

## Criptococose em paciente Imunocomprometidos e Imunocompetentes

Andressa Maciel Pereira  
Franciele Ferrarini  
Aline Gritti Rodrigues  
Luis Henrique Romano

**Resumo:** Os fungos do gênero *Cryptococcus* caracterizam-se como leveduras, causadores de micose sistêmica, causada pelas espécies *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*. A variedade *C. neoformans* é importante causa de mortalidade em pacientes com HIV, encontrada em diversas fontes ambientais, como cativeiro de aves. A variedade *C. gattii*, atinge pacientes imunocompetentes, foi comumente encontrada em regiões tropicais e subtropicais. Este trabalho teve como objetivo descrever as causas, quadros clínicos e tratamentos de infecções sistêmicas causadas por fungos do gênero *Cryptococcus*. Seu diagnóstico deve ser rápido e o tratamento adequado, corretamente empregado após a descoberta, é importante para que se possa poupar a vida do paciente.

**Palavras chaves:** *Cryptococcus*, imunocomprometidos, imunocompetentes, HIV.

### Introdução:

O gênero *Cryptococcus* engloba diversas espécies de fungos, sua disseminação se dá por esporos ou leveduras encapsuladas que podem estar dispersas no ambiente, tem como *habitat* natural lugares úmidos e excretas de aves como pombos, a partir disto, se explica a contaminação de pacientes também em áreas urbanas, a contaminação do paciente se dá por inalação de partículas infectadas, que inicialmente se instalam nos pulmões e podem se disseminar para outros lugares do corpo, sua maior incidência é em pacientes imunocomprometidos, ou seja, que tem seu sistema imunológico comprometido, podendo também acometer pacientes imunocompetentes, que gozam de plena saúde, sem alterações imunológicas. O gênero *Cryptococcus* apresenta em torno de 70 espécies, as duas mais conhecidas e patológicas são *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*. *Cryptococcus neoformans* é o mais comum em pacientes imunocomprometidos, não excluindo a infecção de *Cryptococcus gattii* no mesmo grupo de pacientes, apesar do gênero *Cryptococcus gattii* ter sido diagnosticado em diversos casos em pacientes Imunocompetentes (JUNIOR *et al*, 2015).

Criptococose é um tipo de micose, nome que se dá a patologia que se refere a contaminação fúngica, a criptococose é causada por fungos patogênicos primários, é uma micose sistêmica, na qual refere-se a sua forma de contaminação, que é pelo trato respiratório. Esse tipo de micose se instala

mais facilmente em pacientes imunocomprometidos. A doença começa como um problema pulmonar, muitas vezes assintomático e vai evoluindo para casos mais sérios como a meningite, meningoencefalite e encefalite (BACKES, *et al*, 2016).

### **Desenvolvimento:**

*Cryptococcus neoformans*, é uma levedura encapsulada, forma assexuada do basidiomiceto *Filobasidiella neoformans*, tem grande importância na micologia médica. A variedade *neoformans* é encontrada em diversas fontes ambientais, como catifeiro de aves. *C. neoformans* apresenta os sorotipos A, D, AD, os sorotipos A, AD, D tem ligação direta com as fezes dos pombos. Esta variedade não acomete o pombo, *C. neoformans* é uma agente oportunista, que atinge hospedeiros com o sistema imunológico debilitado, como portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), portadores do Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV), leucêmicos, transplantados, pacientes em uso prolongado de corticoide e antibiótico entre outros. *Cryptococcus gattii*, com sorotipos B e C, atinge paciente imunocompetentes, e é comum deixar sequelas que resultem em cirurgias e tratamento longos com antifúngico, foi comumente encontrada em regiões tropicais e subtropicais (GULLO, 2016).

O gênero *neoformans* é a grande causa de morte em pacientes portadores de HIV, diagnosticada como meningoencefalite. O atraso do diagnóstico agrava ainda mais a doença, levando muitas vezes ao óbito. A doença além de ser muito comum em pacientes com AIDS é a terceira causa de doença oportunista no Sistema Nervoso Central (JUNIOR *et al*, 2006; BACKES *et al*, 2016).

Em países desenvolvidos tem caído a taxa de pacientes imunocomprometidos com infecções fúngicas, devido a terapias que atrasam o efeito imunossupressor e controlam a replicação do HIV, enquanto nos países em desenvolvimento é um grande problema para pacientes imunocomprometidos (JIMENEZ *et al*, 2011).

Segundo MOREIRA *et al*, (2006), em estudo realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia concluiu-se que a *C. neoformans* foi mais frequente na faixa etária de 21 a 40 anos, enquanto a *C. gattii* ocorreu em pacientes acima de 51 anos, com exceção de um paciente portador do HIV (faixa etária de 31 a 40 anos). Houve predominância da micose no sexo masculino em todas as faixas etárias, exceto no grupo abaixo de 20 anos de idade.

A criptococose se tornou recentemente o patógeno fúngico oportunista, mais importante da micologia médica, devido ao grande aumento no número de casos de pacientes portadores de AIDS e SIDA, que tem o maior número de mortalidade relacionado a essa patologia, pacientes portadores de

doenças autoimunes, pacientes submetidos com frequência a processos de quimioterapia, diabéticos e transplantados também são alvos constantes desta patologia. *C. neoformans* e *C. gattii* têm predisposição a invadir o sistema nervoso central (SNC) e chegam a causar meningite aguda, subaguda ou crônica, assim como meningoencefalite grave, dependendo do grau de debilitação do sistema imunológico do paciente, quanto mais debilitado, mais grave serão as consequências geradas pelo *Cryptococcus* (PIZANI e SANTOS, 2016).

As partes do corpo que têm maior acometimento pela criptococose são o SNC, que ataca na forma de meningoencefalite, e o trato respiratório, mas outros órgãos também podem ser afetados, como olhos, sangue e trato urinário por exemplo, em pacientes gravemente imunocomprometidos, a infecção pode atingir qualquer parte do corpo. Os pacientes com infecção pulmonar podem desenvolver quadros assintomáticos ou subtender patogenias como tuberculose, pneumonias e casos de insuficiência respiratórias, já os pacientes que tem evolução no quadro para meningoencefalite manifestam sintomas, como febre, cefaleia, vômitos, letargia, perda de memória, entre outros. O atraso do diagnóstico agrava ainda mais a doença, levando muitas vezes ao óbito (AGUIAR, 2016).

Considerava-se anteriormente, que as cepas *C. neoformans* e *C. gattii*, manifestavam sintomas similares, mais foi concluído que a *C. gattii* causa infecção em pacientes imucompetentes, que tem como resposta a reação inflamatória. A criptococose causada por *C. gattii* pode ser clínica e radiologicamente confundida com câncer de pulmão. Já a *C. neoformans* causa lesões pulmonares relacionadas à meningite e ataca paciente imunodeprimidos, que não tem resposta inflamatória. Os sinais e sintomas se manifestam por diversas semanas (SEVERO, GAZONNI e SEVERO, 2009).

Os espécimes colhidos com melhores resultados para diagnóstico foram o Líquido Cefalorraquidiano (LCR), seguido da urina. A urina é o material de grande importância para se diagnosticar, pois é de risco menor e fácil colhimento. O Escarro também teve eficiência, como o pulmão sendo a porta de entrada da infecção, mais seu desempenho foi bem menor (JUNIOR, *et al*, 2006).

Segundo JUNIOR *et al*, 2006 a presença desta levedura na urina, sem evidência de lesão no trato urinário, pode ser relacionada à fungemia, seguida de passagem pelo endotélio vascular e membrana basal glomerular, alcançando o filtrado tubular, onde encontram progressivamente elevada osmolaridade e concentração de ureia e creatinina, condições metabólicas particularmente favoráveis à sua reprodução.

O comprometimento do sistema osteoarticular, ocorre na forma disseminada pela infecção, acometendo principalmente pacientes imunocomprometidos. O sistema articular é raramente afetado, o sistema ósseo é afetado de 5 a 10% dos casos. São raros os casos de criptococose relacionados à

sacroiliíte, o primeiro caso relatado na literatura médica brasileira e sul-americana foi de um paciente portador de HIV. Nesses casos, várias articulações podem ser alvos da criptococose, o joelho foi a articulação mais afetada, seguida articulação sacroilíaca, no qual teve dois registros. A forma sindrômica mais relatada foi a monoartrite e apenas um relato da síndrome de poliartrite. O diagnóstico da artrite criptocócica requer a caracterização da presença do agente fúngico na cavidade articular a partir de culturas apropriadas do líquido sinovial e de fragmentos teciduais articulares. A artrite criptocócica é um evento raro na medicina, tendo registrado apenas 31 casos, sendo que 22 foram diagnosticados a partir da década de 80 (DA SILVA, GUEDES-BARBOSA e BATISTA, 2006).

Apesar de bastante rara, deve ser levado em conta, principalmente em países em desenvolvimento, em que a incidência nos casos de criptococose é maior, casos de criptococose em pacientes imunocompetentes em casos de lesões expansivas cerebrais, a lesão cerebral causada pelas espécies *Cryptococcus sp*, pode ser facilmente confundida com qualquer outro quadro de meningite ou lesão tumoral, a contaminação se dá da mesma forma que em pacientes imunocomprometidos, pela inalação de partículas contaminadas, atingindo primeiro os pulmões seguida pela disseminação para outros órgão e ou SNC ( Alvarenga, *et al*,2015).

Os sintomas em pacientes imunocompetentes são praticamente os mesmos que em pacientes imunocomprometidos, tais como cefaleia, náuseas e vômitos, os sintomas se agravam a medida que a infecção se dissemina. Em pacientes imunocompetentes, apesar de grave, temos uma recuperação relativa dos pacientes, comparado aos casos de pacientes imunocomprometidos, que em maioria dos casos, levam a óbito. Casos onde são admitidas neurocirurgias, para ressecção da lesão, mostraram resultados eficientes para pacientes imunocompetentes, com compensatória melhora pós-operatória e continuação do tratamento com antifúngico (JÚNIOR, *et al*,2015).

NASSER, FILHO e VIEIRA (2011), descreveram um caso onde um paciente, homem, 67 anos, avicultor relata que uma galinha o arranhou enquanto trabalhava na limpeza do galinheiro e começaram a aparecer manchas com pequenas bolhas e intensa coceira até o aparecimento de feridas abertas. Paciente HIV negativo, sem alterações no RX pulmonar, foi diagnosticado com criptococose cutânea primária em paciente imunocompetente, o tratamento foi feito com fluconazol. Essa forma da patologia acontece principalmente em paciente imunocomprometidos, sua incidência é baixa, mas demonstra a importância de estudos preventivos quanto a diferentes tipos de contaminação.

Para o diagnóstico poder ser realizado por exame direto, usando o LCR utiliza-se tinta da china que foi usado no fluido cerebrospinal e é analisado por microscopia e a cultura em Ágar Sabouraud acondicionado a 28 °C durante um mês. O exame direto é um teste rápido, barato e de alta sensibilidade, principalmente em pacientes com HIV. O diagnóstico por exame histopatológico é feito pelas técnicas básicas de histoquímicas. A coloração de Gomori-Grocott (GMS) revela tanto

características morfológicas como evidencia halos claro que circundam os microrganismos, é muito utilizada em pesquisas com elementos fúngicos, tanto em cortes de tecidos quanto em esfregaços. A coloração mucicarmim de Mayer (MM) é específica para visualizar a estrutura capsular do *Cryptococcus ssp*, o microrganismo adquire a coloração magenta, facilitando o diagnóstico através do tamanho e forma. Já a coloração e Fontana-Masson (FM) evidencia a presença de melanina na parede celular do fungo, sua utilização é restrita a casos onde a técnica MM é insuficiente para expressar a presença de *Cryptococcus spp*. A Técnica histoquímica facilita muito no diagnóstico, já que as estruturas são facilmente detectadas por essas técnicas (SEVERO, GAZONNI e SEVERO 2009).

A escolha do tratamento depende das condições do paciente como imunidade e o sítio da infecção. Os principais antifúngicos são anfotericina B, fluconazol (400 mg/dia) e 5-flucitosina (100 mg/kg/dia, anfotericina B, está ligada a resistência ao medicamento, a flucitosina não está disponível no Brasil. O tratamento varia de acordo com o tipo da infecção a *C. gattii* requer maior dose de anfotericina B, tratamento longo e em vários casos recorrem a cirurgias. As sequelas são mais frequentes, e a mortalidade é maior. O tratamento reduz o índice de mortalidade, mais requer um tratamento longo e contínuo. Não é recomendado fazer uso de medicamento antifúngico, como profilaxia, devida a baixa incidência da doença em pacientes imunocompetentes e o alto custo da medicação. Porém a profilaxia deve ser aplicada para pacientes com linfócito T CD4+ < 50 células/ $\mu$ l, o antifúngico utilizado seria fluconazol, 200mg ao dia (SEVERO, GAZONNI e SEVERO, 2009), sendo o tratamento mais eficiente para tratar a criptococose é o fluconazol, usando 600 mg por dia de 40 a 60 dias (NASSER e VIEIRA, 2011).

Um estudo realizado por FARIA, *et al* (2010) demonstrou que a Cidade de Pelotas, no rio Grande do Sul, é um habitat propício para essa espécie de pombos, pois é uma cidade histórica e rica em igrejas e prédios altos e antigos, abrigo para os organismos vetores, trazendo o risco de uma epidemia de criptococose, com isso o estudo teve o intuito de diagnosticar presença de *Cryptococcus neoformans* na excreta das aves na área urbana. Esse tipo de ave vive em bandos, se abrigam e fazem seus ninhos em lugares altos como prédios, beirais de janelas, se alimentam de grãos e restos de alimentos encontrados no lixo em grande escala na área urbana. Dos 70 locais estudados, em 26 (37,1%) havia excretas de pombos. Estes lugares foram representados por prédios históricos (nº =8), torre de igreja (nº =1), engenhos e armazéns de arroz (nº =7), praça (nº =1) e locais ao ar livre (nº =9), o isolamento de *Cryptococcus neoformans* ocorreu em 26,9% (nº =7/26), destes locais.

Essa informação está em acordo com a pesquisa realizada por FILIÚ, *et al* 2002 que também apresentou o cultivo de culturas com excretas de fezes de pombo, que comprovaram a presença do tipo *Cryptococcus neoformans*, na cidade de Campo Grande, relacionada à criação de aves em

cativeiro. Cada vez mais estudos têm sido realizados, para descobrir novas formas de contaminações pelo gênero *Cryptococcus ssp.* em diversos locais, para que se possam tomar medidas preventivas em relação a essas infecções (FARIA, *et al*, 2010).

### **Conclusão:**

É necessário sempre que possível adotar medidas profiláticas contra a criptococose, ainda mais no caso de paciente imunocomprometidos, já que sua incidência é maior que em pacientes imunocompetentes, e sua disseminação em forma grave, pode levar a óbito.

Nos dois perfis analisados, a patologia tem difícil diagnóstico e o tratamento é feito sempre com antifúngicos, com maiores chances de recuperação em pacientes imunocompetentes. Ultimamente tem se tornado um motivo de alerta em áreas urbanas, devido à grande população de pombos nessas áreas, que são os transmissores dessa infecção por meio de suas fezes. O seu diagnóstico deve ser rápido e o tratamento adequado corretamente empregado após a descoberta, é importante para que se possa poupar a vida do paciente. Adotar medidas possíveis de cuidado para evitar qualquer contaminação, sempre é muito importante.

### **Bibliografia:**

JUNIOR, E.C.A.; TÁPARO, C.V; UCHIDA, C.Y. ; MARINHO, M. *Cryptococcus*: isolamento ambiental e caracterização bioquímica. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária Zootecnia** vol.67 no. 4 Belo Horizonte, 2015

SEVERO, C.B.; GAZONNI, A.F.; SEVERO, L.C.; Capítulo 3 - Criptococose pulmonar. **Jornal Brasileiro Pneumologia**. vol.35 no. 11 São Paulo, 2009.

FILIÚ, W.F.O; WANKE,B.; AGUENA, S.M.; VILELA,V.O. ;MACEDO ,R.G.L.; MÁRICA Lazéra. Cativeiro de aves como fonte de *Cryptococcus neoformans* na cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical** v.35 n.6 Uberaba nov./dez. 2002

JUNIOR, V.L.P; GALLARDO, M.C.G.; LAZÉRA, M.; REIS, R.S.; PEREZ, M. Criptococose associada à Aids. A importância do cultivo da urina no seu diagnóstico. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical** vol.39 no.2 Uberaba, 2006.

JIMENEZ, M.A.; BENITO, G.J., Duque-Beltran, S.; PINILLA-GUEVARA,C.A.; BELLO-PIERUCCINI, S.; AGUDELO-MAHECHA, C. M.; ALVAREZ-MORENO, C. A. **Infectar** vol.15 no.2 Bogotá,2011.

MOREIRA, T.A.; FERREIRA, M.S.; RIBAS, R.M.; BORGES, A.S. Criptococose: estudo clínico-epidemiológico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 39(3): 255-258 ,2006

DA SILVA, É.K.;GUEDES-BARBOSA, L.S.; BATISTA, M.C.P. Sacroiliíte Bilateral por Criptococos: Relato de um Caso e Revisão de Literatura. **Revista Brasileira Reumatologia**, v. 46, n.3, p. 225-229, mai/jun, 2006

NASSER, N.;FILHO, N.N.; VIEIRA, A.G.. Criptococose cutânea primária em paciente imunocompetente. **Anais Brasileiros Dermatologia** vol.86 no.6 Rio de Janeiro , 2011

DRUMMOND, E.D.; REIMÃO, J.Q.; DIAS, A.L.T.; SIQUEIRA, A.M. Comportamento de amostras ambientais e clínicas de *Cryptococcus neoformans* frente a fungicidas de uso agrônomico e ao fluconazol. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical** vol.40 no. 2 Uberaba Mar./Apr. 2007

FARIA R.O.; NASCENTE, P.S.; MEINERZ, A.R.M.; CLEFF, M.B.; ANTUNES, A.T.; SILVEIRA, É.S.; NOBRE, M.O.; MEIRELES, M.C.A.; MELLO, J.R.B. Ocorrência de *Cryptococcus neoformans* em excretas de pombos na cidade de Pelotas, Estado do Rio Grande do Sul. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical**. vol.43 no. 2 Uberaba, 2010.

AGUIAR, P.A.D. F DE; RODER, D.V.D. B; PEDROSO, R.S. Caracterização de amostras de *Cryptococcus neoformans* e aspectos clínicos e epidemiológicos da criptococose de pacientes do Hospital de clínicas de Uberlândia. Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) – Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil, 2016.

JUNIOR, C.S.A.P.; MACHADO, M.R.; LELIS, L.C.; DIAS, J.F.; FILHO, L.E.R.W.; BASTOS, C.A.G. Criptococoma cerebral e pulmonar em paciente imunocompetente: relato de caso. **Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery**, [s.l.], v. 34, n. 04, p.335-337, 2 out. 2015. Georg ThiemeVerlag KG.

ALVARENGA, M.A.M.; VARGAS, A.A.R.; LIMA, M.S.X.; KALEFF, P.R.; QUEIROZ, L.S.; SILVA, C.R.F.; NETO, S.M.P.; PIRES, J.A.P. Abordagem cirúrgica de lesão granulomatosa criptocócica cerebral (criptococoma) em paciente imunocompetente. **Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery**, [s.l.], v. 34, n. 01, p.073-078, 29 abr. 2015. Georg Thieme Verlag KG.

BACKES, P.; SANTOS, J.I.; BORSATTO, E.M.; REIS, M. Diagnóstico laboratorial de *Cryptococcus* sp.no líquido. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. Vol.48(3 supl.1):10-4, 2016.

GULLO, F.P.; ALMEIDA, A.M.F.; SANTOS, J.L.; GIANNINI, M.J.S.M. Novas alternativas terapêuticas para o tratamento da Criptococose: Análogos de Resveratrol e microRNAs. Programa de Pós Graduação em Biociências e Biotecnologia Aplicadas á Farmácia. Araraquara, 2016.

PIZANI, A.T.; SANTOS, M.O. Criptococose em pacientes HIV positivos: Revisão Sistemática da Literatura. **Revista Saúde UniToledo**, Araçatuba, SP, v. 01, n. 01, p. 90-106, mar./ago. 2017.

