

Perfil epidemiológico e terapêutico de pacientes com criptococose atendidos em hospital escola de Santa Maria/RS*

Epidemiological and therapeutic profile of patients with cryptococosis in the school hospital of Santa Maria/RS

Lara B Ianiski, Maria Isabel Azevedo, Carla Weiblen, Paula Cristina Stibbe, Juliana S M Tondolo, Sônia de Avila Botton

RESUMO

Criptococose é uma doença fúngica causada por leveduras do complexo *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*. A infecção geralmente ocorre através da inalação dos basidiósporos do fungo presente no ambiente. Casos graves ocorrem devido à infecção do sistema nervoso central. A enfermidade possui distribuição mundial, associada principalmente aos indivíduos imunocomprometidos, portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Este estudo objetivou verificar o perfil epidemiológico e os protocolos terapêuticos dos pacientes diagnosticados com criptococose no Hospital Universitário de Santa Maria (Santa Maria, RS), no período de março de 2010 a março de 2017. Avaliaram-se 46 prontuários clínicos, sendo que o perfil dos pacientes observados foi predominantemente do sexo masculino, etnia branca, faixa etária de 31 a 50 anos, portadores de HIV, apresentando taxa de células CD4+ < 100 células/μL e com forma clínica prevalente, a neurocriptococose. A associação de anfotericina B e fluconazol foi o protocolo terapêutico adotado na maioria dos pacientes estudados.

Descritores: *Cryptococcus* spp.; Doenças fúngicas; Diagnóstico; Epidemiologia;

ABSTRACT

Cryptococcosis is a fungal disease caused by yeasts of the complex *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. The infection usually occurs by inhaling the basidiospores of the fungus present in the environment. Severe cases occur due to infection of the central nervous system. The disease has a worldwide distribution, mainly associated to the immunocompromised individuals with human immunodeficiency virus (HIV). This study aimed to verify the epidemiological profile and therapeutic protocols of patients diagnosed with cryptococcosis at the Hospital Universitário de Santa Maria (Santa Maria, RS), from March 2010 to March 2017. A total of 46 clinical records were evaluated, the profile of the patients was predominantly Caucasian, aged between 31 and 50 years, with HIV, presenting a CD4 + cell count < 100 cells / μL and with a prevalent clinical form neurocryptococcosis. The combination of amphotericin B and fluconazole was the therapeutic protocol adopted in the majority of patients studied.

Descriptors: *Cryptococcus* spp.; Fungal diseases; Diagnosis; Epidemiology.

Como citar este artigo:

Ianiski LB, Azevedo MI, Weiblen C, Stibbe PC, Tondolo JSM, Botton AS. Perfil epidemiológico e terapêutico de pacientes com criptococose atendidos em hospital escola de Santa Maria/RS. Saúde (Sta. Maria). 2018; 44(2), 1-12.

Autor correspondente:

Lara Baccarin Ianiski
Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8855-9217>
E-mail: larabaccarin@hotmail.com
Telefone: (55) 999745079
Formação Profissional:
Graduanda em Farmácia pela (o) UFSM (SIGLA) que fica na cidade de Santa Maria, estado do Rio Grande do Sul, País Brasil.
Filiação Institucional: Universidade Federal de Santa Maria/UFSM
Link para o currículo
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8874675662403044>
Endereço para correspondência:
Rua: Coronel Niederauer n°: 814/
apto 402 Bairro: Centro Cidade:
Santa Maria Estado: RS CEP:
97015-120

Data de Submissão:

04/05/2018

Data de aceite:

18/08/2018

Conflito de Interesse: Não há conflito de interesse



INTRODUÇÃO

A criptococose é uma infecção fúngica oportunista de importância mundial, sendo o seu agente etiológico a levedura *Cryptococcus* spp. O micro-organismo possui formato arredondado, sendo facilmente cultivado em temperaturas de 30°C a 37°C, possuindo como principais fatores de virulência a presença de cápsula polissacarídica e a produção de melanina.¹ A infecção por esta levedura é adquirida através da via respiratória, especialmente pela inalação dos basidiósporos infectantes, que podem causar infecção pulmonar e, por disseminação hematogênica, atingir outros órgãos. Devido ao tropismo de cepas do agente etiológico pelo sistema nervoso central (SNC) do indivíduo infectado, o fungo pode estabelecer a forma clínica de neurocriptococose, a qual é associada à elevada taxa de mortalidade.²

Os pacientes imunodeprimidos são os mais acometidos pela doença em relação aos indivíduos imunocompetentes. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o estabelecimento de infecções oportunistas concomitantes corroboram para a debilidade do sistema imunológico do hospedeiro, possibilitando que infecções graves por *Cryptococcus* spp., possam se desenvolver.³

Embora o gênero *Cryptococcus* contenha muitas espécies, a maioria das infecções em humanos é causada por *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*. Sendo que o primeiro é associado aos habitats urbanos onde circulam pombos enquanto que *C. gattii*, está principalmente relacionado a locais com a presença de eucaliptos. As espécies deste micro-organismo são caracterizadas com base na especificidade antigênica do polissacarídeo capsular, diferenciando-se em cinco sorotipos existentes. *C. neoformans* predomina nas infecções em imunodeprimidos, sendo composto pela variedade *grubii* (sorotipo A), variedade *neoformans* (sorotipo D) e um híbrido (sorotipo AD). *C. gattii* acomete os indivíduos imunocompetentes e apresenta sorotipos B e C.⁴

O diagnóstico da criptococose é essencialmente clínico e laboratorial. As técnicas utilizadas incluem o exame direto, com isolamento do agente etiológico, seguido de provas bioquímicas para identificação da levedura e a pesquisa de antígenos circulantes.^{2,5} As amostras utilizadas para o diagnóstico normalmente empregam o líquido céfalo-raquidiano (LCR), urina, punção da medula óssea, fragmentos de tecidos obtidos em biópsia, lavado brônquico e as secreções de lesões cutâneas.⁶ O diagnóstico molecular auxilia a diferenciar as espécies envolvidas, porém não é empregado na rotina de muitos laboratórios de microbiologia, uma vez que, exige laboratório e pessoal especializados.⁴

Há poucos estudos sobre a criptococose na região central do Rio Grande do Sul. Sendo assim, esta pesquisa objetivou verificar o perfil epidemiológico e os principais tratamentos empregados nos indivíduos acometidos por essa relevante micose, que foram atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria, RS. Ressalta-se que é de extrema importância conhecer o perfil dos pacientes acometidos por esta infecção grave e oportunista.

METODOLOGIA

Estudo epidemiológico, retrospectivo, descritivo e analítico utilizando amostras de conveniência, envolvendo pacientes diagnosticados com criptococose no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), no período de março de 2010 a março de 2017.

Realizou-se a pesquisa do perfil epidemiológico dos pacientes a partir da leitura exploratória dos prontuários registrados no Laboratório de Micologia e dos prontuários médicos armazenados no HUSM. Os dados coletados foram registrados em uma ficha individual, a qual incluiu as seguintes variáveis: município de procedência, sexo, etnia, idade, apresentação clínica, comorbidades, exames laboratoriais e evolução da doença. Adicionalmente, registraram-se os protocolos terapêuticos de cada indivíduo.

As informações foram armazenadas em um banco de dados, utilizando-se o software Excel (Windows) e subsequentemente foram analisadas através do teste qui-quadrado no software Sigma Plot v.12.5 para determinação do valor de p e, assim, verificar a significância estatística ($p < 0,05$).

A pesquisa obteve aprovação da Gerência de Ensino Pesquisa e Extensão (GEP) do Hospital Universitário de Santa Maria e seguiu os preceitos éticos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), para a realização de pesquisa envolvendo seres humanos, com aprovação no Comitê de Ética de Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), sob parecer consubstanciado de nº 2.271.294 e CAAE nº 73045617.3.0000.5346.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período analisado, 74 indivíduos obtiveram o diagnóstico para criptococose, identificados no laboratório através das técnicas de exame direto e/ou cultura para *Cryptococcus* spp., não sendo diferenciada a espécie da levedura. No entanto, 28 prontuários de pacientes não foram incluídos no estudo, pois não foram encontrados nos arquivos do HUSM. Sendo assim, um total de 46 prontuários foi analisado nesta pesquisa. Adicionalmente, dos 46 prontuários, avaliados muitos apresentavam informações incompletas, o que limitou a análise por completo de todos os dados.

Dos pacientes atendidos e diagnosticados com criptococose no HUSM, foi observado maior número de pacientes naturais da cidade de Santa Maria (60,87%, 28/46) (Tabela 1). Tal fato deve estar relacionado à facilidade de acesso ao Hospital devido à proximidade geográfica desses pacientes.

Tabela 1– Casos de criptococose (n=46) de acordo com a cidade de procedência de cada paciente atendido no Hospital Universitário de Santa Maria, no período de março de 2010 a março de 2017.

Procedência	Nº de casos	Porcentagem (%)
Cacequi	01	2,17
Formigueiro	01	2,17
Júlio de Castilhos	02	4,35
Quaraí	01	2,17
Santa Flora	01	2,17
Santa Maria	28	60,87
Santiago	02	4,35
Santo Ângelo	01	2,17
Sem procedência definida	01	2,17
São Borja	02	4,35
São Martinho da Serra	01	2,17
São Pedro do Sul	01	2,17
São Sepé	02	4,35
São Vicente do Sul	02	4,35
TOTAL	46	100

A tabela 2, apresenta as variáveis analisadas as quais envolve sexo, etnia e idade dos pacientes incluídos no estudo. Na pesquisa constatou-se que 60,87% (28/46) pacientes eram do sexo masculino, 82,61% (38/46) eram de etnia branca, e em relação a idade há o predomínio entre 31 e 50 anos entre ambos os sexos.

Segundo dados publicados no Consenso Brasileiro de Criptococose em 2008, 78% dos casos de infecção estudados são no sexo masculino, assim como dados obtidos pelo Ibero American Cryptococcal Study Group em 2003, o qual apresenta incidência de 5,1 vezes maior em homens do que em mulheres.¹²⁻¹³ A maior ocorrência em homens também foi relacionada a outras micoses sistêmicas, como a paracoccidiodomicose.¹⁴ É plausível que os hormônios femininos tenham um papel importante na defesa do organismo contra *Cryptococcus* sp. como demonstra um estudo realizado com camundongos, no qual, as fêmeas infectadas com *C. neoformans* produziam maiores níveis de citocinas no plasma e níveis maiores de fator de necrose tumoral (TNF) e interferon gama (IFN- γ) no sangue e no baço, quando comparadas com os machos.¹⁵

Estudos realizados no Rio Grande do Sul^{7,8} concordam que há uma prevalência da doença em pessoas de etnia branca, entretanto, estudo realizado nos Estados Unidos⁹, descreve um predomínio da doença em afro-americanos. Essas divergências podem ser reflexo do acesso ao sistema de saúde das diferentes populações em que ocorreu os estudos e da discordância em relação à definição das etnias.⁸ Sendo assim, ainda, não há uma relação clara entre etnias e a criptococose.

Em relação à faixa etária, autores pesquisando a criptococose observaram na França¹⁰ indivíduos do sexo feminino com idade de 33 anos e entre o sexo masculino, 36 anos. Enquanto que na Austrália¹¹ foi observada uma média etária de 36,8 anos entre os homens e 47,7 entre as mulheres. Os valores relatados foram semelhantes aos do presente estudo (Tabela 2). Interessantemente, após a descoberta da terapia antirretroviral (TARV), pesquisadores relataram que a média da idade

dos pacientes diagnosticados com criptococose na França tem aumentado.¹⁰

Tabela 2 – Sexo, faixa etária e etnia dos pacientes com criptococose (n=46) atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria, no período de março de 2010 a março de 2017.

	Feminino		Masculino	
	Nº de pacientes	Porcentagem (%)	Nº de pacientes	Porcentagem (%)
Sexo	18	39,13	28	60,87
Faixa etária(anos)				
≤ 20	00	00	01	3,57
21-30	04	22,22	06	21,43
31-40	03	16,67	10	35,71
41-50	07	38,89	09	32,14
51-60	01	5,55	02	7,15
61-70	03	16,67	00	00
TOTAL	18	100	28	100
Etnia				
Amarelo	01	2,17	00	0,00
Branco	15	32,61	23	50,00
Negro	00	0,00	01	2,17
Pardo	02	4,35	02	4,35
Nada consta	00	0,00	02	4,35
TOTAL	18	39,13	28	60,87

Qui-quadrado 6,09; p= 0,28.

Com relação aos sinais clínicos, na figura 1 é possível verificar a presença dos principais sinais clínicos reportados pelos pacientes com criptococose atendidos no HUSM. No que se refere a presença de comorbidades, nos prontuários dos pacientes analisados foi possível evidenciar o relato da ocorrência concomitante de HIV (84,78%, 39/46), infecções bacterianas (26,09%, 12/46), neurotoxoplasmose (10,87%, 05/46), insuficiência renal (10,87%, 05/46), hipertensão arterial sistêmica (8,70%, 04/46), hepatites (8,70%, 04/46), diabetes mellitus (6,52%, 03/46), carcinomas (4,35%, 02/46)

e convulsões (4,35%, 02/46).

Neste estudo foi possível verificar que 65,23% (30/46) dos pacientes apresentaram cefaléia e 36,96% (17/46) febre (Figura 1). Os sinais reportados estão de acordo com o Consenso de Criptococose de 2008, o qual, referência estes sinais clínicos em 76% e 65% dos casos.¹² Na Espanha, no Hospital Universitario Virgen Del Rocío, Sevilla, uma investigação realizada no serviço de neurologia também constatou como sinais clínicos mais frequentes cefaléia (88%) e febre (68%) nos indivíduos com diagnóstico de criptococose.¹⁶

O conhecimento dos principais sinais clínicos apresentados torna-se importantes na criptococose, uma vez que, isolados deste fungo possuem afinidade pelo SNC, provavelmente pela alta concentração de nutrientes assimiláveis, falta de atividade do sistema complemento e fraca ou ausente resposta inflamatória no tecido cerebral. A abundância de catecolaminas no cérebro pode ser utilizada pelo fungo para síntese de melanina, fator de virulência associado a este micro-organismo.¹⁷

Em relação às comorbidades associadas à criptococose, os pacientes imunodeprimidos, principalmente HIV positivos, devem receber uma atenção redobrada em relação aos sintomas apresentados, uma vez que, sinais clínicos como confusão mental e alterações cognitivas podem ser sinal de meningite.¹⁸ Observou-se nos pacientes estudados, 17,39% (08/46) relatos de confusão mental. Sendo importante salientar que episódios de neurocriptococose podem ocasionar importantes e graves sequelas.

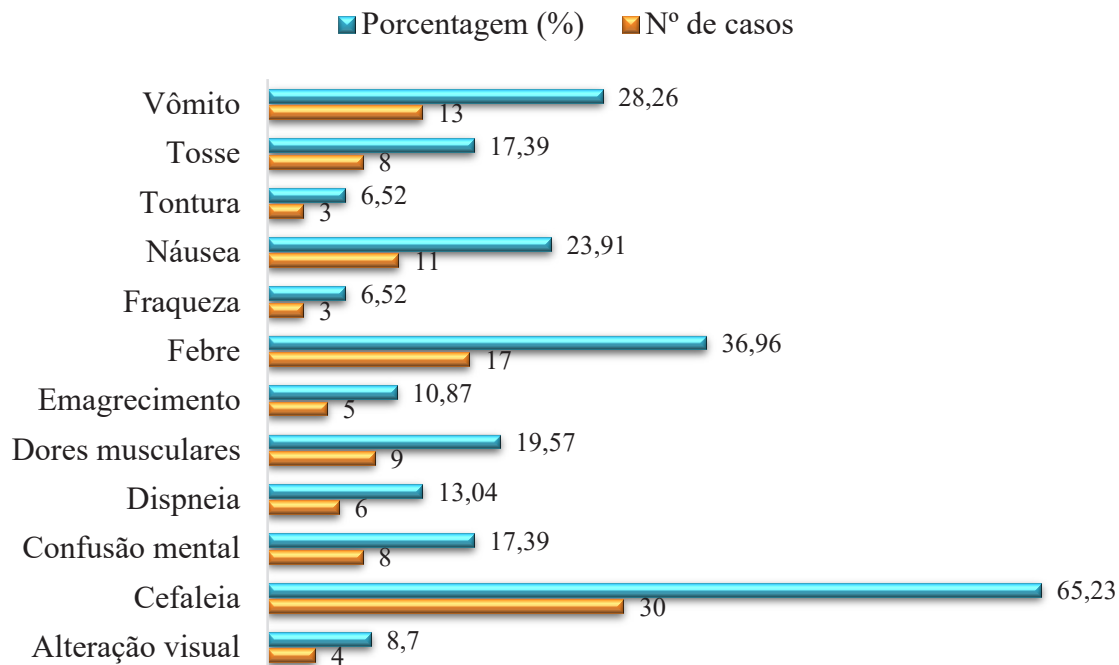


Figura 1: Sinais clínicos apresentados pelos pacientes (n=46) com diagnóstico de criptococose atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria, no período de março de 2010 a março de 2017.

Previamente, outros estudos descreveram a criptococose como pleomórfica, possuindo acentuado tropismo pelo SNC, normalmente manifestando-se como neurocriptococose em humanos, sendo a imunossupressão celular o principal fator predisponente.¹⁹ A relação entre neurocriptococose e HIV é descrita, e enfatiza a imunossupressão do paciente como um importante fator na determinação da forma clínica da doença.¹⁶

A ocorrência de pacientes com HIV/AIDS e neurocriptococose encontradas nesta pesquisa (39/46, 84,78%) foi estatisticamente significativa (Qui-quadrado 9,019; $p = 0,01$), uma vez que, 82,05% (32/39) pacientes HIV positivo apresentam a neurocriptococose como forma clínica predominante (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição dos casos de criptococose diagnosticada em pacientes (n= 46) testados para o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) atendidos no HUSM durante o período de março de 2010 a março de 2017.

HIV	Diagnóstico		
	Criptococose Disseminada	Neurocriptococose	Criptococose Pulmonar
Negativo (n= 07)	04	02	01
Positivo (n=39)	05	32	02
TOTAL (n=46)	09	34	03

Qui-quadrado 9,019; $p = 0,01$.

Doenças oportunistas como a criptococose têm importância mundial, concomitante com a disseminação do HIV. Ressalta-se que os pacientes acometidos com HIV/AIDS e criptococose nasceram e cresceram na mesma época do surgimento e expansão desta doença imunossupressora. Porém, ao longo dos anos, observa-se que ocorreram mudanças no comportamento da população, no contexto de sexualidade e relacionamentos, crescendo o número das doenças oportunistas.⁸

Dados da Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul de 2016, mencionaram que 30,8% dos habitantes de Santa Maria são portadores do vírus do HIV.²⁰ É oportuno ressaltar que, na maioria das vezes, os indivíduos não procuram os serviços de saúde por medo ou desconhecimento da doença. Neste estudo pode-se inferir que a neurocriptococose é uma doença fortemente relacionada à imunossupressão do paciente HIV soropositivo. Desta forma, torna-se importante que o diagnóstico da HIV/AIDS seja realizado de forma rápida e precisa, para que se possam evitar sequelas e até mesmo a morte do indivíduo devido às infecções oportunistas.

Apesar do diagnóstico laboratorial poder ser realizado utilizando diferentes amostras clínicas,⁶ no corrente estudo observou-se que 78% (36/46) dos prontuários informavam o diagnóstico laboratorial de *Cryptococcus* sp., realizado através de cultivo de líquido. Além disso, em 22% (10/46) dos indivíduos foram utilizadas amostras oriundas de sangue

periférico, urina, biópsia de tecidos ou lavado brônquio alveolar para análise clínica e confirmação do diagnóstico.

Pacientes com baixos níveis de células CD4⁺ geralmente apresentam maior número de recidivas de criptococose, uma vez que, a imunidade encontra-se reduzida.^{19,21} Entretanto, no presente estudo observou-se que 66,67% (26/39) dos pacientes apresentavam baixos níveis de células CD4⁺<100 células/μL, 53,85% (21/39) não utilizavam terapia antirretroviral (TARV) e apresentaram 15,38% (06/39) de recidivas (tabela 4), discordando dos dados da literatura encontrada.^{19,21} A neurocriptococose apresenta uma estreita relação com o HIV/AIDS, uma vez que a AIDS leva a um imunocomprometimento, apresentando níveis de células CD4⁺<100 células/μL, sendo este fator predisponente para a instalação desta forma clínica. Os sete pacientes HIV/AIDS negativos da presente pesquisa, apresentavam outras doenças de base como carcinoma e Diabetes mellitus que também são fatores predisponentes para a infecção oportunista por *Cryptococcus* sp. Numa pesquisa anterior foi demonstrado que pacientes imunocompetentes apresentaram criptococose pulmonar como principal forma clínica.²² Todavia, neste estudo, foi possível evidenciar 57,14% (04/07) de casos reportando a presença da criptococose disseminada (Qui-quadrado 9,019; p = 0,01).

Tabela 4 – Descrição das características clínicas de pacientes portadores de HIV/AIDS com criptococose (n=39) atendidos no HUSM no período de março de 2010 a março de 2017.

Níveis de Células CD4 ⁺ (células/μL)	Nº de pacientes	Porcentagem (%)
>100	07	17,95
<100	26	66,67
Nada consta	06	15,38
TARV*		
Sim	15	38,46
Não	21	53,85
Nada consta	03	7,69
Recidivas		
Sim	06	15,38
Não	33	84,62

*Pós a terapia antirretroviral (TARV)

Logo após a confirmação do diagnóstico, o tratamento de criptococose baseia-se no emprego, principalmente, de fármacos antifúngicos da classe dos azóis, anfotericina B e anfotericina B lipídica, de uso isolado ou em combinações.^{1,23} A administração de anfotericina B está associada a neurotoxicidade, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, além de outros efeitos adversos.¹⁵ A realização de combinações entre anfotericina B e 5-flucitosina ou azóis demonstraram uma redução na toxicidade, contudo, a 5-flucitosina não se encontra mais disponível no Brasil devido a sua mielotoxicidade.^{24,25} O fluconazol tem sido a droga de escolha no tratamento de criptococose com sinais clínicos leves e moderados. Entretanto, a resistência a esta droga é possível sobretudo durante tratamentos supressivos prolongados.^{1,23} No presente estudo, verificou-se que a associação de anfotericina B e fluconazol (61%) foi o tratamento com maior prescrição para os pacientes (Figura 2), corroborando com dados da literatura, que independente da espécie de *Cryptococcus* encontrada, o tratamento para criptococose invariavelmente é o mesmo. Para 11% (23/46) dos pacientes não obtivemos dados sobre o tratamento utilizado, devido ocorrência de óbito no dia da realização do exame ou o paciente não aceitou a internação para o devido tratamento.

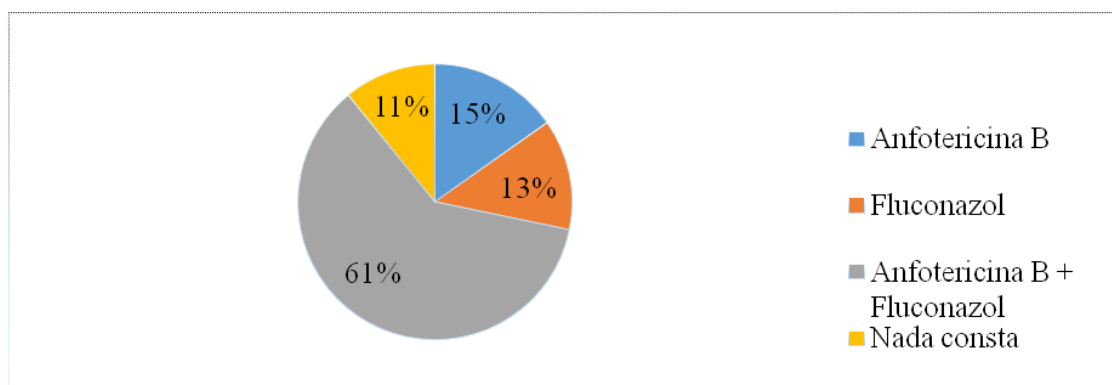


Figura 2: Tratamentos antifúngicos prescritos nos casos de criptococose (n= 46) atendidos no HUSM durante o período de março de 2010 a março de 2017.

A criptococose sob as suas variadas formas clínicas, possui elevada taxa de mortalidade, devido seu agente etiológico apresentar rápida multiplicação e quadro clínico semelhante a diversas enfermidades. De acordo com alguns estudos, cerca de 50% da mortalidade de pacientes com HIV/AIDS tem associação direta com a criptococose.²⁶

De acordo com o desfecho clínico, 23/46 (50,0%) pacientes receberam alta hospitalar em condições de melhora clínica, visto que, permaneceram realizando o tratamento por no mínimo um ano. Dos prontuários analisados, 83,33% (15/18) que evoluíram a óbito eram imunodeprimidos, ou seja, possuíam uma doença de base, principalmente HIV/AIDS, concordando com estudos previamente publicados.^{1,12,25} Em 10,87% (05/46) dos pacientes estudados, não se obtiveram

informações do seu desfecho clínico. Infelizmente, nesta pesquisa, não foi possível identificar a espécie de *Cryptococcus* que acometeu os pacientes, desta forma permanecemos impossibilitados de afirmar qual espécie causou a infecção fúngica e qual estaria relacionada ao maior número de óbitos.

CONCLUSÃO

Na população estudada, houve um maior predomínio da criptococose na forma clínica de neurocriptococose, em pacientes oriundos de Santa Maria, do sexo masculino, etnia branca, correspondendo a faixa etária adulta e HIV positivos. Independente da espécie da levedura e do estado clínico do paciente, o tratamento utilizado foi o mesmo, sendo empregado o uso de anfotericina B e associações.

Por se tratar de um estudo retrospectivo, ao realizar a busca por informações nos prontuários clínicos percebeu-se que parte dos elementos foram ignorados no momento da coleta de dados. Estes inviabilizaram a análise de parte das informações que poderiam ser significativas para a pesquisa, visto que, não é possível intervir nos dados disponíveis. Assim, realizar treinamento dos profissionais para preenchimento adequado das fichas e dos prontuários, afim de que futuramente, outros pesquisadores possam obter dados completos e fidedignos é de extrema importância. Essas informações podem possibilitar ações de saúde que minimizem os agravos, além de possibilitar estratégias de combate e prevenção, uma vez identificadas as populações vulneráveis e os fatores de risco.

Agradecimentos: os autores gostariam de agradecer a Edileusa Rosa dos Santos farmacêutica responsável pelo setor de micologia, do Laboratório de Análises Clínicas do HUSM e o professor Dr. Sydney Hartz Alves pelo auxílio prestado durante a realização deste trabalho. Adicionalmente, os autores agradecem a professora de Língua Inglesa, Luciane A. Botton, pela revisão do inglês.

REFERÊNCIAS

- 1- Li SS, Mody CH. *Cryptococcus*. American Thoracic Society, v. 7, n. 3, p. 186–196, 2010.
- 2- Queiroz JPAF, Sousa FDN, Lage RA, Izael MA, Santos A G. Criptococose -uma revisão bibliográfica. *Acta Veterinaria Brasilica*, v. 2, n. 2, p. 32–38, 2008.
- 3- Fang W, Fa Z, Liao W. Epidemiology of *Cryptococcus* and cryptococcosis in China. *Fungal Genetics and Biology*, v.

78, p. 7–15, 2015.

- 4- Vitale RG, Pascucci V, Afeltra J. Influence of capsule size on the in vitro activity of antifungal agents against clinical *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* strains. *Journal of Medical Microbiology*, v. 61, n. 3, p. 384–388, 2012.
- 5- Barnett JA. A history of research on yeasts 14:1 medical yeasts part 2, *Cryptococcus neoformans*. School of Biological Sciences, University of East Anglia, Norwich NR4 7TJ, UK, v. 27, p. 875–904, 2010.
- 6- Pappalardo MCSM, Melhem MSC. Cryptococcosis: a review of the Brazilian experience for the disease. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 45, n. 6, p. 299–305, dez. 2003.
- 7- 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.
- 8- Mezzari A, Wliebbelling AMP, Freitas GSO, May GG, Albé GC, Filik H P, Portich JP, et al. Criptococose em um Hospital Público de Porto Alegre: dados epidemiológicos. *Journal of Infection Control*, v. 2, n. 3, p. 135–139, 2013.
- 9- Hajjeh RA, Conn LA, Stephens DS, Baughman W, Hamill R, Graviss E, et al. Cryptococcosis: population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus infected persons. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 179, p. 449-454, 1999.
- 10- Dromer F, Mathoulin-Pelissier S, Fontanet A, Ronin O, Dupont, B, Lortholary O. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985-2001): comparison of the pre- and post-HAART eras AIDS. v. 18, n. 3, p. 555-562, 2004.
- 11- Jenney A, Pandithage K, Fisher DA, Currie BJ. *Cryptococcus* infection in tropical Australia. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 42, n. 8, p. 3865-3868, 2004.
- 12- Consenso em criptococose. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 41, n. 5, p. 524–544, 2008.
- 13- Meyer W, Castaneda A, Jackson S, HuynhM, Castaneda E. Molecular typing of Ibero American *Cryptococcus neoformans* isolates. *Emerging Infectious Diseases*, v. 9, n. 2, p. 189-195, feb 2003.
- 14- Leonhardt JM, Heymann WR. Cutaneous manifestations of other endocrine diseases. In: Freedberg, I. M., Elsen A. Z., Wolff, K., Austen, K. F., Goldsmith, L. A., Katz, S. I. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: MacGraw Hill, p. 1662-1670, 2003.
- 15- Falci D, Sprinz E. Inibidores de protease: uma revisão sobre a possibilidade de uma dose única diária. *Atividade Científica*, v. 1, n. 4, p. 14-18, 2005.
- 16- Mora DJ, Colombo ERC, Paim KF, Silva LEA, Nascentes G A, Vergara M L S. Clinical, epidemiological and outcome features of patients with cryptococcosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Mycopathologia*, v. 173, n. 5-6, p. 321-7, jun. 2012.

- 17- Backes P, Santos JID, Borsatto EM, Reis M. Diagnóstico laboratorial de *Cryptococcus* sp. no líquido. Suplemento especial de microbiologia, v. 48, n. 3, p. 10–14, 2016.
- 18- Rohatgi S, Pirofski L. Host immunity to *Cryptococcus neoformans*. *Future Microbiology*, v. 10, n. 4, p. 565–581, 2015.
- 19- Sáez D, Bahamondes L, Lam G, Arellano L, Lillo P. Síndrome de restauración inmune asociado a tratamento antirretroviral y criptococosis meníngea. Caso clínico. *Revista Médica de Chile*, v. 134, p. 10, 2006.
- 20- Secretaria de Estado da saúde do Rio Grande do Sul. Departamento de ações em saúde. Coordenação estadual de dst/aids do Rio Grande do Sul. *Boletim Epidemiologico HIV/AIDS* 2016, 2017.
- 21- Feeney C, Bryzman S, Kong L, Brazil H, Deutsch R, Fritz LC. T-lymphocyte subsets in acute illness. *Critical Care Medicine*, v. 23, n.10, p. 1680-1685, 1995.
- 22- Nguyen MH, Husain S, Clancy CJ, Peacock JE, Hung CC, et al. Outcomes of central nervous system cryptococcosis vary with host immune function: results from a multi-center, prospective study. *Journal of Infection Control*, v. 61, p. 419-426, 2010;
- 23- Antachopoulos C, Walsh TJ. Immunotherapy of *Cryptococcus* infections. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 18, n. 2, p. 126–133, 2012.
- 24- Nucci M, Perfect, JR. When Primary Antifungal Therapy Fails. *Clinical Infectious Diseases*, v. 46, n. 9, p. 1426–1433, 2008.
- 25- Pasa CR. Tipagem molecular e suscetibilidade antifúngica de *Cryptococcus* isolados de pacientes em hospital universitário com investigação domiciliar. Dissertação de mestrado - Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, p. 1–121, 2011.
- 26- Huston SM, Mody CH. Cryptococcosis: an emerging respiratory mycosis. *Clinics In Chest Medicine*. v. 30, n. 2, p. 253-264, 2009.