

Características Clínicolaboratoriais da Criptococose em Pacientes Admitidos em Pronto Socorro Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Referência Terciária do Sistema Único de Saúde: Análise Retrospectiva desde 2000 a 2013

Clinical Laboratory Characteristics of Cryptococcosis in Patients Admitted to the Emergency Room Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais, Tertiary Reference of the Unified Health System: Retrospective Analysis from 2000 to 2013

Viviane Alves Gouveia¹, Breno Franco Silveira Fernandes³, Elizabeth Regina Comini Frota³, Mauro César Quintão e Silva Cunningham³, Paulo Pereira Christo³, Rodrigo Santiago Gomez³, Sílvio Roberto de Sousa Pereira³, Thales Henrique Ulhoa³, Álvaro Ribeiro Vaz de Faria⁴, Ângelo Ribeiro Vaz de Faria⁴, Fernanda Gomes Tomazatti⁴, Flávia Araújo de Souza Brazões⁴, Gregório Victor Rodrigues⁴, Lucas Fonseca Rodrigues⁴, Pedro Igor Daldegan de Oliveira⁴, Raíza Almeida Aguiar⁴, Victor Bastos Jardim⁴, Victoria Almeida Correa Gontijo⁴, Rogério Beato², Regina Lunardi Rocha², Samuel Gonçalves da Cruz⁵, Weverton César Siqueira², Lílian Silva dos Santos⁵, Fernanda Aparecida Silva Vieira⁶, José Adelmo Dias Machado⁶, Renato César Ferreira⁶, Alfredo Miranda de Góes¹, Enio Roberto Pietra Pedroso²

RESUMO

A criptococose é uma micose sistêmica, de ocorrência relativamente rara, potencialmente grave, geralmente oportunista e de elevada frequência em pacientes imunossuprimidos, com amplo espectro de acometimento de órgãos, tropismo especial para o sistema nervoso central (SNC), evolução subaguda ou crônica, e manifestações clínicas variadas. Este estudo descritivo, retrospectivo, observacional, transversal, objetivou descrever os dados demográficos, clínicos, comorbidades, sintomas ou sinais, e o prognóstico de pacientes com neurocriptococose, atendidos e internados no Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais desde 2000 até 2013. O HC é unidade universitária, pública e geral, de nível terciário e quaternário, com 450 leitos de internação, integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS), com clientela universalizada, cerca de 40% do total proveniente do interior do estado de Minas Gerais, predominando da região Metropolitana de Belo Horizonte, aberto à transferência de pacientes de todo o território mineiro, com área de abrangência de população de mais de cinco milhões de pessoas, de todas as faixas etárias e todas as especialidades médicas, encaminhados pela intensidade de sua expressão clínica, especialmente em situação crítica, o que torna sua casuística de máxima gravidade.

Os pacientes foram internados a partir do Pronto Socorro do HC que admite, em média, 80 pacientes com urgência clínicas por dia, incluindo obstétricas, e excluídas aquelas devido à acidente ou violência de qualquer natureza.

Foram analisados 40 pacientes com neurocriptococose o que significou

¹ Professor do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

² Professor da Faculdade de Medicina (FM) da UFMG.

³ Médico do Hospital das Clínicas (HC) da UFMG.

⁴ Acadêmico de medicina da Faculdade de Medicina (FM) da UFMG.

⁵ Pós-graduando da FM da UFMG.

⁶ Membro do Centro de Epidemiologia Clínica do HC da UFMG.

Instituição:

Departamentos de Microbiologia e de Bioquímica e Imunologia do ICB; de Clínica Médica (CLM) e de Pediatria da FM; HC; UFMG.

* Autor Correspondente:

Ênio Roberto Pietra Pedroso
E-mail: eniopietra@gmail.com

Recebido em: 22/01/2018.

Aprovado em: 29/03/2018.

0,13% de toda demanda de admissão de urgência para o período estudado, cerca de 603.000 pessoas, isto é 12% da população referida, e associou-se à letalidade de 25%; com frequência da distribuição de acordo com o gênero em 2:1, entre homens e mulheres, respectivamente; e nas faixas etárias entre 20-40, 40-60 e mais de 60 anos de idade, de 36%, 42%, e 22%, respectivamente, sendo a proporção entre 20 a 60 e mais de 60 de aproximadamente, 2:1.

A neurocriptococose associou-se em mais de 50% dos pacientes com a: SIDA (57,5%); internação prévia (52,5%) relacionada à quimio e corticoterapia, transplante, cirurgias para ressecção de neoplasias; e, em menos de 20% com doença cardiovascular hipertensiva sistêmica (17,5%), cirurgia prévia (15%) e tuberculose (5%).

A sintomatologia isolada presente em pelo menos 40% dos pacientes foi: cefaleia (70%), astenia (50%), febre (45%), vômitos (40%); entretanto, em até um terço deles constituiu-se de: emagrecimento (30%), tontura (30%), dor abdominal (27,5%), convulsão (22,5%). As anormalidades mais e menos especificamente indicadoras de acometimento do SNC foram cefaleia; e, vômito, tontura e convulsão, respectivamente. As alterações do exame neurológico foram relacionadas aos distúrbios da consciência (35%), lesão focal (30%), alteração da marcha (25%) e distúrbio do comportamento (15%).

A concomitância de cefaléia, convulsão e vômitos foi anotada em 5% dos pacientes; enquanto de cefaléia e convulsão em 22,5%. Foi observada, à admissão hospitalar, em 40%, dos pacientes a associação de cefaléia e vômito; mas todos os pacientes com vômito e também os com lesão focal apresentavam cefaleia. A presença de cefaleia não foi descrita em 35% dos pacientes com alteração da consciência à admissão hospitalar.

O diagnóstico presuntivo de neurocriptococose deve ser realizado, independentemente da sintomatologia clínica neurológica, o que realça a percepção geral do paciente, incluindo epidemiologia, história familiar, história prévia, manifestações clínicas, presença de imunossupressão, para surpreender a criptococose, e iniciar a terapêutica o mais apidamente possível para que possa ser reduzida sua letalidade.

A limitação deste estudo relaciona-se ao fato de ter sido retrospectivo, em que o controle dos dados registrados é muito limitada, sendo impossível corrigir a ausência de dados registrados.

Palavras-chave: Criptococose, Micose profunda, *Cryptococcus neoformans*, Neurocriptococose.

ABSTRACT

Cryptococcosis is a systemic, relatively rare, potentially severe, often opportunistic and systemic mycosis in immunosuppressed patients with a broad spectrum of organ involvement, a special central nervous system (CNS) tropism, subacute or chronic clinical manifestations. This descriptive, retrospective, observational, cross-sectional study aimed to describe the demographic, clinical, comorbidities, symptoms or signs, and the prognosis of patients with neurocryptococcosis, attended and hospitalized at the Hospital das Clínicas (HC) of the Universidade Federal de Minas Gerais since 2000 until 2013. The HC is a university unit, public and general, tertiary and quaternary level, with 450 beds of hospitalization, integrated into the Unified Health System (SUS), with a universalized clientele, about 40% of the total coming from the interior of the state of Minas Gerais, predominating in the metropolitan region of Belo Horizonte, which is open to the transfer of patients from all over Minas Gerais, with an area of population of more than five million people, of all age groups and all medical specialties. intensity of its clinical expression, especially in a critical situation, which makes its series of age. The patients were hospitalized from the HC Emergency Room, which admitted, on average, 80 urgently needed clinics per day, including obstetrics, and excluded due to accidents or violence of any kind.

We analyzed 40 patients with neurocryptococcosis, which represented 0.13% of all urgent admission demands for the period studied, about 603,000 people, ie 12% of the referred population, and was associated with a 25% lethality; with frequency of distribution according to gender in 2: 1, between men and women, respectively; and in the age groups between 20-40, 40-60 and over 60 years of age, of 36%, 42%, and 22% respectively, the ratio being between 20 to 60 and more than 60 of approximately 2: 1.

Neurocryptococcosis was associated in more than 50% of patients with: AIDS (57.5%); previous hospitalization (52.5%) related to chemo and corticoid therapy, transplantation, surgeries for resection of neoplasias; and in less than 20% with systemic hypertensive cardiovascular disease (17.5%), previous surgery (15%) and tuberculosis (5%).

The isolated symptoms present in at least 40% of the patients were: headache (70%), asthenia (50%), fever (45%), vomiting (40%); (30%), dizziness (30%), abdominal pain (27.5%), and seizure (22.5%). The most and least specific abnormalities of CNS involvement were headache; and, vomiting, dizziness and convulsion, respectively. Changes in neurological examination were related to disturbances of consciousness (35%), focal lesion (30%), gait alteration (25%) and behavior disorder (15%).

The concomitance of headache, convulsion and vomiting was noted in 5% of the patients; while headache and seizure in 22.5%. The association of headache and vomiting was observed in 40% of patients; but all patients with vomiting and those with focal lesion also had headache. The presence of headache was not described in 35% of patients with altered consciousness at hospital admission.

The presumptive diagnosis of neurocryptococcosis should be performed independently of the clinical neurological symptomatology, which highlights the general perception of the patient, including epidemiology, family history, previous history, clinical manifestations, presence of immunosuppression, to start cryptococcosis, and initiate therapy, as soon as possible so that their lethality can be reduced.

The limitation of this study is the fact that it was retrospective, in which the control of the recorded data is very limited, and it is impossible to correct the absence of recorded data.

Keywords: Cryptococcosis, Deep mycosis, *Cryptococcus neoformans*, Neurocryptococcosis.

INTRODUÇÃO

A criptococose (ou torulose, doença de Busse-Buschke)¹ é uma micose sistêmica, de ocorrência relativamente rara; potencialmente grave, em geral, oportunista e com elevada frequência em pacientes imunossuprimidos;²⁻⁸ com amplo espectro de acometimento de órgãos, tropismo especial para o sistema nervoso central (SNC);⁸⁻¹² evolução subaguda ou crônica, e com manifestações clínicas variadas. É determinada pelo *Cryptococcus neoformans*, fungo cosmopolita, sob a forma de variantes *neoformans* (distribuição mundial), ou *gatti* (predominante em regiões tropicais e subtropicais), que podem ser isoladas, respectivamente, em solos, de aves (especialmente excrementos de pombos)¹³⁻²⁶ e seres humanos; e, de certas espécies de eucaliptos.¹⁹⁻²⁶ O componente capsular predominante do *Cryptococcus neoformans* é uma glucuronoxilomanana, que determina os seus sorotipos definidos como A, B, C, D e AD com base em absorção de aglutininas.¹³⁻¹⁸

A presença de imunossupressão no hospedeiro constitui-se em fator importante de desenvolvimento da criptococose como ocorre com: cortico e quimioterapia, *diabetes mellitus*; doenças auto-imunes, auto-inflamatórias e pulmonar obstrutiva generalizada crônica; insuficiências hepática e renal, modificação da microbiota normal, neoplasias, síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), tuberculose, e transplantes.^{2-4,9,21-32} Observa-se também relação com a síndrome de reconstituição imune (SRI)²⁸⁻²⁹ que se caracteriza pelo agravamento ou reaparecimento de manifestações de processo infeccioso ou inflamatório latente, no hospedeiro, apesar de terapêutica adequada, na qual os sintomas e sinais não são explicados por aquisição recente de infecção, evolução clínica de infecção já conhecida ou eventos adversos. Em paciente sob transplante de órgão sólido, a criptococose é a terceira causa de infecção fúngica invasiva; e, a segunda, no Brasil, dentre as infecções fúngicas. Em não infectados pelo VIH, de 20-60% dos casos de criptococose

ocorrem em pacientes submetidos ao transplante de órgãos sólidos, a maioria dos casos devido ao transplante renal.³⁰⁻³²

A neurocriptococose apresenta sintomatologia com mais frequência devida à: cefaléia, confusão mental ou letargia e febre. O comprometimento pulmonar pode ser assintomático em 26% dos casos, e as alterações radiológicas principais são: infiltrado nodular ou cavitário unilateral e derrame pleural.²⁻⁸ A celulite é a alteração cutânea mais frequente, e ocorre em 78% dos casos de criptococose, associadas ao transplante de órgãos sólidos (TOS), a maioria no transplante renal. A mortalidade global atribuída a criptococose no TOS varia de 20 a 100%; e, no transplante renal, em torno de 41%.²⁸⁻³²

No Brasil, a criptococose e a neurocriptococose ocorrem como primeira manifestação oportunista, indicando imunodeficiência em 4,4% e 45% dos casos SIDA,^{2,9,26,32-44} respectivamente, podendo causar infecção fatal em pessoas aparentemente normais.^{33,44}

A criptococose é rara na infância, com prevalência em crianças e em adultos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) em torno de 1,4%, e 4 a 8%, respectivamente.^{2,33-37} A reatividade sorológica em crianças imunocompetentes entre dois e cinco anos de idade e mais de cinco anos de idade situa-se^{35,36} em 56% e 70%, respectivamente, e as manifestações oligossintomáticas pulmonares nas crianças podem ser confundidas com gripe, resfriado ou outras infecções. A criptococose infantil pode apresentar elevada letalidade sob forma de meningoencefalite e formação de lesões pseudo-tumorais,^{36,37} com manifestações clínicas variadas, de curso agudo ou subagudo, confundindo com etiologia viral; outras, a maioria, com duas a quatro semanas de evolução, com predomínio linfo-monocitário, confunde com tuberculose e mononucleose infecciosa; e outros, com participação expressiva de polimorfonucleares no liquor confundem com abscesso ou meningite bacteriana parcialmente tratada.

A criptococose apresenta-se, clinicoepidemiologicamente, como formas: 1. oportunista, cosmopolita, associada a condições de imunodepressão celular e causada, predominantemente, pela variante *neoformans*; e, 2. primária de hospedeiro aparentemente imunocompetente, endêmica em áreas tropicais e subtropicais, causada, pela variedade *gattii*. As duas formas causam meningoencefalite, grave e fatal, com ou sem simultaneidade de evidente acometimento pulmonar, fungemia e focos secundários, especialmente para: ossos, pele, rins, e supra-renal.^{2,38} A sua incidência varia de 2:1 entre homens e mulheres;^{2,38-47} entretanto, entre melanodérmicos, parece acometer de forma igual entre os sexos.

A transmissão do criptococo ocorre pela inalação do fungo (basidiosporos) do ambiente^{2,16-26} podendo ocorrer também por intermédio da pele, nasofaringe e, ocasionalmente, intestinos. A infecção pode ocorrer desde a infância.² Pacientes com SIDA que co-habitam ambientes em que o *Cryptococcus* é encontrado na poeira apresentam risco aumentado de adquirir criptococose.¹⁶⁻²²

A criptococose instala-se, inicialmente, no trato respiratório inferior, sem sintomatologia significativa, ou pode evoluir com febre, hemoptise, tosse produtiva, dor pleural, e emagrecimento. Evolui de forma regressiva, podendo formar eventuais focos extrapulmonares, de estrutura tecidual granulomatosa em pessoas imunologicamente normais, que raramente calcificam. Pode haver reativação de focos residuais, de infecções latentes, anos após a sua instalação. A sua disseminação no hospedeiro ocorre por intermédio da via hematogênica, atingindo qualquer órgão ou sistema (amígdalas, baço, brônquios, fígado, linfonodos, próstata, rins, suprarrenais, tecido subcutâneo) mas, especialmente, o SNC; podendo expressar-se como forma unifocal cutânea, óssea ou sistêmica. A forma cutânea (lesões acneiformes, exantema, úlceras, infiltração cutânea) aparece em 15% dos casos e, na maioria das vezes, precede a sua sistematização. Não é observada a sua transmissão inter-humana.³⁸⁻⁴⁸

A forma sistêmica manifesta-se, predominantemente, por intermédio de alterações neurológicas, devidas à meningite (mais comum), meningoencefalite; ou, lesão sólida, parenquimatosa, como criptocomas, usualmente, localizados no mesencéfalo e núcleos da base. A sua evolução clínica inicial é gradual, com cefaleia frontal intermitente, que se intensifica e se torna contínua, sem resposta aos analgésicos comuns, e que se agrava ao deitar, acompanhada de febre leve a moderada, podendo associar-se a distúrbios visuais, de memória, de sono e até do humor, tonturas, vertigens, sudorese noturna, sinais de hipertensão intracraniana (mais de 50% dos casos), papiledema, rigidez de nuca, e raramente com sinais motores; afetando, principalmente, pacientes imunossuprimidos; mas pode-se instalar com cefaleia súbita, muito intensa, e vômitos. Algumas vezes é possível a suspeita clínica quando existir doença pulmonar não identificada que precede a meningoencefalite. Os criptocomas revelam-se como abscessos cerebrais ou cerebelares, sem apresentar estruturas fúngicas no líquido.⁴⁸⁻⁵⁵

O diagnóstico da criptococose é determinado pelo encontro do fungo em material coletado, em geral, de punções líquóricas ou aspirações de tecidos afetados (corados pela tinta Nanquin), ou pela cultura em meio Ágar (Sabouraud, Niger, L-dopa); ou ainda com base em provas sorológicas (aglutinação em látex para o antígeno polissacarídico criptocócico, ELISA, reação em cadeia de polimerase).^{2,55-67} Em alguns casos, só a cultura revela a presença do

fungo.² Os métodos de imagem (tomografia computadorizada, ressonância magnética e a tomografia pela emissão de pósitrons) podem ser úteis para determinar possíveis lesões respiratórias, abdominais e no SNC.⁵⁵⁻⁶⁷ O líquido na meningo-encefalite criptocócica apresenta-se com hipertensão, retículo fibrinoso, por vezes xantocromia, hiperproteinose moderada a elevada, hiperproteinorraquia e hipoglicorraquia. As células são predominantemente linfo-monocitárias e o número de granulócitos neutrófilos é mais elevado e torna-se diminuto na fase crônica. O agravamento da doença associa-se com dissociação hipoglicorraquia e hiperproteinorraquia, similares às observadas na meningite tuberculosa. O líquido pode ser turvo sem grande reação celular, o que indica a intensa proliferação fúngica.^{2,68-72}

O diagnóstico diferencial da neurocriptococose inclui toxoplasmose, citomegalovirose, herpesvirose, meningites bacterianas inclusive tuberculose; e, as lesões granulomatosas (focal encefálica ou medular) que se assemelham às observadas no tuberculoma, abscessos, linfoma e metástases, hematoma, e na hérnia discal.^{49,53,72-79}

A mortalidade por criptococose é estimada em 10% a 43% com sobrevida em torno de 14 dias.^{2,80-87}

O objetivo deste estudo foi o de descrever os dados demográficos, clínicos, comorbidades, sintomas ou sinais, permanência hospitalar, e o prognóstico de pacientes com neurocriptococose, atendidos no HC da UFMG.

PACIENTES E MÉTODOS

Este é um estudo retrospectivo, observacional, transversal, descritivo, baseado na revisão de dados provenientes dos prontuários e exames de todos os pacientes com diagnóstico de neurocriptococose, atendidos e internados no HC da UFMG desde 2000 até 2013.

O HC da UFMG é universitário, público e geral, de nível terciário e quaternário, com 450 leitos de internação, integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS), com clientela universalizada, cerca de 40% do total proveniente do interior do estado de Minas Gerais, predominando a região Metropolitana de Belo Horizonte, aberto à transferência de pacientes de todo o território mineiro. Os pacientes foram internados a partir do Pronto Socorro (PS) do HC da UFMG encaminhados de seu próprio ambulatório geral e de especialidades médicas e das Unidades de Pronto Atendimento do SUS, de forma referenciada e hierarquizada. São admitidos, em média, 80 pacientes por dia com urgências clínicas no PS do HC da UFMG, incluindo obstétricas, e excluídas aquelas devido ao trauma.

O diagnóstico de neurocriptococose foi estabelecido a partir do exame direto do líquido à fresco por intermédio de coloração pela tinta Nanquin para identificação direta do agente criptocócico, ou indiretamente, por intermédio da presença do antígeno de polissacarídeo capsular para *C. neoformans* através da técnica de aglutinação em látex.

ASPECTO ÉTICO

Este estudo foi apresentado para consideração e aprovação pelas Câmaras Departamentais dos departamentos de Microbiologia e Clínica Médica, pela Diretoria de Ensino e Pesquisa do HC, e sua autorização final expedida pelo Comitê de Ética da UFMG; em 13/05/2015, sob número CAAE – 43869414.1.0000.5149.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos todos os pacientes em que a análise do prontuário deixou dúvida quanto à confirmação do diagnóstico de *Cryptococcus neoformans* em exame anatomopatológico em espécime clínico ou sorológico; além daqueles com outros diagnósticos, seja por intermédio de exame clínico ou propedêutica complementar, incluindo culturas de sangue e de líquido, exames de imagem e sorológicos, incluindo toxoplasmose, herpes e citomegalovirose, meningites bacterianas, lesões granulomatosas (focal encefálica ou medular) como abscessos, neoplasias, metástases; além de hematoma ou hérnia discal, e vasculites autoimunes. A presença de tuberculose associada à neurocriptococose foi anotada em 5% dos pacientes, não sendo excluída da avaliação total dos pacientes.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

O diagnóstico da neurocriptococose foi estabelecido de forma direta, por intermédio da identificação no líquido do fungo pela coloração pela tinta Nanquim; ou indireta por reação sorológica no líquido. Foram também incluídos pacientes com alterações neurológicas nas quais o criptococo foi encontrado em exame de escarro, em biópsias de lesões cutâneo-mucosas ou de outros órgãos e tecidos.

ANÁLISE DOS EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames complementares, quando sua análise resultou de avaliação subjetiva, foram interpretados por dois avaliadores independentes e a discordância dos resultados discernida por uma terceira avaliação independente.

MÉTODO

A análise dos pacientes com criptococose foi estabelecida a partir dos dados provenientes da autorização de internação hospitalar ou da notificação compulsória no prontuário de alta dos pacientes internados no HC da UFMG, no Setor de Epidemiologia Clínica, no período entre 2000 até 2013, por intermédio de protocolo elaborado para este fim.

Os dados coletados foram digitados em banco de dados criado no EPIDATA e a análise estatística utilizou o programa específico para computadores *SSPS* para *Windows*.

A coleta dos dados foi realizada a partir das informações presentes nos prontuários e nas prescrições médicas e constituída por: idade, gênero, diagnósticos iniciais, diagnósticos firmados, comorbidades, data da internação, data da alta ou óbito, dados vitais, evolução clínica, exames complementares, medicamentos usados (apresentação, dose, via e intervalo de administração).

Foi garantido o sigilo de nomes e privacidade de todos os resultados.

ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Foi realizada, inicialmente, a análise descritiva das variáveis utilizadas no estudo. Para as variáveis nominais ou categóricas, foram feitas tabelas de distribuição de frequências. As variáveis numéricas ou contínuas foram medidas pela tendência central e variabilidade.

Os dados registrados e tabelados permitiram analisar vários aspectos clinicolaboratoriais, como: sinais/sintomas à apresentação, evolução, e desfecho.

Em todas as análises foi adotado nível de significância de 5%.

PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

A revisão bibliográfica foi baseada nos bancos de dados Bireme, *LILACS*, *Medline* interface PubMed, *Scielo* por intermédio dos termos: criptococose, *Cryptococcus neoformans*, micoses profundas, micoses, no período de 1990 a 2017.

RESULTADOS

Conforme proposto, aplicados critérios de inclusão e de exclusão, 40 pacientes foram selecionados para compor o estudo.

Neste período do estudo foram admitidos no Pronto Socorro do HC da UFMG cerca de 603.000 pacientes, para a abrangência de sua referência populacional de cerca de cinco milhões de habitantes, representando cerca de 12% da população referenciada e 0,13% de pacientes com neurocriptococose.

A frequência da distribuição da neurocriptococose de acordo com o gênero foi de 71% e 29% entre homens e mulheres (aproximadamente 2:1), respectivamente. A distribuição observada da frequência da neurocriptococose em função das faixas etárias entre 20-40, 40-60 e mais de 60 anos foi de 36%, 42%, e 22%, respectivamente, sendo a proporção entre 20 a 60 e mais de 60 de aproximadamente 2:1.

A sintomatologia isolada presente em pelo menos 40% dos pacientes admitidos foi (Quadro 1): cefaleia (70%), astenia (50%), febre (45%), vômitos (40%); entretanto, em até um terço deles constituiu-se de: emagrecimento (30%), tontura (30%), dor abdominal (27,5%), convulsão (22,5%). Foi observado que dentre as alterações que indicam, mais especificamente, o acometimento do SNC, predominou a cefaleia; e, menos frequentemente, vômito, tontura e convulsão, todos elementos clínicos que poderiam sugerir aumento da pressão intracraniana. A concomitância de cefaleia, convulsão e vômitos foi anotada em 5% dos pacientes; enquanto de cefaleia e convulsão em 22,5%. Todos os pacientes que foram admitidos no PS com convulsão, e queixavam também de cefaleia. A associação de cefaleia e vômito foi observada em 40% dos pacientes; e, todos com vômito à admissão também queixavam-se de cefaleia. Todos os pacientes com lesão focal (30% dos casos) tinham cefaleia à admissão hospitalar. Em 35% dos pacientes com alteração da consciência não se observou cefaleia à admissão hospitalar.

A neurocriptococose esteve associada em mais de 50% dos pacientes com a (Quadro 2): SIDA (57,5%); internação prévia (52,5%) relacionada à quimio e corticoterapia, transplante, cirurgias para ressecção de neoplasias; e, em menos de 20% com doença cardiovascular hipertensiva sistêmica (17,5%), cirurgia prévia (15%) e tuberculose (5%).

O exame neurológico (Quadro 3) se encontrava alterado decorrente de alteração da consciência (35%), lesão focal (30%), alteração da marcha (25%) e distúrbio do comportamento (15%).

Quadro 1. Principais sinais e sintomas de pacientes com criptococose internados no HC da UFMG. Análise Retrospectiva desde 2000 a 2013.

Características Clínicas	Frequência das Alterações Descritas (%)
Cefaleia	70
Astenia	50
Aumento da temperatura corpórea	45
Vômito	40
Emagrecimento	30
Tontura	30
Dor Abdominal	27,5
Convulsão	22,5
Diarréia	15
Lesão Cutânea	15
Linfonomegalia	15
Tosse	15
Artralgia	12,5
Distensão Abdominal	12,5
Lesão Mucosa	12,5
Sudorese	12,5
Azia	10
Dispnéia	10
Disfagia	7,5
Edema	7,5
Expectoração	7,5
Dor Torácica	7,5
Hemorragia	7,5
Prurido	7,5
Rouquidão	7,5
Disfonia	5
Dor Ósea	5
Ictérica	5
Obstrução Nasal	5
Odinofagia	5
Colúria	2,5

O método laboratorial de diagnóstico (Quadro 4) empregado foi a aglutinação em látex para o antígeno polissacarídico (58%); e a identificação direta do agente, por intermédio, da tinta Nanquim, em espécime coletado em líquido (42%).

A evolução para o óbito foi registrada em 25% dos pacientes.

DISCUSSÃO

Foram analisados 40 pacientes com neurocriptococose que internaram em PS de hospital do SUS, de referência terciária e quaternária, e para mais de cinco milhões de pessoas, de todas as faixas etárias e todas as especialidades médicas, encaminhados pela intensidade de sua expressão clínica, especialmente em situação crítica, o que torna a casuística, naturalmente, de máxima gravidade.

Quadro 2. Principais características da história pregressa em pacientes com criptococose internados no HC da UFMG. Análise Retrospectiva desde 2000 a 2013.

Doenças Prévias	Frequência (%)
Síndrome de Imunodeficiência Adquirida	57,5
Internação prévia	52,5
Doença cardiovascular hipertensiva sistêmica	17,5
Cirurgia prévia	15
Tuberculose	5

Quadro 3. Principais características do exame neurológico em pacientes com criptococose internados no HC da UFMG. Análise Retrospectiva desde 2000 a 2013.

Alterações do Exame Neurológico	Frequência (%)
Alteração da consciência	35
Lesão focal	30
Alteração da marcha	25
Distúrbio do comportamento	15
Papiledema	5

Quadro 4. Principais métodos de diagnóstico complementarem pacientes com criptococose internados no HC da UFMG. Análise Retrospectiva desde 2000 a 2013.

Método Diagnóstico	Frequência (%)
Coloração pela tinta Nanquim do líquido	42
Reação sorológica pelo Látex	58

A neurocriptococose representou 0,13% da necessidade de admissão em serviço de urgência, para cerca de 12% da população referida para estrutura hospitalar deste porte, associada à letalidade de 25%. Esse reconhecimento exige que seja rapidamente identificada, para ser tratada convenientemente, a tempo para reverter as lesões capazes de provocar o óbito. Essa prevalência não difere, significativamente de outros relatos, descritos em situação de complexidade similar à aqui descrita, como a de 36 pacientes admitidos em serviço de urgência após 19 anos consecutivos (1953-1972) de observação, em época prévia à emergência da SIDA.^{2,56} Difere, entretanto, daquela observada em hospital referencial de infectologia, que analisou 109 pacientes com neurocriptococose, durante seis anos consecutivos, sendo que 103 delesse associavam à SIDA (93,5%).⁶⁴ Outras casuísticas revelam associação com a SIDA de 40,7% e com outras formas de imunossupressão de 33%.^{30-32,57-69} Os dados mostram a relevância da neurocriptococose com a emergência da SIDA, quando comparada com outras circunstâncias provocadores de imunodeficiência como quimio e corticoterapia, neoplasias, transplante, doenças auto-imunes e auto-inflamatórias, *diabetes mellitus*, alcoolismo, tuberculose, desnutrição;²⁻⁸ além de fatores de contaminação natural, como contato com viveiros de aves, trabalho rural, e entre indígenas. A neurocriptococose esteve nesta descrição associada em mais de 50% dos pacientes com a (Quadro 2): SIDA (57,5%) ou; internação prévia por vários motivos, especialmente imunossupressão de outra natureza (52,5%); e, em menos de 20% das vezes, com doença cardiovascular hipertensiva sistêmica (17,5%), cirurgia prévia (15%) e tuberculose (5%). A emergência da SIDA associa-se com o aumento da frequência da neurocriptococose. A criptococose

ocorre em cerca de 6% dos pacientes com SIDA em algum momento de sua evolução,⁶⁶⁻⁷⁴ e em muitos, como neurocriptococose. A neurocriptococose, na casuística de Mora *et al* (2012),⁴¹ associou em 65% e, na de Pincer (2012),⁷⁰ em 93,2% das vezes com a SIDA, especialmente, quando os linfócitos T (LT)CD₄ estavam aquém de 150 células/mm³.^{2,70} A criptococose possui manifestação muito variada, com acentuado tropismo pelo SNC, sendo usual provocar meningoencefalite, isolada ou associada ao acometimento pulmonar,⁵⁶ sendo a imunossupressão celular o seu principal fator predisponente.^{2,13,33-40} Em pacientes imunossuprimidos, devido à SIDA ou outras doenças imunossupressoras, a meningoencefalite ocorre agudamente, predominando no sexo masculino, com carga fúngica elevada e o sorotipo A, em que a sintomatologia é variada, inclusive sem sinais meníngeos.⁶⁶⁻⁷⁴

A presença de imunossupressão parece essencial para a ruptura da latência do criptococo, e estímulo para sua evolução livre, onde está instalado, migração ou desenvolvimento em vários órgãos e sistemas. A criptococose faz parte do elenco de doenças a serem necessariamente investigadas, quando existe no hospedeiro, especialmente, diminuição da defesa celular.

A distribuição dos pacientes com neurocriptococose em função da faixa etária apresentou a frequência de 36%, 42% e 22% entre 20-40, 41-60 e mais de 60 anos, respectivamente, com a proporção entre 20 a 60 e mais de 60 anos, de aproximadamente 2:1; e de acordo com o gênero foi de 71% entre homens e 29% entre mulheres, isto é, cerca de 2:1. A distribuição pela faixa etária dos pacientes descrita em outras casuísticas com neurocriptococose é bem variável, desde a infância até idoso, mas na maioria das vezes situa-se entre 30 e 50 anos de idade, com predomínio na relação masculino/feminino de 5 a 7/1 ou de 66 a 80%, independente de ser portador ou não da SIDA.^{2,34-44,56} Na casuística aqui apresentada a frequência predominou em faixa etária e gênero similar ao que é descrito. Observa-se, experimentalmente, em camundongos fêmeas infectadas com *C. neoformans* maior produção de citocinas plasmáticas do que nos machos, além de níveis maiores de TNF-alfa e IFN-gama plasmáticas e no baço,^{2,56} fatores desfavorecedores da infecção fúngica. O predomínio da infecção fúngica no sexo masculino é também evidente na paracoccidiodomicose, independentemente da maior exposição masculina à aspiração de poeira, terra, e atividades agrárias.⁵⁷⁻⁶²

A sintomatologia descrita, neste trabalho, em pelo menos 40% dos pacientes com neurocriptococose, foi constituída por cefaleia (70%), astenia (50%), febre (45%), vômitos (40%); e, em até um terço deles por: emagrecimento (30%), tontura (30%), dor abdominal (27,5%), convulsão (22,5%). Observa-se que, em várias casuísticas, a sintomatologia associada à neurocriptococose apresenta a sequência cefaleia (94%), febre (69%), confusão mental (40%), desnutrição (39%), e hipertensão intracraniana (38%).^{2,33-44,70}

A concomitância de cefaléia, convulsão e vômitos, sintomatologia que pode sugerir aumento da pressão intracraniana, foi anotada, nesta casuística, em 5% dos pacientes; enquanto de cefaléia e convulsão em 22,5%. No entanto, todos os pacientes que foram admitidos com vômitos ou convulsão, apresentavam também cefaleia. A presença de cefaléia e convulsão, e, cefaleia e vômitos, foi anotada em 22,5% e 40% dos pacientes, respectivamente; e, todos os pacientes com lesão focal (30% dos casos) tinham cefaleia em sua

admissão hospitalar. Em 35% dos pacientes com alteração da consciência não se observou cefaleia à admissão hospitalar. Dentre os sinais de disfunção neurológica, o que menos se relacionou com a cefaléia foi a alteração da consciência.

As alterações indicadoras de acometimento neurológico, como cefaleia, tontura, convulsão, não foram, portanto, similares em frequência, nem se potencializaram como indicadoras de neuropatia, não sendo úteis para alertar o diagnóstico da neurocriptococose. Esta ausência de sintomatologia mais específica para a neurocriptococose, exige atenção médica redobrada diante de qualquer queixa de acometimento neurológico, nestes pacientes, mesmo que seja apenas cefaleia, em evolução subaguda ou crônica.

O exame neurológico (Quadro 3) nos casos aqui descritos mostrou alteração da consciência (35%), lesão focal (30%), modificação da marcha (25%) e distúrbio do comportamento (15%). O exame neurológico está alterado no máximo em cerca de um terço dos pacientes com neurocriptococose. A atenção médica deve ser dirigida para a identificação de sinais de irritação meníngea (Bruzdzinsky, Kernig e Laséque), de hipertensão intracraniana, como papiledema, que geralmente, corresponde a pressão intracraniana superior a 350 mmHg.⁸⁰⁻⁸⁵ Podem ser ainda observados ataxia, e afasia. São frequentes as complicações como ventriculite fúngica, hidrocefalia obstrutiva por bloqueio sem meningite e, hidrocefalia por má absorção do líquido. A tomografia cerebral pode ser normal em até 50% dos casos.⁸⁰⁻⁸⁵ O exame neurológico, portanto, é também incapaz de revelar percentual significativo de pacientes com neurocriptococose, pelo menos na casuística aqui apresentada, o que realça a percepção geral do paciente, incluindo epidemiologia, história familiar, história prévia, manifestações clínicas, presença de imunossupressão, para surpreender a criptococose.

É possível que a neurocriptococose, sendo de evolução, predominantemente, subaguda ou crônica, determine adaptação das estruturas neurofuncionais, com menor expressão clínica de seu acometimento, e menor promoção de alerta clínico para sua disfunção. A dificuldade temporal para estabelecer o diagnóstico, entretanto, pode se responsabilizar para que sua evolução seja fatal.

Apesar das dificuldades clínicas para o diagnóstico da neurocriptococose, observou-se que dentre as alterações indicadoras de mais especificidade do acometimento do SNC houve grande predominância da cefaleia; e, menos frequente, de vômito, tontura e convulsão, todos elementos clínicos que poderiam sugerir aumento da pressão intracraniana.

A meningite criptocócica deve ser sempre considerada em pacientes com SIDA com cefaléia e febre inexplicada, demência progressiva e confusão mental; com LTCD₄ inferior a 50 células/mm³, situação em que é difícil a erradicação permanente do fungo no SNC.

Em pacientes não imunossuprimidos as manifestações clínicas da inflamação do SNC é exuberante, com sinais de acometimento: meníngeo (náuseas, vômitos, rigidez de nuca); meningoencefálico (alterações da consciência; deficiência de memória, linguagem e cognição); acometimento de pares cranianos (estrabismo, diplopia, ou paralisia de pares cranianos III, IV, VI e VII). A hipertensão intracraniana (pressão líquórica inicial medida por raquimaniometria superior a 200 mmHg, com o paciente em decúbito lateral) ocorre em cerca de 50% dos pacientes

comneurocriptococose, o que favorece significativamente o aumento da sua morbi-mortalidade.

O diagnóstico padrão-ouro da neurocriptococose é estabelecido por intermédio da cultura do líquido, capaz de identificar o criptococo em 89% e 95-100% dos pacientes sem ou com SIDA, respectivamente. O exame direto de material coletado de líquido com preparação da tinta Nanquim pode ser positivo em até 50% dos casos nos pacientes não infectados pelo VIH e em 80% nos pacientes com SIDA. A centrifugação a 500rpm, por 10 minutos, aumenta o rendimento do exame direto. O exame citoquímico do líquido compatível com meningite criptocócica é variável na dependência da imunodepressão, entretanto a maioria dos pacientes apresenta pleocitose, acima de 10 células/mm³, predominando reação linfomonocitária, com hiperproteínoorraquia e hipoglicorraquia. O predomínio de polimorfonucleares pode ocorrer em pacientes imunocompetentes; e, diante de grave imunossupressão, a celularidade pode ser normal ou discretamente elevada, associada à elevada carga fúngica. O antígeno criptocócico no líquido constitui-se em exame de grande utilidade para o diagnóstico da neurocriptococose, sendo positivo em 90% dos pacientes com SIDA; sendo também frequentemente positivo no sangue. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética do crânio mostram-se normais em 50% dos casos de meningoencefalite criptocócica; no restante, pode revelar hidrocefalia, reforço em torno dos giros, nódulos únicos ou múltiplos (criptocomas) no encéfalo ou nas leptomeninges e às vezes, de forma miliar por todo o SNC.

Em 12 pacientes com meningite ou meningo-encefalite criptocócica, quando ainda não se dispunha de terapêutica farmacológica para neurocriptococose, a letalidade era de 91%, entretanto, com o advento da Anfotericina B, houve redução para 21%.⁵⁶ A criptococose sob a forma de meningite tem elevada taxa de mortalidade: 27% e 60% de óbitos no Centro de Tratamento Intensivo e na enfermaria, respectivamente. A pesquisa de criptococo deve ser realizada em todo paciente com meningite, meningo-encefalite ou hipertensão intracraniana não identificados, associados a aspecto inflamatório no líquido. A causa principal do fracasso da terapia para a neurocriptococose associada a SIDA é devida à baixa imunidade do hospedeiro.² A letalidade é elevada entre 45 a 72%, sendo de pior prognóstico a presença de:⁸⁶⁻⁸⁷ elevada carga fúngica, comprovada pela pesquisa no líquido e pelos títulos da reação do látex elevados (> 1/1024); alterações sensoriais no início da apresentação clínica; obnubilção, torpor ou coma; ausência de resposta inflamatória no líquido (< 20 cels/mm³); presença de invasão micótica extraneurológica (pulmões, sangue, fígado, pele, dentre outros); imunossupressão avançada (LTCD₄ < 50 cels/mm³).

A importância crescente das micoses profundas estimula seu estudo para que possam ser identificadas com precocidade e adequadamente tratadas, como também são de valor o reconhecimento da histoplasmose, paracoccidiodiomiose, maduromiose, esporotricose, candidíase e pneumocistose, em várias circunstâncias em que a imunossupressão passa a predominar em que a tecnologia disponível não consegue reverter sua evolução para a morte.⁶³⁻⁶⁸

A limitação deste estudo relaciona-se ao fato de ter sido retrospectivo, em que o controle dos dados registrados é muito limitada, sendo impossível corrigir a ausência de dados registrados. Os dados aqui apurados, entretanto, ajudam a inferir sobre a organização dos serviços, a necessidade de

determinar padrões de atenção na rotina para que possam ser úteis além da assistência individual, isto é, possam assegurar controle de resultados capaz de ajudar a definir políticas públicas para problemas emergentes, e inferir decisivamente para sua resolução, em que a base de dados confiáveis é essencial para sua aferição.

CONCLUSÃO

A neurocriptococose constitui-se em doença emergente propiciada pela sua associação com doenças de imunossupressão como SIDA, *diabetes mellitus*, neoplasias, mas também com a tecnologia médica que avançou nas últimas décadas com novas propostas de intervenção e que modificam a microbiota humana, e influem sobre a capacidade de assegurar proteção em barreiras naturais, que impedem a invasão do corpo humano por agentes patológicos ou oportunistas. Representa em hospital público geral, de nível terciário, a demanda de 0,13% de admissão em serviço de urgência, para cerca de 12% da população de sua abrangência, e associou-se à letalidade de 25%. A distribuição dos pacientes com neurocriptococose em função da faixa etária entre 20 a 60 e mais de 60 anos foi de aproximadamente 2:1; e, de acordo com o gênero, também de 2:1, entre homens e mulheres, respectivamente. Associou-se com a SIDA (57,5%); internação prévia (52,5%) relacionada à quimio e corticoterapia, transplante, cirurgias para ressecção de neoplasias; e, em menos de 20% com doença cardiovascular hipertensiva sistêmica (17,5%), cirurgia prévia (15%) e tuberculose (5%). A sintomatologia isolada presente em pelo menos 40% dos pacientes admitidos foi: cefaleia (70%), astenia (50%), febre (45%), vômitos (40%); e, em até um terço deles constituiu-se de: emagrecimento (30%), tontura (30%), dor abdominal (27,5%), convulsão (22,5%). As alterações que apontam com mais especificidade para o acometimento do SNC foram cefaleia, a mais frequente; e, menos frequentemente, vômito, tontura e convulsão, que poderiam sugerir aumento da pressão intracraniana. O exame neurológico se encontrava alterado decorrente de alteração da consciência (35%), lesão focal (30%), alteração da marcha (25%) e distúrbio do comportamento (15%). A concomitância de cefaléia, convulsão e vômitos, sintomatologia que pode sugerir aumento da pressão intracraniana, foi de 5% dos pacientes; enquanto de cefaléia e convulsão de 22,5%. No entanto, todos os pacientes admitidos com vômitos ou convulsão, apresentavam também cefaleia. A presença de cefaléia e convulsão, e, cefaleia e vômitos, foi anotada em 22,5% e 40% dos pacientes, respectivamente; e, todos com lesão focal (30%) tinham cefaleia em sua admissão hospitalar. Em 35% dos pacientes com alteração da consciência não se observou cefaleia à admissão hospitalar. Dentre os sinais de disfunção neurológica, o que menos se relacionou com a cefaléia foi a alteração de consciência. As alterações indicadoras de acometimento neurológico, como cefaleia, tontura, convulsão, não foram, portanto, similares em frequência, nem se potencializaram como indicadoras de neuropatia, não sendo úteis para alertar ao diagnóstico da neurocriptococose. Esta ausência de sintomatologia mais específica do acometimento do SNC, na neurocriptococose, exige atenção médica redobrada diante de qualquer queixa de acometimento neurológico, nestes pacientes, mesmo que seja apenas cefaleia, em evolução subaguda ou crônica.

O exame neurológico, portanto, é também incapaz de revelar percentual significativo de pacientes com neurocriptococose, pelo menos na casuística aqui apresentada, o que realça a percepção geral do paciente, incluindo epidemiologia, história familiar, história prévia, manifestações clínicas, presença de imunossupressão, para surpreender a criptococose, e iniciar a terapêutica específica o mais rapidamente possível, e possa ser reduzida sua letalidade.

A limitação deste estudo relaciona-se ao fato de ter sido retrospectivo, em que o controle dos dados registrados é limitado, sendo impossível corrigir a ausência de dados registrados. Os dados aqui apurados, entretanto, ajudam a inferir sobre a organização dos serviços, a necessidade de determinar padrões de atenção na rotina para que possam ser úteis além da assistência individual, em que base de dados confiáveis é essencial para sua aferição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Buschke A. Über eine durch Coccidien Hervergerufene Krankheit des menschen. Dtsch Med Wochenschr. 1895;21:14;
- Relatório Técnico. Grupo do Consenso de Criptococose, 2006, Teresina, Piauí, março de 2006. Consenso em Criptococose. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 41(5):524-544, set-out, 2008;
- Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. Infection Diseases Clinical of North American 16:837-874, 2002;
- Li SS, Mody CH. *Cryptococcus*. Proc Am Thorac Soc. 2010 May;7(3):186-96;
- Chayakulkeeree M, Perfect JR: Cryptococcosis. InfectDis Clin North Am 2006; 20:507-544;
- Coimbra J: Micose Profundas. In Melo HRL. Conduas em doenças infecciosas. Rio de Janeiro MEDSI, 2004. Pág. 554-558;
- Biscotto CR, Pedrosa ERP: Antifúngicos. In, Pedrosa ERP, Rocha MOC. Antibioticoterapia. Clínica Médica 2001; 1(4): 933-46;
- Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. Clin Infect Dis. 2002 Apr 15;34(8):1098-107;
- Giorgi D, Reis JB. Criptococose do sistema nervoso. Revisão de 20 casos observados na Escola Paulista de Medicina. Rev. Paulista Med. (São Paulo) 1964; 65:226;
- Levin EA. Torula infection of the central nervous system. Arch. Int. Med. 1937; 59:667;
- Amorim MF, Pasqualucci MEA. Lesões do sistema nervoso central na torulose. Rev. Paulista Med. (São Paulo) 1956; 48:196;
- Longo PW, Diniz HB. Considerações clínicas sobre a criptococose do sistema nervoso central. Rev. Paulista Med. (São Paulo) 1956; 48:196;
- Shoham S, Levitz SM. The immune response to fungal infections. British Journal of Hematology 129: 569-582, 2005;
- Hull CM, Heitman J. Genetics of *Cryptococcus neoformans*. Annu Rev Genet. 2002;36:557-615;
- Leal A. Diferenciação das espécies *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* utilizando a metodologia de PCR multiplex e determinação do perfil epidemiológico de pacientes com meningite criptocócica. Rio Grande do Sul: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2006;
- Moreira TDA, Ferreira MS, Ribas RM, Borges AS. Criptococose: estudo clínico-epidemiológico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39 (3);
- Nishikawa MM, Lazera MS, Barbosa GG, Trilles L, Balassiano BR, Macedo RC, Bezerra CC, Pérez MA, Cardarelli P, Wanke B. Serotyping of 467 *Cryptococcus neoformans* isolates from clinical and environmental sources in Brazil: analysis of host and regional patterns. Journal of Clinical Microbiology 41:73-77, 2003;
- Ohkusu M, Tangonan N, Takeo K. Serotype, mating type and ploidy of *Cryptococcus neoformans* strains isolated from patients in Brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 2002;44:299;
- Vilchez RA, Irish W, Lacomis J, Costello P, Fung J, Kusne S. The clinical epidemiology of pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients at a tertiary care medical center. Medicine 80: 308-312, 2001;
- Ellis DH, Pfeiffer TJ. Ecology, life cycle, and infectious propagule of *Cryptococcus neoformans*. Lancet. 1990 Oct 13;336(8720):923-5;
- Montenegro H, Paula C. Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* and *C. neoformans* var. *neoformans* in the city of São Paulo, Brazil. Med Mycol. 2000;38;
- Montenegro H, Paula CR. Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* and *C. neoformans* var. *neoformans* in the city of São Paulo, Brazil. Medical Mycology 38:385-390, 2000;
- Filiú WF, Wanke B, Agüena SM, Vilela VO, Macedo RC, Lazera M. Avian habitats as sources of *Cryptococcus neoformans* in the city of Campo Grande, Mato Grosso do Sul (Brazil). Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 35:591-595, 2002;
- Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Epidemiologic differences between the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. American Journal of Epidemiology 120:123-130, 1984;
- Delgado AC, Taguchi H, Mikami Y, Myaijy M, Villares MC, Moretti ML. Human cryptococcosis: relationship of environmental and clinical strains of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* from urban and rural areas. Mycopathologia 159:7-11, 2005;
- Igreja RP, Lazera MS, Wanke B, Galhardo MC, Kidd SE, Meyer W. Molecular epidemiology of *Cryptococcus neoformans* isolates from AIDS patients of the Brazilian city, Rio de Janeiro. Medical Mycology 42:229-238, 2004;
- Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS – 100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. Clin Microbiol Rev. 1995;8(4):515-48;
- Lortholary O, Fontanet A, Memain N, Martin A, Sitbon K, Dromer F. French Cryptococcosis Study Group. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. AIDS 19:1043-1049, 2005;

29. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, Gupta KL, John GT, Pursell K, Munoz P, Klintmalm GB, Stosor V, del Busto R, Limaye AP, Somani J, Lyon M, Houston S, House AA, Pruett TL, Orloff S, Humar A, Dowdy L, Garcia-Diaz J, Kalil AC, Fisher RA, Husain S; Cryptococcal Collaborative Transplant Study Group. An immune reconstitution syndrome-like illness associated with *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases* 40: 1756-1761, 2005;
30. Vilchez R, Shapiro R, McCurry K, Kormos R, Abu-Elmagd K, Fung J, Kusne S. Longitudinal study of cryptococcosis in adult solid-organ transplant recipients. *Transplant International* 16: 336-340, 2003;
31. Vilchez RA, Fung J, Kusne S. Cryptococcosis in organ transplant recipients: an overview. *American Journal of Transplantation* 2:575-580, 2002;
32. Wu G, Vilchez RA, Eidelman B, Fung J, Kormos R, Kusne S. Cryptococcal meningitis: an analysis among 5,521 consecutive organ transplant recipients. *Transplantation Infectious Diseases*. 4: 183-188, 2002;
33. Correa MPSC, Oliveira EC, Duarte RRBS, Pardal PPO, Oliveira FM, Severo LC. Criptococose em crianças no estado do Pará, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 32:505-508, 1999;
34. Andrade ZA. Criptococose pulmonar localizada. *Arq. Brasil. Med. (Rio de Janeiro)* 47:367, 1957;
35. Pappalardo MCSM, Melhem MSC. Cryptococcosis: a review of the Brazilian experience for the disease. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2003; 45(6): 299-305;
36. Lindenberg AS, Chang MR, Paniago AM, Lazéra MS, Moncada PM, Bonfim GF, Nogueira SA, Wanke B. Clinical and epidemiological features of 123 cases of cryptococcosis in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 50:75-78, 2008;
37. Lizarazo J, Linares M, Bedout C, Restrepo A, Agudelo CI, Castañeda E, Grupo Colombiano para el Estudio de la Criptococosis. Results of nine years of the clinical and epidemiological survey on cryptococcosis in Colombia, 1997- 2005. *Biomedica* 27:94-109, 2007;
38. Almeida F, Lacaz CS. Micose pelo *Cryptococcus neoformans*. Primeiro caso observado em São Paulo. *An. Paul. Med. Cir. (São Paulo)* 1941; 42:385;
39. Furtado TA. Criptococose: seis primeiros casos observados em Minas Gerais e tratamento de dois casos pela Anfotericina B. *O Hospital (Rio de Janeiro)* 62:151, 1962;
40. Tafuri WL, Raso P. Contribuição ao estudo da criptococose (*Cryptococcus neoformans*). Relato do primeiro caso autopsiado em Minas Gerais. *O Hospital (Rio de Janeiro)* 1964; 66:125;
41. Mora DJ, da Cunha Colombo ER, Ferreira-Paim K, Andrade-Silva LE, Nascentes GA, Silva-Vergara ML. Clinical, epidemiological and outcome features of patients with cryptococcosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Mycopathologia*. 2012 Jun;173(5-6):321-7;
42. Diniz S. Criptococose: revisão sistemática dos casos ocorridos no Brasil entre 1995- 2005. *Rev Ci Med Biol*. 2005;4:6;
43. Cardoso JP. Identificação de *Cryptococcus neoformans* de casos humanos em Minas Gerais. *O Hospital (Rio de Janeiro)* 68:209, 1965;
44. Yao Z, Liao W, Chen R. Management of cryptococcosis in non-HIV related patients. *Medical Mycology* 43:245-251, 2005;
45. Brandão A, Lima A, Rodrigues A, Lobato F, Santos J, Coelho M, et al. Meningoencefalite criptocócica: estudo clínico-epidemiológico de 59 pacientes. 2004;
46. Darzé C, Lucena R, Gomes I, Melo A. Características clínicas laboratoriais de 104 casos de meningoencefalite criptocócica. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000;33(1):21-6;
47. Mihara T, Izumikawa K, Kakeya H, Ngamskulrungraj P, Umeyama T, Takazono T, et al. Multilocus sequence typing of *Cryptococcus neoformans* in non-HIV associated cryptococcosis in Nagasaki, Japan. *Med Mycol*. 2012 Aug 17;
48. Leal AL, Faganello J, Fuentesfria AM, et al: Epidemiological profile of cryptococcal meningitis patients in Rio Grande do Sul, Brazil. *Mycopathologia* 2008; 166(2): 71-5;
49. Severo CB, Gazzoni AF, Severo LC. Criptococose pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2009;35(11):8;
50. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, et al: Cryptococcus in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 690-699;
51. Pappas PG. Cryptococcal infections in non-HIV-infected patients. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2013;124:61-79;
52. Rozenbaum R, Gonçalves AR. Clinical epidemiological study of 171 cases of Cryptococcosis. *Clinical Infectious Diseases* 18:369-380, 1994;
53. Mihara T, Izumikawa K, Kakeya H, Ngamskulrungraj P, Umeyama T, Takazono T, et al. Multilocus sequence typing of *Cryptococcus neoformans* in non-HIV associated cryptococcosis in Nagasaki, Japan. *Med Mycol*. 2012 Aug 17;
54. Pasqualucci MEA. Ocorrência de lesões tumoriformes na criptococose cerebral e de outros órgãos. *O Hospital (Rio de Janeiro)* 1960; 58:139;
55. Reeves DL, Butt EM, Hammack RW. Torula infection of the lungs and central nervous system. *Arch. Int. Med*. 1941; 68:57;
56. Giorgi DR, Reis JB, Bei A, Reis Filho JB. Criptococose do Sistema Nervoso Central. Experiência Atual do Serviço de Neurologia da Escola Paulista de Medicina. *Arq de Neuro-Psiquiatria* 1974; 32(2):77-92;
57. Pedroso ERP. Editorial. Paracoccidiodomicose (doença de Lutz-Splendore-Almeida). *Rev Med Minas Gerais* 2014; 24(1): 1.
58. Paula IB, Pedroso ERP, Ferreira CS. Contribuição da ultrasonografia e da tomografia computadorizada na avaliação do acometimento abdominal na paracoccidiodomicose *Rev Med Minas Gerais* 2014; 24(1): 5-15;
59. Góes AM, Santos LS, Araújo SA, Cruz SG, Siqueira WC, Pedroso ERP. Paracoccidiodomicose (doença de Lutz-Splendore-Almeida): etiologia, epidemiologia e patogênese. *Rev Med Minas Gerais* 2014; 24(1): 61-66;

60. Ambrósio AVA, Camelo CCS, Barbosa CV, Tomazatti FG, Brazões FAS, Veloso JM, Rodrigues GV, Rodrigues LF, Oliveira PID, Aguiar RA, Siqueira VS, Jardim VB, Gontijo VAC, Cruz SG, Siqueira WC, Pedroso ERP. Paracoccidioidomicose (doença de Lutz-Splendore-Almeida) – manifestações clínicas. *Rev Med Minas Gerais* 2014; 24(1): 67-73;
61. Ambrósio AVA, Camelo CCS, Barbosa CV, Brazões FAS, Rodrigues LF, Aguiar RA, Siqueira VS, Jardim VB, Moura ACL, Santos LS, Cruz SG, Siqueira WC, Rocha-Silva F, Caligiorne RB, Góes AM, ERP. Paracoccidioidomicose (doença de Lutz-Splendore-almeida): tratamento, duração do tratamento, recidiva, reação paradoxal, prognóstico, profilaxia. *Rev Med Minas Gerais* 2014; 24(1): 74-80;
62. Ambrósio AVA, Camelo CCS, Barbosa CV, Tomazatti FG, Brazões FAS, Veloso JM, Rodrigues GV, Rodrigues LF, Oliveira PID, Aguiar RA, Siqueira VS, Jardim VB, Gontijo VAC, Moura ACL, Paula I, Santos LS, Sulmonetti N, Freitas RM, Cruz SG, Araújo SA, Pedroso VSP, Siqueira WC, Rocha-Silva F, Caligiorne RB, Góes AM, Ferreira CS, Pedroso ERP. Paracoccidioidomicose (doença de Lutz-Splendore-Almeida): propedêutica complementar, diagnóstico diferencial, controle de cura. *Rev Med Minas Gerais* 2014; 24(1): 81-92;
63. Darzé C, Lucena R, Gomes I, Melo A. Características clínicas laboratoriais de 104 casos de meningoencefalite criptocócica. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;33(1):21-6;
64. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, *et al*: *Cryptococcus* in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 690-699;
65. Butler WT, Alling DW, Spickard A, Utz JP. Diagnostic and prognostic values of clinical and laboratory findings in cryptococcal meningitis: a follow-up study of 40 patients. *New England J. Med.* 1964; 270:59;
66. Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS.* 2007 Oct 18;21(16):2119-29;
67. Ministério da Saúde. Programa nacional de doenças sexualmente transmissíveis. Ministério da Saúde, Brasília, Ano I:44, 1999;
68. Mendiratta V, Mittal S, Jain A, Chander R. Mucocutaneous manifestations in children with human immunodeficiency virus infection. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010 Sep-Oct;76(5):458-66;
69. Campos E, Carvalho V, Marinho S. Estudo retrospectivo terapêutico da neurocriptococose em 112 pacientes aidséticos ou não. *Rev Soc bras Med trop.* 1992;25:5;
70. Pincer VM. Estudo dos Casos de Pacientes com Neurocriptococose Atendidos no Hospital Eduardo de Menezes no Período de 2007 à 2012. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Biomedicina, Santa Casa de Belo Horizonte, 2012;
71. Cardoso F, Ramos H, Lobo M. Dermatitis in HIV Infected patients with different degrees of immunosuppression. *An bras dermatol.* 2002;77(6):11;
72. Lortholary O. Management of cryptococcal meningitis in AIDS. The need for specific studies in developing countries. *Clinical Infectious Diseases* 45:81-83, 2007;
73. Fernandes OFL, Costa TR, Costa MR. *Cryptococcus neoformans* isolados de pacientes com AIDS. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2000;52;
74. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1989 Sep 21;321(12):794-9;
75. Sivalingam SK, Saligram P, Natanasabapathy S, Paez AS. Covert cryptococcal meningitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Emerg Med.* 2012 May;42(5):e101-4;
76. Subils GC, Maldonado FS. Cryptococcal meningitis as initial presentation of systemic lupus erythematosus. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2012 Mar;69(1):47-50;
77. Sivalingam SK, Saligram P, Natanasabapathy S, Paez AS. Covert cryptococcal meningitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Emerg Med.* 2012 May;42(5):e101-4;
78. Moyses Neto M, Muglia V, Batista MSPN, Pisi TM, Saber LTS, Ferraz AS. Infecção por fungos e transplante renal: análise nos primeiros 500 pacientes transplantados no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 17:162-170,1995;
79. Moyses Neto M, Muglia V, Batista MSPN, Pisi TM, Saber LTS, Ferraz AS. Infecção por fungos e transplante renal: análise nos primeiros 500 pacientes transplantados no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 17:162-170,1995;
80. Mansour MK, Schlesinger LS, Levitz SM. Optimal T cell responses to *Cryptococcus neoformans* mannoprotein are dependent on recognition of conjugated carbohydrates by mannose receptors. *J Immunol.* 2002 Mar 15;168(6):2872-9;
81. Paschoal RC, Hirata MH, Hirata RC, Melhem Mde S, Dias AL, Paula CR. Neurocryptococcosis: diagnosis by PCR method. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2004 Jul- Aug;46(4):203-7;
82. Yauch LE, Mansour MK, Shoham S, Rottman JB, Levitz SM. Involvement of CD14, toll-like receptors 2 and 4, and MyD88 in the host response to the fungal pathogen *Cryptococcus neoformans* in vivo. *Infect Immun.* 2004 Sep;72(9):5373-82;
83. Correa MPSC, Severo LC, Oliveira FM, Irion K, Londero AT. The spectrum of computerized tomography (CT) findings in central nervous system (CNS) infection due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in immunocompetent children. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 44:283-287, 2002;
84. Corti M, Villafane MF, Negroni R, Arechavala A, Maiolo E. Magnetic resonance imaging findings in AIDS patients with central nervous system cryptococcosis. *Rev Iberoam Micol.* 2008 Dec 31;25(4):211-4;
85. Corrêa M. Neurocriptococose pediátrica no Estado do Pará: espectro de achados tomográficos na infecção por *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. Belém: Universidade Federal do Pará; 2001;
86. Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Predictors of mortality and differences in clinical features among patients with Cryptococcosis according to immune status. *PLoS One.* 2013;8(3):e60431;
87. Darzé CEA. Fatores prognósticos da meningoencefalite criptocócica. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 1999;57(3):4-8.