), ano de publicação, tipo de estudo, objetivos/amostra, método de avaliação e os resultados/conclusão.

Tabela I – Seleção de artigos com o tema criptococose em pacientes portadores do HIV. Período 2002 – 2014.

| Autores | Ano | Tipo de Estudo | Objetivo/Amostra | Tempo/ Tratamento | Resultados / Conclusão |
|-------------------|------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Moreira et al. | 2006 | Estudo Prospectivo | Objetivo – Analisar as características demográficas, clínicas e laboratoriais, além da variedade das cepas de <i>C. neoformans</i> isoladas de pacientes acometidos por essa micose. Amostra – 96 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de criptococose, sendo 81,3% portadores de AIDS. | Durante o período de 1998 e 2003 foram analisadas cepas de <i>C. neoformans</i> de pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de criptococose, submetidas a exame direto e cultura para o isolamento do fungo. | Observou-se que a maioria dos casos de micose da região foi causada pelo <i>Cryptococcus neoformans</i> variedade <i>neoformans</i> , sendo a espécie <i>Cryptococcus gattii</i> implicada em apenas uma pequena parcela dos pacientes. Neste estudo, a maioria (54,2%) dos pacientes foi tratada com anfotericina B exclusivamente. Apesar do tratamento adequado, a maioria (>70%) deles evoluiu para óbito, fato ocorrido principalmente nos pacientes com AIDS. |
| Costa et al. | 2014 | Revisão de Literatura | Objetivo – Investigar artigos que referenciam a criptococose e a histoplasmose em pacientes portadores do vírus HIV, avaliando a prevalência, sexo, faixa etária, manifestações clínicas, e forma de realização do diagnóstico laboratorial. Amostra - * | * | No Brasil, a criptococose é a micose de caráter sistêmico mais frequente em pacientes com AIDS. O <i>C. neoformans</i> var. <i>neoformans</i> é o agente etiológico mais prevalente e as principais formas clínicas da criptococose em pacientes com HIV são meningite criptocócica, criptococose cutânea e pulmonar. Os métodos laboratoriais utilizados para o diagnóstico da criptococose são exame direto, cultura e testes sorológicos. |
| Almeida | 2012 | Estudo de coorte retrospectivo | Objetivo – Caracterizar o perfil clínico-epidemiológico da criptococose, causada pelo <i>Cryptococcus neoformans</i> e <i>Cryptococcus gattii</i> nos pacientes HIV positivos atendidos em uma unidade de referência em Belém do Pará. Amostra - 94 pacientes com coinfeção HIV-criptococose. | Foram analisadas estatisticamente variáveis que constam na ficha clínico-epidemiológica individual de prontuários de pacientes HIV positivos coinfectados com criptococose com diagnóstico confirmado por exame direto ou cultura de LCR no período de 2006 a 2010. | No período estudado houve flutuação no número de casos de criptococose em pacientes HIV positivos. O <i>C. Neoformans</i> foi o responsável pelo maior número de casos (60,6%) sendo mais frequente em homens, enquanto o <i>C. Gattii</i> tem sua maior frequência nas mulheres (39,4%). A forma clínica mais frequente em portadores de HIV foi a neurocriptococose, seguida das formas disseminada e pulmonar. |
| Menezes et al. | 2002 | Ensaio clínico | Objetivo – Verificar a ocorrência de meningite criptocócica em pacientes com AIDS no Estado do Ceará, Brasil. Amostra - 54 amostras de fluido cefalorraquidiano (LCR) que foram coletadas de pacientes com AIDS que apresentavam sinais e sintomas de meningite criptocócica. | A investigação laboratorial de líquido cefalorraquidiano foi realizada durante o ano de 2001 e baseada em exame microscópico direto. Posteriormente o líquido foi semeado em Agar e incubado por 5 a 8 dias. A identificação foi feita por dois testes bioquímicos, a assimilação de inositol e produção de urease. | A confirmação da presença de <i>Cryptococcus neoformans</i> foi realizada pelos testes bioquímicos, onde os dois testes foram positivos em cinco leveduras cultivadas. Concluiu-se que cinco (9,25%) das 54 amostras de líquido estudadas continham <i>C. neoformans</i> . |
| Jarvis e Harrison | 2007 | Revisão de Literatura | Objetivo – Levantar a atual epidemiologia e gestão da meningite criptocócica associada ao HIV, com ênfase em países em desenvolvimento, onde o fardo da doença é maior. Amostra - * | * | Concluiu-se que a razão para a elevada mortalidade por doença criptocócica em pacientes com HIV incluem a inadequação da terapêutica antifúngica devido ao acesso restrito a alguns medicamentos em algumas áreas, porém, alguns esforços estão em curso para resolver essas questões. |
| Lee et al. | 2011 | Estudo de coorte retrospectivo | Objetivo – Avaliar as características clínicas e achados laboratoriais iniciais da meningite criptocócica em pacientes com e sem HIV em um hospital terciário de ensino. Amostra - 11 pacientes HIV positivos e 9 pacientes HIV negativos com sintomas clínicos de meningite. | Durante o período de 2001 a 2009 a meningite criptocócica foi determinada com observação das características clínicas, juntamente com teste sorológico, exame de microscopia ou isolamento de <i>C. neoformans</i> nas culturas. A infecção por HIV foi confirmada por uma combinação de exames como ELISA e western blot. | Não houve diferenças estatisticamente significativas nos níveis de PCR no soro e outros parâmetros do líquido cefalorraquidiano entre os pacientes com HIV e sem o HIV. A mortalidade intra-hospitalar foi de 10%, e a recorrência da meningite criptocócica foi observada em 3 pacientes com HIV e isso ocorreu no prazo de 5 meses do primeiro episódio. |
| Almeida e Machado | 2014 | Revisão de Literatura | Objetivo – Revisar dados da literatura sobre o agente etiológico da criptococose, fatores de risco, manifestações clínicas e sintomas, diagnóstico, cultura e tratamento da criptococose, especialmente em pacientes portadores de HIV/SIDA. Amostra - * | * | A criptococose é uma doença fúngica de importância na saúde pública, especialmente em pacientes imunodeprimidos. A variedade <i>C. gattii</i> tem sido constantemente encontrada como causa de infecção primária em pacientes imunocompetentes. |
| Silva e Gagliani | 2014 | Revisão de Literatura | Objetivo – Estudar as melhores possibilidades de diagnóstico da criptococose, além de verificar a prevalência das pessoas imunocomprometidas que possuem infecção por <i>Cryptococcus neoformans</i> . Amostra - * | * | A criptococose é uma doença potencialmente fatal. O diagnóstico laboratorial pode ser feito com segurança quando técnicas e métodos laboratoriais são utilizados adequadamente. A suspeita clínica e os dados clínicos do paciente permitem também agilizar os procedimentos laboratoriais, permitindo a utilização de meios de cultura seletivos e/ou diferenciais, incubação em temperatura adequada e realização de provas de identificação direcionadas. O atraso no diagnóstico e as dificuldades em controlar a infecção são importantes causas de mortalidade e morbidade. |

* Informações insuficientes

Dentre os estudos analisados, 75% (6/8) caracterizavam o perfil epidemiológico da criptococose em pacientes HIV positivos, avaliando a prevalência, sexo, faixa etária, manifestações clínicas e forma de realização do diagnóstico laboratorial, bem como, identificavam as variedades das espécies de *Cryptococcus* spp. prevalentes em pacientes imunocomprometidos (MENEZES *et al.*, 2002; MOREIRA *et al.*, 2006; JARVIS, HARRISON, 2007; ALMEIDA, 2012; COSTA *et al.*, 2014; ALMEIDA; MACHADO, 2014) e 25% (2/8) apresentavam os principais achados laboratoriais, observando os métodos de diagnóstico da criptococose em HIV positivos (LEE *et al.*, 2011; SILVA; GAGLIANI, 2014).

A revisão de literatura de Costa *et al.* (2014) encontrou resultados semelhantes a este estudo, no que diz respeito a prevalência da criptococose. A tendência da literatura aponta esta doença como a micose de caráter sistêmico mais frequente em pacientes com SIDA. Em um estudo realizado por Moreira *et al.*, (2006), foram analisados prospectivamente entre março/1998 e novembro/2003, no HC-UFU (Hospital das Clínicas de Uberlândia-MG), 96 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de criptococose, sendo 78 associados à AIDS. Do total de 96 casos diagnosticados, 92,7% foram identificados como *C. neoformans* e 7,3% como *C. gattii*. A espécie *C. neoformans* foi mais frequente na faixa etária de 21 a 40 anos, enquanto a espécie *C. gattii* ocorreu em pacientes acima de 51 anos. Houve predominância da micose no sexo masculino em todas as faixas etárias (MOREIRA *et al.*, 2006). Resultados semelhantes foram encontrados nos demais estudos analisados (MENEZES *et al.*, 2002; ALMEIDA; MACHADO, 2014).

Em um estudo retrospectivo analítico, Almeida (2012) avaliou o perfil clínico-epidemiológico de 94 pacientes com coinfeção HIV-criptococose, e verificou que a espécie *C. neoformans* foi responsável pela maioria dos casos contribuindo com 60,63% (57/94) dos casos de criptococose. Analisando as formas clínicas, observou que a neurocriptococose foi a forma mais predominante com 46,8% dos casos, seguida pela forma disseminada com 27,6% e a forma pulmonar se fez presente em 25,5% dos casos. O autor observou também que, apesar da maioria dos pacientes receberem tratamento com Anfotericina B (79/94), a maioria deles evoluiu para óbito, sendo a mortalidade de pacientes HIV coinfectados com criptococose significativa, chegando a 44,64% de um total de 56 pacientes (ALMEIDA, 2012).

Em um estudo de coorte retrospectivo Lee *et al.* (2011) avaliaram as principais características clínicas e achados laboratoriais iniciais da meningite criptocócica em pacientes com e sem HIV com sintomas clínicos de meningite. Pacientes com SIDA apresentaram contagens periféricas mais baixas de células CD4 + (mediana: 9, intervalo: 1-107) e uma quantidade mais elevada de *Cryptococcus* spp. do que em pacientes sem SIDA. A mortalidade intra-hospitalar foi de 10%, e a recorrência da meningite criptocócica observada em 3 pacientes com HIV e isso ocorreu no prazo de 5 meses do primeiro episódio (LEE *et al.*, 2011).

Em relação à evolução dos pacientes portadores do HIV com coinfeção por *Cryptococcus neoformans*, Silva e Gagliani (2014) concluíram que o atraso no diagnóstico e as dificuldades em controlar a infecção são importantes causas de mortalidade e morbidade. O diagnóstico laboratorial da criptococose é eficaz quando técnicas e métodos laboratoriais são utilizados adequadamente, sendo, a microscopia direta, cultura, sorologia, e, atualmente, as técnicas moleculares para identificação do patógeno os procedimentos mais recomendados para identificar sorotipos e outras variações das cepas de *Cryptococcus* spp. A suspeita clínica e os dados clínicos do paciente permitem também agilizar os procedimentos laboratoriais, permitindo a utilização de meios de cultura seletivos e/ou diferenciais, incubação em

temperatura adequada e realização de provas de identificação direcionadas (SILVA; GAGLIANI, 2014).

Jarvis e Harrison (2007) ao realizar um levantamento da epidemiologia e gestão da meningite criptocócica associada ao HIV, com ênfase na terapêutica antifúngica, concluíram que a razão para a elevada mortalidade por doença criptocócica em pacientes com HIV incluem a inadequação da terapêutica antifúngica devido ao acesso restrito aos medicamentos em alguns países onde os recursos são reduzidos (JARVIS, HARRISON, 2007).

5. CONCLUSÃO

Nesta revisão, nota-se a relevância do tema abordado e espera-se divulgar no meio acadêmico a importância da criptococose em pacientes portadores de HIV. Ao conhecer essa patologia, os profissionais de saúde poderão realizar educação em saúde, buscando aperfeiçoar o diagnóstico, visto que a inespecificidade de sintomas da infecção primária pulmonar, leva o corpo clínico a não suspeitar de início de infecção por *Cryptococcus*, e que se não tratada a tempo, a doença pode disseminar para o SNC e outros órgãos e levar o paciente a óbito. O conhecimento desta patologia pelos profissionais de saúde também inclui colocar em prática o tratamento adequado para cada situação e o acompanhamento do prognóstico da doença para o manejo correto dos pacientes, tendo em vista sempre a diminuição do número de óbitos. Além disso, é importante o incentivo à elaboração de medidas sanitárias e políticas públicas visando à diminuição, prevenção e controle dessa infecção em centros urbanos que se tornaram habitat de pombos, com a intenção de diminuir cada vez mais a contaminação do meio ambiente e das pessoas por essa infecção fúngica oportunista.

6. REFERENCIAS

ADAM, P. et al. Cryptococcal meningitis-a follow-up study of a serious clinical entity: quick cytological and microbiological diagnostics using a special staining procedure in cerebrospinal fluid specimens. **Folia Microbiol (Praha)**, v.54, p.567-568, 2009.

ALMEIDA, J.C. **Perfil clínico-epidemiológico da Criptococose em pacientes HIV positivos atendidos em uma unidade de referência em Belém do Pará**. 2012. 80f. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais). Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Estadual do Pará, Belém, 2012. Disponível em: <http://repositorio.ufpa.br/jspui/bitstream/2011/3933/1/Dissertacao_PerfilClinicoEpidemiologico.pdf>. Acesso em: 18 jun 2015.

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.

BARBOSA JUNIOR, A.M. et al. Biological activity of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* from clinical and environmental isolates. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v.49, n.3, p.160-168, 2013.

BENNETT, J.E.; DOLIN, R.; BLASER, M.J. **Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases**. Elsevier Health Sciences, 2014.

BIVANCO, F.C.; MACHADO, C.A.S.; MARTINS, E.L. Criptococose cutânea. **Arqu. Médicos ABC**, v.31, n.2, p.102-109, 2006.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. Módulo 8: Detecção e identificação de fungos de importância médica /Agência Nacional de Vigilância Sanitária.– Brasília: Anvisa, 2013. 46p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica - Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis - **Unidade de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória e imunopreveníveis. Vigilância e Epidemiologia da Criptococose**, ed. PRELIMINAR – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso/Ministério da Saúde**, 8. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BUTLER, E.K. et al. Longterm 5-year survival of persons with Cryptococcal meningitis or asymptomatic subclinical antigenemia in Uganda.. **PlosOne**, v.7, n.12, p.1-5,2012.

CASADEVALL, A.; ROSASA, B.A.L.; NOSANCHUKC, J.D. Melanin and virulence in *Cryptococcus neoformans*.**CurrOpiMicrobio**, v.3, p. 354-358, 2000.

CASALI, A.K. et al. *Cryptococcus neoformans*: Aspectos moleculares e epidemiológicos. **Biotechnol.Ciênc.Desenvol.**, v.20, p.34-37,2001.

CHANG, M.R. et al. Prostatic cryptococcosis: a case report. **J. Venomous Anim. Toxins including. Trop. Dis.**,v.14, n. 2, p.378-385, 2008.

CICHON, M. *et al.* Isolamento de *Cryptococcus neoformans* de amostras ambientais de Curitiba e região metropolitana (Paraná,Brasil) e testes de suscetibilidade frente a drogas antifúngicas. **Rev. Bras. Anál. Clín.**, v.43, n.3, p.176-179, 2011.

COGLIATI, M. Global molecular epidemiology of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*: an atlas of the molecular types. **Scientifica**, v. 2013, p. 23, 2013.

COLOMBO, F. A. et al. Updating: cryptococcosis diagnostic aspects. **Journal of AIDS and Clinical Research**, v.5, n.12, 2014.

CONSENSO, EM CRIPTOCOCOSE. Relatório Técnico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, p. 524-544, 2008.

COSTA, C.R. et al. Infecções fúngicas em pacientes HIV positivos: Revisão da Literatura sobre Criptococose e Histoplasmoses. **Estudos**, v.41, n.4, p.843-854, 2014.

DARZÉ, C. et al. Características clínicas e laboratoriais de 104 casos de meningoencefalite criptocócica. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.33, n.1, p.21-26, 2000.

FERNANDES O.F.L. et al. *Cryptococcus neoformans* isolados de pacientes com AIDS. **Rev.Soc. Bras. Med. Trop.**, v.33, n.1, p.75-78, 2000.

GAZZONI, A.F. **Diagnóstico histopatológico da criptococose**. 2007. 101f. Dissertação (Pós-graduação em Ciências Pneumológicas). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/15232/000675014.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 20 jun 2015.

GAZZONI, A.F.; et al. Histopathology, serology and cultures in the diagnosis of cryptococcosis. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, v.51, n.5, p.255-259, 2009.

JARVIS, J.N.; HARRISON, T.S. HIV-associated cryptococcal meningitis. **AIDS**, v.21, n.16, p-2119-2129, 2007.

KWON-CHUNG, K.J.; BENNET, J.E. Cryptococcosis. In: Kwon- Chung KJ, Bennet JE (eds) Medical mycology. Philadelphia, Lea & Febiger, chap 16, p. 397-446, 1992.

LAZERA, M.S. et al. Criptococose. In: Coura, José Rodrigues (Ed.). Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias. v.2, n.1, p.1223-1235, 2005.

LACAZ, C.S. et al. Primary cutaneous cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* serotype b, in an immunocompetent patient. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v.44, n.4, p.225-228, 2002.

LEIMANN, B.C.Q.; KOIFMAN, R.J. Cryptococcal meningitis in Rio de Janeiro State, Brazil, 1994-2004. **Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v.24, n.11, p.2582-2592, 2008.

LEE, S.J. et al. Cryptococcal meningitis in patients with or without human immunodeficiency virus: experience in a tertiary hospital. **Yonsei medical journal**, v. 52, n. 3, p. 482-487, 2011.

LI, A.S. et al. Ecological surveys of the *Cryptococcus* species complex in China. **Chinese Med. J.**, v.125, n.3, p.511-516, 2012.

MAFRA, M.O. et al. Criptococose Disseminada em Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.48, n.6, p. 373-378, 2008.

MENEZES, E.A. et al. *Cryptococcus neoformans* causing meningitis in AIDS patients. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 5, p. 537-539, 2002.

MEYER, W.; TRILLES, L. Genotyping of the *Cryptococcus neoformans/C. gattii* species complex. **Australian Biochemist**, v.41, p.11-15, 2010.

MEZZARI, A. et al. Criptococose em um Hospital Público de Porto Alegre. **J Infection Control**, v.2, n.3, p. 135-139, 2013.

MOREIRA, T.A. 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.

NGUYEN, M.H. et al. Outcomes of central nervous system cryptococcosis vary with host immune function: results from a multi-center, prospective study. **journal of infection**, v.61, n.5, p.419-426, 2010.

PEDROSO, R.S.; CANDIDO, R.C. Diagnóstico Laboratorial da Criptococose. **NewsLab**, v.77, p. 94-102, 2006.

PEREIRA, T.; BARROS, R. *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*. Perspectivas sobre a eco-epidemiologia e novos nichos ecológicos. **Facider. Rev. Cient.**, v.1, n.1, p.1-21, 2012.

QUIAN, J. et al. Meningitis por *Cryptococcus neoformans* em niños y adolescentes infectados por vírus de la inmunodeficiencia humana. **Rev. chil. Infectol**, V.9, n.5, p. 554-557, 2012.

RIBEIRO, L.C. et al. Micoses sistêmicas: fatores associados ao óbito em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, Cuiabá, Estado de Mato Grosso, 2005-2008. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.42, n.6, p.698-705, 2009.

SAAG, M.S. et al. Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease. **Clin. Infect. Dis.**, v.30, n.4, p.710-718, 2000.

SILVA, M.A.P.; GAGLIANI, L.H. Diagnóstico e prevalência da meningite criptococócica em pacientes portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida–SIDA. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v.11, n.22, p.23-44, 2014.

TAKAHARA, D. T. Isolamento e identificação de *Cryptococcus neoformans* a partir de excretas de pombos provenientes de locais públicos e residenciais de Cuiabá e Várzea Grande–MT. **Cuiabá/MT:(MSc. Dissertation. Faculdade de Ciências Médicas–Universidade Federal de Mato Grosso**, 2011.

XAVIER, M.O.; OLIVEIRA, F.M.; SEVERO, L.C. Chapter 1: Laboratory diagnosis of pulmonary mycoses. **J BrasPneumol**, v.35 n.9, p.907-919, 2009.