

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

CINTIA MARTINS CARDOSO

CRIPTOCOCCOSE POR ESPÉCIES DE *Cryptococcus* NÃO-*neoformans*/NÃO-*gattii*

Florianópolis

2020

CINTIA MARTINS CARDOSO

CRIPTOCOCCOSE POR ESPÉCIES DE *Cryptococcus* NÃO-*neoformans*/NÃO-*gattii*

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para a conclusão da Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientador: Prof. Dr. Jairo Ivo dos Santos.

Florianópolis

2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Cardoso, Cintia Martins

Criptococcose por espécies de *Cryptococcus* não
neoformans/não-gattii / Cintia Martins Cardoso ;
orientador, Jairo Ivo dos Santos, 2020.

55 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Micologia Clínica. I. Santos, Jairo Ivo
dos. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação
em Farmácia. III. Título.

RESUMO

As infecções causadas por leveduras encapsuladas basidiomicetos são raras, mas graves por acometer pessoas em quadro clínico crítico. Esses fungos podem ser isolados de várias fontes ambientais, como por exemplo no ar, solo, alimentos e fezes de pombos. Atualmente, algumas espécies do gênero *Cryptococcus*, que anteriormente eram consideradas apenas saprófitas, passaram a ser consideradas patogênicas para seres humanos. Fazem parte das espécies não-*neoformans* e não-*gattii* o *C. laurentii*, *C. albidus*, *C. curvatus*, *C. humicolus* e *C. uniguttulatus*. As espécies com maior expressão clínica são *C. laurentii* e *C. albidus*, sendo responsáveis por 80% dos casos de infecções por espécies não-*neoformans*/não-*gattii*. A presente revisão teve como objetivo avaliar os casos de criptococose por espécie não-*neoformans* e não-*gattii* relatados no mundo, nos últimos vinte anos, além de avaliar os métodos de diagnósticos disponíveis e as terapias utilizadas para tratar essa infecção fúngica. Na análise realizada nos últimos vinte anos, a maioria dos casos evoluiu sem óbito, os pacientes tinham como doenças de base, transplantes, câncer, AIDS, hepatite, diabetes mellitus ou faziam uso de terapias imunossupressoras. A recomendação de tratamento da criptococose é com uso de anfotericina B, associado ou não a flucitosina, e para terapia de manutenção ou profilaxia o medicamento usado é fluconazol. Os medicamentos são eficazes, mas apresentam toxicidade hepática e renal que merecem atenção redobrada. Os achados foram de acordo com a literatura mundial, onde a grande parte dos pacientes acometidos são imunocomprometidos.

Palavra-chave: *Cryptococcus* spp., *Cryptococcus albidus*, *Cryptococcus laurentii*, "non-*neoformans*" e "non-*gattii*".

ABSTRACT

Infections caused by encapsulated basidiomycete yeasts are rare, but serious because they affect people in critical clinical condition. These fungi can be isolated from various environmental sources, such as in the air, soil, food and pigeon droppings. Currently, some species of the genus *Cryptococcus*, which were previously considered just saprophytes, now may be considered pathogenic for humans. The non-*neoformans* and non-*gattii* species of *Cryptococcus* include *C. laurentii*, *C. albidus*, *C. curvatus*, *C. humicolus* and *C. uniguttulatus*. *C. laurentii* and *C. albidus* are the species with the greatest clinical expression, accounting for 80% of the cases of non-*neoformans*/non-*gattii*. The present review aimed to evaluate the cases of cryptococcosis by non-*neoformans* and non-*gattii* species reported worldwide, in the last twenty years, in addition to evaluating the available diagnostic methods and therapies used to treat this fungal infection. In the scientific literature analysis of the last twenty years, the majority of cases evolved without death, the patients had underlying diseases, transplants, cancer, AIDS, hepatitis, diabetes mellitus or immunosuppressive therapies. The recommended treatment of cryptococcosis is by intravenous amphotericin B, associated or not with flucytosine, and for maintenance therapy or prophylaxis the medication used is fluconazole. The drugs are effective, but have liver and nephrotic toxicity that deserve extra attention. The findings were in accordance with the world literature, where most of the affected patients are immunocompromised.

Key-words: *Cryptococcus* spp., *Cryptococcus albidus*, *Cryptococcus laurentii*, "non-*neoformans*" and "non-*gattii*".

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. JUSTIFICATIVA.....	16
3. OBJETIVOS.....	17
3.1. Objetivo Geral.....	17
3.2. Objetivos Específicos.....	17
4. METODOLOGIA.....	18
5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES.....	18
6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES.....	18
7. REVISÃO DA CASOS.....	19
7.1. Caso de <i>Cryptococcus adeliensis</i>.....	19
Quadro 1. Resumo do caso de <i>Cryptococcus adeliensis</i>	21
7.2. Casos de <i>Cryptococcus albidus</i>.....	21
Quadro 2. Resumo dos casos de <i>Cryptococcus albidus</i>	28
7.3. Casos de <i>Cryptococcus laurentii</i>.....	29
Quadro 3. Resumo dos casos por <i>Cryptococcus laurentii</i>	37
7.4. Caso de <i>Cryptococcus luteolus</i>.....	38
Quadro 4. Resumo do caso de <i>Cryptococcus luteolus</i>	40
7.5. Caso de <i>Cryptococcus unguiculatus</i>.....	40
Quadro 5. Resumo do caso de <i>Cryptococcus uniguttulatus</i>	41
7.6. Métodos para diagnóstico laboratorial.....	42
7.7. Tratamento.....	46
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estruturas microscópicas básica dos fungos: a, b e c – filamentosos, d – leveduras.....	9
Figura 2 - <i>Cryptococcus</i> spp. em ágar semente de <i>Guizotia abyssinica</i> (produção de melanina).....	13
Figura 3 - <i>Cryptococcus</i> spp. amostra de Líquido Cefalorraquidiano em tinta da China.	14
Figura 4 - <i>Cryptococcus</i> spp. em ágar de Sabouraud a 28°C e 37°C.	14
Figura 5 - <i>Cryptococcus neoformans</i> . Exame direto de líquor, preparado com nanquim. Observa-se a presença de estrutura arredondada gemulante com cápsula (400x). .	43

1. INTRODUÇÃO

A prevalência de doenças fúngicas sistêmicas por fungos oportunistas tem aumentado significativamente nas últimas décadas. Infecções humanas por espécies de fungos, que eram considerados incomuns passaram a se tornar mais frequentes. Muitas são as razões para a ascensão desses fungos e entre elas estão o desenvolvimento de resistência aos medicamentos utilizados no seu tratamento, mudanças ambientais e o progresso da medicina (KIBBLER et al., 2018).

Indivíduos imunocompetentes raramente são acometidos por fungos oportunistas, mas os avanços na medicina moderna tornaram milhões de pessoas suscetíveis ao acometimento fúngico invasivo, principalmente aqueles que fazem uso de terapia imunossupressora e os portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), com alta morbidade e mortalidade (GROLL et al., 2001). Por isso se deve ressaltar a importância da micologia médica, que aborda como seus objetivos o diagnóstico e tratamento das infecções fúngicas, da maneira mais confiável possível. Assim, deve-se dar a devida importância tanto para os protocolos e procedimentos de diagnóstico dos laboratórios clínicos como para a assistência farmacêutica (BERMUDEZ et al., 2018; MOLINARO, 2009).

Em indivíduos imunocomprometidos, as infecções fúngicas tornam-se graves, embora com impacto pouco conhecido na saúde humana, pelo fato de que casos que resultam em óbito geralmente são negligenciados, visto que os pacientes já eram portadores de um quadro clínico crítico, e possuíam deficiência dos mecanismos básicos de defesa (KIBBLER et al., 2018).

Para que possa infectar um hospedeiro humano, há necessidade que o fungo atenda quatro critérios que são: o crescimento em uma temperatura de 37 °C ou superior, por ser a temperatura interna média do hospedeiro; a capacidade de penetração ou evasão fúngica entre as barreiras de superfície dos tecidos; ele deve realizar lise e absorção dos tecidos para se nutrir; e conseguir evadir-se das defesas imunológicas do hospedeiro (KÖHLER et al., 2015).

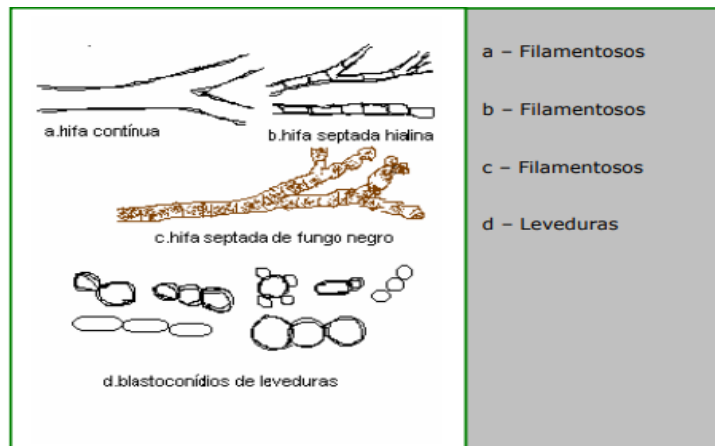
As infecções fúngicas oportunistas em pessoas imunodeficientes podem estar relacionadas tanto à deficiência imunológica causada por um tratamento

farmacológico, como o uso de corticosteroides, quanto à doença de base que acomete o paciente (OLIVEIRA et al., 2016).

Os causadores de infecções fúngicas podem ser fungos filamentosos, que são multicelulares, ou leveduriformes, que são unicelulares. E ainda podem ocorrer por fungos dimórficos, que apresentam duas formas de morfologia, sendo a forma filamentosa quando livres no meio ambiente, e a forma leveduriforme dentro do organismo humano. Esses fungos sofrem influência da temperatura, teor de CO₂ e condições nutricionais (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2004).

A forma de reprodução das leveduras é por brotamento, único ou múltiplo, e de forma geral apresentam estruturas arredondadas, ou blastoconídios, que são esporos de origem assexuada. Já em fungos filamentosos a formação de esporos acontece a partir das hifas, que é a principal estrutura dessa forma de fungo, podendo ser septada ou não septada (cenocítica). Tais estruturas podem ser melhor observadas na figura 1 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2004).

Figura 1 - Estruturas microscópicas básica dos fungos: a, b e c – filamentosos, d – leveduras.



Fonte: (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2004).

Dentre as infecções fúngicas oportunistas por fungos filamentosos, destacam-se os gêneros *Aspergillus* e *Fusarium* (PEIXINHO et al., 2003; HOPE et al., 2005).

O segundo fungo filamentoso mais frequente em infecções invasivas é o *Fusarium* spp (PINCELLI, 2008).

Dentre as infecções por leveduras destacam-se os gêneros *Candida* e *Cryptococcus* (SIDRIM & ROCHA, 2004).

A criptococose é uma doença cosmopolita, causada por leveduras do gênero *Cryptococcus*. As espécies desse gênero são encapsuladas, e foram descritas pela primeira vez no fim do século XIX. Taxonomicamente, pertencem a classe *Tremellomycetes*, família *Tremellaceae* e gênero *Cryptococcus*, pode ser capaz de infectar uma ampla gama de seres vivos, como por exemplo, humanos e animais (LAZERA, IGREJA, WANKE, 2004).

As infecções causadas por leveduras encapsuladas basidiomicetos são raras, mas graves por acometer pessoas em quadro clínico crítico. Esses fungos podem ser isolados de várias fontes ambientais, como por exemplo no ar, solo, alimentos e fezes de pombos. (THOMSON et al., 2016).

Os casos de infecção geralmente são causados por espécies do complexo *Cryptococcus neoformans/gattii*, porém outras espécies desse gênero vêm se mostrando emergentes, como por exemplo: *C. albidus* e o *C. laurentii*. (BARBOSA et al., 2006).

A infecção pela espécie *Cryptococcus neoformans* acontece principalmente em indivíduos imunocomprometidos. Já a espécie *Cryptococcus gattii* pode causar uma infecção primária em pessoas imunocompetentes. Ambas as espécies adentram o sistema respiratório do hospedeiro e posteriormente localizam-se no sistema nervoso central onde evoluem rapidamente para uma forma mais grave de meningoencefalite (PIZANI et al., 2017).

Morfologicamente o *Cryptococcus* spp. apresenta uma estrutura leveduriforme de dois a oito micrômetros de forma circular ou globular, com uma cápsula que é constituída por mucopolissacarídeos, principalmente glucoronoxilomananos (GXM, 90% da composição), que é constituído por ácido glucurônico, xilose e manose. A diferenciação dos cinco sorotipos de *Cryptococcus* é feita de acordo com as diferenças nos antígenos da cápsula. Dentre os sorotipos estão: A, D e AD pertencentes à espécie *C. neoformans* e B e C à espécie *C. gattii*. O *C. neoformans*

apresenta ainda duas variedades: a variedade *grubii* que corresponde ao sorotipo A e a variedade *neoformans* correspondente ao sorotipo D (NIELSEN et al., 2005).

A heterogeneidade da doença em todo o mundo se destaca conforme o surgimento de novos dados epidemiológicos (MAY et al., 2015). O *C. neoformans* está presente em todo o mundo, o que varia é o sorotipo que habita algumas regiões, sendo o sorotipo A que é predominante na maioria dos isolamentos clínicos e ambientais, embora em países do Norte Europeu 50% dos isolamentos correspondam ao sorotipo D. O sorotipo AD foi encontrado na América do Norte e Europa, onde foi isolado do ambiente e também de pacientes, apresentando manifestações clínicas semelhantes aos demais sorotipos. Já o *C. gattii* começou a ser entendido ecologicamente quando o sorotipo B foi isolado de duas espécies de eucaliptos na Austrália, e em seguida foi isolado de insetos, fezes de morcegos e também de outras espécies de árvores em várias regiões do mundo. O sorotipo C foi relatado em casos clínicos no Sul da Califórnia e isolado ambientalmente na Colômbia. Acreditava-se ser uma levedura presente apenas em áreas tropicais e subtropicais, porém no início dos anos 2000 com a ocorrência de um surto no Canadá essa teoria deixou de ser válida (AGUIAR, 2016).

No Brasil, a criptococose é frequente nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste e aparece como primeira infecção oportunista em 4,4% dos pacientes portadores de HIV (CONSENSO, 2008). A patogenicidade do fungo é determinada por três parâmetros: a virulência do microrganismo, o tamanho do inóculo e a defesa do hospedeiro. Considerando a ampla distribuição do fungo na natureza, a defesa do hospedeiro passa a ser determinante nessa situação, o que justifica maior acometimento em pacientes com o sistema de defesa imunocomprometido. Além do mais, o agente é considerado intracelular facultativo, sendo capaz de sobreviver no interior de macrófagos mantendo ainda sua capacidade de multiplicação. Essa característica passa a ser importante para o progresso da infecção, e a disseminação do fungo tanto pela via hematogênica, quanto pelo sistema nervoso central (CASADEVALL, 2000).

O principal fator de virulência dessa levedura é a presença da cápsula polissacarídica. A formação da cápsula é dependente de alguns fatores como o pH no

meio e a presença de íons magnésio e cloro. A estrutura tem importância significativa quando é observada a proteção que o parasita tem contra defesas do hospedeiro, ela impede a ligação de imunoglobulina G (IgG), protege contra fagocitose por células de defesa, bloqueia a fixação da proteína C e da via clássica do complemento, e ainda restringe a multiplicação de moléculas de adesão (ANDRADE et al., 2017).

Muitas enzimas também são responsáveis pela virulência do *Cryptococcus* spp, como, por exemplo, a fosfolipase que é essencial para a manifestação da infecção pulmonar por *C. neoformans* e *C. gattii*, e também tem um papel importante na disseminação do fungo no hospedeiro. Além disso, a enzima potencializa a aderência do patógeno ao epitélio pulmonar e a capacidade da levedura de destruir membranas celulares. Já a enzima protease tem ação na quebra de proteínas e invasão de tecidos, auxiliando na colonização do fungo e na alteração da resposta imune gerada. Uma metaloenzima, chamada de urease, é catalisadora da hidrólise de ureia em amoníaco e carbamato, e tem o papel de prolongar a vida do patógeno no hospedeiro. No *C. neoformans* há uma grande produção de DNase extracelular, elas têm a capacidade de degradar o DNA presente em neutrófilos e ir contra a resposta imune desencadeada pelo hospedeiro (MAZIARZ; PERFECT, 2016).

Atualmente, algumas espécies do gênero *Cryptococcus*, que anteriormente eram consideradas apenas saprófitas, passaram a ser consideradas patogênicas para seres humanos. Essas espécies emergentes têm sido observadas em hospedeiros que passam por terapias com imunossupressores ou estão em estado de risco, os casos relatados de infecções oportunistas podem ocorrer na pele, no pulmão, na corrente sanguínea e no sistema nervoso central (SNC). Fazem parte das espécies não-*neoformans* e não-*gattii* o *C. laurentii*, *C. albidus*, *C. curvatus*, *C. humicolus* e *C. uniguttulatus*. As espécies com maior expressão clínica são *C. laurentii* e *C. albidus*, sendo responsáveis por 80% dos casos de infecções oportunistas (SMITH et al., 2017).

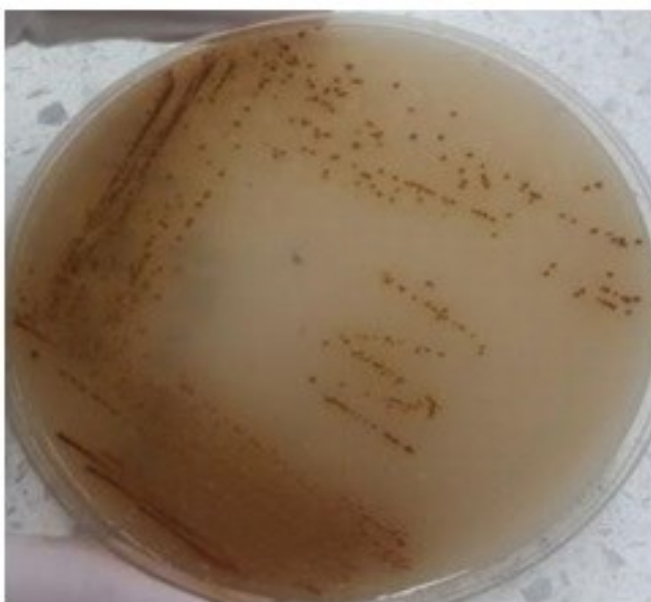
Segundo a classificação taxonômica o *C. albidus* e o *C. laurentii* são classificados como *Naganishia albida* e *Papiliotrema laurentii*, respectivamente (THOMSON et al., 2016).

Como infecções por *Cryptococcus* não-*neoformans* e não-*gattii* ainda são pouco frequentes, as evidências clínicas e estudos ainda não compreendem

inteiramente a sua evolução e tratamento. Por isso o entendimento da epidemiologia e da patogenia dessas espécies se torna importante (SMITH et al., 2017).

Alguns fatores tornam o diagnóstico da criptococose mais fáceis do que os de outras micoses, como por exemplo: a presença da cápsula característica no *Cryptococcus spp.*, o tropismo que o fungo apresenta pelo SNC, a quantidade alta de elementos fúngicos que são encontrados no líquido e nas lesões, a coloração específica por conta da produção de melanina (FIGURA 2), e também o diagnóstico imunológico (CONSENSO, 2008).

Figura 2 - *Cryptococcus spp.* em ágar semente de *Guizotia abyssinica* (produção de melanina).



Fonte: SÁNCHEZ et al., 2019

C. neoformans e não-*neoformans* são muito semelhantes morfologicamente, mas há duas formas de diferenciar o *C. neoformans* e o *C. albidus*. Primeiramente o *C. albidus* é um fenoloxidase negativo, e secundamente quando cultivado em ágar de semente de pássaro a colônia permanece na cor creme, enquanto o *C. neoformans* escurece por conta da presença de melanina (LIU; MA; WANG, 2013).

Os materiais que geralmente são utilizados para o diagnóstico em exame direto são escarro, líquor ou pus. A tinta de nanquim, pura ou diluída até um quinto, é usada para evidenciar a cápsula que o parasito apresenta em sua estrutura com diâmetro variável, entre 5 µm a 20 µm (Figura 3) (OLIVEIRA, 2014).

Figura 3 - *Cryptococcus* spp. - Amostra de líquido cefalorraquidiano em tinta da china.



Fonte: SÁNCHEZ et al., 2019

O diagnóstico por cultura pode ser realizado em ágar-Sabouraud, ou em qualquer outro meio que não contenha cicloheximida, um inibidor da síntese de proteínas, que inibe o *Cryptococcus*. As colônias se apresentam com uma coloração de creme a parda, e o aspecto mucoide. O parasita cresce em uma temperatura de 25°C a 37°C (FIGURA 4), sendo a melhor temperatura para o crescimento 30°C e a termotolerância máxima de 40°C, e demora menos que sete dias, sendo considerado um crescimento rápido. (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004)

Figura 4 - *Cryptococcus* spp. em ágar Sabouraud, a 28°C e 37°C.



Fonte: BAVA et al., 2009

É recomendado sempre a realização de hemocultura, visto que a fungemia é comum em casos de *Cryptococcus* (CONSENSO, 2008).

A recomendação de tratamento da criptococose é com uso de Anfotericina B, associado ou não a flucitosina, e para terapia de manutenção ou profilaxia o medicamento usado é fluconazol. Os medicamentos são eficazes, mas apresentam toxicidade hepática e renal que merecem atenção redobrada (THOMSON et al., 2016).

2. JUSTIFICATIVA

A criptococose representa importante problema de saúde pública no Brasil, em razão das altas taxas de infecção em indivíduos imunossuprimidos, além de ser a principal causa de morte entre as infecções oportunistas em pacientes com HIV/AIDS no Brasil. No entanto, as espécies *C. neoformans* e *C. gattii* são bastante conhecidas pela frequência com que acometem pacientes imunocomprometidos. Destaca-se que a infecção no sistema nervoso central pelo fungo é de difícil tratamento e pode apresentar recidivas, mesmo com tratamento antifúngico adequado.

Deve-se ressaltar que outras espécies emergentes de *Cryptococcus*, como *Cryptococcus albidus* e *Cryptococcus laurentii* que, embora raras, podem ser observadas em amostras clínicas, e permanecem relativamente desconhecidas para muitos profissionais que atuam no laboratório clínico. Assim, torna-se muito importante realizar-se o estudo e revisão, para se conhecer mais detalhes dos aspectos clínicos, epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos das infecções por essas espécies, uma vez que profissionais farmacêuticos em formação atuarão nas atividades de assistência farmacêutica, tanto no diagnóstico laboratorial quanto no tratamento.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Realizar uma revisão bibliográfica descritiva e narrativa das infecções por *Cryptococcus* não-*neoformans* e não-*gattii* no Brasil e no mundo.

3.2. Objetivos Específicos

- i. Revisar os artigos publicados de infecções por *Cryptococcus* não-*neoformans* e não-*gattii* no Brasil;
- ii. Revisar os artigos publicados de infecções por *Cryptococcus* não-*neoformans* e não-*gattii* no Mundo;
- iii. Relatar os avanços referentes ao diagnóstico laboratorial das infecções por *Cryptococcus* não-*neoformans* e não-*gattii*;
- iv. Investigar os aspectos terapêuticos e de prevenção das infecções por *Cryptococcus* não-*neoformans* e não-*gattii*.

4. METODOLOGIA

Para a revisão bibliográfica de infecções por *Cryptococcus* não-*neoformans* e não-*gattii* no Brasil e no mundo, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nos portais dos periódicos Capes, Scielo Brasil e PubMed, assim como em publicações de livros, dissertações e teses. O intervalo da pesquisa compreendeu o período entre os anos de 2000 e 2020. As palavras-chaves pesquisadas foram: *Cryptococcus* spp., *Cryptococcus albidus*, *Cryptococcus laurentii*, com as palavras “infections” ou “infecções” associadas, “non-*neoformans*” e “non-*gattii*”.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES

Foram incluídos na revisão bibliográfica estudos relacionados com os objetivos específicos propostos como trabalhos que envolvam casos clínicos descritos no Brasil e no exterior, coleta de amostras para diagnóstico, métodos de diagnóstico laboratorial, tratamento e profilaxia.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES

Foram excluídos deste estudo, artigos científicos que envolveram aspectos de pesquisa básica como: estudo genético do fungo, pesquisa de enzimas fúngicas e outros componentes, infecção experimental em animais e que não tenham relação direta com os objetivos específicos desta revisão.

7. REVISÃO DA CASOS

Como resultado da pesquisa, foram descritos sucintamente dezessete casos de infecção por *Cryptococcus* não-*neoformans* e não-*gattii* em todo o mundo dentro das últimas duas décadas. Sendo eles: um caso de *C. adeliensis*, sete casos de *C. albidus*, sete casos de *C. laurentii*, um caso de *C. luteolus* e um caso de *C. uniguttulatus*.

7.1. Caso de *Cryptococcus adeliensis*

Rimek e colaboradores, em 2004, relataram o caso de uma mulher de 40 anos que foi diagnosticada com leucemia mieloide aguda (LMA) em um hospital na Alemanha, em novembro de 2000. Nesse mesmo ano, ela recebeu dois ciclos de quimioterapia com resposta. Em março de 2001, ocorreu a primeira recaída de LMA, ela foi tratada com gemtuzumabe ozogamicina (anticorpo monoclonal contra o antígeno de superfície celular CD33 conjugado com o antibiótico citotóxico caliqueamicina). Ela se queixou de marcha perturbada por causa de uma fraqueza nas pernas, foi feito então um exame de ressonância magnética do cérebro, que não apresentou anormalidades.

A paciente foi readmitida no hospital em maio de 2001, para um transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) de um doador não relacionado. Na admissão, ela sofreu de uma paraparesia espástica progressiva com reflexos tendinosos rápidos, levando a uma marcha ainda mais perturbada. No dia seguinte, a paciente recebeu um cateter venoso central, e o condicionamento para TCTH que foi realizado com irradiação de corpo inteiro, mas também quimioterapia com ciclofosfamida, fludarabina e globulina antitimócito.

Ademais, a paciente recebeu também antibiótico e profilaxia antimicótica com ciprofloxacino e itraconazol oral. O TCTH foi realizado, e no mesmo dia a paciente apresentou febre e sinais de septicemia. Em hemocultura houve crescimento de *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas fluorescens*, sendo assim, uma terapia antibiótica foi iniciada com ceftazidima, tobramicina e teicoplanina. A febre foi curada,

mas a paraparesia continuou, além disso, a paciente desenvolveu uma dor de cabeça difusa, controlada por derivados de morfina. Dois dias após o TCTH, foram realizadas uma punção lombar e uma segunda ressonância magnética (RM). Essa segunda RM mostrou um aumento bifrontal do espaço líquido cefalorraquidiano (LCR) externo e uma atrofia bifrontal proeminente com parênquima normal.

A punção lombar produziu um LCR claro, e apresentava o nível de proteína e lactato ligeiramente elevados. A coloração de gram do centrifugado não mostrou nenhum microrganismo, uma mancha com tinta de nanquim revelou poucas células de levedura não encapsuladas. O teste de aglutinação em látex, para a detecção da cápsula criptocócica, o antígeno foi negativo. Culturas em ágar sangue e ágar chocolate a 37°C não obtiveram crescimento dentro de 48 horas. Após três dias de incubação em ágar SBD, crescimento de minúsculas colônias de levedura que não eram visíveis a 37°C, mas a 30°C eram vistas. No ágar-semente-de-niger a 30°C, as colônias apresentaram-se lisas e cremes, sem escurecimento do ágar. A identificação inicial do isolado fúngico foi feita por meios micromorfológicos e bioquímicos. O perfil do isolado, após sete dias de incubação a 25°C, combinou perfeitamente com o perfil para *Cryptococcus albidus* na base de dados APILAB. Devido à grande diversidade de espécies dentro da espécie de *C. albidus* descritas recentemente as sequências do transcrito interno espaçador e a região D1 / D2 do 26S rDNA foram determinados. Ambos foram considerados 100% idênticos para as sequências correspondentes de *Cryptococcus adeliensis*.

Os MICs de agentes antimicóticos foram determinados por microdiluição, e após 48 horas de incubação a 25°C foram determinados com base no Nacional Diretriz do Comitê de Padrões de Laboratório Clínico e Etest, respectivamente, foram determinados: anfotericina B, 0,125 e 0,094 mg/litro; flucitosina, 64 e 32 mg/litro; fluconazol, 32 e 256 mg/litro; itraconazol, 0,25 e 2 mg/litro; e voriconazol, 0,25 e 0,125 mg/litro. O paciente recebeu 5 mg de anfotericina lipossomal (AmBisome) / kg de peso corporal a partir de 19 de maio. O paciente recebeu 5 mg de anfotericina lipossomal/kg de peso corporal a partir de 19 de maio.

Após dois dias, 120 mg de flucitosina/kg foi adicionado, e após 3 dias, foi administrado anfotericina B na dose de 0,25 mg aplicada por via intratecal a cada três dias. Amostras de LCR retiradas nos dias 2, 4, 6 e 9 após o início da terapia antifúngica foi estéril. Apesar da terapia antifúngica, o estado neurológico do paciente permanecia deteriorado, a paciente ficou sonolenta e apresentava ataques epiléticos focais. Ela

desenvolveu febre e síndrome de dificuldade respiratória aguda, e foi necessário o uso de ventilação mecânica.

A paciente foi transferida para a Unidade de Terapia Intensiva, onde ela morreu 14 dias depois, por falência de múltiplos órgãos apesar da terapia de antibióticos e antifúngicos de amplo espectro. A autópsia, incluindo exames histopatológicos, não revelou quaisquer elementos fúngicos na leptomeninge ou no cérebro no momento da morte (RIMEK; HAASE; LÜCK, 2003). Um resumo do caso de *Cryptococcus adeliensis* é mostrado no quadro 1.

Quadro 1. Resumo do caso de *Cryptococcus adeliensis*.

Ano do relato	Demografia (Sexo, idade, país)	Fator de risco	Diagnóstico	Tratamento	Evolução	Referência
2004	Mulher, 40 anos, Alemanha.	Leucemia (LMA).	RM, cultura, teste de assimilação e teste molecular.	Anfotericina lipossomal, flucitosina e anfotericina B.	Óbito.	Rimek; Haase; Lück, 2003.

7.2. Casos de *Cryptococcus albidus*

i. Caso 1

Lee e colaboradores, em 2004, relataram um caso de infecção por *Cryptococcus*, na cidade de Seoul, Coréia do Sul. Era um paciente asiático do sexo masculino, de 23 anos, foi admitido em um Hospital Universitário, com disfunção crônica do transplante renal, que apresentava um histórico de dez dias de febre, calafrios intermitentes, tosse seca e dispneia progressiva.

O histórico ainda mostrava um diagnóstico de doença renal em estágio final em 1993, e o transplante hepático em 1994. Ele fazia uso de ciclosporina 200 mg/dia e prednisona de 5 a 20mg/dia. Um exame respiratório revelou sons respiratórios diminuídos na parte inferior direita do tórax. Ele não apresentava sinal de meningite neurológica. Na radiografia de tórax, realizada na admissão, foi observada uma opacidade no lobo inferior direito.

O paciente foi tratado com antibiótico para o suposto diagnóstico de pneumonia adquirida. Porém no dia seguinte, o paciente apresentou drástica piora do quadro respiratório e um rápido desenvolvimento de hipotensão. Uma nova radiografia de tórax revelou opacidade quase completa de ambos os lobos pulmonares. O paciente foi intubado e iniciaram a ventilação mecânica. Foram administradas dobutamina e dopamina.

Exames e culturas testadas foram negativas para qualquer tipo de microrganismo. No oitavo dia de internação o paciente apresentou máculas sensíveis na região anterior de ambas as pernas, que se uniram formando manchas eritematosas. A biópsia de pele mostrou inflamação granulomatosa na derme e numerosos organismos de levedura com cápsulas espessas transparentes. O exame microscópico das preparações de LCR com tinta da Índia assim como as culturas de LCR, foram negativos para leveduras encapsuladas.

A cultura da biópsia de pele realizada isolou uma levedura, que foi identificada como *Cryptococcus albidus* por morfologia característica, fermentação, e testes de assimilação de carbono usando o sistema API 20c AUX. O paciente foi então tratado com fluconazol por via intravenosa. Após 10 dias da terapia, a radiografia de tórax e TC demonstraram uma clarificação do pulmão com apenas uma lesão nodular cavitária no lobo superior esquerdo. Foi realizada uma aspiração por agulha percutânea no nódulo pulmonar superior esquerdo, e em exame citológico do aspirado revelou uma morfologia típica *Cryptococcus*.

O paciente recebeu alta com um tratamento de fluconazol via oral 200 mg/dia. Com uma manutenção de terapia do fluconazol durante 12 meses para a prevenção da criptococose. Na última avaliação a radiografia de tórax apresentou estabilidade e não detectou nenhuma evidência de infecção por *Cryptococcus* recorrente (LEE, 2004).

ii. Caso 2

Garelick e colaboradores, em 2004, relataram o caso de uma jovem de 16 anos com AIDS, que foi internada em um hospital de Nova Iorque, Estados Unidos, em setembro de 2001 com um histórico de tosse por uma semana, febre e início súbito de uma lesão indolor no seu olho esquerdo. Ela não tinha um histórico ocular significativo, e seu histórico médico incluía asma. Na sua admissão foram adicionadas as

seguintes medicações: didanosina, ritonavir, amprenavir, estatuvidina, dapsona, aciclovir, azitromicina e fluconazol.

Os exames de sangue estavam dentro da normalidade. No exame do olho esquerdo foi encontrado uma ulceração escleral de 2 mm de circunferência. Em exame com fluoresceína mostrou a córnea sem nenhum dano epitelial. Os esfregaços da lesão foram semeados em vários meios como, ágar chocolate, ágar sangue, frasco de cultura sangue e também em coloração de gram. A paciente iniciou o uso de cefotaxima sistêmica, e gotas de ofloxacina tópica a cada hora. No terceiro dia foram encontradas leveduras nas amostras cultivadas, mas não foram identificadas. Com o resultado foi iniciado o uso tópico de anfotericina B gotas a cada hora, e a ofloxacina foi diminuída para quatro vezes ao dia, e também foi adicionado o uso de anfotericina B sistêmica 1 mg/kg/d. Durante a hospitalização não foi notado nenhum sinal de dano neurológico, e também não foi realizada nenhuma punção lombar. No quinto dia de internação constatou-se aumento da lesão ocular, e o surgimento de uma nova lesão. Foram coletadas novas amostras para cultura.

A paciente tornou-se anêmica e leucopênica devido ao uso de anfotericina B sistêmica, que foi substituída por itraconazol 100 mg oral duas vezes ao dia. As culturas revelaram novamente a presença de leveduras, mas os exames de sangue e escarro foram negativos. Após duas semanas de tratamento as lesões começaram a reduzir de tamanho. O laudo final identificou o fungo como *C. albidus*, que é sensível à anfotericina B e resistente ao fluconazol. A paciente permaneceu o uso das medicações até duas semanas depois, quando ambas lesões regrediram completamente e sem sequelas (GARELICK; KHODABAKHSH; LOPEZ, 2004)

iii. Caso 3

Burnik e colaboradores, em 2007, relataram um caso de infecção por *Cryptococcus*, na cidade de Madri, Espanha. Era um paciente masculino, 44 anos, que foi internado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em estado de insuficiência respiratória aguda, seus sintomas eram: febre, dispneia e tosse seca durante duas semanas. O paciente foi diagnosticado com Doença de Still e fazia uso de terapia imunossu-

pressora como tratamento, esteroides em baixas doses e uso de metotrexato nos últimos seis meses. Seu histórico médico não apontava nenhum diagnóstico para a crise respiratória, ele não apresentava problemas anteriores nos pulmões. Foi então iniciado o tratamento com claritromicina, para tratar a suspeita de pneumonia atípica. No entanto, como houve aumento no quadro de dispneia e a febre contínua, o homem foi hospitalizado. No exame radiológico, puderam ser observadas lesões reticulo-nodulares intersticiais basilares bilaterais. A hipoxímia aumentou progressivamente, o homem foi entubado e iniciou-se a ventilação mecânica. Foram feitas coletas de sangue, aspirado traqueal e amostras de urina para a realização de culturas e pesquisas para presença de *Pneumocystis jirovecii*, fungos e vírus. Iniciaram o tratamento com levofloxacino junto com sulfametazol + trimetoprima.

Todas as coletas foram negativas. Foi feita então uma biópsia do tecido pulmonar, na qual foi encontrada uma inflamação intersticial difusa e uma proliferação fibroblástica no parênquima pulmonar. Foi analisada também uma hiperplasia do tecido pulmonar, e encontrados restos de membranas hialinas, e ainda foram vistas leveduras dentro dos espaços alveolares em material corado com ácido periódico de Schiff. E por fim, foram realizados esfregaços a partir da amostra de tecido fresco, que demonstraram leveduras.

As amostras foram identificadas como *Cryptococcus albidus*, com base no perfil de assimilação ID32C, morfologia em ágar fubá Tween 80, atividade de urease positiva, o fungo cresceu bem a 30°C, e também a 37°C, porém mais lentamente. O teste de assimilação de nitrato foi positivo. O isolado foi então enviado para o Laboratório de Micologia Nacional Central de Microbiologia da Espanha para identificação molecular, a análise das sequências foi realizada por comparação com as sequências de nucleotídeos de referência obtidos no GenBank e também do banco de dados do Departamento de Micologia do Centro Nacional Espanhol de Microbiologia.

A análise foi feita com a ajuda do software Fingerprinting II informatix, versão 3.0. A análise mostrou que o isolado corresponde aos padrões do *C. albidus*, com similaridade de 99,2%. Os autores foram informados pela família que o paciente tinha como passatempo lidar com pássaros, principalmente pombos. No tratamento de antibióticos foi adicionado o complexo lipídico de anfotericina B 400 mg/dia. Segundo os autores, em diagnósticos de *C. albidus* é sempre indicado a realização de exames

de líquido cefalorraquidiano (LCR), porém no caso em questão não foi possível, pois o paciente apresentava grave trombocitopenia.

As radiografias de acompanhamento demonstraram uma regressão gradual do infiltrado no quinto dia de tratamento, e o grau de hipoxímia foi resolvido significativamente. Porém, do terceiro dia, após a interrupção diária de sedativos o paciente não respondeu. A tomografia computadorizada (TC) do cérebro revelou uma hemorragia na subaracnóide, e o paciente foi à óbito do décimo dia de tratamento com anfotericina B (BURNIK; ALTINTAS; OZKAYA, 2007).

iv. Caso 4

Hoang & Burrus, em 2007, em Louisville, Kentucky, Estados Unidos, relataram o caso de um menino com 14 anos que iniciou o uso de etanercepte, 25 mg duas vezes por semana, por causa de uma psoríase generalizada extensa de longa data. Ele já havia sido refratário à várias terapias medicamentosas utilizadas. Em cinco meses de terapia com etanercepte ele apresentou melhora significativa nas lesões, restando apenas placas nos cotovelos e joelhos.

Embora o tratamento com etanercepte seja geralmente de 24 semanas, pela eficiência de resposta sem complicações, optaram por dar continuidade no tratamento. Após oito meses de tratamento, ele apresentou nos exames de acompanhamento um histórico de duas semanas de uma lesão inflamada em seu couro cabeludo que tinha um material purulento drenado.

Seu médico iniciou o uso de cefalexina, que resultou em melhora mínima da lesão. Ele negou quaisquer febres associadas, calafrios, sudorese noturna, dores de cabeça, falta de ar ou tosse. No exame físico, foi encontrada uma placa crostosa com alopecia sobreposta, a área foi apalpada e diagnosticado linfadenopatia occipital posterior, foram feitos então diagnósticos diferenciais da lesão.

A terapia com etanercepte foi interrompida, foi dada continuidade ao uso de cefalexina, e iniciado metronidazol oral, também griseofulvina 250 mg (suspeita de *tinea capitis*). Foi obtida uma amostra para cultura de fungos, e apesar da suspeita de um agente infeccioso, foram usados corticosteróides intralesionais para diminuir a inflamação aguda, também na tentativa de prevenir cicatrizes de alopecia no local

afetado.

Sem o uso de etanercepte, sua psoríase se agravou, e o exame de cultura resultou em negativo, então a griseofulvina foi descontinuada. Ainda assim suspeitavam de uma infecção oportunista relacionada ao uso de etanercepte, e por isso foram feitos novos exames para pesquisa, e eventualmente revelaram o crescimento de *C. albidus*. Com esse diagnóstico foi iniciado uso de fluconazol 100 mg, e ao fim da terapia o paciente teve a infecção cutânea completamente resolvida.

No entanto, ele ainda apresentava algumas manchas de alopecias residuais, porém retornou o tratamento com etanercepte apenas um ano depois, e após meses de tratamento ele apresentou melhora significativa e sem complicações (HOANG; BURRUSS, 2007).

v. Caso 5

Cleveland e colaboradores, em 2012, em Memphis, Tennessee, Estados Unidos da América, relataram o caso de um homem de 55 anos com cirrose que foi submetido ao transplante ortotópico de fígado. Ele teve um pós-operatório complicado pelo desenvolvimento de uma síndrome de sepse com febre e insuficiência respiratória.

Foi iniciado então o uso de antibióticos de amplo espectro, fluconazol 400 mg, doses profiláticas de trimetoprima/sulfametoxazol e valganciclovir, bem como tratamento imunossupressor com sirolimus, micofenolato de mofetil. Foram realizados exame físico, TC do tórax, abdômen e pelve, culturas de fluido de lavagem broncoalveolar, teste de fezes para toxina de *Clostridium difficile* e múltiplas culturas de sangue e urina, nenhum dos exames obteve um diagnóstico conclusivo sobre a infecção. Febre superior à 38,3°C foram persistentes mesmo com a mudança de classe de antibióticos de amplo espectro. No 34º dia de internação foram suspensos antibióticos e antifúngico em uso, e iniciou-se o tratamento com posaconazol 200 mg por via oral três vezes ao dia.

Posteriormente duas amostras de hemocultura identificaram o crescimento de *C. albidus*, porém no ensaio de aglutinação a látex não foi detectado, e o exame LCR também resultou como normal. Após o fim da febre do paciente novas amostras foram colhidas para análise, e nenhuma teve crescimento de organismo relatado. O paciente progrediu bem e teve alta após 23 dias de uso de posaconazol. Ele passa bem após

dois anos de transplante e sem nenhum problema significativo relatado (CLEVELAND; GELFAND; RAO, 2012).

vi. Caso 6

Liu e colaboradores, em 2014, relataram um caso de encefalite por *Cryptococcus*, na cidade de Shanghai, China. Era um paciente do sexo masculino, de 28 anos de idade, que foi atendido em um pronto socorro, diagnosticado com encefalite, e foi internado na Unidade de Tratamento Intensivo em um Hospital Universitário. O paciente se queixava de visão dupla, vômito, zumbido, vertigem, e relatava ter sofrido quedas três vezes nos últimos três dias. O paciente negava qualquer histórico familiar ou médico, mas relatou que sofreu um resfriado duas semanas antes do atendimento. Ele apresentava sintomas de rigidez na nuca, estrabismo e confusão mental.

O paciente apresentava sinais de comprometimento meníngeo, e por isso foi submetido a uma punção lombar duas horas após a internação. O exame após coloração com tinta nanquim revelou a presença de leveduras encapsuladas. Oito horas após a internação o paciente teve crises de convulsão e entrou em coma. Logo depois ele apresentou quadros de hipotensão, ritmo respiratório anormal, e por isso foi feita uma intubação traqueal e iniciada a ventilação mecânica.

No segundo dia de internação, o paciente foi diagnosticado com HIV. O tratamento foi iniciado com o uso de ceftriaxona e aciclovir, e como a tintura de nanquim revelou leveduras encapsuladas iniciou-se o tratamento com fluconazol IV, visto que a anfotericina B não estava disponível naquele momento. Ele foi à óbito no terceiro dia de internação e dois dias após o falecimento, a cultura do LCR mostrou crescimento de um fungo, identificado como *C. albicans* (LIU; MA; WANG, 2014).

vii. Caso 7

Ragupathi e Reyna, em 2015, relataram um caso de infecção por *Cryptococcus*, na cidade de Nova Iorque, Estados Unidos da América. Era um paciente do sexo masculino, 57 anos com cirrose associada à hepatite C, hipertensão, diabetes tipo 2 e

doença renal em estágio terminal em diálise peritoneal (DP) por mais de quatro anos apresentou-se em um hospital inicialmente com dor abdominal.

Pela cultura ele foi diagnosticado com fungo de peritonite e ganhou alta com a prescrição de uso de fluconazol por via oral, a especificação do fungo permaneceu pendente. Uma semana depois, o homem apresentou-se ao hospital relatando que nos quatro dias anteriores ele tinha dor abdominal generalizada grave e persistente, associada a náuseas, vômitos, e incapacidade de tolerar a ingestão oral. Seu histórico médico anterior não sugeria nenhuma hipótese diagnóstica, e suas doenças de base estavam controladas. Ele reportava não ter contato com pombos, estava afebril e hemodinamicamente estável.

Seu abdômen estava extremamente sensível à apalpação. O local do catéter de DP estava em perfeito estado, sem exsudato ou eritema, mas o líquido peritoneal estava turvo, e o retorno do dialisado estava com aspecto ruim. Na análise do efluente peritoneal foram encontradas leveduras raras. Foi realizada uma lavagem peritoneal, até que o retorno estivesse claro, e adicionada vancomicina 2 g a um saco de dialisado com duração de seis horas.

O agente etiológico mais provável foi a *Candida albicans*, e o paciente permaneceu com o uso de fluconazol 200 mg. No segundo dia de internação os sintomas persistiram e iniciaram então o tratamento com caspofungina intravenosa (IV), por suspeita de *Candida* resistente à azóis. No sétimo dia de hospitalização, a cultura fúngica do efluente cresceu *Cryptococcus albidus*, identificado pelo sistema Vitek 2.

Nesse momento, cresceu também em uma amostra enviada para análise fora do hospital o *C. albidus*, identificado após três dias de crescimento. O paciente foi diagnosticado com peritonite por *C. albidus*. Foi então iniciado o tratamento com anfotericina B lipossomal IV 400 mg/dia, por sete dias. No 11º dia de internação, o paciente desenvolveu diarreia por *Clostridium difficile* e foi iniciado tratamento com metronidazol 500 mg IV.

No dia posterior, ele recebeu alta para casa, mantendo tratamento com metronidazol 500 mg por via oral. Sua peritonite foi resolvida, e ele atualmente permanece em hemodiálise três vezes por semana (RAGUPATHI; REYNA, 2015). Um resumo dos casos de *Cryptococcus albidus* é mostrado no quadro 2.

Quadro 2. Resumo dos casos de *Cryptococcus albidus*.

Ano do relato	Demografia (Sexo, idade e país.)	Fator de risco	Diagnóstico	Tratamento	Evolução	Referências
2004	Homem, 23 anos, Coréia do Sul.	Transplantado renal e uso de imunossupressor	Cultura de biópsia e teste molecular.	Fluconazol	Sobreviveu	Lee, 2004.
2004	Mulher, 16 anos, Estados Unidos.	AIDS.	Cultura.	Anfotericina B e Itraconazol.	Sobreviveu	Garellick; Khodabakhsh; Lopez, 2004.
2007	Homem, 44 anos, Espanha.	Uso de terapia imunossupressora e contato com pombo.	Histopatologia, cultura, teste de assimilação e teste molecular.	Anfotericina B.	Óbito.	Burnik; Altintas; Ozkaya, 2007.
2007	Homem, 14 anos, Estados Unidos.	Uso de terapia imunossupressora.	Cultura.	Fluconazol.	Sobreviveu.	Hoang; Burruss, 2007.
2012	Homem, 55 anos, Estados Unidos.	Transplantado hepático e uso de imunossupressor.	Hemocultura.	Posaconazol e Fluconazol.	Sobreviveu.	Cleveland ; Gelfand; Rao, 2012.
2014	Homem, 28 anos, China.	HIV.	Exame direto com tinta de nanquim e cultura do LCR.	Fluconazol.	Óbito.	Liu; Ma; Wang, 2014.
2015	Homem, 57 anos, Estados Unidos	Cirrose, hepatite C, doença renal em estágio final em diálise peritoneal, diabetes mellitus tipo II.	Cultura e Vitek-2.	Anfotericina B lipossomal.	Sobreviveu.	Ragupathi ; Reyna, 2015.

7.3. Casos de *Cryptococcus laurentii*

i. Caso 1

Calista e colaboradores, em 2015, na cidade de Isernia, na Itália, relataram o caso de um homem caucasiano de 74 anos com câncer retal e metástase hepática, estenose carotídea grave e hepatite B crônica. Ele fumou por quarenta anos e parou há vinte anos. Em dezembro de 2013, o paciente foi submetido a colonoscopia e TC de corpo total. O exame histopatológico e molecular mostrou um adenocarcinoma retal, e em 2014 foi iniciado quimioterapia com cetuximabe. Após o quinto ciclo de quimioterapia, a paciente foi internada com náuseas, vômito e diarreia.

O exame sistêmico não apresentou febre, hipotensão ou dispnéia. A radiografia de tórax mostrou pneumonia em lobo inferior direito. O paciente foi colocado empiricamente em cefalosporina de terceira geração mais ciprofloxacina, loperamida, rifaximina e terapia de reidratação também foram iniciadas. No sétimo dia de internação, em um exame de coprocultura, foi isolado e identificado *C. laurentii*.

Foi iniciada então uma farmacoterapia com anfotericina B com duração de 10 dias. Durante o tratamento houve melhoras gradativas do quadro clínico do paciente, com melhoras no quadro hematológico e também cessou o quadro de diarreia. Após 10 dias de tratamento, foram realizados novos exames que resultaram em negativo, e no 18º dia o paciente recebeu alta hospitalar. Após uma semana, o paciente continuou com mais quimioterapia com cetuximabe sem efeitos colaterais (CALISTA; TOMEI; ASSALONE, 2015).

ii. **Caso 2**

Neves e colaboradores, em 2015, relataram o caso de uma mulher de 42 anos, que deu entrada no Hospital de Clínicas em Recife, estado de Pernambuco, Brasil. Ela foi internada com sintomas como febre persistente por uma semana, dor abdominal difusa e desconforto durante a relação sexual. Após exames específicos, ela foi diagnosticada com Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) grau 3 (carcinoma de células escamosas).

Após quimioterapia e radioterapia com boas respostas, a paciente progrediu para um quadro clínico de recuperação completa, e recebeu alta hospitalar. Um ano depois, a paciente retornou a ser hospitalizada, ela apresentava diabetes mellitus e também sintomas de uma estenose actínica. Para a correção da estenose intestinal foram realizados ressecção intestinal e jejunostomia, com concomitante administração de nutrição parenteral (NP) e antibioticoterapia.

Em janeiro de 2014, ela retornou ao hospital com novas complicações, e necessitou de um procedimento cirúrgico. No pós-operatório, houve o surgimento de uma ferida cirúrgica infeccionada por *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter* sp. e *Acinetobacter* sp., o quadro clínico foi agravado pela sepse, e a paciente necessitou de antibioticoterapia de longo prazo. O tratamento incluiu vancomicina intravenosa, seguido por imipenem e metronidazol.

Entretanto, três meses depois, ela foi admitida na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), apresentando quadro febril grave, dor abdominal, fraqueza e dificuldade respiratória. Foram feitas então colheitas de material biológico para identificação do agente causador do quadro infeccioso, as amostras foram colhidas por três dias consecutivos, e foram processadas por métodos padrões para diagnóstico micológico no Laboratório de Micologia Médica, da Universidade Federal de Pernambuco.

O exame direto foi realizado com e sem a tinta da Índia, e o material também foi cultivado em meio ágar Sabouraud dextrose suplementado com cloranfenicol, incubado a 25°C e 37°C em uma atmosfera aeróbica por 10 dias. A identificação taxonomica também foi realizada pelo métodos de comparação de cepas de leveduras, usando as cepas cultivadas das amostras.

Por microscopia com a tinta-da-China, foi possível visualizar leveduras encapsuladas com brotamento, e em todas as amostras o cultivo de culturas foi positivo após cinco dias de crescimento. Macroscopicamente, eram 50 a 100 colônias branco-cremosas, com consistência mucóide, e que escureceram com o tempo, o reverso era incolor. Microscopicamente, apresentavam-se como leveduras com aproximadamente 5 µm de diâmetro, com formas esféricas e elipsoidais, eram encapsuladas e apresentavam brotamento, o que foi morfológicamente consistente com a sua identificação como *Cryptococcus* spp.

O perfil de assimilação demonstrou utilização de lactose, d-glucuronato, d-gluconato e melibiose, o que indica *C. laurentii* como agente causador da infecção na corrente sanguínea. A identificação também foi realizada por meio de técnicas moleculares. Os isolados foram sensíveis à anfotericina B (1,0 g/ml) e fluconazol (4 g/ml). Devido aos níveis elevados persistentes de ureia e creatinina, o fluconazol foi a droga de escolha e o paciente foi tratado por via intravenosa (400 mg) por 22

semanas. Após remoção do catéter venoso central, ela mostrou melhora significativa e teve alta com recuperação total (NEVES; LIMA NETO; LEITE, 2015).

iii. Caso 3

Bhat e colaboradores, em 2017, realataram o caso de uma mulher de 26 anos com linfoma de Hodgkin foi admitida em um Hospital de Mumbai, na Índia, para um Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH), ela iniciou alguns procedimentos preventivos, inclusive o uso de fluconazol como profilaxia antifúngica. No 4º dia após o TCTH, ela apresentou quadro de diarreia, com fezes soltas acastanhadas quatro vezes ao dia.

O parâmetros hematológicos analisados demonstravam um possível quadro infeccioso. Marcadores virais para antígeno de superfície da hepatite B, humano vírus da imunodeficiência (HIV) e vírus da hepatite C foram não reativos. As fezes foram enviadas para exames e culturas de rotina, que apresentaram grandes células de leveduras na coloração de gram. Em cultura, houveram crescimento tanto em ágar sangue quanto em ágar Sabouraud 24 horas após o cultivo, apresentando colônias lisas de cor creme.

Na identificação automatizada usando o sistema Vitek, foi identificado o *C. laurentii*. Foram então realizados testes de susceptibilidade antifúngica e também testes de assimilação de açúcar para confirmar e identificação. A paciente iniciou o tratamento com voriconazol 400 mg intravenoso (IV) duas vezes ao dia, seguido por voriconazol 200 mg IV, levando em consideração as pesquisas de susceptibilidade antifúngica, e também o fato de que a paciente já estava fazendo uso profilático de fluconazol.

No dia seguinte ao início do tratamento o quadro diarreico da paciente já foi completamente resolvido. Dez dias depois foram coletadas novamente as suas fezes e enviadas para exame de cultura, as quais não desenvolveram nenhuma levedura, o que sugere que a terapia com voriconazol foi eficaz. O tratamento com voriconazol IV foi alterado para via oral (VO) após duas semanas, e foi interrompido após o total de quatro semanas de tratamento (BHAT; VIRA; KHATTRY, 2017).

iv. Caso 4

Park e colaboradores, em 2017, na cidade de Goyang, Coréia do Sul, relataram o caso de uma mulher de 47 anos, diagnosticada com leucemia mieloide aguda (LMA) e se submetia à quimioterapia de indução, mas posteriormente, em fevereiro de 2009 após a remissão completa, passou por um transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Por três anos a paciente não apresentou recidiva, mas então, ela desenvolveu uma recidiva extramedular na mama, que foi diagnosticado por biópsia de tecido mamário.

Após a radioterapia a massa creceu significativamente, e conseqüentemente uma biópsia realizada da medula óssea demonstrou recorrência hematológica completa de uma LMA. Iniciaram então uma quimioterapia de resgate para a paciente, com uso de: fludarabina, citarabina e idarrubicina como tratamento de LMA progressiva. Durante a quimioterapia, a paciente fez uso de ciprofloxacino e fluconazol, como medida de profilaxia. No dia 4, após o início da quimioterapia, a paciente apresentou quadros de febre de 38,4 °C, que diminuíram gradativamente no dia seguinte, quando ela foi tratado com antibiótico quatro vezes ao dia.

No dia 18, ela apresentou novamente febre e também o desenvolvimento de múltiplas pápulas eritomasas nas costas, na coxa direita e em ambos os braços. Constataram em avaliações que todos os sinais vitais estavam estáveis. Além das pápulas eritomasas, os únicos outros sintomas eram sensação de coceira e dor. Nas radiografias de tórax e abdome não foram encontradas anormalidades específicas.

Devido aos quadros de febre persistente apresentados pela paciente, a antibioticoterapia foi alterada, iniciando o tratamento com cefepime e vancomicina. Neste mesmo momento, culturas de sangue, de fungos e testes sorológicos foram feitos, e resultaram negativos. Mesmo com as modificações de farmacoterapia, o quadro clínico da paciente piorou, as lesões cutâneas evoluíram para bolhas com manchas hemorrágicas e placas edematosas.

Foram realizados novamente estudos de cultura, e então, 21 dias após o início da quimioterapia, uma hemocultura revelou presença de leveduras encapsuladas de brotamento redondo a oval, que foram identificadas como *C. laurentii*. A identificação bioquímica foi conduzida pelo Vitek-II automatizado. Em uma biópsia de pele, realizada no dia 26, também foram encontradas hifas fúngicas. Imediatamente após a

identificação de criptococose foi iniciada a farmacoterapia com anfotericina B, e dois dias após o início a febre cedeu e as lesões começaram a regredir.

Em quatro dias as hemoculturas de acompanhamento tornaram-se negativas. Após três semanas de tratamento com anfotericina B, a criptococose disseminada foi considerada completamente controlada (PARK; LEE; PARK, 2017).

v. Caso 5

Gupta e colaboradores, em 2018, na cidade de Jharkhand, Índia, relataram uma criança do sexo masculino com 1200 gramas que nasceu de uma cesariana de segmento inferior por sofrimento fetal e pré-eclâmpsia da mãe, em 7 de novembro de 2015.

O recém-nascido (RN) foi admitido na unidade de terapia intensiva neonatal (UTI-Neo) por apresentar dificuldade respiratória e índice de Apgar 5 no 5º minuto. Durante a admissão ao berçário, o bebê foi inicialmente tratado com pressão positiva contínua de bolhas nas vias aéreas (CPAP), fluido intravenoso (IV), antibióticos cefoperazona-sulbactam e, posteriormente, colocado em ventilador mecânico. Duas doses de surfactante bovino (Neosurf) foram administradas.

Os parâmetros hematológicos analisados eram normais, e outras medidas de suporte ainda foram implantadas. A antibioticoterapia de amplo espectro foi continuada. O bebê recebeu uma transfusão de plaquetas para trombocitopenia. Ele melhorou gradualmente, e foi colocado em alimentação por sonda orogástrica (OG). O sangue enviado para cultura no primeiro dia de internação foi considerado estéril.

No sexto dia de intubação, o paciente voltou a piorar. Foi colhida amostra de sangue e enviada para realizar culturas, que foram positivas, e apresentavam uma levedura encapsulada, redonda a oval, de consistência cremosa a 37°C. O sistema compacto Vitek 2 identificou o organismo como *C. laurentii*, observando a utilização de lactose e melibiose. Um teste de ácido caféico negativo e a ausência de utilização de nitrato de potássio diferenciaram de forma confiável esta espécie de *C. neoformans* e *C. albidus*.

Após a observação de hemocultura positiva para fungos e sua identificação, bem como a concentração inibitória mínima (MIC) de agentes antifúngicos, o paciente foi colocado em anfotericina B lipossomal (5 mg/kg de peso corporal) com bomba de seringa por oito dias, juntamente com o antibiótico inicialmente, que depois foi trocado

por fluconazol IV por 24 dias. Com a adição de antifúngicos, a criança obteve melhora e foi extubada no nono dia. O paciente recebeu alta hospitalar após 76 dias de internação (GUPTA; MISHRA; SINGH, 2018).

vi. Caso 6

Londero e colaboradores, em 2019, em Caxias do Sul, Rio Grande do Sul - BR, relataram o caso de uma mulher de 68 anos diagnosticada com diabetes do tipo 2, hipertensão arterial, doença hepática, com história prévia de câncer de mama, que foi tratada com mastectomia radical e radioterapia e quimioterapia há uma década. A paciente procurou o serviço hospitalar devido à perda de peso, vômito incoercível, fraqueza, hipoglicemia e dor abdominal superior. Ela foi internada para investigação.

A TC demonstrou uma distensão gástrica. Uma endoscopia mostrou malignidade pilórica obstrutiva na submucosa, mas biópsias superficiais realizadas deram negativo para câncer. Uma ressonância magnética realizadas mostrou uma massa, sugestiva de câncer pilórico. Foi então iniciado um tratamento de nutrição parenteral (NP) por duas semanas, com a intenção de melhorar a nutrição antes da cirurgia. No 12º dia de NP, a paciente iniciou um quadro clínico febril, foram coletadas amostras para cultura e iniciado uma farmacoterapia de ampicilina+sulbactam com pouca resposta.

As culturas realizadas resultaram em positivo para *C. laurentii*, a identificação do isolado foi realizada por Vitek-II automatizada. Foi iniciado então o uso de fluconazol, piperacilin+tazobactam e vancomicina substituindo o uso da ampicilina+sulbactam, e o local do cateter também foi alterado. Após cinco dias de nova farmacoterapia a febre cedeu, novas hemoculturas resultaram em negativo e foi realizada uma gastrectomia parcial.

Com a evolução adequada, a paciente começou a se alimentar normalmente e gradualmente começou a ser reduzida a NP. Cinco dias após a cirurgia, a paciente apresentou quadro febril novamente, e em amostras de cultura resultaram positivas para *Cryptococcus laurentii* e *Candida parapsilosis*. O local do cateter foi alterado novamente e iniciado tratamento com anfotericina B, o que cessou a febre. Após 14 dias de terapia as culturas estavam negativas, e a paciente recebeu alta com uma

dosagem de 800 mg fluconazol oral diariamente. Um monitoramento pós-operatório com TC e endoscopia, e ambas não apresentaram sinais de recorrência da neoplasia (LONDERO; ZANROSSO; CORSO, 2019).

vii. Caso 7

Castro-Lainez e colaboradores, em 2019, relataram o caso de um fazendeiro de 59 anos, de Cuero, Texas, Estados Unidos da América. Ele se apresentou ao seu médico de atenção primária com queixa de persistência e agravamento da cefaleia com seis meses de duração, seu histórico contava com diabetes mellitus tipo 2 controlada, hipertensão controlada, asma leve e hiperlipidemia.

Oito dias após a consulta ambulatorial inicial, o paciente foi ao pronto-socorro devido ao agravamento da cefaleia, visão turva, desequilíbrio e fotofobia. Durante o interrogatório, o paciente revelou que meses antes de sua internação ele havia limpado um celeiro que estava grosseiramente contaminado com fezes de pombo. O teste do paciente foi negativo para *C. neoformans* e *C. gattii*. No LCR, foram encontrados elementos fúngicos raros no esfregaço fúngico. Um antígeno criptocócico sérico foi positivo, e foi isolado e identificado *C. laurentii* usando o sistema de identificação de leveduras Vitek 2.

Na cultura de fungos, houve crescimento de *C. laurentii* em 48 horas. Foram realizados TC de cabeça e ressonância magnética, mas não relataram achados anormais. O paciente iniciou o uso de anfotericina B lipossomal, mas também fluconazol 400 mg IV, a cada 12 horas. Ele permaneceu por uma semana na UTI. O paciente melhorou clinicamente, e recusou a repetição da punção lombar. Após seis semanas de sucesso com a terapia de indução, o paciente recebeu alta com a O contínuo uso de fluconazol se dá por suspeitas de que o paciente tenha algum distúrbio supressor adjacente, já que *Cryptococcus* é geralmente considerado um fungo oportunista, mas exames de investigação feitos não encontraram nenhum distúrbio.

Após um ano, o paciente foi transferido para uma dose de manutenção de fluconazol 200 mg oral. Ele teve suas funções hepáticas avaliadas mensalmente, e não demonstravam nenhuma anormalidade. O paciente passou bem e retornou ao trabalho 15 meses depois (CASTRO-LAINEZ; ANTUNEZ, 2019). Um resumo dos casos de *Cryptococcus laurentii* é mostrado no quadro 3.

Quadro 3. Resumo dos casos por *Cryptococcus laurentii*

Ano do relato	Demografia (Sexo, idade, país)	Fator de risco	Diagnóstico	Tratamento	Evolução	Referências
2015	Homem, 74 anos, Itália.	Câncer com metástase, hepatite B e uso de imunossupressores.	Coprocultura.	Anfotericina B.	Sobreviveu.	Calista; Tomei; Assalone, 2015.
2015	Mulher, 42 anos, Brasil.	Câncer.	Exame direto com tinta de nanquim, cultura, teste bioquímico.	Fluconazol.	Sobreviveu.	Neves; Lima Neto; Leite, 2015.
2017	Mulher, 26 anos, Índia.	Linfoma de Hodgkin e transplante de medula.	Cultura, Vitek e hemocultura.	Voriconazol e Fluconazol como profilaxia.	Sobreviveu.	Bhat; Vira; Khattry, 2017.
2017	Mulher, 47 anos, Coréia do Sul.	Câncer e transplantada.	Cultura, histopatologia e teste bioquímico.	Anfotericina B e Fluconazol como profilaxia.	Sobreviveu.	Park; Lee; Park, 2017.
2018	Masculino, recém-nascido, Índia.	Prematuridade.	Cultura, teste bioquímico e teste de assimilação.	Anfotericina B lipossomal e fluconazol.	Sobreviveu.	Gupta; Mishra; Singh, 2018
2019	Mulher, 68 anos, Brasil.	Diabetes do tipo 2, doença hepática, histórico de câncer de mama, mastectomia radical e radioterapia e quimioterapia (há 10 anos).	Cultura e Vitek 2.	Fluconazol.	Sobreviveu.	Londero; Zanrosso; Corso, 2019
2019	Homem, 59 anos, Estados Unidos.	Diabetes tipo II e contato com fezes de pombos.	Antígeno criptocócico sérico, Vitek 2 e cultura.	Anfotericina B lipossomal e fluconazol.	Sobreviveu.	Castro-Lainez; Antunez, 2019.

7.4. Caso de *Cryptococcus luteolus*

Hunter-Ellul e colaboradores, em 2014 no Texas, relataram o caso de um homem, de 68 anos, portador de diabetes mellitus tipo II que apresentou um nódulo no dedo indicador direito há nove meses. Ele negou trauma, mas depois lembrou de ter entrado em contato com um peru duas semanas antes do desenvolvimento do nódulo. Ele negou febre, sudorese noturna, tosse ou outros sintomas relacionados a doenças sistêmicas.

O exame físico relatou inchaço do lado direito do dedo indicador, e um nódulo macio de um centímetro sem calor associado, drenagem ou adenopatia regional. O resto de seu exame não apresentava anormalidade, e nenhum outro teste para doença disseminada foi clinicamente indicada. Radiografias da mão direita mostraram estreitamento metacarpofalângicos (MCP) da articulação sem evidência de osteomielite.

Seus exames bioquímicos apresentavam normalidade. Ele recebeu uma injeção de esteróide intra-articular para sinovite inflamatória não infecciosa presumida, mas retornou um mês depois, com inchaço nas articulações. Nenhum líquido foi obtido por aspiração articular. Foi administrada colchicina empiricamente para gota, mas não houve melhora. Dois meses depois, ele foi submetido a uma cirurgia exploratória do dedo com desbridamento e sinovectomia.

As amostras cirúrgicas foram encaminhadas para histopatologia e cultura. A histopatologia revelou uma grande área de inflamação granulomatosa necrosante, com a presença de raras células gigantes multinucleadas. Na cultura de fungos da amostra obtida esterilmente durante a cirurgia houve crescimento de *C. luteolus*. O organismo foi inicialmente identificado usando teste de assimilação bioquímica em um Vitek 2, a identificação foi verificada em um laboratório de referência. Duas semanas após a sinovectomia, não houve melhoras no quadro clínico do paciente, e foi estabelecido um diagnóstico de sinovite criptocócica com base nos resultados da cultura.

O paciente iniciou o tratamento com fluconazol 800 mg via oral diariamente, e já começou a apresentar uma grande melhora no inchaço, desconforto e na amplitude de movimento dos dedos em 14 dias. Em imagens radiográficas feitas após três meses de terapia, houve uma diminuição da inflamação dos tecidos moles. Não havia

sinais clínicos residuais de inflamação e apenas leve perda de amplitude de movimento na articulação MCP após 12 meses de terapia. O paciente permaneceu sem sintomas durante 36 meses após o término da terapia (HUNTER-ELLUL et al., 2014).

Quadro 4. Resumo do caso de *Cryptococcus luteolus*.

Ano do relato	Demografia (Sexo, idade, país)	Fator de risco	Diagnóstico	Tratamento	Evolução	Referência
2014	Homem, 68 anos, Estados Unidos.	Diabetes tipo 2 e contato com aves.	Histopatologia, cultura e teste bioquímico.	Fluconazol.	Sobreviveu.	Hunter-Ellul et al., 2014.

7.5. Caso de *Cryptococcus unguiculatus*

Pan e colaboradores, em 2011, relataram um homem de 37 anos que foi admitido em um hospital de Shanghai, na China, em outubro de 2006, com uma história de 15 dias de febre, tosse seca, vômito e dor de cabeça progressiva. Um exame pulmonar revelou sons respiratórios levemente diminuídos na parte inferior direita do tórax. Hemoculturas e os testes de antígeno polissacarídeo capsular foram negativos. A punção lombar produziu um LCR claro, com proteínas e lactato elevados.

A TC do cérebro mostrou realce meníngeo, hidrocefalia e lesão isquêmica. O teste de antígeno capsular no LCR foi positivo em uma diluição 1:8, e uma coloração em tinta nanquim demonstrou células encapsuladas, globosas, de leveduras. Foram recuperadas duas amostras do paciente, um de uma amostra de biópsia endobrônquica e um de LCR, ambos foram analisados e expostos a diversas temperaturas.

Os dois isolados foram identificados como *Filobasidium uniguttulatum*, com 100% de semelhança nas amostras. O paciente iniciou tratamento com anfotericina B IV e flucitosina por via oral diariamente dividida em quatro doses, por 11 semanas. E após 10 semanas de tratamento, nenhuma das três amostras de LCR cresceram leveduras. O paciente estava assintomático no momento da alta, com níveis bioquímicos sanguíneos normalizados (PAN; LIAO; HAGEN, 2011). Um resumo do caso de *Cryptococcus unguiculatus* é mostrado no quadro 5.

Quadro 5. Resumo do caso de *Cryptococcus uniguttulatus*

Ano do relato	Demografia (Sexo, idade, país)	Fator de risco	Diagnóstico	Tratamento	Evolução	Referências
2011	Homem, 37 anos, China.	-----	Teste de antígeno criptocócico, exame direto com tinta nanquim e cultura.	Anfotericina B e flucitosina.	Sobreviveu.	Pan; Liao; Hagen, 2011.

7.6. Métodos para diagnóstico laboratorial

As infecções causadas por *Cryptococcus* não-*neoformans* e não-*gattii* tem aumentado nas últimas duas décadas, e o diagnóstico realizado com a identificação correta da espécie é de extrema importância, pois a abordagem pode variar de acordo com as espécies. É importante ressaltar, que o teste de suscetibilidade de antimicóticos pode ter um papel essencial no manejo do paciente (PAN; LIAO; HAGEN, 2011). Qualquer sinal de comprometimento do SNC em pacientes com suspeita de criptococose, deve ser iniciada imediatamente uma investigação diagnóstica. Além dos exames microbiológicos, exames de imagens do SNC são indicados, bem como, a TC de tórax que pode detectar uma infecção pulmonar e avaliar a extensão da doença. A TC de tórax, geralmente, fornece uma pista diagnóstica precoce (BEARDSLEY; SORRELL; CHEN, 2019).

Para excluir do diagnóstico o envolvimento do parênquima e outras complicações as imagens de cérebro se tornam indispensáveis. Em tomografias cerebrais (TC), são mais encontrados os criptococomas que, geralmente, estão no cerebelo, base dos gânglios ou tálamo. Já a ressonância magnética (RM), torna mais clara a evidência de acúmulos de organismos ou material capsular nos espaços perivasculares, causando dilatações que são facilmente identificadas com esse exame. E por essa maior sensibilidade ao aparecimento de pequenas lesões ou comprometimento meníngeo basilar, a RM é preferível quando comparada a TC (BEARDSLEY; SORRELL; CHEN, 2019).

Em exame direto, o material examinado, geralmente, é escarro, líquor e pus. Esse exame pode ser realizado sem ou com a tintura de nanquim, ela pode ser pura ou diluída em até cinco vezes. A utilização da tinta de nanquim é valiosa para uma detecção rápida, ela possibilita a observação da enorme cápsula gelatinosa (FIGURA) que envolve o parasito (OLIVEIRA, 2014).

Figura 5 - *Cryptococcus neoformans*. Exame direto de líquido, preparado com nanquim. Observa-se a presença de estrutura arredondada gemulante com cápsula (400x).



Fonte: (Oliveira, 2014)

A cultura é o exame comprobatório da doença, são usados os mesmos tipos de amostras, e geralmente, são realizados em meios comuns de cultivo, como o ágar Sabouraud-dextrose e o ágar sangue (CONSENSO, 2008). Quando o objetivo é diferenciar de outros parasitas o meio utilizado é ágar semente de níger, que é um meio enriquecido com sementes de *Guizotia abyssinica*. O meio ágar semente de níger evidencia a presença de melanina presente no *Cryptococcus spp.*, por meio de compostos fenólicos que detectam a atividade da fenoloxidase do fungo formando então a melanina, e dando origem a colônias amarronzadas (SEVERO; GAZZONI; SEVERO, 2009).

As colônias podem ser observadas, após 48-72h de incubação a uma temperatura de 25 – 35 °C em condições aeróbicas, mas crescem melhor a 30 °C (SEVERO; GAZZONI; SEVERO, 2009). A hemocultura é capaz de revelar se a doença está na forma disseminada, constatando a presença do fungo no sangue. A sensibilidade diagnóstica das culturas com LCR é menor em pacientes sem infecção

por HIV 89% dos casos, do que em pacientes com AIDS que é de 95-100% (CONSENSO, 2008).

No exame histopatológico para criptococose, é possível serem usadas as colorações hematoxilina e eosina (H.E.), mucicarmim, ácido periódico de Schiff (PAS), *alcian blue*. O mucicarmim cora as células em vermelho, e o Fontana-Masson cora a melanina presente no fungo de marrom avermelhado, tornando essas duas colorações mais específicas para o *Cryptococcus* spp. (PEDROSO; CANDIDO, 2006).

Na histopatologia a criptococose pode se apresentar de dois padrões distintos, gelatinoso e granulomatoso. Quando apresenta o padrão gelatinoso, há uma grande quantidade de leveduras com cápsulas volumosas, e há pouca ou quase nenhuma reação inflamatória presente. Já o padrão granulomatoso é caracterizado pelo surgimento de granulomas epitelioides, células gigantes, linfócitos e proliferação linfoblástica, há também um infiltrado inflamatório com muitos macrófagos e a presença de leveduras não é tão evidente (PEDROSO; CANDIDO, 2006).

A identificação de cepas por testes bioquímicos é automatizada, chamado MALDI-TOF. No aparelho Vitek 2, que é o mais citado nos artigos revisados, é feita pela inoculação da amostra no cartão de identificação indicado pelo fabricante, onde existem 46 testes bioquímicos que irão medir o uso da fonte de carbono, o uso da fonte de nitrogênio e a atividade enzimática da amostra. A inoculação é realizada usando colônias isoladas de leveduras em solução fisiológica. Após a incubação e leitura, os dados obtidos são interpretados pelo banco de dados do instrumento, liberando então a identificação final dos isolados. Esse tem sido estudado como um bom método pela rapidez e confiabilidade do resultado, podendo inclusive identificar precisamente todas as espécies de *Cryptococcus* spp. (ARAÚJO; SEABRA; SOUSA, 2019).

A detecção de antígeno capsular, exame sorológico, tem uma ótima sensibilidade e especificidade, e apresenta um bom resultado diagnóstico para todas as formas de criptococose. Geralmente é realizado com amostras de soro ou LCR. Os métodos mais comumente utilizados eram aglutinação de látex e os imunoenaios ligados a enzimas, mas eles têm sido cada vez mais substituídos pelo ensaio de fluxo lateral criptococcócito (LFA), pelo seu custo-benefício e agilidade no resultado (BEARDSLEY; SORRELL; CHEN, 2019).

É recomendado pela OMS, que pessoas infectadas que foram HIV positivas, deve realizar LFA em sangue, antes mesmo que se desenvolva uma meningite criptocócica. Vale frisar que o exame é qualitativo e semiquantitativo, pois oferece valores de acordo com as titulações, e que os resultados sempre devem ser avaliados junto com a avaliação clínica (BEARDSLEY; SORRELL; CHEN, 2019).

Os testes moleculares, como PCR, também podem ser usados no diagnóstico da criptococose. Eles se mostraram mais sensíveis e específicos do que a o exame direto e a cultura. Podem ser usados em estudos epidemiológicos, para a identificação da variedade, do sorotipo, e variações individuais de cepas (PEDROSO; CANDIDO, 2006). Os métodos PCR são preferencialmente combinados com sequenciamento de DNA. São mais utilizados ensaios que são voltados ao espaçador interno transcrito, eles apresentam uma boa utilidade clínica, além de serem capaz de diferenciar genótipos dos complexos de todas as espécies (BEARDSLEY; SORRELL; CHEN, 2019).

7.7. Tratamento

Os fármacos disponíveis para o manejo da doença são: anfotericina B, anfotericina B formulações lipídicas (pacientes com a função renal prejudicada ou que não toleram efeitos da infusão de anfotericina B), itraconazol, fluocitosina (5-FC) e fluconazol (CONSENSO, 2008).

O prognóstico de cada caso depende da forma de criptococose que acomete o paciente. Geralmente a forma pulmonar, sem disseminação, tem um bom prognóstico, mas também podem evoluir para um prognóstico ruim. A forma cutânea primitiva é bem controlada com o uso de fármacos. As outras formas têm um prognóstico mais grave, essas seriam, a nervosa, a disseminada e a com fatores de risco existentes, que é quando a criptococose acomete um paciente que já tenha uma doença de base incurável (OLIVEIRA, 2014).

A terapia antifúngica no tratamento da criptococose acontece em três fases. Primeiramente a fase de indução, que tem como objetivo, amenizar ou negatizar a carga fúngica, essa fase tem duração mínima de duas semanas. A esterilização rápida do Líquor, está diretamente ligada à redução da mortalidade. Já a segunda fase é a consolidação, que tem como propósito a conservação da negatividade micológica, mas também a normalização de parâmetros clínicos e laboratoriais do paciente, durando no mínimo oito semanas. E por último segue a fase de supressão, ou manutenção, que compreende o período de no mínimo um ano de tratamento e acompanhamento, visto que, principalmente os pacientes imunossuprimidos, tem alto risco de contaminação secundária (CONSENSO, 2008).

Pacientes que desenvolvem a forma pulmonar, devem ter o quadro clínico atentamente analisados. Primeiramente, deve-se analisar a possibilidade de disseminação fúngica para outros sítios, e secundamente, uma possível imunossupressão. As formas de tratamento para paciente HIV negativos são: em formas leves/moderadas indica-se fluconazol 200-400 mg/dia, ou itraconazol 200-400 mg/dia, ou ainda anfotericina B 0,5-1,0 mg/kg/dia por 6 a 12 meses; em casos graves deve se tratar como meningoencefalite. Em paciente HIV positivos o tratamento deve ser fluconazol 200-400 mg/dia ou itraconazol 200-400 mg/dia por 6 a 12 meses (CONSENSO, 2008).

Os dois compostos antimicóticos, fluconazol e itraconazol, têm mostrado uma

atividade anticriptocócica. Além disso, o fluconazol se destaca por apresentar uma excelente penetração no LCR (OLIVEIRA, 2014).

A terapia antifúngica preferencialmente utilizada em casos de criptococose no SNC é apresentada de resumida no quadro abaixo.

	Indução	Consolidação	Manutenção	Referências
Pacientes imunocompetentes (HIV negativo e não transplantados)	Anfotericina B lipossomal (3mg/kg diariamente) ou anfotericina B (0,7-1,0mg/kg diariamente) + fluocitosina (100mg/kg diariamente), por 4-6 semanas.	Fluconazol (400-800mg diariamente), por 8 semanas.	Fluconazol (200-400mg diariamente), por 12 meses.	Beardsley; Sorrell; Chen, 2019.
Pacientes transplantados	Anfotericina B lipossomal (3mg/kg diariamente) + fluocitosina (100mg/kg diariamente), por 2 semanas.	Fluconazol (400-800mg diariamente), por 8 semanas.	Fluconazol (200-400mg diariamente), por 12 meses.	Beardsley; Sorrell; Chen, 2019
Pacientes HIV positivo	Anfotericina B (0,7–1mg/kg diariamente) + fluocitosina 25mg a cada 6 horas, por 2 semanas ou mais.	Fluconazol (400-800mg diariamente), por 8 semanas.	Fluconazol (200-400mg diariamente), por 12 meses.	Consenso, 2008.

Em alguns dos artigos revisados, o fármaco utilizado foi o posaconazol, ele teve sua segurança e eficácia avaliadas em um grande estudo multinacional e multicêntrico, de pacientes acometidos por infecção fúngica invasiva, que eram intolerantes ou refratários às terapias fúngicas disponíveis. Esse medicamento tem

uma extensa distribuição nos tecidos corporais, devido ao seu grande volume de distribuição (PITISUTTITHUM; NEGRONI, 2005).

É importante que haja um acompanhamento do paciente durante a fase de manutenção, pois há chances de recidivas, principalmente entre o 3º e o 6º mês após a terapia. É recomendado que os pacientes sejam submetidos a punção lombar ao fim da terapia, no 1º, 3º, 6º e 12º meses pós tratamento (OLIVEIRA, 2014).

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão revela que entre as cinco espécies de *Cryptococcus* não-*neoformans* e não-*gattii* estudadas, as que estiveram em maior evidência foram *C. albidus* e *C. laurentii*. A ocorrência de casos pelos fungos foi registrada em vários países de diversos continentes, sendo o que mais apresentou relatos, nesse estudo, foram os Estados Unidos da América (EUA).

A faixa etária acometida é ampla, no presente estudo, foram analisados casos desde recém-nascidos até idosos de 74 anos. A maioria dos casos acometiam homens, mas também há relatos de mulheres, inclusive da espécie de *C. laurentii*, dos sete casos revisados, cinco eram mulheres. Já nos sete casos de *C. albidus* revisados, seis eram homens.

No Brasil, no período analisado, foram relatados dois casos, ambos em pacientes do sexo feminino, que tinham fatores de risco, e foram infectadas pela espécie *C. laurentii*.

Os métodos diagnósticos usados variam bastante, mas geralmente, o processo diagnóstico começa com cultura, em muitos dos artigos analisados a cultura era inconclusiva. Outro método bastante utilizado foi o exame sorológico, que também apresentou resultados errôneos. O teste diagnóstico mais usado com sucesso para a identificação do fungo, foi o Vitek-2, que apresenta grande sensibilidade e especificidade. Ele é um teste de colorimetria e turbidimetria que realiza teste bioquímicos para identificação, e também testes de sensibilidade a antimicóticos.

Avaliando os tratamentos utilizados nas duas espécies com maior ocorrência, é possível notar que os medicamentos usados foram os mesmos que a literatura indica, mas não necessariamente do modo que se indica, ou pelo tempo designado. Os medicamentos mais utilizados foram a anfotericina B e fluconazol, e ambos apresentam um efeito satisfatório.

Poucos dos casos analisados evoluíram à óbito, dois deles foram acometidos por *C. albidus*. Esses casos foram de homens, um deles fazia uso de terapia com

imunossupressor, e o outro era portador de HIV. Também evoluiu à óbito o único caso analisado de *C. adelienses*, se tratava de uma paciente de 40 anos, na Alemanha, ela sofria de leucemia mielóide aguda (LMA), ela não resistiu ao tratamento, seu diagnóstico foi difícil, inclusive um dos casos em que o exame sorológico apresentava negativo, ou seja, no momento do exame a paciente não apresentava carga fúngica suficiente para ser detectada no teste.

Posso concluir com o trabalho realizado, que o diagnóstico rápido e seguro é de extrema importância para os casos desse fungo emergente, principalmente em pessoas que já sofrem com outras doenças ou terapias com imunossupressores. O tratamento se mostra efetivo, porém nada resolve quando o diagnóstico é tardio, pois a doença evolui drasticamente nesses pacientes com o sistema imunológico debilitado, como HIV positivos, transplantados ou com qualquer tipo de câncer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Detecção e Identificação dos Fungos de Importância Médica**. Módulo VII, 2004.

ANDRADE, I. A. et al. **Aspectos Morfofuncionais e Laboratoriais de Cryptococcus sp. Evidenciados na Criptococose**. Revista de Patologia do Tocantins, [s. l.], 4 dez. 2017. DOI 10.20873/uft.2446-6492.2017v4n4p34. Disponível em:

<https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/3462/11969> .

Acesso em: 12 out. 2019.

ARAÚJO, M. R. B.; SEABRA, L. F.; SOUSA, M. A. B. **MALDI-TOF mass spectrometry identification of yeast-form fungi: a comparison between methods**. Clinical & Biomedical Research, [S. l.], p. 128-135, 22 maio 2019. DOI <https://doi.org/10.4322/2357-9730.91902>. Disponível em:

<https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/91902/pdf> . Acesso em: 12 nov. 2020.

BARBOSA, A.T.F. et al. **Criptococose pulmonar isolada em paciente imunocompetente**. Jornal Brasileiro de Pneumologia, [S. l.], p. 476-480, 5 maio 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/jbpneu/v32n5/16.pdf> . Acesso em: 10 out. 2019.

BAVA, A. J. *et al.* **Growth of Cryptococcus neoformans in culture media for bacteriologic diagnosis**. Acta bioquímica clínica latinoamericana, [S. l.], p. 195-199, 17 abr. 2009. Disponível em:

<http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v43n2/v43n2a03.pdf> . Acesso em: 5 nov. 2019.

BEARDSLEY, J.; SORRELL, T. C.; CHEN, S. C. A. **Central Nervous System Cryptococcal Infections in Non-HIV Infected Patients**. Journal of fungi, [S. l.], p. 71, 5 set. 2019. DOI 10.3390/jof5030071. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6787755/> . Acesso em: 3 nov. 2020.

BERMUDEZ, J.A.Z.; ESHER, A.; OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S.; VASCONCELOS, D.M.M.; CHAVES, G.C. et al. **Assistência Farmacêutica nos 30 anos do SUS na perspectiva da integralidade**. Ciênc. Saúde Coletiva. 2018, 23(6): 1937-1949, 2018.

BHAT, V.; VIRA, H.; KHATTRY, N. **Cryptococcus laurentii diarrhea post**

hematopoietic stem cell transplant. Transplant Infectious Disease, [S. l.], p. 1-3, 13 jan. 2017. DOI <https://doi.org/10.1111/tid.12663>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tid.12663> . Acesso em: 29 out. 2020.

BURNIK, C.; ALTINTAS, N. D.; OZKAYA, G. **Acute respiratory distress syndrome due to *Cryptococcus albidus* pneumonia: Case report and review of the literature.** Medical Mycology, [S. l.], p. 469-473, 1 ago. 2007. DOI 10.1080/13693780701386015. Disponível em: <https://academic.oup.com/mmy/article/45/5/469/1005061> . Acesso em: 3 out. 2020.

CALISTA, F.; TOMEI, F.; ASSALONE, P. ***Cryptococcus laurentii* Diarrhea in a Neoplastic Patient.** Oncological Medicine, [S. l.], p. 1 - 2, 27 jan. 2015. DOI <https://doi.org/10.1155/2015/216458>. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/crionm/2015/216458/> . Acesso em: 27 out. 2020.

CASADEVALL, A. **Host-microbe interactions: fungi -Recent progress in understanding host-fungal interactions.** Curr. Opin. Microbiol., London, v. 3, n. 4, p. 337-338, Aug. 2000.

CASTRO-LAINEZ, M. T.; ANTUNEZ, D. ***Cryptococcus laurentii* meningitis in a non-HIV patient.** Science Direct, [S. l.], p. 1 - 3, 26 jul. 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2019.e00612>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214250919300976?via%3Dihub> . Acesso em: 30 out. 2020.

CLEVELAND, K. O.; GELFAND, M. S.; RAO, V. **Posaconazole as successful treatment for fungemia due to *Cryptococcus albidus* in a liver transplant recipient.** Association of Physicians, [S. l.], p. 361 - 362, 28 jul. 2012. DOI 10.1093/qjmed/hcs133. Disponível em: <https://academic.oup.com/qjmed/article/106/4/361/1517322> . Acesso em: 16 out. 2020.

CONSENSO em criptococose. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba , v. 41, n. 5, p. 524-544, Sep./Oct. 2008.

GARELICK, J. M.; KHODABAKHSH, A. J.; LOPEZ, Y. **Scleral Ulceration Caused by *Cryptococcus albidus* in a Patient With Acquired Immune Deficiency Syndrome.** Lippincott Williams & Wilkins, [S. l.], p. 730-731, 5 jan. 2004. DOI 10.1097/01.ico.0000126322.13143.7b. Disponível em: https://journals.lww.com/corneajrnl/Abstract/2004/10000/Scleral_Ulceration_Caused_by_Cryptococcus_albidus.16.aspx . Acesso em: 15 out. 2020.

GROLL, A. H. *et al.* **Uncommon opportunistic fungi: new nosocomial threats.** Clinical Microbiology and Infection, [S. l.], p. 8-24, 1 jul. 2001.

GUPTA, M.; MISHRA, A. K.; SINGH, S. K. ***Cryptococcus laurentii* fungemia in a low birth weight preterm neonate: India.** Journal of Infection and Public Health, [S. l.], p. 896 - 897, 8 abr. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.04.012>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034118300480?via%3Dihub> .
Acesso em: 29 out. 2020.

HOANG, J. K.; BURRUSS, J. **Localized Cutaneous Cryptococcus albidus Infection in a 14-Year-Old Boy on Etanercept Therapy**. *Pediatric Dermatology* , [S. l.], p. 285–288, 31 maio 2007. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2007.00404.x> Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1525-1470.2007.00404.x>

HOPE, W.W.; WALSH, T.J.; DENNING, D.W. **The invasive and saprophytic syndromes due to Aspergillus spp**. *Medical Mycology*, supl1: S207-S238, 2005.

HUNTER-ELLUL, L.; SCHEPP, E. D.; LEA, A.; WILKERSON, M. G. **A rare case of Cryptococcus luteolus-related tenosynovitis**. *Springer link*, [S. l.], p. 771–774, 31 jan. 2014. DOI 10.1007/s15010-014-0593-5. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs15010-014-0593-5> . Acesso em: 4 nov. 2020.

KIBBLER, C. C. et al (ed.). **Oxford Textbook of Medical Mycology**. 1. ed. United Kingdom: Oxford, 2018. v. 1. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=RgJCDwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=pt-BR&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false . Acesso em: 26 set. 2019.

KÖHLER, J. R. et al. **The Spectrum of Fungi That Infects Humans**. *Cold Spring Harb Perspect Medicine*, [S. l.], p. 1-22, 5 jan. 2015. DOI 10.1101/cshperspect.a019273. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4292074/pdf/cshperspectmed-HFP-a019273.pdf> . Acesso em: 28 set. 2019.

LAZERA, M. S.; IGREJA, R. P.; WANKE, B. *Criptococose*. In SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. (Coord.). **Micologia médica à luz de autores contemporâneos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 24, p. 252-264.

LEE, Yeon Ah. **First Report of Cryptococcus Albidus—Induced Disseminated Cryptococcosis in a Renal Transplant Recipient**. *The Korean Journal of Internal Medicine*, [S. l.], p. 53- 57, 4 jun. 2004. DOI [10.3904/kjim.2004.19.1.53](https://doi.org/10.3904/kjim.2004.19.1.53) Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4531545/> Acesso em: 5 out. 2020.

LIU, Y; MA, S.; WANG, X. **Cryptococcus albidus encephalitis in newly diagnosed HIV-patient and literature review**. *Medical Mycology Case Reports*, [S. l.], p. 8 - 10, 14 nov. 2014. DOI <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2013.11.002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211753913000523?via%3Dihub> .

Acesso em: 4 out. 2020.

LONDERO, M. R.; ZANROSSO, C. D.; CORSO, L. L. **Catheter-related infection due to *Papiliotrema laurentii* in an oncologic patient: Case report and systematic review.** The Brazilian Journal of Infectious Diseases, [S. l.], p. 451 - 461, 16 nov. 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.10.005>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867019304714?via%3Dihub>. Acesso em: 26 out. 2020.

MAZIARZ, E. K.; PERFECT, J. R. **Criptococose.** Infect Dis Clin North Am, [s. l.], 30 mar. 2016. DOI 10.1016 / j.idc.2015.10.006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5808417/>. Acesso em: 28 set. 2020.

MOLINARO, E. M. Micologia. In: **CONCEITOS e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde**, v. 4. [S. l.: s. n.], 2009.

NEVES, R. P.; LIMA NETO, R. G.; LEITE, M. C. **Cryptococcus laurentii fungaemia in a cervical cancer patient.** The Brazilian Journal of Infectious Diseases, [S. l.], p. 660 - 663, 9 set. 2015. DOI <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.06.014>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S141386701500149X?via%3Dihub>. Acesso em: 28 out. 2020.

NIELSEN, Kirsten *et al.* **Cryptococcus neoformans a strains preferentially disseminate to the central nervous system during coinfection.** Infection and immunity, [S. l.], p. 4922–4933, 30 jan. 2005. DOI 10.1128/IAI.73.8.4922-4933.2005. Disponível em: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.620.1623&rep=rep1&type=pdf>. Acesso em: 28 set. 2020.

NÚÑEZ, G. *et al.* **Candidíase e sua relação com a mucosite oral em pacientes oncológicos pediátricos.** Revista Brasileira de Patologia Oral, [S. l.], p. 4-9, 4 jun. 2003.

OLIVEIRA, J. C. Micoses oportunistas. In: **Tópicos em Micologia Médica.** [S. l.: s. n.], 2014. Disponível em: https://controllab.com/pdf/topicos_micologia_4ed.pdf. Acesso em: 1 out. 2020.

OLIVEIRA, T. G. L. *et al.* **Estudo da Incidência de Fungos Isolados de Amostras de Lavado Bronco Alveolar, Biópsia Transbrônquica e de Escarro.** Revista Ciência em Saúde, [S. l.], p. 1-11, 1 mar. 2016. Disponível em: http://186.225.220.186:7474/ojs/index.php/rcsfmit_zero/article/view/460. Acesso em: 7 out. 2019.

PAN, W.; LIAO, W.; HAGEN, F. **Meningitis caused by *Filobasidium uniguttulatum*: case report and overview of the literature.** Mycoses, [S. l.], p. 105 - 109, 27 maio 2011. DOI 10.1111/j.1439-0507.2011.02054.x. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1439-0507.2011.02054.x>. Acesso

em: 3 nov. 2020.

PARK, S. S.; LEE, H.; PARK, W. S. **A Case of Disseminated Infection with Skin Manifestation due to Non-neoformans and Non-gattii Cryptococcus in a Patient with Refractory Acute Myeloid Leukemia**. *Infection & Chemotherapy journal*, [S. l.], p. 142-145, 16 jan. 2017. DOI <https://doi.org/10.3947/ic.2017.49.2.142> . Disponível em: <https://icjournal.org/DOIx.php?id=10.3947/ic.2017.49.2.142> . Acesso em: 26 out. 2020.

PEDROSO, R. S.; CANDIDO, R. C. **Diagnóstico Laboratorial da Criptococose**. *NewsLab*, [S. l.], p. 94-100, 2 jan. 2006. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/267970049_Diagnostico_Laboratorial_da_Criptococose . Acesso em: 14 nov. 2020.

PEIXINHO, P. *et al.* **ASPERGILOSE PULMONAR INVASIVA**. *Acta Médica Portuguesa*, [S. l.], p. 97-99, 1 abr. 2003.

PINCELLI, T. P. H. **Fusariosis in an immunocompromised patient: therapeutic success with voriconazole**. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, [S. l.], p. 331-334, 5 maio 2008.

PITISUTTITHUM, P.; NEGRONI, R. **Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections**. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, [S. l.], p. 745- 755, 31 ago. 2005. DOI <https://doi.org/10.1093/jac/dki288> . Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/56/4/745/769318> . Acesso em: 15 nov. 2020.

PIZANI, A. T. *et al.* **Criptococose em Pacientes Hiv Positivos: Revisão Sistemática Da Literatura**. *Revista Saúde Unitoledo*, [S. l.], p. 90-106, 28 ago. 2017. Disponível em: <http://ojs.toledo.br/index.php/saude/article/view/2439/105> . Acesso em: 10 out. 2019.

RAGUPATHI, L.; REYNA, M. **Case Report of Cryptococcus Albidus Peritonitis in a Peritoneal Dialysis Patient and a review of the literature**. *Peritoneal Dialysis International*, [S. l.], p. 421–427, 1 mar. 2015. DOI 10.3747/pdi.2013.00134. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.3747/pdi.2013.00134> . Acesso em: 3 out. 2020.

RIMEK, D.; HAASE, G.; LÜCK, A. **First Report of a Case of Meningitis Caused by Cryptococcus adeliensis in a Patient with Acute Myeloid Leukemia**. *Journal of Clinical Microbiology*, [S. l.], p. 481–483, 12 out. 2003. DOI 10.1128/JCM.42.1.481-483.2004. Disponível em: <https://jcm.asm.org/content/42/1/481/figures-only> . Acesso em: 2 nov. 2020.

SÁNCHEZ, A. A. *et al.* **Recuperación de Cryptococcus neoformans y C. gattii**

ambientales y su asociación con aislados clínicos en Cúcuta, Colombia. Revista MVZ Córdoba, [S. l.], p. 7137- 7144, 1 mar. 2019. DOI 10.21897/rmvz.1258. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/mvz/v24n1/1909-0544-mvz-24-01-7137.pdf> . Acesso em: 5 nov. 2019.

SEVERO, C. B.; GAZZONI, A. F.; SEVERO, L. C. **Criptococose pulmonar.** Jornal Brasileiro de Pneumologia, [S. l.], p. 1136-1144, 5 ago. 2009. Disponível em: https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/2009_35_11_12_portugues.pdf . Acesso em: 7 nov. 2020.

SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G.. **Micologia Médica à Luz de Autores Contemporâneos.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 388 p.

SMITH, N. **Perspectives on non-neoformans cryptococcal opportunistic infections.** Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives, [S. l.], p. 214-217, 19 set. 2017. DOI 10.1080/20009666.2017.1350087. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/20009666.2017.1350087> . Acesso em: 28 out. 2019.

THOMSON, P *et al.* **Combined antifungal therapy against systemic murine infections by rare Cryptococcus species.** Mycoses, [S. l.], p. 112-117, 3 out. 2016. DOI 10.1111/myc.12569. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/myc.12569> . Acesso em: 28 out. 2019.

VARO, S. D. et al. **Isolamento de fungos filamentosos em água utilizada em uma unidade de hemodiálise.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, [S. l.], p. 326-331, 4 maio 2007.