



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

Jairo Cunha de Almeida

PERFIL CLÍNICO – EPIDEMIOLÓGICO DA CRIPTOCOCOSE EM PACIENTES
HIV POSITIVOS ATENDIDOS EM UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA EM BELÉM
DO PARÁ

BELÉM
2012

Jairo Cunha de Almeida

PERFIL CLÍNICO – EPIDEMIOLOGICO DA CRIPTOCOCOSE EM PACIENTES
HIV POSITIVOS ATENDIDOS EM UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA EM BELÉM
DO PARÁ

Dissertação de Mestrado apresentado a banca examinadora do Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais, na área de clínica em doenças tropicais.

Orientadora Doutora Rita Catarina Medeiros Sousa.

Belém
2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

Jairo Cunha de Almeida

PERFIL CLÍNICO – EPIDEMIOLÓGICO DA CRIPTOCOCOSE EM PACIENTES
HIV POSITIVOS ATENDIDOS EM UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA EM BELÉM
DO PARÁ

Dissertação de Mestrado apresentada para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Aprovada em:
Conceito:

Banca Examinadora

Profª Drª Rita Catarina Medeiros Sousa
Orientador - NMT/UFPA

Profa. Dra. Maria da Conceição Pinheiro
Membro – ICS/UFPA

Profa. Dra. Helen Thais Fuzii
Membro – NMT/UFPA

Profa. Dra. Luisa Carício Martins
Membro – NMT/UFPA

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, substrato biológico que me gerou , catalisando o meu desenvolvimento somático, moral e intelectual. O trabalho também é dedicado aos meus filhos de onde vem uma divina luz, que ao chegar em mim se transforma em luz da minha inspiração. Meus filhos são os meus melhores AMIGOS E INCENTIVADORES, pessoas que eu conquistei na labuta, criteriosa e exaustiva do nosso dia a dia.

AGRADECIMENTO

A DR^a. RITA CATARINA MEDEIROS SOUSA , pessoa que passei a admirar em pouco tempo de convivência , pela suas magistrais atuações como professora e pesquisadora em seus egrégios locais de trabalho.

RESUMO

A criptococose em residentes no estado do Pará apresenta-se como endemia grave, ocorrendo nas diferentes mesorregiões do estado e na área metropolitana de Belém. Ocorre causando neurocriptococose, com letalidade acima de 40%. Para tentar elucidar o comportamento clínico e epidemiológico da criptococose em pacientes HIV positivos, realizamos um estudo retrospectivo, analítico de série de casos, com revisão de prontuários dos últimos 05 anos (2006 –2010), com pacientes HIV positivos em um hospital de referência em Belém – Pará. A doença ainda é uma das causas mais frequentes de óbitos em pacientes HIV positivos na região norte e deve-se ao *C. neoformans* o maior número de casos, contribuindo com 57 (60,6%) de um total de 94 casos. No que diz respeito à forma clínica, da criptococose, desenvolvida pelos pacientes HIV positivos, observou-se que o acometimento do sistema nervoso está presente em 46,8% dos pacientes e a disseminação da doença em 27,7% dos casos. A relação entre a causa do óbito e a presença do *Cryptococcus*, ocorre por um conjunto complexo de fatores que devem ser esclarecidos e correlacionados com o óbito dos pacientes e o mais importante, estabelecerem o quão forte é essa relação uma vez detectada.

Palavras – chaves: Criptococose, Síndrome da imunodeficiência adquirida. Comportamento clínico – epidemiológico.

ABSTRACT

Cryptococcosis among residents of the state of Pará presents as severe endemic disease, occurring in different mesoregions state end the metropolitan area of Belém occurscausing cryptococcal meningitis, with a mortality rate above 40%. To try to elucidate the clinical end epidemiological study of cryptococcosis in HIV-positive patients, we conducted a retrospective study, analytical case series with chart review of the last 05 year (2006 – 2010), with HIV-positive patients in a referral hospital in Belém- Pará. The disease is still one of the most frequent causes of death in HIV-positive patients in our region and due to *C. neoformans* the largest number of cases, accouting for 57 (60,6%) ot a total of 94 cases. Regarding the clinical form of cryptococcosis, developed by the HIV-positive patients, we observed that the nervous system is present in 46,8% of patients and the spread of disease in 27,7% of cases. The relationship between the cause of deathand the presence of *Cryptococcus* occurs by a complex set of factors that must be clarified and correlated with patient death end most importantly, establishn qua strong in this relationship once detected.

Keywords: Cryptococcosis, acquired immunodeficiency syndrome. Clinical behavior-an epidemiological.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Distribuição temporal da criptococose em 94 pacientes HIV positivos em Belém (Pa).....	47
Figura 2 - Distribuição dos 56/94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto ao desfecho e a espécie de <i>Cryptococcus</i>	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos 94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto a espécie de <i>Cryptococcus</i> e o ao gênero.	46
Tabela 2 - Distribuição dos 94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto a espécie de <i>Cryptococcus</i> , gênero e cor.....	48
Tabela 3 - Distribuição dos 94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto a ocupação atual.....	49
Tabela 4 - Distribuição dos 94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto a espécie de <i>Cryptococcus</i> e a forma clínica da criptococose.....	50
Tabela 5 - Distribuição dos 94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto a forma clínica da criptococose e ao gênero.....	50
Tabela 6 - Distribuição dos 94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto a forma clínica da criptococose e os sintomas clínicos.....	51
Tabela 7 - Distribuição dos 94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto a convulsão e espécie de <i>Cryptococcus</i>	52
Tabela 8 - Distribuição dos 94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto a alteração da consciência e espécie de <i>Cryptococcus</i>	52
Tabela 9 - Distribuição dos 38/94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto a alteração da consciência e espécie de <i>Cryptococcus</i> ..	53
Tabela 10 - Distribuição dos 26/94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto à tosse e a espécie de <i>Cryptococcus</i>	54
Tabela 11 - Distribuição dos 94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto o aspecto do LCR e a espécie de <i>Cryptococcus</i>	55

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CDB-T	Creatinina-Dextrose-Azul de Bromotimol-Tiamina
CGB	Canavanina-Glicina-Azul de Bromotimol
CNRE-I	Elemento Repetitivo 1 do <i>C. neoformans</i>
CRAG	Antígeno Criptocócico
DAME	Departamento de Arquivo Médico e Estatística
DNA	Ácido Dextrorribonucleico
DOPA	3,4-Hidroxifenilalanina
DST	Doença Sexualmente Transmissível
ET	Tipo Eletroforético
EUA	Estados Unidos da América
GCP	Glicina-Cicloheximida-Fenol Vermelho
GXM	Glucuronoxilomanana
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HTLV	III Human T – Lymphotropic Virus ou Vírus T – Linfotrópico Humano Tipo III

IF	Imunofluorescência Indireta
IFN	Gama Interferon gama
IL 2	Interleucina 2
IL 4	Interleucina 4
IL 10	Interleucina 10
IL 12	Interleucina 12
IL18	Interleucina 18
IRIS	Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune
LAV	Lymphadenopathy Associated Virus ou Vírus Associado a Linfadenopatia
LCR	Líquido Cefaloraquidiano
MAb	Anticorpo Monoclonal murino que se liga ao material capsular do <i>Cryptococcus</i> .
MS-CN DST/AIDS	Ministério da Saúde - Coordenação Nacional de DST/AIDS
NKT	Célula T Assassina Natural
NMT	Núcleo de Medicina Tropical
OR	Odds Ratio

SUS	Sistema Único de Saúde
PAS	Preparado Azul Alciano ou Mucicarmina
RLM	Regressão Logística Múltipla
RLS	Regressão Logística Simples
SNC	Sistema Nervoso Central
SRE	Sistema Retículo Endotelial
TARV	Terapia Antiretroviral
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
VGI,II, III e IV	Variedade Gattii I, II, III e IV
VN1	Variedade Neoformans 1
VN6	Variedade Neoformans 6

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. JUSTIFICATIVA	18
3. OBJETIVOS	19
3.1 OBJETIVO GERAL	19
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
4. REFERENCIAL TEÓRICO	20
4.1 HISTÓRICO DO <i>Cryptococcus neoformans</i>	20
4.2 MORFOLOGIA DO <i>Cryptococcus spp</i>	21
4.3 ECO-EPIDEMIOLOGIA	22
4.4 A DOENÇA CRIPTOCOCOSE	26
4.5 EVOLUÇÃO CLÍNICA TEMPORAL DA CRIPTOCOCOSE	28
4.6 PATOGENIA E PATOLOGIA DA CRIPTOCOCOSE	29
4.7 ANATOMIA PATOLÓGICA DA CRIPTOCOCOSE	31
4.8 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA CRIPTOCOCOSE	33
4.9 A RELAÇÃO ENTRE A CRIPTOCOCOSE E AIDS	38
5. MATERIAL E MÉTODO	42
5.1 TIPO DE PESQUISA	42
5.2 LOCAL	42
5.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA DO ESTUDO	42
5.3.1 CRITÉRIO DE INCLUSÃO	42
5.3.2 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO	43
5.4 COLETA DE DADOS	43
5.5 PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	43

6.	ASPECTOS ÉTICOS	45
7.	RESULTADOS	46
8.	DISCUSSÃO	57
9.	CONCLUSÃO	62
	REFERÊNCIAS	63
	APÊNDICE	76

1. INTRODUÇÃO

A importância clínica da infecção pelo *Cryptococcus spp* tem aumentado drasticamente, em virtude da expansão do HIV e da incidência da aids (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) a partir de 1981 (FARIA et al, 2010). Atualmente são conhecidas pelo menos duas espécies do complexo *Cryptococcus neoformans*: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* (KWON et al, 2006). Cada uma das espécies apresentando genótipos variados. O *C. neoformans* com seis genótipos diferentes VN1 a VN6 (COGLIATI et al, 2000), e o *C. gattii* apresenta quatro genótipos: VGI, VGII, VGIII e VGIV. A análise genética ainda divide o genótipo VGII em três subtipos: V GIIa, VGIIb e VGIIc (MEYER et al, 2003).

O termo criptococose é utilizado para definir a infecção causada pelo fungo leveduriforme encapsulado *C.neoformans*. Esse microrganismo pode causar infecção em indivíduos hígidos; entretanto, a maior proporção de humanos acometidos ocorre naqueles ditos imunocomprometidos. A doença é caracterizada por um primeiro estágio, onde a infecção fica delimitada ao sistema respiratório, podendo assumir as formas aguda, subaguda ou crônica. Pode, ainda, apresentar-se como uma infecção secundária, resultante da disseminação para o sistema nervoso central, sítio pelo qual a levedura apresenta tropismo, podendo acarretar quadros de meningite, encefalite ou meningoencefalite (CASALI et al. 2003).

A *criptococose* ocorre mais frequentemente em homens, aproximadamente 70% dos casos, e em adultos, a maioria entre 30 e 60 anos, sendo rara no grupo pediátrico (BATISTA et al, 2005).

Em países desenvolvidos a mortalidade por esta doença é estimada em 10% e nos países desenvolvidos em desenvolvimento chega a alcançar 43% como na Tailândia, cujo tempo médio de sobrevivência é de 14 dias (MORETTI et al, 2008). A espécie *neoformans* é entre os fungos patógenos o maior responsável pelos óbitos em pacientes com aids (BATISTA et al, 2005).

A doença causada pelo *C. neoformans* costuma associar-se com imunossupressão, ou seja, o caráter oportunista da doença existe devido ao comprometimento da imunidade celular, podendo acometer os pacientes com linfomas, leucemias crônicas, diabetes, lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose, aids, uso de corticosteróides e transplante de órgãos. Nos casos de aids, é considerada a terceira ou quarta infecção oportunista em frequência e causa importante de morte. Há informações de que 6% a 10% dos pacientes com aids desenvolvem neurocriptococose e, em 40% destes, a doença é a primeira manifestação definidora da aids. No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde(2010), 6% dos pacientes com aids, no momento do diagnóstico desta doença, tinham criptococose. Estima-se que 5% a 13% dos pacientes com aids venham a desenvolver a doença. Nessa condição a criptococose é incurável e requer terapêutica supressiva antifúngica. A raridade da criptococose em crianças com aids é outra faceta inexplicável dessa micose e vem reforçar a hipótese de que nos adultos o que ocorre é a reativação, e não a infecção primária (MORETTI et al.2008).

A infecção por *Cryptococcus gattii* humana e de animais é de ocorrência geográfica mais ampla do que o habitualmente descrito e tem aspectos clínico-epidemiológicos pouco conhecidos, perfila-se ao lado das micoses sistêmicas endêmicas e necessita uma abordagem distinta da criptococose oportunista por *Cryptococcus neoformans*. Ressalta-se que, em áreas de grande pressão endêmica por *Cryptococcus gattii*, observa-se significativa associação deste agente com aids. Por outro lado, *Cryptococcus neoformans* é capaz de causar infecção fatal em indivíduos aparentemente normais (MORETTI et al. 2008).

A criptococose em nativos ou residentes no estado do Pará apresenta-se como endemia grave, ocorrendo nas diferentes mesorregiões do estado e na área metropolitana de Belém. Ocorre principalmente em HIV negativos e sem evidência de fator predisponente, comportando-se como micose sistêmica primária causando meningoencefalite, com letalidade acima de 40%. Seqüelas incapacitantes acima de 80% nos sobreviventes são observadas, como perda de visão, perda auditiva e hidrocefalia (FARIA et al., 2010).

Casuísticas analisadas em Belém mostram que cerca de 18% a 20% dos casos de criptococose são em crianças de até 12 anos de idade, quadro epidemiológico único no panorama mundial, demonstrando infecção a partir do ambiente desde os primeiros anos de vida. O agente principal é o *C. gattii*, tipo molecular VGII, considerado o genótipo mais

virulento dentre os agentes da criptococose, e encontrado no ambiente urbano em árvore e em casas de madeira em área de invasão da cidade de Belém (SANTOS et al., 2008).

O presente trabalho mostra o perfil clínico epidemiológico da criptococose em pacientes HIV positivos atendidos em uma unidade de referência na cidade de Belém do Pará, visando esclarecer se os achados clínicos e epidemiológicos encontrados nesta região são semelhantes aos da literatura mundial, pois os registros de casos no Estado do Pará mostram a presença de um grande número de pacientes HIV positivos com criptococose causada pelo *C.gatti*, enquanto que a literatura médica aponta como principal agente etiológico nesses pacientes o *C. neoformans*.

2. JUSTIFICATIVA

A Criptococose é uma micose sistêmica de caráter endêmico na região Norte, em especial no estado do Pará, porém, muitos aspectos da epidemiologia desta doença ainda são pouco conhecidos, nesta região, dificultando desta forma a suspeição clínica e tratamento precoce e adequado. Associa-se a isto a complicada eco-epidemiologia do fungo, além dos fatores sociais e individuais, impossibilitando medidas preventivas. Desta forma, essa micose de alta morbimortalidade torna-se um problema de saúde pública, necessitando do esclarecimento de tais questões.

Em indivíduos portadores do HIV a criptococose contribuí como importante causa de morbimortalidade, sendo o *C. neoformans* o principal causador.

Conhecendo-se as características clínico - epidemiológicas da criptococose causada pelas diferentes espécies em população de pacientes aidéticos, certamente os serviços públicos de saúde poderão traçar condutas e ações específicas que possam melhorar a atenção a população afetada e, conseqüentemente melhorar os indicadores desta doença , no estado.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar o perfil clínico- epidemiológico da criptococose, causada pelo *Cryptococcus neoformans* e pelo *Cryptococcus gatti* nos pacientes HIV positivos atendidos em uma unidade de referência em Belém do Pará, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2010.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Identificar qual das duas espécies de *Cryptococcus*, é a mais prevalente nos pacientes HIV positivos com criptococose.

b) Investigar o perfil de morbimortalidade dos pacientes HIV positivos com criptococose.

c) Descrever as principais manifestações clínicas de criptococose em pacientes HIV positivos.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Histórico do *Cryptococcus neoformans*.

Foi Francesco Sanfelice (1894) que, estudando "blastomicetos" do suco de algumas frutas, isolou pela primeira vez o *Cryptococcus neoformans*, denominando-o de *Saccharomyces neoformans*, em 1895. Neste mesmo ano, Busse, na Alemanha, descrevia o primeiro caso de criptococose sob a forma de lesão óssea, simulando sarcoma.

Em 1894, Otto Busse isolara de um caso de periosteíte crônica da tíbia, uma levedura que denominara *Saccharomyces sp*. Em 1901, Constantin considerou essa espécie como *Saccharomyces hominis*, agente da chamada blastomicose européia. Em 1895, Ferdinand Curtis dava a denominação de *S. subcutaneus tumefasciens*, a uma levedura isolada de tumor subcutâneo da base do triângulo de Scarpa e de abscesso da região lombar. Todos esses fungos foram depois identificados como semelhantes à antiga levedura isolada por Sanfelice.

Em 1916, nos Estados Unidos, Stoddard & Cutler observaram alguns casos de blastomicose com lesões cutâneas ou nervosas, de onde isolaram uma levedura por eles denominada *Torula histolytica*.

Passoni (1999) fez uma síntese sobre a criptococose e seus agentes etiológicos, mostrando o papel dos vegetais, das fezes de animais e do próprio homem como reservatórios do *C. neoformans* e *C. gatti*, com dados importantes que explicam a patogenia desta infecção fúngica.

Diversas denominações foram propostas para designar o agente dessa blastomicose, tão grave e polimorfa em seus aspectos clínicos. Atualmente a denominação Criptococose é a mais empregada e o agente etiológico é classificado em duas espécies: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gatti*.

4.2 MORFOLOGIA DO *Cryptococcus* spp.

Cryptococcus neoformans e *Cryptococcus gattii* são basidiomicetos que se reproduzem assexuadamente. Apresentam-se como leveduras globosas ou ovaladas, com 3 a 8 µm de diâmetro, com brotamento único ou múltiplo, de colo estreito e envolvidas por característica cápsula mucopolissacáride. Apresenta-se como colônia de cor branca a creme, brilhante, de textura mucóide, margem lisa e inteira, após três dias à temperatura de 25 a 37 °C, em cultivo nos meios como Ágar Sabouraud glicose 2% e Agar extrato de malte e levedura (BATISTA et al., 2005).

Cryptococcus neoformans pode, raramente, apresentar-se sob forma filamentosa (amostra Coward) nas lesões. Em 1966 Shadomy & Utz verificaram que o cultivo submerso dessa amostra produzia hifas verdadeiras, enquanto sua superfície mostrava formas típicas de *Cryptococcus neoformans*. Camundongos inoculados apresentavam meningite típica, e preparações colhidas a partir do cérebro desses animais mostravam somente formas esféricas, capsuladas. Hoje parece estar demonstrado que a amostra Coward não é a única descrita na literatura. Vanbreuseghem & Takashio (1970) registraram, com o nome de *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*, amostra desse fungo, produzindo desde formas arredondadas a alongados e baciliformes.

Em tubos com ágar-Sabouraud e/ou ágar extrato de malte inclinado, a 25°, a levedura cresce facilmente, formando colônias brilhantes, viscosas e úmidas, com tonalidade creme. Após um mês, as colônias, por sua textura mucóide e aspecto de leite condensado, fluem da superfície, e acumulam-se no fundo dos tubos de ensaio (LACAZ et al., 2002).

A infecção humana geralmente ocorre pela inalação das formas leveduriformes não encapsuladas ou com cápsula pouco espessa, uma vez que a levedura encapsulada pode ter diâmetro que impeça de atingir as pequenas vias aéreas dos pulmões (BATISTA et al., 2005).

4.3 . ECO-EPIDEMIOLOGIA

O criptococo é cosmopolita ocorrendo em diversos tipos de solo, tecidos, secreções e excreções dos animais e do próprio homem. Os excretos de pombos são meio de cultura fértil para o crescimento do fungo e as fezes velhas contém maior concentração do fungo do que as eliminadas recentemente. As fezes secas destas aves são ricas em bases nitrogenadas (uréia e creatinina), nutrientes para o fungo. Condições favoráveis ao crescimento abundante desta levedura formam microfocos, notadamente em centros urbanos e relacionados a pombos. O ambiente domiciliar, particularmente na poeira doméstica, pode apresentar positividade (50% e 13%). O habitat de diferentes espécies de aves foi encontrado positivo, sobretudo aves gregárias em cativeiro. No entanto, o pombo raramente se infecta, provavelmente por ser a sua temperatura corpórea elevada (42⁰C), podendo inibir o crescimento do fungo (KWON et al., 2006).

As excretas de pombos permitem a sobrevivência de *C. neoformans* por um tempo e os cultivos podem permanecer viáveis até dois anos quando mantidos em excretas de pombo ressecadas. O desenvolvimento dessa variedade em excretas de aves provavelmente se deve à adaptação bioquímica, que consiste na habilidade de assimilar creatinina, bem como ácido úrico e purinas como fontes de nitrogênio, compostos estes encontrados em abundância nesse nicho ecológico. Apesar de também ser capaz de assimilar creatinina, *C. gattii* não está associado a excretas de aves (MORETTI et al., 2008).

Fontes ambientais de *Cryptococcus neoformans* foram progressivamente identificadas em árvores em diferentes partes do Brasil: Rio de Janeiro (RJ), em Teresina (PI), em Boa Vista e Ilha de Maracá (RR), no interior do Amazonas e na Cidade de São Paulo (MOREIRA et al, 2006).

Não há contágio inter-humano e vem aumentando em frequência em do aumento do número de casos de indivíduos imunossuprimidos.

O *Cryptococcus neoformans* é a causa mais comum de morte entre os fungos patógenos causadores de doenças nos pacientes com aids (BATISTA et al, 2005).

A criptococose ocorre mais freqüentemente em homens, aproximadamente 70% dos casos, e em adultos, a maioria entre 30 e 60 anos, sendo rara no grupo pediátrico (BATISTA et al, 2005).

Em Belém do Pará, 19 casos de criptococose foram registrados por Corrêa et al (1999), sendo que em nove foi registrada a ocorrência de *C.gattii*. A média de idade desses pacientes foi de 7,8 anos. Todos apresentaram comprometimento no sistema nervoso central.

A associação com imunossupressão, ou seja, o caráter oportunista da doença existe devido ao comprometimento da imunidade celular, podendo acometer os pacientes com linfomas, leucemias crônicas, diabetes, lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose, aids, uso de corticosteróide e transplante de órgãos. Nos casos de aids, é considerada a terceira ou quarta infecção oportunista em freqüência e causa importante de morte. Há informações de que 6% a 10% dos pacientes com aids desenvolvem neurocriptococose e, em 40% destes, a doença é a primeira manifestação definidora da aids. No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, 6% dos pacientes com aids, no momento do diagnóstico desta doença, tinham criptococose. Estima-se que 5% a 13% dos pacientes com aids venham a desenvolver a doença; nessa condição a criptococose é incurável e requer terapêutica supressiva antifúngica. A raridade da criptococose em crianças com aids é outra faceta inexplicável dessa micose e vem reforçar a hipótese de que nos adultos o que ocorre é a reativação, e não a infecção primária.

Diversos estudos epidemiológicos têm sido realizados para melhor compreensão do *C. neoformans*. Normalmente, nota-se um predomínio das linhagens de *C. neoformans*, quando comparadas com a prevalência de isolamentos tanto do ambiente quanto de casos clínicos, em relação às linhagens de *C. gattii*.

Severo (2009) descreveu a doença criptocócica sob duas formas, a saber:

1. Criptococose por *Cryptococcus neoformans*:

- Ocorre em pacientes imunodeprimidos.
- É generalizada.
- Não responde satisfatoriamente ao tratamento clássico
- Apresenta, geralmente, decurso fatal.

2. Criptococose por *Cryptococcus gattii*:

- Ocorre em pacientes imunocompetentes.
- Apresenta manifestação pulmonar exuberante.
- Responde satisfatoriamente ao tratamento clássico e comporta bom prognóstico.

Segundo Mitchell et al. (1995), *C. gattii* provoca, mais frequentemente, criptococomas e está associado a casos de infecções em pacientes não imunocomprometidos, podendo ser considerado como um patógeno não-oportunista.

Autores como Ellis & Pfeiffer (1990) acham que um dos reservatórios naturais do *C. gattii* (fungo biotrófico) sejam as flores de eucalipto (*Eucalyptus camaldulensis*).

No caso do *Cryptococcus gattii*, é provável que os propágulos dessa levedura sejam representados por basidiosporos presentes nas flores dos eucaliptos, os quais particularmente na primavera, por ocasião da floração, desprendem-se dos ovários e anterídios dessas plantas ou, então, por leveduras presentes nas fezes dos pombos, particularmente, ou de outras aves.

Montenegro & Paula (2000), na cidade de São Paulo (Brasil), verificaram que nas áreas urbanas desta grande metrópole, o *C. neoformans* e o *C. gattii* estão presentes. O *C. gattii*, sorotipo B, foi isolado de material derivado de eucaliptos e o *C. neoformans* sorotipo A foi isolado de acúmulo de fezes de pombos.

Lazéra et al (2000) de 1995 a 1998, isolaram o *C. gattii* de ocos de oiti (*Moquilea tomentosa*) das cidades de Teresina, no Piauí e do Rio de Janeiro, demonstrando desta forma, que outras árvores podem ser "reservatórios" desta levedura, além do *Eucalyptus camaldulensis*. Na Opinião dessa pesquisadora, os ocos de árvores representam, também, interessante correlação potencial com aves, particularmente aquelas que fazem ninhos dentro dessas cavidades, roendo madeira, tal como psitacídeos. Tais biótopos possibilitam interações entre o fungo e protozoários, insetos, pequenos roedores e morcegos em ambientes urbanos e silvestres.

O *Cryptococcus neoformans* foi isolado de excrementos secos de canário belga, canário-da-terra, coleiro, galo-da-campina e periquito, recolhidos de domicílios da região metropolitana do Rio de Janeiro (PASSONI et al, 1995).

No Brasil, estudos clínico-epidemiológicos mostram a importância da criptococose *gattii* de sistema nervoso central em adultos jovens de ambos os sexos e crianças nas regiões norte e nordeste, com letalidade de 35% a 40% (MORETTI et al, 2008).

Cryptococcus gattii tem sido isolado do ambiente principalmente em regiões tropicais e subtropicais, mas áreas de clima temperado e frio devem ser incluídas em sua distribuição. Seu habitat natural foi inicialmente descrito na Austrália, associado a restos vegetais de *Eucalyptus camaldulensis* (MORETTI et al, 2008).

A infecção por *Cryptococcus gattii* humana e de animais é de ocorrência geográfica mais ampla do que o habitualmente descrito e tem aspectos clínico-epidemiológicos pouco conhecidos, perfila-se ao lado das micoses sistêmicas endêmicas e necessita uma abordagem distinta da criptococose oportunista por *Cryptococcus neoformans*. Ressalta-se que, em áreas de grande pressão endêmica por *Cryptococcus gattii*, observa-se significativa associação deste agente com aids. Por outro lado, *Cryptococcus neoformans* é capaz de causar infecção fatal em indivíduos aparentemente normais (MORETTI et al. 2008).

4.4 A DOENÇA CRIPTOCOCOSE

Devido o processo de inalação do fungo, a infecção se instala inicialmente nos pulmões e pode ocorrer disseminação para outros órgãos.

Os quadros clínicos, da infecção criptocócica, são polimorfos. Mutantes não capsuladas do *C. neoformans* podem ser obtidas *in vitro*, sendo facilmente fagocitadas por leucócitos, ao contrário das formas capsuladas (LACAZ et al, 2002). Tudo faz crer que o material capsular impede a fagocitose. Provavelmente, essa levedura penetra no organismo do homem, mais comumente por via aerógena, sob forma de células pequenas, não-capsuladas. A patogenicidade das mesmas estaria sempre vinculada à produção da cápsula (BATISTA, 2005; LACAZ, 2002).

4.4.1 FORMAS ANÁTOMO – CLÍNICA DA CRIPTOCOCOSE

A criptococose pode apresentar-se como uma infecção subaguda ou crônica, de comprometimento pulmonar, sistêmico e do sistema nervoso central. A infecção primária no homem é sempre pulmonar, devido a inalação do fungo da natureza. A infecção pulmonar é quase sempre subclínica e transitória; entretanto, pode emergir ao lado de outras doenças que debilitem o indivíduo, tornar-se rapidamente sistêmica e fatal. Portanto é conhecida como infecção oportunista. O fungo possui forte neurotropismo e a doença pode se apresentar de várias formas (LACAZ et al, 2002):

4.4.1.1. LESÕES TEGUMENTARES (Blastomicose em Focos Múltiplos, Blastomicose de Busse-Buschke, Blastomicose de Hudelo-DuvalLaederich ou Blastomicose de Curtis-Busse-Buschke). A criptococose cutânea tem lesões freqüentes e foi observada inicialmente na Europa.

A criptococose cutânea pode apresentar manifestações variáveis, desde pápulas, pústulas, abscessos e ulcerações de pele até nódulos e úlceras de mucosa. Dificilmente a doença limita-se ao tegumento, sendo obrigatória a investigação clínica e laboratorial

sistêmica. O acometimento ósseo acompanha-se de dor e edema locais, podendo evoluir para fistulização e associar-se á artrite.

4.4.1.2. LESÕES VISCERAIS (*Torula infection*. Stoddard & Cutler 1916)

2.1. FORMA MENINGENCEFÁLICA É o aspecto clínico mais comum das lesões viscerais. Apesar da ocorrência de um grande número de casos, dessa natureza, a maioria dos processos passa, geralmente, sem ser reconhecido em sua verdadeira etiologia. Segundo Giordano (1939), os três tipos de lesões meningencefálicas são; Meningeas (difusas e circunscritas). A forma difusa geralmente aparece sob o aspecto de meningite plástica, que pode estar combinada à infiltração da substância cinzenta; Perivasculares e Embólicas (Muito Raras).

A meningite é a mais freqüente manifestação clínica da criptococose do sistema nervoso central, correspondendo a 70% do total de casos. Apresenta início brusco ou insidioso. No acometimento meníngeo são comuns cefaléia (contínua ou intermitente), febre, vômitos, alterações visuais, como diplopia, diminuição da visão, chegando mesmo á cegueira, nistagmo, estrabismo, paralisia de nervos cranianos, hiporreflexia, sonolência, desorientação, afasia e alterações mentais, como confusão, distúrbios de personalidade e memória, com duração de semanas ou meses, e convulsões. Em qualquer dos casos, pode ocorrer evolução para o torpor ou coma (LACAZ et al, 2002)

A variabilidade das manifestações clínicas apresentada pelos pacientes portadores dessa forma clínica de criptococose, que geralmente é secundária a processos cutâneos ou pulmonares, está relacionada ao polimorfismo de lesões e de localizações de lesões que o *Cryptococcus neoformans* causa, no sistema nervoso. As lesões podem está localizadas: espaços perivasculares, substância cerebral, plexos coróides, aqueduto de Sylvius, forâmen de Magendie, cápsula interna e cerebelo (LACAZ et al,2002)

Os trabalhos de Darzé et al. (2000), na cidade de Salvador (Bahia), no período de 1972 a 1996, descreveram as características clínicas e laboratoriais de 104 casos de pacientes com meningoencefalite criptocócica. Os sinais e sintomas clínicos mais comuns foram Cefaléia (92,1%), Febre (84,4%), Rigidez da Nuca (83,2%). A

Celularidade do Líquor foi superior a 04 células/mL em 95,5% dos pacientes com predominância de linfócitos em 83,3% dos casos. A Letalidade foi 42,7%.

A frequência do comprometimento do SNC torna obrigatória a punção liquórica em doentes com criptococose de qualquer localização. As alterações que em geral estão presente no líquido são: hiper celularidade com predomínio de linfomononucleares, aumento das proteínas e diminuição não acentuada da glicorraquia (BATISTA et al, 2005).

2.2 FORMAS PULMONARES - Com quadros clínicos simulando desde gripe até a tuberculose, as *lesões pulmonares* são também freqüentes nessa infecção, podendo ser secundárias ou primárias. Nessa forma pode ocorrer colonização assintomática das vias aéreas até formas graves de disseminação local, causando síndrome de desconforto respiratório do adulto. Os sintomas clínicos mais freqüentes, quando existem são: febre, emagrecimento, tosse, hemoptise, dores torácicas do tipo pleural, dispnéia e empiema (BATISTA et al, 2005).

O comprometimento pulmonar pode ser isolado ou associado a outras localizações e pode não ser evidente mesmo nos casos de criptococemia e meningite (FORTES et al, 2010).

4.4.1.3 LESÕES MISTAS Com comprometimento de vários órgãos como pele, mucosas, gânglios, meninges, articulações, pulmões, órgãos genitais etc. seu prognóstico é sombrio. Existem ainda, casos de retinite, miocardite, pericardite, endocardite, pansinusite, hepatite, prostatite, peritonite, empiema, adenite e invasão da medula óssea e supra-renal (LACAZ et al, 2002).

4.5 EVOLUÇÃO CLÍNICA TEMPORAL DA CRIPTOCOCOSE

A evolução histórica da Criptococose é importante para se observar os aspectos clínicos mais comuns dessa patologia e seu caráter oportunista. Autores como Lacerda (1967), Andrade (1980), e Oliveira Neto (1993) demonstraram que o aspecto clínico mais comum da Criptococose é o pulmonar. Mostraram ainda que a imagem radiológica mais encontrada, em casos de Criptococose pulmonar, é a de massa tumoral única, comprometendo preferentemente o lobo inferior. O segundo aspecto

clínico estatístico de maior frequência da Criptococose é o neurológico, como demonstrado por Fiorillo et al. (1990) em estudo realizado no Brasil.

Staib & Seibold (1990) demonstraram que a próstata é um nicho para o *C. neoformans*, podendo ser um ponto de partida para a recidiva da infecção. Por essa razão o líquido prostático representa importante material para a pesquisa desse fungo no controle da criptococose. Em 1997 Lima et al. confirmaram por necropsia de que a próstata é um verdadeiro reservatório do fungo.

Em 1992 Crump et al. chamam a atenção para a ocorrência da endoftalmite por *Cryptococcus neoformans*, com graves manifestações e seqüelas oculares

4.6 PATOGENIA DA CRIPTOCOCOSE

A via de transmissão para humanos normalmente é a inalação das formas leveduriformes não encapsulada ou com cápsula pouco espessa, uma vez que a levedura encapsulada pode ter diâmetro que impeça de atingir as pequenas vias aéreas dos pulmões. A levedura pode provocar no parênquima pulmonar reações tissulares e de defesa imunitária, normalmente mediada por células, que se processa lentamente, e em geral bloqueia a infecção. Quando não ocorre esse bloqueio, a infecção pode permanecer localizada ou disseminar-se para outros órgãos (MORETTI et al, 2008).

São raras as infecções por via gastrointestinal ou por inoculação cutânea e o fungo apresenta grande neurotropismo, devido o sistema nervoso apresentar altas concentrações de catecolaminas (BATISTA et al, 2005).

A maioria das infecções são primárias e subclínicas, pois não têm sido observados grandes surtos, de pneumonia criptocócica, associados a uma fonte ambiental, como ocorre nas outras micoses (BATISTA et al, 2005).

Devido importante resistência natural humana ao *Cryptococcus neoformans*, a criptococose pode ser muitas das vezes, o primeiro sinal de uma imunossupressão (MORETTI et al, 2008).

4.6.1 FATORES FUNDAMENTAIS NA PATOGENIA DA CRIPTOCOCOSE

Rodrigues et al. (1999) verificaram que vários fatores interferem na sobrevivência do *C. neoformans* no hospedeiro, tais como os relacionados com a virulência do fungo e as defesas imunológicas do indivíduo infectado. Tudo faz crer que partículas infectantes do *C. neoformans*, pouco capsuladas ou mesmo, dessecadas penetram os pulmões, com 2µm de diâmetro aproximadamente. Os basidiósporos, medindo 1,8 a 2,0µm, atingem os alvéolos. Nos espaços alveolares, as células inaladas confrontam-se com os macrófagos.

Os mais importantes fatores de virulência do fungo são a cápsula composta de material mucopolissacarídico (Glicuronoxilomanose) e a produção de enzimas (Fosfolipases e Proteinases). O polissacarídeo capsular é o fator de maior virulência do *C. neoformans* (LACAZ et al, 2002).

O Glicuronoxilomanose possui propriedades deletérias e antifagocitárias, proporcionando o alojamento e a proliferação do fungo nos tecido, também induzindo efeitos deletérios no sistema imunológico (MORETTI et al, 2008).

As células efectoras do hospedeiro produzem radicais livres contra o fungo, porém a grande produção de enzimas, como fenoloxidasas e proteases, protegem o fungo desses radicais livres (LACAZ et al, 2002)

Na criptococose, a melanina parece interferir na virulência da levedura, com grande tropismo para o SNC, rico em catecolaminas, como a 3,4-hidroxifenilalanina (DOPA). O *C. neoformans* utiliza a catecolamina para produzir melanina, protegendo, desse modo, a arginina da ação oxidativa pela remoção dos radicais livres. As células com melanina são menos suscetíveis à ação da anfotericina B. A própria enzima lactase ou outros produtos enzimáticos, junto com a melanina, podem também contribuir na virulência do fungo. A produção de D-manitol eleva a patogenicidade do fungo. Além da melanina, o *C. neoformans* produz também manitol e fosfolipase que interferem na virulência da levedura (MORETTI et al, 2008).

Após ter entrado no organismo do hospedeiro, os fungos encontram uma série de mecanismos, inespecíficos (da imunidade inata) e específicos (da imunidade adquirida) que tentam eliminá-los a qualquer custo, atuando através de um padrão de resposta Th1 e com liberação de citocinas por estímulos de macrófagos (MORETTI et al, 2008). Uma resposta imunológica normal do hospedeiro elimina ou seqüestra o fungo, que pode permanecer latente no organismo (BATISTA et al, 2005).

A participação da imunidade humoral na defesa contra o *Cryptococcus neoformans* é controversa (BATISTA et al, 2005).

4.7. ANATOMIA PATOLÓGICA DA CRIPTOCOCOSE

Nos cortes histológicos corados pela hematoxilinaeosina, as células ou blastoconídios de *Cryptococcus neoformans* são esféricas, ovais ou elípticas, com parede celular fina, rósea ou azul-pálido, medindo, sem incluir a cápsula, 2 a 20µm de diâmetro. As cápsulas, que podem ser pequenas ou grandes em relação ao seu diâmetro, não se coram devido à sua natureza mucopolissacarídica, permanecendo em seu lugar, halo claro que envolve os blastoconídios (LACAZ et al,2002).

A coloração pelo método de mucicarmim de Mayer é indicada para o diagnóstico da criptococose. Os blastoconídios de *C. neoformans* com cápsula bem desenvolvida, coram-se uniformemente com o mucicarmim, mostrando muitas vezes, cápsula com aspecto radiado, devido à sua retração irregular durante a fixação pela formalina. A coloração da cápsula pelo azul alciano também oferece bons resultados (LACAZ et al,2002).

Segundo Chandler et al. (1980), nas lesões mucilaginosas ou císticas, as células capsuladas de *C. neoformans* são prontamente identificadas nos cortes histológicos corados pela hematoxilinaeosina, oferecendo, entretanto, maiores detalhes morfológicos, os métodos de Gomori ou este, associado à hematoxilinaeosina. Células pequenas, escassas e não-capsuladas (variantes secas) são encontradas nas lesões granulomatosas, não sendo detectadas pela hematoxilinaeosina e, por não se corarem pelo mucicarmim, torna-se difícil o diagnóstico diferencial com outras leveduras ou células leveduriformes de certos fungos

filamentosos. A prova, com anticorpos fluorescentes, é indicada quando as células de *C. neoformans* não se coram pelo mucicarmim (reação carminofílica negativa).

Segundo Chandler et al. (1980), o *C. neoformans* pode produzir lesões mucilaginosas (hiporeativas) ou granulomatosas nos pulmões, cérebro, meninges, medula espinhal, glândulas adrenais, nódulos linfáticos, glândulas mamárias, ossos e outros órgãos do homem e animais inferiores. As lesões primárias de criptococose quase sempre são detectadas no pulmão, sob a forma de granulomas ou de nódulos mucilaginosos. A forma disseminada, comumente envolve o cérebro, meninges e medula espinhal. São notadas lesões nos pulmões e outros órgãos. A criptococose cutânea e subcutânea pode ser primária ou secundária, sendo usualmente revelada sob forma de lesão ulcerativa gomosa.

A anatomia patológica, das lesões pulmonares iniciais, mostra nódulos gelatinosos (criptococoma) formados por criptococos encapsulados com brotamentos; a discreta resposta inflamatória inicial é representada por macrófagos, linfócitos, plasmócitos e raras células gigantes. Com o caminhar da infecção os nódulos passam a uma fase de granulomas com poucos fungos, normalmente intracelulares, acompanhados pelas mesmas células inflamatórias; dificilmente evolui para necrose caseosa, cavitação ou calcificação. Na ausência de resolução local, pode ocorrer a disseminação para os gânglios linfáticos hiliares, a resposta inflamatória continua sendo mínima. Caso ocorra disseminação hematogênica, outras estruturas podem ser acometidas com as mesmas características histopatológicas (MORETTI et al, 2008).

No sistema nervoso central, os criptococomas ou granulomas geralmente localizam-se na substância cinzenta periventricular e dos aquedutos, e nos gânglios da base. As meningeas podem ser acometidas com disseminação pelo líquido para o espaço subaracnóideo; há acúmulo de exsudato mucinoso, principalmente na base do crânio e ao redor do cerebelo (MORETTI et al, 2008).

4.8 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA CRIPTOCOCOSE

A criptococose é uma das micoses de mais fácil diagnóstico por apresentar marcado tropismo neurológico, abundância de elementos fúngicos no líquido e nas lesões, presença de cápsula característica, diagnóstico imunológico e coloração tecidual específica. O diagnóstico de laboratório da criptococose é realizado através de microscopia, cultura, provas imunológicas, inoculações e exames subsidiários (LAZERA et al, 2005).

Para pesquisar o *Cryptococcus* a coleta de material é feita no escarro, no líquido, nos gânglios, nas lesões cutâneo-mucosas e etc.

A pesquisa é feita *com* relativa facilidade, quer ao exame direto, quer após coloração. Benham (1935) recomenda o emprego da tinta da China, que revela muito bem a cápsula do *C. neoformans*, permitindo a obtenção de belíssimas preparações. No caso de biópsia de lesões cutâneo-mucosas, a anatomia patológica revela os microrganismos cercados por um halo incolor, geralmente não corado pelos corantes habituais e que corresponde a cápsula mucosa que os envolve. Utilizar, para coloração, os métodos de PAS e mucicarmim.

4.8.1 MICROSCOPIA

A levedura pode ser vista no escarro, lavado brônquico, LCR, pus de abscesso, urina, aspirados de medula óssea e de gânglios, fragmentos de tecidos, com grande sensibilidade. No LCR, a microscopia é positiva quando há 10^3 ou 10^4 UFC/ml de células fúngicas, não sendo preditora de evolução. A tinta da China ou solução de 0,1% de branco de calcoflúor (microscópio de imunofluorescência) facilitam a visualização dos elementos fúngicos. O exame do líquido através da tinta da China demonstra, em contraste negativo, as leveduras encapsuladas com uma sensibilidade em torno de 80%, especialmente nos pacientes com aids, e em torno de 50% dos pacientes não infectados pelo HIV.

A centrifugação do LCR por 10 minutos aumenta a sensibilidade.

4.8.2 CULTURAS

A cultura é o exame comprobatório da doença. *Cryptococcus* cresce bem em vários meios de cultivos, que não contenham ciclo-heximida: Agar-sangue, Agar-Sabouraud e Agar infusão de cérebro-coração. Pode crescer em temperaturas entre 25°C e 37°C, mas cresce melhor a 30°C, a termotolerância máxima é de 40°C. Colônias mucóides de tonalidade creme podem ser observadas em 48h de incubação. A habilidade de utilizar a glicina como fonte de carbono e nitrogênio e a resistência a canavalina azul de bromotimol permite diferenciar o *Cryptococcus gattii* (amarelo claro) do *Cryptococcus neoformans* (azul) no meio de CGB. A cultura de LCR é positiva em 89% dos pacientes sem infecção por HIV e em 95-100% dos pacientes com aids.

A hemocultura pode revelar a presença do fungo no sangue na doença disseminada.

A forma filamentosa do *Cryptococcus neoformans*, nas lesões é rara e é chamada de AMOSTRA DE COWARD. Essa amostra foi originalmente isolada, em 1957, por Heller et al. de uma lesão osteomielítica.

O crescimento fácil da levedura, formando colônias brilhantes, viscosas e úmidas, com tonalidade creme, é observado em tubos com ágar-Sabouraud e/ou ágar extrato de malte inclinado, a 25°. Após um mês, as colônias, por sua textura mucóide e aspecto de leite condensado, fluem da superfície, e acumulam-se no fundo dos tubos de ensaio (LACAZ et al,2002).

A levedura do *C. neoformans* produz fenol-oxidase, que fica depositada na parede celular, o que leva a produção de melanina (LACAZ et al,2002).

A enzima fenol-oxidase é capaz de oxidar substâncias fenólicas (tirosina, ácido clorogênico, etc.) presentes nos meios de cultivo preparados com extratos de vegetais (cenoura, batata) ou sementes (*Vicia fava* ou *Guizotia abyssinica*), produzindo pigmento tipo melanina, conferindo às colônias a cor escura, diferenciando-a de outras leveduras.

A identificação de um quimitipo e de um sorotipo do *C. neoformans* pode ser feita por um método histoquímico, criado por Krockenberger et al em 2001.

4.8.3 PROVAS IMUNOLÓGICAS

São provas pouco usadas no dia a dia da clínica, no diagnóstico da criptococose, as mais usadas são:

- Reações de Aglutinação

- Fixação do Complemento

- Imunofluorescência

- Intradermorreação com a Criprococina, preparada de preferência, a partir da amostra isolada.

Vários tipos de antígenos têm sido utilizados. A pesquisa do antígeno polissacárido circulante no soro e liquor é o método ideal para diagnóstico de criptococose. O antígeno circulante pode ser detectado com partículas de látex sensibilizadas por antiglobulina específica. Provas quantitativas podem ser realizadas. Em casos de neurocriptococose por aids, o antígeno circulante pode persistir por muito tempo (BATISTA et al, 2005).

Parisia et al. (1998) obtiveram um polissacarídeo capsular a partir do *Cryptococcus neoformans*, utilizando-o em coelhos para produção de anticorpos, e em provas de contraimunoeletroforese, látex e ELISA, com finalidade diagnóstica.

4.8.4 INOCULAÇÕES

Moore (1941), inoculando *C. neoformans* na membrana cório-alantóide, conseguiu pequena resposta, com espessamento do ectoderma e ligeiro infiltrado leucocitário no mesoderma. As áreas afetadas pelo fungo exibiam pronunciada infiltração de monócitos, com algumas hemácias.

Coelhos, quando inoculados por via venosa, segundo Giordano (1939), nada apresentam.

Camundongos e ratos são animais sensíveis à infecção experimental quando inoculados por via peritoneal ou cerebral. *C. neoformans* pode produzir infecção fatal, em camundongos, inoculando-se por via intracerebral, 0,02 ml de uma suspensão em soro fisiológico com 1×10^3 a 1×10^6 células/ml, (Bergman, 1961). Um dos sinais característicos de infecção fatal é o abaulamento da calota craniana devido à multiplicação dessa levedura no tecido cerebral.

4.8.5 EXAMES SUBSIDIÁRIOS

Os pacientes com suspeita de criptococose devem colher, de rotina, hemograma e bioquímica do sangue (para avaliar comprometimento de outros órgãos). Os pacientes com aids deverão ser investigados quanto ao nível de CD4+ e carga viral (STEVENS et al, 2002).

Todos os pacientes com suspeita de criptococose devem ser submetidos à punção lombar, tanto aqueles que apresentam comprometimento primário do SNC, com manifestações meningoencefálicas, quanto os que apresentam outras formas clínicas, com possível comprometimento secundário do SNC.

O líquido pode ser obtido por punção lombar, sendo retirados de 3 a 5 ml (distribuídos em dois frascos estéreis, um frasco deve ser enviado ao Laboratório de Micologia e o outro ao Laboratório de Bacteriologia). Durante a coleta do líquido pode-se perceber pressão líquórica normal ou ligeiramente elevada, o aspecto é frequentemente claro ou opalescente. A contagem de células é baixa e, na citologia, observa-se predomínio mononuclear. A dosagem de proteína tende a ser moderadamente elevada e a glicose diminuída. A pesquisa direta do fungo com tinta da China (nanquim) ou nigrosina tem tido uma positividade de mais de 80% em pacientes com aids e meningoencefalite criptocócica, e 30 a 50% nos pacientes com criptococose sem aids. Sempre, entretanto, parte do material deve ser encaminhada ao Laboratório de Micologia para cultura do líquido para fungos em meio Sabouraud (STEVENS et al, 2002).

A prova de aglutinação do látex no líquido, quando disponível, pode ajudar no diagnóstico específico. O teste tem aproximadamente 95% de sensibilidade e especificidade (STEVENS et al, 2002).

Radiografia simples de tórax pode mostrar comprometimento pulmonar, com nódulos subpleurais, derrame pleural ou cavitações, bem como a presença de linfadenopatia hilar e para-hilar. Radiografias de seios anteriores da face podem evidenciar sinusopatia e lesões osteolíticas (STEVENS et al, 2002).

4.9 - A RELAÇÃO ENTRE A CRIPTOCOCOSE E AIDS

A aids foi reconhecida em meados de 1981 nos Estados Unidos, a partir da identificação de números elevados de pacientes adultos do sexo masculino, homossexuais e moradores de São Francisco ou Nova York, que apresentavam sarcoma de Kaposi, pneumonia e comprometimento do sistema imunológico. Estes fatos demonstravam que se tratava de uma doença ainda não classificada, provavelmente infecciosa e transmissível (MS-DST/aids)

Esta epidemia trouxe um aumento significativo nas taxas de mortalidade, tornando-se uma das principais causas de morte nos grupos etários de 20 a 40 anos. Assim, começa-se a intensificar pesquisas para identificar as causas e um tratamento (PIOT et al, 2001).

Em 1983, o nome HIV foi adotado e em 1986, identifica-se um segundo agente etiológico (HIV-2) (PIOT et al, 2001).

O genoma do HIV é codificado por uma molécula simples de RNA (existindo duas cópias em cada partícula viral) de aproximadamente 10 Kb de comprimento (10000 bases nucleotídicas), que codifica 16 proteínas distintas. Estas proteínas, que derivam do gene *gag* (*group-specific antigen*), *pol* (polimerase) e *env* (envelope), são componentes estruturais e enzimáticos requeridos por todos os retrovírus. Além destas proteínas, o genoma do HIV codifica, também duas proteínas reguladoras, o transactivador transcripcional (Tat) através do gene *tat* e o regulador de transcrição do gene viral (Rev) mediante o gene *rev*. O vírus contém, ainda, quatro genes que codificam as proteínas denominadas de acessórias sendo estas o Nef (*negative affector*), Vif (*viral infectivity factor*) e as proteínas Vpr e Vpu (proteínas virais r e u respectivamente) (FOCACCIA et al, 2007).

Segundo o Ministério da Saúde a aids foi identificada pela primeira vez no Brasil em 1980. Inicialmente restrita às nossas grandes metrópoles, como Rio de Janeiro e São Paulo, iniciou a sua expansão para outras capitais e o para interior do País a partir da segunda metade da década de 80.

O Ministério da Saúde (DST/aids) indica que em 2000, cerca de 60% dos municípios brasileiros registravam pelo menos um caso da doença. Na década seguinte, o crescimento da epidemia foi indiscutível. A taxa de incidência da aids sofreu uma considerável variação de mais de 50%, passando de 8,2 (1991) para 11,2 (1999) casos por 100 mil habitantes.

No entanto, à medida que a infecção vai progredindo, as condições que, sistematicamente, promovem vulnerabilidade ao HIV vão-se acentuando, incluindo a pobreza, desigualdade e migração, as duas últimas causadas e desenvolvidas em conflitos e guerras civis (PIOT et al, 2001).

Segundo dados da ONU, o número de infectados chegou a 33 milhões em 2008. Somente na África Subsaariana, são mais de 22 milhões de infectados, ou 67% do total. A prevalência de adultos com aids entre a população da região também é alta: 5,2%.

Taxonomicamente, o HIV pertence à família dos *Retroviridae* e ao gênero *Lentivirus*. De maneira análoga a outras viroses, o HIV é um parasita que se replica dentro das células hospedeira, sendo que o tipo mais comum do vírus é conhecido como HIV-1 existindo outro tipo, o chamado HIV-2 que é, geralmente, menos virulento, produzindo, no entanto os mesmos efeitos registrados para o HIV-1 (WEISS et al, 2001).

De um modo geral, para se reproduzir, o HIV penetra nos linfócito T auxiliado por receptores de quimiocinas *ccr5* e *cxcr4* denominados CD4 que se encontra na superfície da célula. Esses receptores abrem a passagem para o HIV, permitindo que se replique. Como muitos linfócitos são destruídos, o sistema imunológico desequilibra-se e enfraquece, deixando o organismo sem condições de reconhecer os agentes invasores. Mesmo depois de 10 a 11 anos após a infecção e do aparecimento dos anticorpos neutralizantes, o HIV causa imunodeficiência, matando bilhões de células T. Desta maneira, o HIV torna-se o primeiro vírus para o qual um teste de anticorpos positivos é interpretado como indicador de doença (KUBY et al, 2003).

A infecção do indivíduo pode dar-se por contato sexual ou transfusão de sangue, estando este contaminado. Pode ainda transmitir-se no contato com seringas infectadas no caso dos toxicod dependentes (KUBY et al, 2003).

O *Cryptococcus neoformans* é a causa mais comum de morte entre os fungos patógenos causadores de doenças nos pacientes com aids (BATISTA et al, 2005).

Na era anterior a imunodeficiência adquirida a criptococose era uma doença de ocorrência pouco freqüente no homem e outros animais, com distribuição cosmopolita. No homem a criptococose era muito relacionada à pacientes com "doença de base", a saber: linfomas, sarcoidose, hemopatias diversas e também transplantados renais. Com o advento da ciclosporina para o controle de rejeição dos enxertos, houve queda acentuada com um desaparecimento da neurocriptococose em tais casos, tudo fez crer que esta droga tenha, talvez, uma atividade antifúngica sobre o *Cryptococcus neoformans* (LACAZ et al, 2002).

O surgimento da aids, fez com que as estatísticas de criptococose aumentasse consideravelmente, em cerca de um terço dos pacientes. Trabalhos realizados nos Estados Unidos mostraram que mais de 50% dos casos de criptococose ocorre em pacientes com imunodeficiência adquirida, principalmente sob forma de meningite. A maioria dos pacientes com aids é infectada pelo *C. neoformans*. Hoje se sabe que nos casos de aids a criptococose é considerada a terceira ou quarta infecção oportunista em freqüência e causa importante de morte (BATISTA et al, 2005).

A criptococose, em pacientes com imunodeficiência adquirida, geralmente manifesta-se com febre e cefaléia, mal-estar e vômitos. Lesões cutâneas, simulando molusco contagioso ocorrem em aproximadamente 7 a 8% dos casos. Cabe lembrar que a criptococose pode ser a manifestação inicial e definidora da aids (MORETTI et al, 2008).

Vale ressaltar, que nos casos de imunodeficiência adquirida, as alterações quimiocitológicas do líquido podem ser poucas ou até com padrão de normalidade (FOCACCIA et al, 2007). O isolamento do criptococo do sangue (criptococemia) tem relação importante com a imunossupressão. A criptococose associada a aids apresenta mais de uma localização em até 50% dos casos (BATISTA et al, 2005).

O prognóstico desfavorável, de pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida, infectados com o *Cryptococcus neoformans* está relacionado com o fato que a cápsula da levedura aumenta, de modo significativo a produção do antígeno p24 do vírus HIV-I (PETTOELLO-MANTOVANI et al,1992).

Segundo Igreja (1993) o sorotipo A do *C. neoformans* é a forma mais freqüentes nos casos de neurocriptococose com aids. Registrou, ainda, em 91 amostras dessa levedura que, apesar do uso disseminado de derivados azólicos no tratamento da criptococose, o fungo permaneceu sensível, *in vitro*, ao cetoconazol e à anfotericina B.

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, 6% dos pacientes com aids, no momento do diagnóstico desta doença, tinham criptococose. Estima-se que 5% a 13% dos pacientes com aids venham a desenvolver a doença; nessa co-infecção a criptococose é incurável e requer terapêutica supressiva antifúngica. A raridade de criptococose em crianças com aids é outra faceta inexplicável dessa micose e vem reforçar a hipótese de que nos adultos o que ocorre é a reativação, e não, a infecção primária (LACAZ et al, 2002).

5. MATERIAL E MÉTODO

5.1 TIPO DE PESQUISA

Estudo retrospectivo, analítico de série de casos, com revisão de prontuários dos últimos 05 anos (2006 –2010).

5.2 LOCAL

Os casos de criptococose em HIV positivos foram oriundos do Hospital Universitário João de Barros Barreto/UFGPA (unidade de referência para criptococose no Pará), da enfermagem de Doenças Infecto Contagiosas.

O Hospital Universitário João de Barros Barreto (huJBB) é uma instituição da Universidade Federal do Pará (UFGPA) e tem como missão prestar assistência à saúde da população do Estado do Pará, por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), como também atuar na área de Ensino e Pesquisa e na geração e sistematização de conhecimentos. É referência regional em Pneumologia, Infectologia, Endocrinologia e Diabetes, e referência nacional em aids.

5.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA DO ESTUDO

5.3.1 CRITÉRIO DE INCLUSÃO

A população alvo, para o estudo, foi composta por todos pacientes HIV positivos com diagnóstico confirmado em laboratório do huJBB, no período de 2006 a 2010. A amostra foi escolhida por conveniência da população de pacientes HIV positivos com criptococose de ambos os gêneros e todas as idades que tiveram o diagnóstico confirmado no laboratório por exame direto e/ou cultura. Os dados pessoais, clínicos, laboratoriais e radiológicos foram coletados a partir da revisão dos prontuários do arquivo médico do huJBB (DAME) e etc.

5.3.2 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico de criptococose, porém portadores de outras doenças imunossupressoras (diabetes, lúpus, leucemia, linfoma, entre outras), grávidas, pacientes com transplante de órgãos. Os pacientes com mais de uma internação com o mesmo diagnóstico foi considerada apenas a primeira internação no período de 2006 a 2010.

5.4 COLETA DE DADOS

Nesta pesquisa, após a liberação dos prontuários dos pacientes internados no HUIBB, no período de 2006 a 2010, pelo DAME, os dados foram obtidos através do preenchimento da ficha clínico – epidemiológica indicada no ANEXO A.

Foram analisadas estatisticamente variáveis que constam na ficha clínico-epidemiológica individual (ANEXO A), como por exemplo, idade, para caracterizar em que faixa etária onde a doença é mais freqüente, gênero, determinando-se assim se a doença predomina mais no gênero masculino ou no gênero feminino nesta região, ocupação variadas, micoses estão relacionada à atividade ocupacional do paciente, condições sócio econômicas, sinais e sintomas como cefaléia, febre, alterações da consciência, pulsão lombar, cultura, apresentação da doença criptocócica, tratamento e desfecho.

5.5. PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Todas as informações coletadas através de revisão de prontuários e acompanhamento de pacientes HIV positivos co-infectados com criptococose com diagnóstico confirmado por exame direto ou cultura de LCR, foram codificadas e armazenadas em bancos de dados com a utilização do software Excel (Microsoft) e do programa Epi Info, versão 6.2 (CDC-Atlanta).

Foi realizado o teste do qui-quadrado para determinação do valor de p e assim verificar a significância estatística ($p < 0,05$). A força da associação entre as variáveis foram mensuradas pelo cálculo da Odds Ratio (OR), com determinação do intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Na presente pesquisa, em todas as análises é considerado o nível alfa de 5% ($p = 0,05$) e a significância estatística com cálculo do valor de P foram obtidas pela aplicação dos programas BioEstat 5.0 e Epi Info. Para as variáveis paramétricas os valores foram expressos sob a forma de média e desvio padrão.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho foi submetido à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital João de Barros Barreto (Anexo de aprovação no CEP), sendo este um subprojeto do projeto de pesquisa NEUROCRIPCOCOSE NO ESTADO DO PARA – projeto aprovado e financiado pela FAPESPA, edital PPSUS 2009.

7. RESULTADOS

Entre janeiro de 2006 e dezembro de 2010 foram internados no huJBB em Belém do Pará, 94 pacientes com co-infecção HIV-Criptococose, dos quais 54 eram homens e 40 eram mulheres. A tabela 1 mostra a distribuição dos casos de criptococose em pacientes aids considerando com a espécie responsável e o gênero afetado.

Tabela 1 - Distribuição dos 94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto à espécie de *Cryptococcus* e o gênero.

Gênero	Espécie de <i>Cryptococcus</i>		Total	%
	<i>C. neoformans</i>	<i>C. gatti</i>		
Masculino	40	14	54	57,44%
Feminino	17	23	40	42,56%
Total	57	37	94	100%

Fonte: Elaborada pelo Autor. Qui –quadrado = 9,6 ; p=0,001 ; OR = 3,87 , IC95%.

Os 94 pacientes HIV positivos portadores de criptococose analisados eram na sua maioria do gênero masculina (57,44%), sendo que 42,55% eram portadores do *C. neoformans* e 14, 89% eram portadores do *C. gatti*.

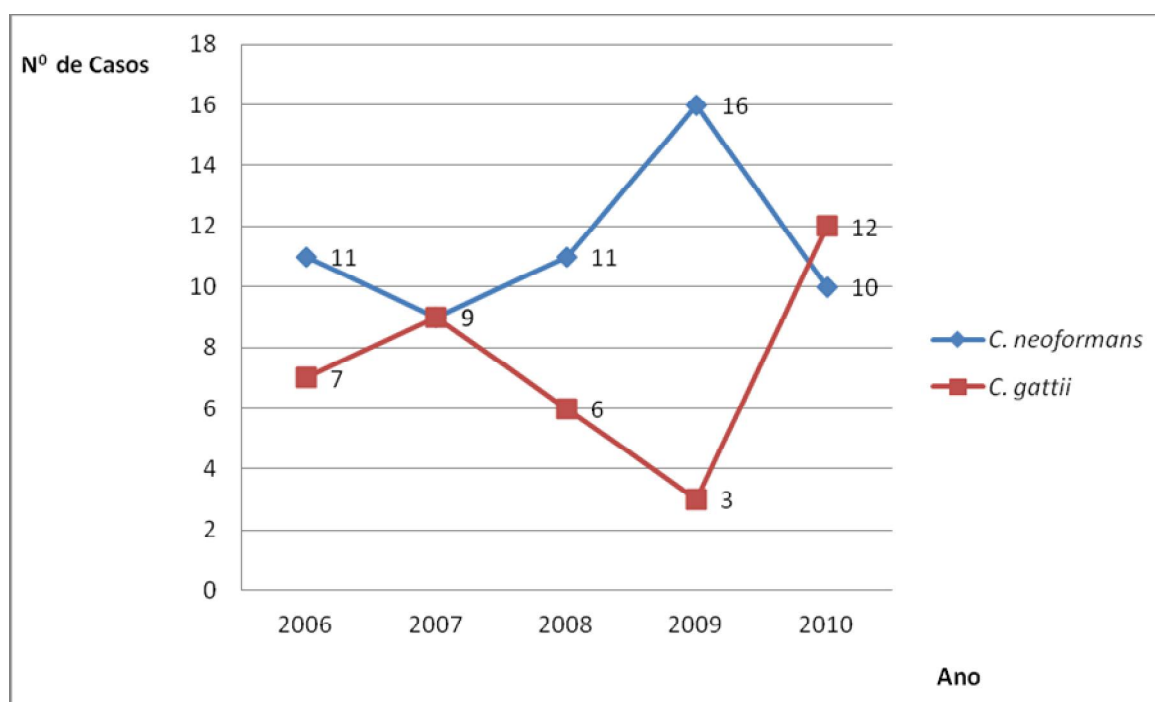
No gênero feminino a maioria eram infectadas pelo *C. gatti* (24,46%), enquanto o *C. neoformans* esteve presente em apenas 18,1% das mulheres.

A relação espécie de *Cryptococcus* e gênero teve significância estatística com $p < 0,05$. A razão de chance mostra que os homens HIV positivos, apresentam aproximadamente quatro vezes mais chance de contrair criptococose por *C. neoformans* que as mulheres.

Entre os pacientes do gênero masculino a idade mínima foi de 19 anos e a máxima foi de 49 anos com média de idade de 34,7 anos. No gênero feminino a idade mínima de 23 anos e a máxima foi de 53 anos e a média da idade ficou em 31,1 anos.

A figura 1 mostra uma elevação máxima dos casos de *C. neoformans* em 2009 com uma tendência de redução para 2010. Situação inversa foi observada na prevalência dos casos de *C. gattii*.

Figura 1- Distribuição temporal da criptococose em 94 pacientes HIV positivos em Belém (Pa).



Fonte: Elaborada pelo Autor. Qui-quadrado = 9,6 ; $p=0,001$; IC95%.

A espécie *C. neoformans* foi responsável pela maioria dos casos, contribuindo com 57 (60,63%) dos casos de um total de 94 casos. A maior prevalência do *C. neoformans* em relação ao *C. gattii*, é significativa estatisticamente ($p < 0,05$).

A tabela 2 mostra que a maioria dos homens (81,50%) e mulheres (75%) eram pardos.

Tabela 2 - Distribuição dos 94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto à espécie de *Cryptococcus*, gênero e cor.

Gênero e cor	Espécie de <i>Cryptococcus</i>		%	Total
	<i>C. neoformans</i>	<i>C. gattii</i>		
Homens pardos	32	12	81,50%	44
Homens brancos	08	02	18,50%	10
Mulheres pardas	14	16	75%	30
Mulheres brancas	03	07	25%	10
Total	57	37	100%	94

Fonte: Elaborada pelo Autor. Qui-quadrado 0,22 ; $p = 0,6$; IC95%

Não há significância estatística quando relacionamos espécie de *Cryptococcus*, gênero e cor ($p > 0,05$).

A tabela 3 mostra que a profissão mais freqüente entre os homens foi a de pedreiro (10,6%), sendo que a mesma freqüência da doença foi encontrada nos desempregados (10,6%). Entre as mulheres a doença acometeu mais as donas de casa e as domésticas (20,2% e 17% respectivamente). As mais baixas freqüências ficaram por conta de aposentados, diarista, empreiteiro civil, garçom e pescador todos com 1,1%. A relação espécie de *Cryptococcus* e ocupação atual é casual estatisticamente ($p 0,06$).

Tabela 3 - Distribuição dos 94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto à espécie de *Cryptococcus* e a ocupação atual.

Ocupação atual	Espécie de <i>Cryptococcus</i>		Total	%
	<i>C. neoformans</i>	<i>C. gatti</i>		
Agricultor	02	00	02	2,10%
Aposentado	01	00	01	1,10%
Autônomo	02	01	03	3,20%
Cabeleireiro	03	00	03	3,20%
Decorador	01	02	03	3,20%
Desempregado	08	02	10	10,60%
Diarista	00	01	01	1,10%
Doméstica	08	08	16	17%
Dona de casa	07	12	19	20,20%
Empreiteiro civil	00	01	01	1,10%
Estudante	04	00	04	4,30%
Garçom	00	01	01	1,10%
Mecânico	03	00	03	3,20%
Pedreiro	09	01	10	10,60%
Pescador	00	01	01	1,10%
Professor	03	02	05	5,30%
Vendedor	02	03	05	5,30%
Vigilante	04	02	06	6,40%
Total	57	37	94	100%

Fonte: Elaborada pelo Autor. Qui-quadrado 277,1 ; p = 0,06 ; IC95%.

A tabela 4 diz respeito à forma clínica, da criptococose, desenvolvida pelos pacientes HIV positivos, observou-se uma maior frequência da neurocriptococose (44/94 ; 46,80%) em relação as outras formas clínicas. A relação espécie de *Cryptococcus* e forma clínica não tem significância estatística (p > 0,05).

Tabela 4 - Distribuição dos 94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto à espécie de *Cryptococcus* e a forma clínica da criptococose.

Forma clínica da criptococose	Espécie de <i>Cryptococcus</i>		Total	%
	<i>C. neoformans</i>	<i>C. gatti</i>		
Disseminada	14	12	26	27,70%
Neurocriptococose	28	16	44	46,80%
Pulmonar	15	09	24	25,50%
Total	57	37	94	100%

Fonte Elaborada pelo Autor. Qui-quadrado 0,7; p = 0,7; IC95%

A tabela 5 mostra que a ocorrência das formas clínicas nos 94 pacientes HIV positivos foi casual quanto ao gênero, pois o qui-quadrado com 17,7 promoveu p não significativo de 0,4.

Analisando a razão de chance que os homens apresentaram em relação às mulheres, de contraírem a neurocriptococose, foi observado que os homens apresentaram aproximadamente 1,4 vezes mais chance de contrair a neurocriptococose do que as mulheres (O.R. = 1,3529 ; IC95% = 0,45 – 3,52). Na forma pulmonar a relação de chance entre os dois sexos é desprezível do ponto de vista estatístico (O.R. = 0,59 ; IC95% = 0,59 – 3,08).

Tabela 5 - Distribuição dos 94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto a forma clínica da criptococose e ao gênero.

Gênero	Forma clínica da criptococose			Total	%
	Disseminada	Neurocriptococose	Pulmonar		
Masculino	16	27	11	54	57,40%
Feminino	10	17	13	40	42,60%
Total	26	44	24	94	100%

Fonte: Elaborada pelo Autor. Qui-quadrado 17,7 ; p = 0,4 ; OR 1,3529 IC95%.

A tabela 6 mostra a frequência de alguns sintomas em relação a determinadas formas clínicas da criptococose em pacientes HIV positivos. A relação entre os sintomas e as formas clínicas da criptococose foi avaliada pelo teste do qui-quadrado o qual resultou em um $p = 0,67$ o qual não tem significado estatístico, portanto a ocorrência dos sintomas é aleatória em relação à forma clínica da criptococose em pacientes HIV positivos.

Tabela 6 - Distribuição dos 94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto a forma clínica da criptococose e os sintomas clínicos.

Sintomas	Forma clínica			p = 0,67
	Disseminada	Neurocriptococose	Pulmonar	
Alt. da consciência	10/26 (38,5%)	19/44 (43,2%)	09/24 (37,5%)	
Cefaléia	17/26 (65,3%)	38/44 (86,3%)	22/24 (91,6%)	
Convulsão	14/26 (53,8%)	33/44 (75%)	13/24 (54,1%)	
Febre	18/26 (69,2%)	27/44 (61,3%)	20/24 (91,6%)	
Tosse	09/26 (34,6%)	07/44 (15,9%)	10/24(41,7%)	
Vômitos	16/26 (61,5%)	30/44 (68,1%)	20/24 (91,6%)	
Total	26/94	44/94	24/94	

Fonte: Elaborada pelo Autor. Qui-quadrado 7,571 ; $p = 0,67$; IC95%.

A tabela 7 traz a relação entre convulsão e espécie de *Cryptococcus* na neurocriptococose. A análise estatística mostra que a ocorrência de convulsão nos pacientes HIV positivos independe da espécie de *Cryptococcus*, pois o teste do qui-quadrado acusa um $p = 0,78$. Os pacientes portadores de *C. neoformans* apresentam 1,13 vezes mais chance de terem convulsão que os pacientes portadores de *C. gatti*.

Tabela 7 - Distribuição dos 94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto à convulsão e espécie de *Cryptococcus*.

Neurocriptococose por:	Sintoma clínico		Total	%
	Convulsão			
	Sim	Não		
<i>C. neoformans</i>	37	20	57	60,6%
<i>C. gatti</i>	23	14	37	39,4%
Total	60	34	94	100%

Fonte: Elaborada pelo Autor. Qui-quadrado 0,07 ; p = 0,78 ; OR 1.13; IC95%.

A análise das alterações psiconeurológicas, mostrou uma escassez de informações, produzida pela micose profunda nos pacientes HIV positivos. Chama atenção que nenhum paciente teve registro de perda da coordenação e do equilíbrio dos movimentos musculares voluntários e nem teve dificuldade na ingestão de alimentos. Um grande número de pacientes (40.42%) mostrou alteração de consciência, como demonstrado na tabela 8.

Tabela 8 - Distribuição dos 94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto a alteração da consciência e espécie de *Cryptococcus*.

Espécie de <i>Cryptococcus</i>	Sintoma clínico		Total	%
	Alteração da consciência			
	Sim	Não		
<i>C. neoformans</i>	19	38	57	60,60%
<i>C. gatti</i>	19	18	37	39,40%
Total	38	56	94	100%

Fonte: Elaborada pelo Autor. Qui-quadrado 3,02 ; p = 0,08 ; IC95%.

A análise estatística mostrou que a alteração da consciência tem uma distribuição de frequência aleatória em relação à espécie de *Cryptococcus*, pois o teste do qui-quadrado mostrou um $p = 0,08$.

A tabela 9 mostra a relação entre o gênero e a espécie de *Cryptococcus* dos 38 pacientes que apresentaram alteração de consciência. Os homens portadores de *C. neoformans* apresentam maior tendência de terem alteração de consciência que os homens portadores de *C. gatti* (qui-quadrado de 8.92 ; $p = 0,002$; O.R.= 9,14) e a chance de um homem com *C. neoformans* apresentar alteração da consciência em relação aqueles com *C. gatti* é 9,14 vezes maior. O grupo feminino é mais sensível ao *C. gatti*, pois quando este está presente a alteração da consciência apresenta significância estatística entre as mulheres e a chance das mulheres portadoras de *C. gatti* terem alteração da consciência em relação as mulheres portadoras de *C. neoformans* é 9,14 vezes maior (qui-quadrado de 8.92 ; $p = 0,002$; Odds Ratio = 9,14 ; IC95% = 1.61 – 59,46).

Tabela 9 - Distribuição dos 38/94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto a alteração da consciência e a espécie de *Cryptococcus*.

Espécie de <i>Cryptococcus</i>	Sintoma clínico		Total	%
	Alteração da consciência			
	Homens	Mulheres		
<i>C. neoformans</i>	16	03	19	50%
<i>C. gatti</i>	07	12	19	50%
Total	23	15	38	100%

Fonte: Elaborada pelo Autor. Qui-quadrado 8,92 ; $p = 0,002$; OR = 9,14 ; IC95%.

Apesar da forma pulmonar da criptococose em pacientes HIV positivos estar em terceiro lugar na frequência das formas clínicas, a pesquisa mostrou uma escassez de sintomas respiratórios. A tosse esteve presente em 26/94 pacientes HIV positivos com criptococose. A tabela 10 mostra a relação entre a tosse e a espécie de *Cryptococcus*. O teste do qui-quadrado forneceu um valor de $p = 0,33$, mostrando que tal relação não tem significância estatística, porém a chance de um paciente com *C. neoformans* apresentar tosse em relação a um paciente com *C. gatti* é 2,2 vezes maior.

Tabela 10 - Distribuição dos 26/94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto à tosse e a espécie de *Cryptococcus*.

Espécie de <i>Cryptococcus</i>	Sintoma clínico		Total	%
	Tosse			
	Homens	Mulheres		
<i>C. neoformans</i>	11	05	16	61,54%
<i>C. gatti</i>	05	05	10	38,46%
Total	16	10	26	100%

Fonte: Elaborada pelo Autor. Qui-quadrado 0,91 ; $p = 0,33$; OR = 2,20 ; IC95%.

Sintomas como adenomegalia e visceromegalia não foram encontrados, a hemoptise foi presenciada em apenas dois (02) pacientes, ambos com *C. neoformans*.

O espectro da sintomatologia de alguns pacientes HIV Positivos com Criptococose mostrou a presença de diarreia em 10 pacientes, perda ponderal em oito (08), náuseas em cinco (05) e vertigem em cinco (05) pacientes.

A tabela 11 mostra a relação do aspecto do LCR com a espécie de *Cryptococcus*. Os cálculos estatísticos demonstraram que não há significância estatística entre o aspecto do LCR e a espécie de *Cryptococcus*, pois o teste do qui-quadrado produziu um $p = 0,67$.

Tabela 11 - Distribuição dos 94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto o aspecto do LCR e a espécie de *Cryptococcus*.

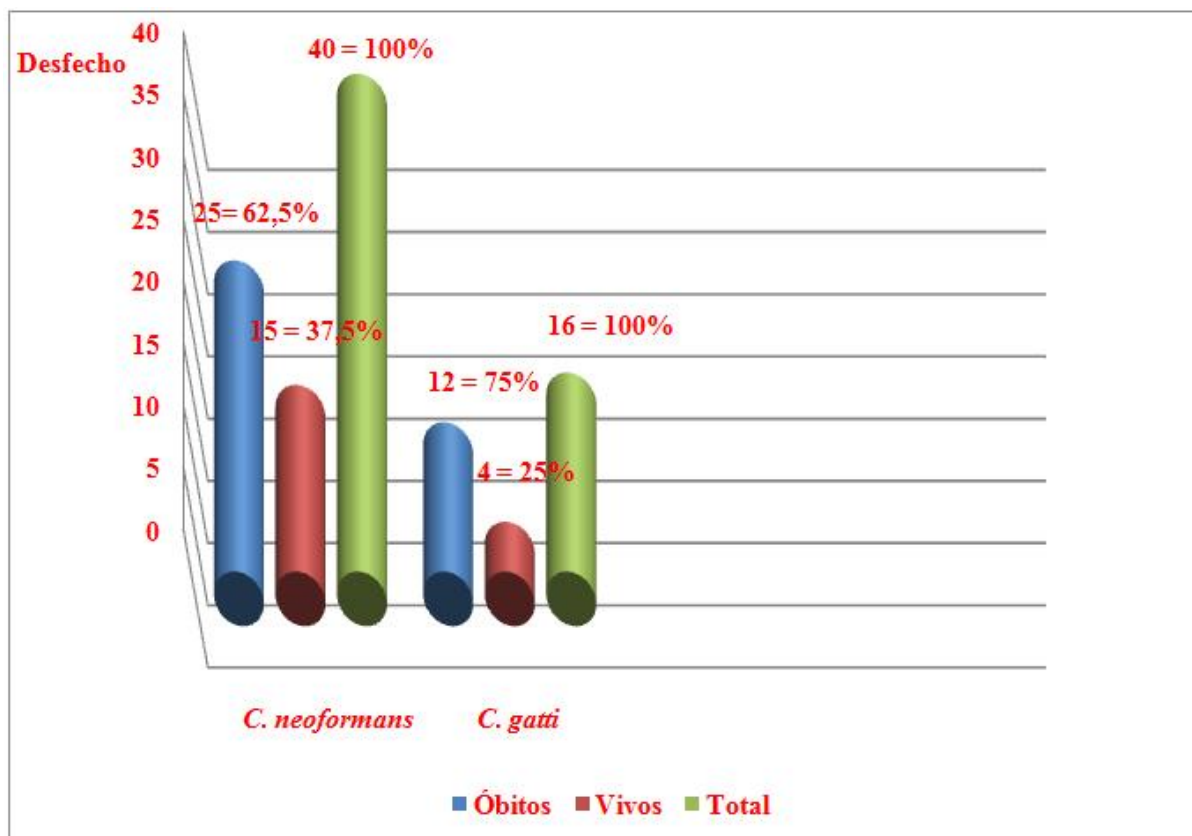
Espécie de <i>Cryptococcus</i>	Aspecto do LCR			Total	%
	Ligeiramente turvo	Límpido	Turvo		
<i>C. neoformans</i>	07	19	31	57	60,60%
<i>C. gatti</i>	07	11	19	37	39,40%
Total	14	30	50	94	100%

Fonte: Elaborada pelo Autor. Qui-quadrado 0,794 ; p = 0,67 ; IC95%.

A maioria dos pacientes HIV positivos com criptococose foi tratada com anfotericina B (79/94), alguns foram submetidos a terapêutica com fluconazol (12/94) e uma minoria com anfoterecina B lipossomal (03/94). Os pacientes que tiveram suspensão precoce do tratamento com anfotericina B acusaram insuficiência renal aguda ou hipocalemia ou outras reações adversas não esclarecidas.

A figura 2 mostra o desfecho de 56 pacientes HIV positivos com criptococose. Dos 94 pacientes que integravam o universo amostral 38 (40,4%) tiveram perda de seguimento, portanto seu desfecho não foi analisado no presente trabalho. A análise estatística revelou que a relação desfecho e espécie de *Cryptococcus* não têm significância estatística, pois o teste do qui-quadrado mostra um p = 0,37. A razão de chance mostra que os pacientes portadores de *C. neoformans* tem 1,8 vezes mais chance de chegarem ao óbito do que os pacientes portadores de *C. gatti*.

Figura 2 - Distribuição dos 56/94 casos de criptococose em pacientes HIV positivos, quanto ao desfecho e a espécie de *Cryptococcus*.



Fonte: Elaborada pelo Autor. Qui-quadrado 0,7966 ; p = 0,37 ; O.R. = 1,8 ; IC95%.

O termo vivo se refere aos pacientes que receberam alta hospitalar na condição de melhora clínica, pois nenhum paciente teve cura completa do seu estado mórbido.

8. DISCUSSÃO

A criptococose surge como uma das micoses sistêmicas mais importantes em pacientes HIV positivos nesta região, superando, em incidência, as outras micoses sistêmicas. Neste estudo, a maior prevalência de criptococose em pacientes HIV positivos foi associada à espécie *C. neoformans* (60,63%).

Em Campinas o *C. neoformans* foi o mais prevalente num estudo de 100 casos de pacientes HIV positivos com criptococose (DELGADO et al, 2005). Na cidade de Porto Alegre uma pesquisa com 105 pacientes com a co-infecção criptococose e aids também revelou a maior prevalência do *C. neoformans* (CASALI et al, 2003).

A identificação do *C. neoformans* na maioria dos pacientes com neurocriptococose (63,63%) acompanha a tendência da literatura que aponta essa espécie como a predominante nos pacientes HIV positivos que são portadores desta forma clínica (BATISTA et al, 2005) .

Talvez a predominância do *C. neoformans* em pacientes HIV positivos pode estar relacionada à maior exposição dos pacientes ao habitat natural desse fungo. A literatura médica demonstra que *C. neoformans* está correlacionado normalmente a excrementos de fezes de pombos e aves (BATISTA et al, 2005). No entanto, Lazéra (2000) postula que não existe um relacionamento definido entre o fungo e um tipo específico de habitat, pois tem sido observada a presença de *C. neoformans* em fontes naturais, assim como também em ocos de diferentes árvores (*Cassia grandis*, *Senna multijuga*, *Ficus microcarpa*) independente de sua espécie.

Apesar da espécie *C. neoformans* ser a mais prevalente a taxa de prevalência associada à espécie *gattii* (39,4%) foi importante, considerando poucos registros na literatura mundial como espécie patogênica em imunocompetentes, diferente dos casos de *C. neoformans*.

A criptococose prevaleceu em 64,30% dos casos no sexo masculino, possivelmente isto ocorreu em decorrência da maior exposição através da atividade ocupacional desenvolvidas pelo homem. Duppont et al (1992) já admitia em décadas passadas que pacientes do sexo masculino com aids apresentam maior risco à criptococose do que os do sexo feminino. De modo geral a criptococose predomina no sexo masculino independente da forma clinica. Mitchell et al (1995) observaram que 80% dos casos de criptococose do SNC acometiam o sexo masculino.

A distribuição dos casos por faixa etária mostrou que 89,36% dos casos ocorreram entre 26 e 36 anos de idade , caracterizando um grupo de adulto jovem sujeito a criptococose. Neste estudo foram incluídos apenas adultos, portanto, estes resultados não podem ser comparados com estudos envolvendo a população geral incluindo crianças. Apesar disto, existem dados disponíveis na literatura, em particular nesta região, mostrando uma prevalência de casos de criptococose afetando crianças, cuja média de idade foi 7,8 anos, ressaltando que, esses casos foram causados pela espécie *gattii* e não se tratava de pacientes HIV positivos (CORREA et al, 1999).

A distribuição de freqüência dos casos em relação a sexo e idade, no corrente estudo está de acordo com a literatura médica mundial que aponta a criptococose afetando mais freqüentemente homens, aproximadamente 70% dos casos, e em adultos, a maioria entre 30 e 60 anos, sendo rara no grupo pediátrico (BATISTA et al,2005) .

Analisando-se as formas clínicas da criptococose observou-se que a neurocriptococose foi à forma predominante neste estudo, com 46,80% dos casos. Prevalência semelhante também foi predominante nos estudos realizados por Delgado et al, (2005) em Campinas, e Casali et al,(2003), em Porto Alegre. Os resultados do presente estudo em relação à forma clinica predominantemente causada pelo *C. neoformans* mostra que o comportamento da doença em Belém do Pará acompanha a tendência mundial. Kuby et al (2003) em trabalhos realizados nos, Estados Unidos, mostraram que mais de 50% dos casos de criptococose ocorre em pacientes com aids, principalmente sob forma de meningite.

A forma disseminada da criptococose ocorreu em 26 (27,65%) dos 94 pacientes HIV positivos. Lacaz et al (2002) afirma que a disseminação da criptococose está muito

relacionada com uso de drogas imunodepressoras, defeitos genéticos, doenças neoplásicas, auto-imune e a infecção pelo retrovírus HIV, que podem determinar imunodepressão transitória ou permanente, permitindo que a infecção primária pelo *Cryptococcus neoformans* ou, mais comumente, a reativação do fungo seqüestrado em local orgânico específico determine a disseminação secundária, acometendo outros órgãos. A espécie que mais se associou a essa forma foi a *C neoformans*, presente em 14 (53,84%) pacientes de um total de 26 casos.

Nesta pesquisa a forma pulmonar da criptococose se fez presente em 24 (25,50%) dos 94 pacientes HIV, sendo a menor freqüência entre as três formas de apresentação da doença o que está de acordo com a literatura médica.

A incidência da forma pulmonar da criptococose em pacientes HIV positivos isolada é baixa, de 4 a 6%. Estima-se que 20 a 40% dos pacientes com aids têm tuberculose ativa no momento do diagnóstico (MORETTI et al, 2008).

O comprometimento pulmonar pode ser isolado ou associado a outras localizações e pode não ser evidente mesmo nos casos de criptococemia e meningite (FORTES et al, 2010).

A criptococose pulmonar pode ser assintomática em 1/3 dos casos. Nos pacientes sintomáticos predominam a febre (26%) e a tosse (54%) com expectoração mucóide, por vezes com hemoptóicos ou hemoptise (18%). Sintomas constitucionais (suores noturnos, emagrecimento e fraqueza) podem estar presentes. Dor ventilatório-dependente pode ser relatada, quando a lesão está próxima à pleura e derrame pleural pode ocorrer em menos de 10% dos casos (MORETTI et al, 2008).

O comportamento clínico da criptococose no presente estudo mostrou um espectro de manifestações clínicas caracterizado principalmente pela presença de cefaléia, vômitos, convulsões e febre. Segundo Chandler et al (2002), estas manifestações clínicas são freqüentemente observadas em pacientes com aids que possuem meningite criptocócica.

A manifestação neurológica mais observada na presente pesquisa foi à alteração da consciência que esteve presente em 38 (40,40%) pacientes de um total de 94. A análise

estatística concorda com a tendência relatada pela literatura médica, pois os pacientes que apresentaram alteração da consciência eram na sua maioria homens portadores de *C. neoformans* ($p = 0,002$).

Com o objetivo de descrever as características clínicas e laboratoriais da meningoencefalite criptocócica, foram analisados 104 prontuários de pacientes com este diagnóstico, internados no Hospital Couto Maia, na cidade de Salvador-Bahia. Os sinais e sintomas clínicos mais comuns foram cefaléia (92,7%), febre (84,4%) e rigidez de nuca (83,2%) e alteração da consciência (43,8%) (DARZÉ et al, 2002).

Em pacientes imunodeprimidos, com aids ou outras doenças imunossupressoras, a meningoencefalite ocorre de modo agudo, principalmente em pacientes do sexo masculino, carga fúngica elevada. Cefaléia e febre estão presentes em 76 % e 65% respectivamente, hipertensão intracraniana ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes, alteração da consciência ocorre em 30% dos pacientes com neurocriptococose (MORETTI et al, 2008).

Appleman et al (2001) afirma que a avaliação rotineira do LCR raramente é útil no estabelecimento do diagnóstico de meningite criptocócica. Qualquer análise de valores alterados do LCR deve ser feita com o conhecimento de que a própria infecção pelo HIV pode predispor a alterações do LCR.

Neste estudo o aspecto do LCR na criptococose foi predominantemente turvo, embora não tenha havido diferença estatística comparando-se com o aspecto ligeiramente turvo e límpido. Chuck et al (2003) em um estudo relata uma pressão de saída do LCR maior que 200mm H₂O em aproximadamente dois terços dos pacientes com meningite criptocócica. Apesar destas pressões elevadas, poucos pacientes apresentam sinais ou sintomas clínicos de hidrocefalia acentuada.

Usando a cultura do LCR como critério de identificação da espécie de *Cryptococcus*, foi possível demonstrar que o *C. neoformans* é a espécie predominante (60,63% dos casos), causadora de criptococose em paciente HIV positivos em nosso estudo.

Os estudos rotineiros do LCR tais como, aspecto, cor, celularidade e bioquímica, bem como o exame direto do liquor empregando tintura da índia pode fornecer um diagnóstico presuntivo imediato de meningite criptocócica. A cultura de fungos no liquor (LCR) é geralmente, o método que estabelece o diagnóstico etiológico da criptococose. Neste estudo diagnóstico foi realizado considerando aspectos gerais, bioquímica, citologia e cultura do LCR.

A anfotericina B, isolada ou associada a 5-fluorocitosina, e o fluconazol são consideradas drogas de escolha no tratamento dessa micose. Nesta série, a maioria (84,04%) dos pacientes foi tratada com anfotericina B exclusivamente. Apesar do tratamento adequado, a maioria deles evoluiu para óbito.

Yildiran (2002) aponta a possibilidade da utilização de outras medicações antifúngicas mais novas (voriconazol, posaconazol) possa modificar este quadro clínico evolutivo, particularmente nos pacientes imunodeprimidos, uma vez que estudos *in vitro* têm demonstrado excelente atividade dessas drogas sobre esse fungo.

A mortalidade de pacientes HIV positivos que contraíram criptococose é muito significativa, chegando a 44,64% de um total de 56 pacientes como referido na tabela 11. Essa mortalidade guarda similariedade com outros trabalhos realizados em outras regiões do Brasil. Os trabalhos de Darzé et al. (2000), na cidade de Salvador (Bahia) acusaram uma letalidade de 42,7%.

Apesar do declínio da incidência de criptococose, a taxa de mortalidade em pacientes com infecção pelo HIV permanece entre 15-20%, no terceiro mês da criptococose de sistema nervoso central, em países onde TARV é disponível (LORTHOLARY et al., 2006). Entretanto, a mortalidade é muito maior em alguns países da África e Ásia, chamando a atenção para a dificuldade de manejo terapêutico da co-infecção HIV e criptococose. A tendência de diminuição na frequência da criptococose e outras infecção oportunistas apresentou-se mais acentuada em países desenvolvidos, onde existe grande acesso à TARV (MORETTI et al, 2008).

Em é um estudo de coorte prospectivo que avaliou 34 pacientes com criptococose e soropositivos para o HIV internados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas no período de janeiro de 2003 a março de 2004, a mortalidade geral foi de 26,5%, porém na maioria dos casos a causa do óbito foi atribuída à infecção hospitalar. Os fatores estatisticamente associados à evolução para óbito foram: hipertensão arterial sistêmica ($p=0,048$), coma ($P=0,048$), déficit motor ($P=0,014$) e número elevado de células fúngicas no líquido cefalorraquidiano ($p=0,030$) (ANDRADE, 2006).

O prognóstico desfavorável, de pacientes com aids, infectados com o *Cryptococcus neoformans* está relacionado com o fato que a cápsula da levedura aumenta, de modo significativo a produção do antígeno p24 do vírus HIV-I, que esta relacionado com a progressão da aids (PETTOELLO-MANTOVANI et al, 1992).

O atraso no diagnóstico e as dificuldades em controlar a infecção são importantes causas de mortalidade e morbidade. Devido a esses fatores, ressaltamos a importância de empenho para o diagnóstico precoce de comprometimento cerebral e concomitantemente à instituição de tratamento agressivo e adequado a cada caso.

9. CONCLUSÃO

1. Nos 05 anos estudados houve uma flutuação no número de casos de criptococose em pacientes HIV positivos.
2. O *C. neoformans* foi o responsável pelo maior número de casos.
3. A criptococose em pacientes HIV positivos atinge mais os homens (55,3%), pardos (78,7%) em uma média de idade de 33,18 anos.
4. O *C. neoformans* é mais freqüente no homem, enquanto que o *C. gattii* tem sua maior freqüência entre as mulheres.
5. A forma clínica mais freqüente em portadores de HIV foi a neurocriptococose, seguida das formas disseminada e pulmonar.
6. A criptococose em pacientes HIV positivos, em nossa região teve alta morbimortalidade.

REFERÊNCIAS

AIRES, E.M. Dor em pacientes HIV-positivos hospitalizados: aspectos clínicos e terapêuticos. São Paulo, 2002. (Dissertação de Mestrado - Coordenação dos Institutos de Pesquisa da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo).

ANDRADE, J.M.P. Hipertensão intracraniana na meningoencefalite criptocócica em pacientes soropositivos para o vírus da imunodeficiência humana: estudo de uma série de casos. São Paulo, 2006. (Dissertação de Mestrado- Coordenação Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina).

ARAGÃO, R.E.M. et al. Amaurose bilateral por meningoencefalite criptocócica: relato de caso. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia v.71. p.101-3, 2008.

APPLEMAN, ME. et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients without aids who are seropositive for the human immunodeficiencyvirus. Journal of Infection Diseases 158:193198,2001.

BATISTA, Luiza; SILVA, Marcos Vinícius. Criptococose In: VERONESI: Tratado de Infectologia. 3^o ed. São Paulo: Ateneu, 2005. P. 1403 – 1408.

BAVA, AJ. et al. Características epidemiológicas de 105 casos de criptococosis diagnosticados em La República Argentina entre 1981-1990. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. v. 34. P.335-340, 1993.

BERNARDO FM, et al. A survey of mycotic otitis externa of dogs in Lisbon. Revista Iberoamericana de Micología 15: 163-165, 1996.

BIVANCO, F.C. et al. Criptococose cutânea. Arquivo Médico ABC v. 31. p. 102-109, 2006.

BODASING, N. et al. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* meningitis in an HIVpositive patient: first observation in the United Kingdom. *Journal of Infection Diseases* 49, 253–255; 2004.

BOEKHOUT, T. et al. Hybrids genotypes in the pathogenic yeast *Cryptococcus neoformans*. *Microbiology* 147. p. 891-907. 2001.

BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE CN DST/aids – Ativismo e Liderança – uma metodologia na luta contra a aids -; colaboradores Altamir de Souza Macedo...[et al.]. – Brasília: Ministério da Saúde, 2000.

CASADEVALL, A.; PERFECT, J.R. *Cryptococcus neoformans*. The American Society for Microbiology - ASM Press, Washington, 1998.

CASALI, A.K. et al. Molecular typing of clinical and environmental *Cryptococcus neoformans* isolates in Brazilian state Rio Grande do Sul. *FEMS Yeast Research*, Amsterdam, v.3, p.405-415, 2003.

CAVALCANTE, MAS. et al. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* evidence for a natural habitat related to decaying wood in pottery tree hollow. *Medical Mycology* v.36 p. 119-122, 1998.

CLARK, RA. et al. Spectrum of *Cryptococcus neoformans* infection in 68 patients infected with human immunodeficiency virus. *Clinical Infectious Diseases* 12:768-777,2000.

CHANDLER, F.H. et al. *Color Atlas and Text of the Histopathology of Mycotic Diseases*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 2002.

CHEN, S.C. Cryptococcosis in Australasia and the treatment of cryptococcal and other fungal infections with liposomal amphotericin. B. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 49, p. 57-61, 2002.

CHEON, W.S. et al. A case of pulmonary cryptococcosis by capsule-deficient *Cryptococcus neoformans*. The Korean Journal of Internal Medicine 21: 83-87, 2006.

CHUCK SL, SANDE, M. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. The New England Journal of Medicine 321:794-799, 2003.

CORREA, M.P.C.S. et al. Criptococose em crianças no estado do Pará, Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical v. 32. p. 505-508, 1999.

COSTA, S.P.S.E. et al. *Cryptococcus neoformans* em ambiente domiciliar de paciente com criptococose, na cidade de Belém, Pará. In: IV Congresso Brasileiro de Micologia, 2004, Ouro Preto, MG. Sociedade Brasileira de Micologia, 2004. p.109. Resumo 065. 2004.

COSTA, S.P.S.E. et al. Isolamento de *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* e var. *gattii* a partir de fontes sapróbias na cidade de Belém, Pará. In: XXII Congresso Brasileiro de Microbiologia, 2003, Florianópolis. Resumos, São Paulo, Sociedade Brasileira de Microbiologia. p. 91. 2003.

CRUMP, J R. et al. Cryptococcal endophthalmitis : case report and review . Clinical Infectious Diseases v.14, p. 1069 – 1073, 1992.

DARZE, C. et al. Características clínicas e laboratoriais de 104 casos de meningoencefalite criptocócica. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical V. 33. p. 21-6, 2000.

DELGADO, A.C.N. et al. Human cryptococcosis: relationship of environmental and clinical strains of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* from urban and rural areas. Mycopathologia 159: 7–11, 2005.

DISMUKES WE. Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. Journal of Infectious Diseases v. 157. p.624-628, 1988.

DUPONT, B. et al. Fungal Infections in AIDS Patients. *Journal of Medical and Veterinary Mycology* 30:19-28, 1992.

ELLIS, D. H. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in Australia. *Journal of Clinical Microbiology*. p. 430-431, 1987.

EMMON CW. Saprophytic source of *Cryptococcus neoformans* associated with the pigeon (*Columbia livia*). *American Journal of Hygiene*. v. 62. p. 227-232, 1955.

FARIA, R. O. et al. Ocorrência de *Cryptococcus neoformans* em excretas de pombos na cidade de Pelotas, Estado do Rio Grande do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* vol.43, n.2, p. 198-200, 2010.

FEED, E. O., (1998) – HIV- gag proteins: diverse functions in the virus life cycle, *Virology*, 251, 1-15.

FINZI, D., Siliciano, R.F., (1998) – viral Dynamics in HIV-1 Infection, *Cell*, vol. 93, nº 9, 665-671.

FIORILLO, AM. et al. Meningite criptocócica: aspectos clínicos, evolutivos e histopatológicos segundo a condição predisponente. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 23: 19-25, 1990.

FOCACCIA, Roberto; VERONESI, Ricardo. *Tratado de infectologia*. 3.ed. rev. e atual. São Paulo: Atheneu, 2007. p.111-113 e 238 -239.

FORTES, A.T. et al. Meningoencefalite por *Cryptococcus neoformans* var *gattii* em indígena HIV negativo, relato de caso. Disponível em:

<http://neuroc99.sld.cu/text/meningoencefalite.htm>. Acesso em: 19 de maio de 2010.

FORTES, S.T. et al. First isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* from a native jungle tree in the Brazilian Amazon rainforest. *Mycoses* 44. p. 137-140, 2001.

FRANZOT, S.P. et al. Molecular epidemiology of *Cryptococcus neoformans* in Brazil and the United States: evidence for both local genetic differences and a global clonal population structure. *Journal of Clinical Microbiology*.v. 35. p. 2243-2251.1997.

FRANZOT, S.P. et al. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*: separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates. *Journal of Clinical Microbiology*. v. 37. P. 838-840. 1999.

FRIEDMAN, G. D. et al. Cryptococcosis: the 1981–2000 epidemic. *Mycoses*, 48, 122–125, 2004.

GALVÃO, JANE – AIDS no Brasil: A agenda de construção de uma epidemia - Rio de Janeiro: ABIA; São Paulo: Ed. 34, 2000.

GARCIA-HERMOSO, D. et al. Epidemiological evidence for dormant *Cryptococcus neoformans* infection. *Journal of Clinical Microbiology*. 37. p. 3204-3209,1999.

GAZZONI, A.F.et al.Técnicas histopatológicas no diagnóstico de criptococose por *Cryptococcus* deficiente de cápsula: relato de caso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 41.p.76-78, 2008.

GONÇALVES, AJ. et al. *Cryptococcus neoformans* varieties as agents of criptococose in Brazil *Arquivo Brasileiro de Medicina*. v.66. p.261-263, 1992.

HONSHO, C.S. et al. Generalized systemic cryptococcosis in a dog after immunosuppressive corticotherapy. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 55 (2):155-159, 2003.

IGREJA, R.P. et al. Molecular epidemiology of *Cryptococcus neoformans* isolates from AIDS patients of the Brazilian city, Rio de Janeiro. *Medical Mycology* 42,p. 229-238, 2004.

KHAN, M.A. et al. Incorporation of amphotericin B in tuftsinbearing liposomes showed enhanced efficacy against systemic cryptococcosis in leucopenic mice. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.*, v. 56, p. 726-731, 2005.

KIDD, S.E. et al. A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada). *PNAS* 101.p. 17258-17263, 2004.

KOMMERS, G.D., et al. Granulomatous cryptococcal pneumonia in a horse. *Ciência Rural* 35(4):938-940, 2005.

KOTWANI, R.N. et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B in patients with cryptococcal meningitis. *Journal of the Association of Physicians of India*, v. 49, p. 1086-1090, 2001.

KROCKENHERGER, M.B. et al. *Cryptococcus neoformans* in the koala: colonization by *C. n. var gattii* and investigation of environmental sources *Medical mycology.* ,v. 40, n.3, p.263-272, Jun 2001.

KUBY, J. *Immunology*, 5nd Edition, W.H. Freeman and company, New York, 2003.

KWON-CHUNG, K. J. et al. Cryptococcosis: clinical and biological aspects. *Medical Mycology.* 38, Supplement I, p. 205-213; 2000.

KWON-CHUNG, K.J.; VARMA, A. Do major species concepts support one, two or more species within *Cryptococcus neoformans*? *FEMS Yeast Research* v. 6.p. 574-587, 2006.

LACAZ, C.S., et al. Criptococose. In: Tratado de Micologia Médica. São Paulo, SARVIER, 2002..

LACERDA, P.R.G.S. - Criptococose pulmonar. Boletim do Centro de Estudos do Hospital dos Servidores do Estado de São Paulo, 19: 43-84, 1967.

LAZERA, M.S. et al. Possible primary niche of *Cryptococcus neoformans*. Medical Mycology. 38 38: 379-383. 2000.

LAZERA, M.S. et al. Criptococose, p. 1223-1235. In: Coura, J.R. (Org.). Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias, V. II, 1ed. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S. A. 2005.

LEVI, G. C. Management of opportunistic infections in HIV+ patients: contrasts between Europe & South America. The Brazilian Journal of Infections Diseases, 2. p. 118-127, 1998.

LIMA, MA. et al. Paracoccidioidomicose em paciente com a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Relato de necropsia. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 28 :279-284, 1997.

LIVRAMENTO, JÁ. et al. in 85 patients with AIDS and CN cryptococcosis. Arquivo de Neuro-Psiquiatria (São Paulo), 50: 491-496, 1992.

LORTHOLARY O, Poizat G, Zeller V, Neuville S, Boibieux A, Alvarez M et al. Long-term outcome of AIDS-associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. AIDS 2006; 20: 2183-91

MACHADO, C.C. et al. *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* isolado do solo. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 35. P.77-79.1993.

MALIK R. et al. Asymptomatic carriage of *Cryptococcus neoformans* in the nasal cavity of dogs and cats. *Journal of Medical and Veterinary Mycology* 35. p. 25-31, 1997.

MANFREDI, R. et al. The changing face of AIDS-related opportunism: cryptococcosis in the HAART era. Case reports and literature review: *Mycopathologia* 1999, 148:738. <http://amedeo.com/lit.php?id=11189746>

MARTINS, L.M.S. Epidemiologia da criptococose em crianças e adultos jovens e diversidade de *Cryptococcus neoformans* no Meio Norte do Brasil. Tese de Mestrado, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ (Rio de Janeiro). 2003.

MATSUMOTO, M.T. et al. Genotyping, serotyping and determination of mating-type of *Cryptococcus neoformans* clinical isolates from São Paulo State, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 49: 41-47. 2007.

MEYER, W. et al. Molecular typing of Ibero American *Cryptococcus neoformans* isolates. *Emerging Infectious Diseases* • Vol. 9: 189-195. 2003.

MITCHELL, DH. et al. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent host: influence of cryptococcal variety on clinical manifestation and outcome. *Clinical Infectious Diseases* 20: 611-616, 1995.

MITCHELL TG, PERFECT JR. Cryptococcosis in the era of AIDS – 100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clinical of Microbiology Review*. V. 8, p. 515-548, 1995.

MONTENEGRO H, PAULA CR. Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in the city of São Paulo, Brazil. *Medical Mycology* v. 38. p. 385-390, 2000.

MOREIRA, T. A. et al. Criptococose: estudo clinico-epidemiologico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Uberaba, vol.39. p. 255-258, 2006.

MORETTI, M.L. et al. Consenso em criptococose 2008. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 41, p. 695, 2008.

NISHIKAWA, M.M., et al. Serotyping of 467 *Cryptococcus neoformans* isolates from clinical and environmental sources in Brazil: analysis of host and regional patterns. Journal Clínical Microbiology. 41: 73-77. 2003.

OLIVEIRA – NETO LC. et al. Meio século de criptococose no Brasil: revisão de 308 casos (1941-1992). Âmbito Hospitalar 7:5-16, 1993.

OSUNA, A. et al. Criptococose. ACTA MÉDICA PORTUGUESA 21:307-313, 2008.

PAPPALARDO, M.C.S.M. Cryptococcosis: a review of the brazilian experience for the disease. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, 45: 299-305, 2003.

PASSONI, L.F.C. Wood, animals and human beings as reservoirs for human *Cryptococcus neoformans* infection. Revista Iberoamericana de Micología 16.p. 77-81, 1999.

PERFECT, J.R. et al. Cryptococcosis. Infectious Disease Clinics of North America 16: 837- 874, 2002.

PEREIRA, A.P.C. et al. Criptococose em cães e gatos – revisão. Revista de Clínica Veterinária 8: 24-32, 2003.

PETTOELLO-MANTOVANI, M. et al. Enhancement of HIV-1 infection by the capsular polysaccharide of *Cryptococcus neoformans*. Lancet 339 (8784): 21-23, 1992.

PINNER, RW. et al. Prospects for preventing cryptococcosis in persons infected with human immunodeficiency vírus. *Clinical Infectious Diseases* 21:103-107, 1995.

PIOT, P. et al. The global impact of HIV/AIDS, *Natulare*, 346.p 629-633, 2001

RAMOS-BARBOSA, S. et al. Criptococose mamária manifestada após corticoterapia. . *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.*, 37 (1):65-66. 2004.

REOLON, A. et al. Prevalência de *Cryptococcus neoformans* nos pombos urbanos da cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laoratorial.*, Rio de Janeiro, v. 40 n.5, p.293-298, 2004.

RESTREPO, A. et al. Clues to the presence of pathogenic fungi in certain environments. *Medical Mycology* 38 suppl I: 67-77. 2000.

RODRIGUES, F.B. et al. Criptococose cutânea causada por *Cryptococcus gattii* em um paciente sob corticoterapia crônica: relato de caso. . *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 43.p.211-212, 2010.

ROZEMBAUM, R. et al. *Cryptococcus neoformans* varieties as agents of criptococose in Brazil *Arquivo Brasileiro de Medicina* 66: 261-263, 1992.

SANTOS, L.O. Criptococose no estado do Amazonas: estudo de 75 casos diagnosticados na Fundação de Medicina Tropical/FMT/IMTM, Manaus, AM (1988-1998). Tese de Mestrado, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ. 2000.

SANTOS, W.R.A. et al. Primary endemic *Cryptococcus gattii* by molecular type VGII in the state of Pará, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.* 103. p. 813-818, 2008.

SANTOS, W.R.A. et al. Isolados clínicos de *Cryptococcus neoformans* distribuídos por mesorregiões do estado do Pará, região Norte do Brasil. Simpósio nacional de Micologia Médica: Cromoblastomicose, Lobomicose, Paracoccidiodomicose e Criptococose. Belém/PA, 2005, p. 61. Resumos. 2005.

SHADOMY, H.J. et al. Preliminary studies on a hypha-forming mutant of *Cryptococcus neoformans*. Mycologia, 58; 383-390, 1966.

STAIB, F. et al. *Cryptococcus neoformans* in the seminal fluid of an AIDS patient. A contribution to the clinical course of Cryptococcosis. Mycoses, 32, p. 171-180, 1989.

STEVENS, D. A. Diagnosis of fungal infections: Current status. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v. 49 Sup. 1, p.11-19, 2002.

SEVERO, C. et al. Capítulo 3: criptococose pulmonar. Jornal brasileiro de pneumologia vol.35, n.11, pp. 1136-1144, 2009.

SILVA, R.M.G. Meningite por *Cryptococcus neoformans* como causa da febre prolongada em paciente com AIDS. R. Assoc. Méd. Bras., São Paulo, v.50, n.2, p.109-126, 2004.

SOARES, MC. et al. Environmental strains of *Cryptococcus neoformans* variety *grubii* in the city of Santos, SP, Brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 2005; vol. 47 p.31-36.

SORRELL, T. C. *Cryptococcus neoformans* variety *gattii*. Medical Mycology. 39,155-168; 2001.

SOUZA, M.B.; et al. Criptococose palpebral: relato de caso. *Arquivo Brasileiro de Oftalmologia*, São Paulo, v. 69, n.02, p. 265-267, 2006.

SUGIURA, Y. et al. Difficulty in diagnosing chronic meningitis caused by capsule-deficient *Cryptococcus neoformans*. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 76.p.1460-1461, 2005.

SWINNE, D. et al. Isolation of *Cryptococcus neoformans* from house of AIDS-associated cryptococcosis patients in Bujumbura (Burundi). *AIDS* v.3.p.389-390, 1989

TRILLES, L. et al. Genetic characterization of environmental isolates of the *Cryptococcus neoformans* species complex from Brazil. *Medical Mycology* 41.p. 383-390, 2003.

VANBREUSEGHEM, R. et al. atypical strain of *Cryptococcus neoformans* (San Felice) Vuillemin, 1894. Part. II - *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* var. nov. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale.*, 50: 695-702, 1970.

VELEGRAKI, A. et al. First report of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* serotype B from Greece. *Medical Mycology*. 39, 419-422; 2001.

YILDIRAN ST. et al. In vitro susceptibilities of cerebrospinal fluid isolates of *Cryptococcus neoformans* collected during a ten-year period against fluconazole, voriconazole and posaconazole (SCH56592). *Mycoses* 45:378-383, 2002

ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R.M. et al. Effects of histoplasmin M antigen chemical and enzymatic deglycosylation on cross-reactivity in the Enzyme-Linked Immunoelctransfer Blot Method. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, v. 1, n. 4, p. 390-393, 1994.

WEISS, R.A. Gulliver's travels in HIVend, *Natulare*, 410.p, 963-967, 2001.

APÊNDICE A

IDENTIFICAÇÃO					
Nº	Nome:				Prontuário:
Nascimento: ___/___/___	Idade: ____	Sexo: M? F?	Cor: N? P? B? A? IGN?	Ocupação:	
End:			Internação: ___/___/___	Saída: ___/___/___	
Bairro:	Cidade:	Estado:	Fone:	Cel:	
Dados sócio-econômicos:					
IMPRESSÃO DIAGNÓSTICA NA ADMISSÃO:					
SINAIS E SINTOMAS 1-Sim 2-Não 9-Ignorado (início dos sintomas: ___/___/___)					
? Febre	? Rigidez de nuca	? Alt. da audição	? Adenomegalias		
? Cefaléia	? Kernig/Brudzinski	? Alt. da linguagem	? Visceromegalias		
? Vômitos	? Paresia/paralisia membros	? Alt. da consciência	? Sintomas respiratórios		
? Convulsões		? Alt. de personalidade	? Ataxia / afagia		
Mialgia??	? Alt. da visão	? Tosse	??Hemoptise??		
AMP e F 1-Sim 2-Não 9-Ignorado					
? Imunodepressão? DM? Linfoma? Leucemia? LES? SIDA? Outra?				CD4:	
Carga Viral:					
? Outras doenças? (não-imunodepressoras/quais):					
Moradia Área urbana? Área rural?		Ocupação anterior:			
ACHADOS RADIOLÓGICOS PULMONARES 1-Sim 2-Não 9-Ignorado					
? Nódulo (até 3cm)	? Massa (>3cm) (criptococoma)	? Cavitação(ões)	? Adenopatia hilar		
? Múltiplos nódulos, uni ou bilaterais	? Múltiplas massas (criptococomas) Opacidade?? intersticial difusa	? Infiltrado(s) ? Padrão miliar	? Derrame pleural		
ACHADOS RADIOLÓGICOS SNC 1-Sim 2-Não 9-Ignorado					
? Realce meníngeo	? Criptococoma único (nódulo)	? Desvio de linha média			
? Hidrocefalia	? Criptococomas múltiplos (nódulos)	? Dilatação de Virchow-Robin			

? Ventriculite		? Ependimite		? Nódulos miliares	
PUNÇÃO LOMBAR 1-Sim 2-Não 9-Ignorado					
Local da análise Pedreira? HUIBB?		Data ____/____/____		Aspecto Claro? Turvo? Hemorrágico? Xantocrômico?	
Céls nº	PMN	Mono	Glicose	Proteínas	Formas Crypto nº
CULTURAS					
LCR	Hemocultura	Tecido	Urina	Escarro	
? P N? NR?	? P N? NR?	? P N? NR?	? P N? NR?	? P N? NR?	
IMUNOLOGIA					
Método:	? Espécime/titulação	? Identificação da espécie/variedade			? Sorotipo
? Aglutinação látex		? <i>C. Gattii</i>			
? ELISA		? <i>C. neoformans</i> var?: <i>neoformans</i> var? <i>grubbi</i>			
APRESENTAÇÃO DA DOENÇA CRIPTOCÓCICA (DIAGNÓSTICO FINAL) 1-Sim 2-Não 9-Ignorado					
? Disseminada Cutânea? Pulmonar? SNC? Outra:?					
TRATAMENTO E DESFECHO 1-Sim 2-Não 9-Ignorado					
Início indução ____/____/____	Droga ? Anfo Fluco?	Suspensão ? Sim Não?	Motivo da suspensão	Data da suspensão ____/____/____	Dose total de Anfo
Início da consolidação: ____/____/____		Droga Fluconazol? Outra:?			
Presença de sequela(s) – ao término indução		Condição na alta da internação:		Desfecho no ambulatório:	
? Diminuição da capacidade mental		? Melhorado		? Alta por cura	
? Alteração da acuidade visual		? Curado (sem sequelas ou recidiva)		? Nova internação	
? Envolvimento de nervos cranianos		? Inalterado		? Perda de seguimento	
? Hidrocefalia		? Óbito		? Óbito	
? Alteração da marcha		? Outros: _____		? Outros: _____	
? Outros:		Último LCR (alta): ____/____/____		Último LCR (alta por cura): ____/____/____	
NÚMERO DE CULTURAS DE LCR NEGATIVAS CONSIDERADAS PARA DEFINIR CURA DO PACIENTE 3? 4? Outro:?					

APÊNDICE B

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP

TERMO DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará analisou o projeto de pesquisa intitulado "Criptococose: Perfil da morbimortalidade dos pacientes atendidos em uma unidade de referência no Estado do Pará", protocolo nº 1347/10, sob a responsabilidade dos pesquisadores Cylia Oliveira Guedes Pereira, Isabela Trindade Torres, Karen Cristini Yumi Ogawa Furtado, Tatiana Yuriko Yonekura de Sousa, Rose Sheyla Rodrigues Carneiro, Lúcia Thereza Mascarenhas Freire, Roseana Beltrão da Silva Sovano, Taíssa Costa de Carvalho e Jairo Cunha de Almeida, orientação da *Profa. Dra. Rita Catarina Medeiros Sousa*, obtendo APROVAÇÃO na reunião do dia 04.02.2011, por estar de acordo com a Resolução nº 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde do Brasil.

Recomendamos a coordenação que mantenha atualizados todos os documentos pertinentes ao projeto.

Deverá ser encaminhado relatório semestral e, ao final, elaborado um relatório consolidado, incluindo os resultados finais da pesquisa, em prazo máximo de 60 (sessenta) dias, após a finalização da pesquisa.

Situação: Aprovado.

Belém, 04 de fevereiro de 2011.

Dr. João Soares Felício

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Hospital Universitário João de Barros Barreto – Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/HUJBB/UFPA
Rua dos Mundurucus, 4487 – Guamá – CEP. 66.073-000 Belém/Pará – Brasil Fone/Fax: (91)3201 6652 /
PABX: (91) 3201 6600 Ramal: 6652 – E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

APÊNDICE C

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

Caro(a) Senhor(a),

O Senhor(a) foi convidado a participar da pesquisa "CRIPTOCOCOSE: PERFIL DA MORBIMORTALIDADE DOS PACIENTES ATENDIDOS EM UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ" que está sendo realizado por alunos e docentes do Curso de Medicina da Universidade Federal do Pará.

A pesquisa tem como objetivos caracterizar e avaliar o perfil clínico-epidemiológico da criptococose em pacientes atendidos em uma unidade de referência no estado do Pará.

A sua participação nesta pesquisa é voluntária e não determinará qualquer risco físico, pois a pesquisa será realizada exclusivamente por meio de entrevista. Caso se sinta constrangido, lhe é garantida a liberdade da retirada do seu consentimento, podendo deixar de participar do estudo.

Informamos que o(a) Senhor(a) tem a garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre qualquer esclarecimento de dúvidas; poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB).

O(A) Senhor(a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisas. Não existirão despesas ou compensações pessoais. Não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados coletados somente para a pesquisa. O formulário não é identificável e em nenhuma hipótese serão divulgados dados que permitam a sua identificação, guardando assim o absoluto sigilo das informações pessoais.

Abaixo está o consentimento livre e esclarecido para ser assinado caso não tenha ficado qualquer dúvida.

CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO:

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, ficando claros para mim, quais são os propósitos da pesquisa, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Declaro ainda que por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com todas as informações, podendo retirar meu consentimento a qualquer momento sem necessidade de justificar o motivo da desistência, antes ou durante o mesmo, sem penalidades.

Assinatura do Entrevistado

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste profissional para participação no presente estudo.

Assinatura do Entrevistador

RITA CATARINA MEDEIROS SOUSA
Prof. Dra. Adjunta III da FM/ICS/UFPa
Contato: 32142012

Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) (CEP-HUJBB/UFPa) – Rua dos Mundurucus, nº 4487, Guamá – Belém – Pará. Tel: (91) 3201-6652/3201-6653; e-mail: cephujbb@ufpa.br.