
FISIOPATOLOGIA DA CRIPTOCOCOSE EM PACIENTES COM HIV/AIDS E O PAPEL DO BIOMÉDICO

PHYSIOPATHOLOGY OF CRYPTOCOCOSIS IN PATIENTS WITH HIV / AIDS AND THE ROLE OF BIOMEDICAL

Gabrielle Yuriiko Batista de Moraes¹; Aline Gritti Rodrigues²; Tamiris Invecioni Moraes³.

¹Graduanda do 5º semestre do Curso de Biomedicina, Centro Universitário Amparense – UNIFIA.

² Biomédica, Docente da Disciplina de Micologia do curso de Biomedicina do Centro Universitário Amparense – UNIFIA.

³ Biomédica, Docente da Disciplina de Imunologia Clínica do curso de Biomedicina do Centro Universitário Amparense – UNIFIA

RESUMO

A Criptococose é uma infecção fúngica causada pelo *Cryptococcus neoformans*, que geralmente acomete indivíduos imunocomprometidos, como pacientes com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Esse patógeno é frequentemente encontrado em excrementos de pombos, e também dispersos no ambiente. A infecção ocorre por meio da inalação do esporo *Cryptococcus*, que em indivíduos com baixa imunidade celular pode acometer os pulmões, e em casos mais graves pode ocasionar meningite criptocócica. O diagnóstico mais utilizado é o exame microscópico direto com tinta nanquim. O tratamento é feito com a combinação de antifúngicos. O objetivo deste artigo é explanar através da revisão de literatura, sobre a infecção fúngica causada pelo *Cryptococcus neoformans* em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida. Através da pesquisa foi possível verificar que as infecções fúngicas em pacientes imunocomprometidos são a segunda maior causa de óbitos, chamando a atenção das autoridades públicas para programas de prevenção, diagnóstico e tratamentos eficientes.

Palavras-chave: criptococose; AIDS/HIV; *Cryptococcus neoformans*; meningite criptocócica, imunocomprometido.

ABSTRACT

Cryptococcosis is a fungal infection caused by *Cryptococcus neoformans*, which usually affects immunocompromised individuals such as patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). This pathogen is often found in pigeon droppings, and also dispersed in the environment. The infection occurs through the inhalation of the spore *Cryptococcus*, which in individuals with low cellular immunity can affect the lungs, and in more severe cases can cause cryptococcal meningitis. The most commonly used diagnosis is direct microscopic examination with ink. The treatment is done with the combination of antifungals. The objective of this article is to explain through the literature review on the

fungal infection caused by *Cryptococcus neoformans* in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Through the research it was possible to verify that fungal infections in immunocompromised patients are the second largest cause of death, drawing the attention of the public authorities to programs of prevention, diagnosis and efficient treatments.

Keywords: cryptococcosis; AIDS / HIV; *Cryptococcus neoformans*; cryptococcal meningitis, immunocompromised.

1. INTRODUÇÃO

Os fungos são seres eucarióticos, cujas células possuem parede celular composta por quitina, são heterótrofos, podendo ser saprófitas ou parasitas, pode se apresentar como forma filamentosa com presença de hifas, pseudo-hifas, ou leveduriforme, estão amplamente distribuídos no ambiente. Dentre os milhares de espécies de fungos existentes, apenas 150 espécies foram descritas como patógenos.^{5;7;17;20}

O *Cryptococcus* é caracterizado por ser leveduriforme e apresentar uma espessa cápsula polissacarídica, cujo principal componente é a glucuronoxilomanana (GXM), que lhe confere capacidade antifagocitária, pois mascara os padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs) e também proporciona proteção à dessecação quando disperso no ambiente.^{7;9;13;15;20;21;22;26;28}

O *Cryptococcus neoformans* corresponde ao estado mitospórico do basidiomiceto *Filobasidiella neoformans*, sua fase sexuada. Dentre os principais fatores de virulência do *Cryptococcus* estão: síntese de cápsula polissacarídica, ergosterol, fosfolipase, urease, melanina, proteinase, e crescimento em temperatura de 37°C.²⁸

A presença de ergosterol em sua membrana plasmática é uma característica importante, pois devido a sua semelhança com esterol presente nas células animais, permite que o *Cryptococcus* passe despercebido pelo sistema imune, isso ocorre quando o indivíduo é infectado com a forma filamentosa do fungo, pois o mesmo ainda não possui a cápsula polissacarídica, logo, o ergosterol lhe confere tempo suficiente para a síntese da cápsula, aumentando ainda mais o fator de virulência do patógeno, vale ressaltar que este esterol é encontrado apenas em fungos e alguns protozoários.^{2;7;13;15;20;21;22;26;28}

Além disso, um dos mecanismos de evasão mediado pelo ergosterol, provem da sua capacidade de reagir com o peróxido de hidrogênio produzido pelo macrófago, com consequente produção de peróxido de ergosterol.^{2;28}

Fosfolipase tem um papel hidrolítico, que causa alteração das membranas e por conseguinte lise celular, favorecendo a adesão do *C. neoformans* às células epiteliais pulmonares.²⁸

A urease é uma enzima que catalisa a hidrólise da ureia, convertendo em amônia e carbamato. Essa enzima possui função relevante na propagação ao sistema nervoso central, pois a urease facilita a

transmissão sangue-cérebro durante a disseminação hematogênica, isso ocorre por meio do aumento do sequestro de leveduras para os microcapilares.²⁸

A melanina é outro fator importante na resistência contra a fagocitose, por ser uma proteína que também é produzida pelo organismo humano ela é capaz de promover resistência a fagocitose, suas propriedades antioxidantes protegem o *C. neoformans* da morte por fagocitose e ainda pode defendê-lo contra alguns antifúngicos, como a anfotericina-B e a caspofungina. No ambiente a melanina promove resistência contra luz ultravioleta e as variações bruscas de temperatura, como congelamento e descongelamento.^{2;28}

Ademais, o *C. Neoformans* produz várias enzimas, dentre elas uma serino-proteinase que possui a função de clivar fibronectina e outras proteínas relevantes para adesão da membrana basal, o que contribui para a infecção tecidual.^{7;13;15;20;21;22;26;28}

O agente etiológico da criptococose possui três variedades, cinco sorotipos e dois sorogrupos. O *C. neoformans* var. *neoformans* corresponde aos sorotipos A, D e AD, pertence ao sorogrupo A/D, acomete indivíduos imunodeprimidos. *C. neoformans* variação *grubii* corresponde ao sorotipo A. O *C. neoformans* variação *gattii* corresponde aos sorotipos B e C, pertence ao sorogrupo B/C, é menos frequente, porém possui maior incidência em regiões tropicais e subtropicais, geralmente acomete indivíduos imunocompetentes.^{5;7;12;15;16;17;20;21;22;26;27}

Esses microrganismos possuem distribuição mundial.^{5;10;12;15;20;22;26} O *C. neoformans* é amplamente encontrado no solo contaminado, especialmente em terrenos contaminados com excretas de aves, cujos principais vetores são os pombos. As aves não são acometidas, devido sua alta temperatura corpórea, 41° a 42° C, temperatura esta que inibe o crescimento do *Cryptococcus neoformans*. Diferente do *C. neoformans* que foi isolado de aves, a espécie *C. gattii* foi isolada em algumas espécies de árvores.^{5;7;13;14;16;22}

2. OBJETIVO

O objetivo deste artigo é explanar sobre a infecção fúngica causada pelo *Cryptococcus neoformans* em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida, e desta forma colaborar para a atualização dos profissionais da saúde, além de e ressaltar a importância da implementação da pesquisa do *Cryptococcus neoformans* como protocolo padrão para realização do exame de rotina de liquor.

3. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão dos artigos nacionais e internacionais, disponíveis nas plataformas CAPES, NCBI, Google Acadêmico, Scielo, Cochrane e UNAIDS até dezembro de 2017, por meio dos seguintes descritores: criptococose; *Cryptococcus neoformans*; *Cryptococcus gattii*; micose oportunista em pacientes soropositivo; meningite criptocócica.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um retrovírus com tropismo por linfócitos T que possuem marcadores CD4⁺, esse vírus possui um ciclo lisogênico que ocorre na fase assintomática/latência clínica, ou seja, as funções da célula não são alteradas durante esse período, contudo, a presença de sintomas aparecerá quando o ciclo lisogênico torna-se lítico, e os vírus são liberados na corrente sanguínea infectando outras células CD4⁺, e devido ao rompimento da célula hospedeira os números de linfócitos TCD4⁺ diminuem drasticamente, comprometendo a defesa do organismo contra patógenos oportunistas. ^{1;4;14;17;18;24;27}

De acordo com as estatísticas mais recentes, dezembro de 2017, documentadas pelo Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), os dados globais indicam que cerca de 76,1 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV desde o início da epidemia; existem aproximadamente 36,7 milhões de pessoas vivendo com HIV; de 2016 a junho de 2017 ocorreram 1,0 milhão de mortes relacionadas à AIDS.⁶

Segundo o Boletim Epidemiológico HIV/AIDS no Brasil, da Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde – no período de 2007 até junho de 2017, foram notificados no Sinan (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) 194.217 casos de infecção pelo HIV, sendo 49,7% na região Sudeste, 20,7% na região Sul, 15,6% na região Nordeste, 7,4% na região Norte e 6,7% na região Centro-Oeste. (Tabela 1)

Tabela 1 - Casos de HIV notificados no Sinan, segundo região de residência por ano de diagnóstico. Brasil, 2007-2017.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Total
Brasil	6862	7457	8041	9539	11318	12891	18537	28957	36360	37884	16371	192217
Norte	158	194	259	406	475	556	894	2246	3381	3912	1794	14275
Nordeste	409	469	607	832	1144	1325	2153	4795	7190	7693	3680	30297
Sudeste	4928	5308	5592	6287	6963	7701	9482	12966	14907	15759	6546	96439
Sudeste	1141	1269	1294	1608	2057	2520	4712	6751	8067	7688	3168	40275
Centro-Oeste	226	217	289	406	679	789	1296	2199	2815	2832	1183	12931

Fonte: MS/SVS/Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais.

Notas: (1) Sinan até 30/06/2017.

(2) Dados preliminares para os últimos cinco anos.

De 1980 a junho de 2017, foram identificados 882.810 casos de AIDS, dado que 52,3% correspondem à região Sudeste, 20,1% a região Sul, 15,4% a região Nordeste, 6,1% a região Norte e 6,0% a região Centro-Oeste.⁶

A mortalidade por complicações da AIDS desde 1980 até 31 de dezembro de 2016, foram de 316.088 óbitos no Brasil. A maior proporção desses óbitos ocorreu na região Sudeste (59,6%), seguida das regiões Sul (17,6%), Nordeste (13,0%), Centro-Oeste (5,1%) e Norte (4,7%).⁶

O sistema imunológico do organismo humano está em constante batalha contra os antígenos, o *Cryptococcus* sp, por estar amplamente distribuído no ar torna-se um patógeno em potencial para indivíduos imunodeprimidos, como pessoas HIV positivo.^{1;4;16;17;18;22;26}

A criptococose é a segunda maior causa relacionada a óbitos de pacientes HIV positivos, o *Cryptococcus* spp. acomete primeiramente o sistema respiratório, pois a infecção se dá pela inalação dos propágulos infectantes, quando o *Cryptococcus* não é expelido pelo epitélio respiratório, pode invadir os alvéolos, onde será confrontado pelos macrófagos alveolares. A interação entre a levedura e os macrófagos alveolares é de suma importância para determinar a evolução da doença, pois caso os macrófagos não consigam eliminar o *Cryptococcus*, este pode alcançar a corrente sanguínea e se disseminar para outros locais, como pele, olhos, próstata e sistema nervoso central – pelo qual possui tropismo.^{5;12;15;17;18;19;20;22;25;26}

Além do trato respiratório, inoculação direta no tecido através de trauma ou transplante de tecido infectado também podem ser consideradas portas de entradas ocasionais.^{4;14;15;20;24;27}

Embora a criptococose pulmonar seja menos comum que a meningite ela é bem descrita na literatura, e quase todos os pacientes com AIDS apresentam sintomas, como febre (81%), tosse (63%), dispnéia (50%), perda de peso (47%), dor de cabeça (41%) e, ocasionalmente, dor torácica pleurítica e hemoptise.^{14;16;18;20;26}

Para o *Cryptococcus* atingir o sistema nervoso central (SNC) ele precisa atravessar a barreira hematoencefálica, a qual é responsável pela restrição da passagem de determinados íons e substâncias da corrente sanguínea para o SNC, contudo, há órgãos circunventriculares, ou seja, órgão que não estão isolados das substâncias provenientes da corrente sanguínea, como por exemplo, a glândula pineal, fato que pode facilitar seu acesso ao SNC.¹¹

No SNC o *Cryptococcus* pode causar meningite criptocócica, uma inflamação que ocorre nas leptomeninges - membranas que envolvem o encéfalo e a medula espinhal - e no líquido cefalorraquidiano (LCR) presente no espaço subaracnóideo, com subsequente invasão do encéfalo resultando em destruição do tecido, levando a uma série de complicações, podendo estas, serem imediatas ou tardias que podem resultar em sequelas neurológicas.^{20;24; 27;}

Os sintomas são dores persistentes na nuca, febre prolongada, alta sudorese, crises de náuseas e vômitos pós-alimentares, dor aguda atrás dos olhos, rápida perda de peso, sintomas estes, que também são comuns em pacientes com AIDS, por isso o diagnóstico da meningite criptocócica é de difícil realização, podendo levar a óbito.^{14;16;20;24} Estima-se que 1 milhão de pessoas no mundo são afetadas pela meningite criptocócica por ano.¹⁰

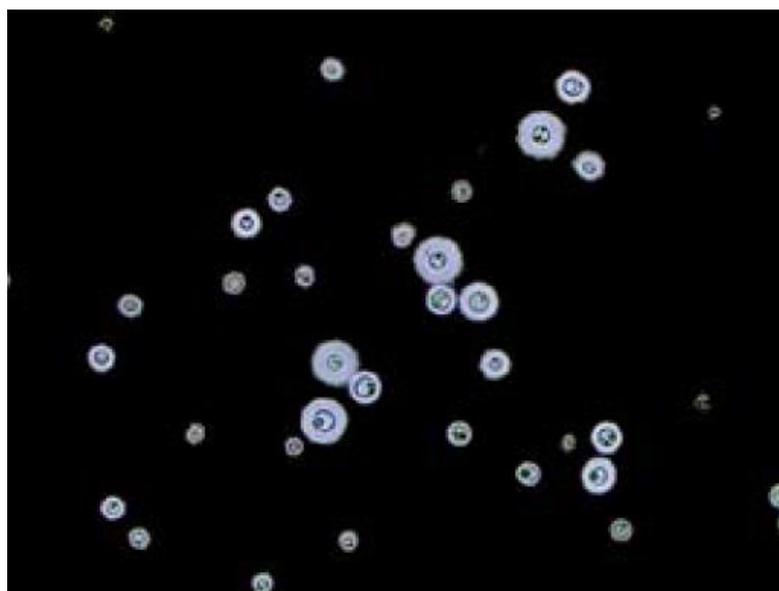
Muitas vezes o diagnóstico de infecções fúngicas é realizado tardiamente, pois na maioria das vezes não é a primeira suspeita de diagnóstico, e quando é solicitado o cultivo do fungo para confirmação, levam-se dias até a liberação do laudo.¹⁴ Para o diagnóstico do *Cryptococcus* sp, basta realizar o exame microscópico direto com tinta nanquim, uma técnica rápida e de baixo custo que pode ser realizada em qualquer laboratório^{3;17}. Além disso, o profissional biomédico deve estar atento às informações clínicas do paciente, para aplicar seus conhecimentos teóricos às práticas laboratoriais, antecipando um possível diagnóstico para auxiliar a equipe médica e ajudar a preservar a vida do paciente.

5. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico da infecção por *Cryptococcus* pode ser feita a partir de amostras de líquido, sangue, medula óssea, tecidos, secreções (trato respiratório, nasal, oral, naso-faringe), pus e aspirados (subcutâneo, ganglionar, cerebral, pulmonar, musoca e outros).³

A técnica mais utilizada é o exame microscópico direto com tinta nanquim, é uma técnica rápida e barata, na qual é possível visualizar a levedura cercada por um espesso halo transparente, que caracteriza sua cápsula polissacarídica, sobre o fundo preto produzido pelo nanquim, conforme Figura 1.^{3;17;20;26}

Figura 1- *Cryptococcus neoformans*. Exame direto de líquido, preparado com nanquim.(400X)



Fonte: Oliveira, J. C. de. *Tópicos em Micologia Médica* / Jeferson Carvalhaes de Oliveira – Rio de Janeiro; 2014.

Em meio de cultivo, o agente possui um crescimento rápido de 3 a 7 dias com temperatura entre 25° e 37°C, desde que não contenha cicloheximida, antifúngico que inibe o crescimento do *Cryptococcus*, sua colônia mucóide apresenta coloração de branco-creme ao amarelo-marrom.^{3;17;20;26}

Também é possível o cultivo em meio CGB (canavanina, glicina e azul-de-bromotimol), que permite a identificação dos dois sorogrupos. O Sorogrupo B/C, por utilizar glicina como substrato, esse sorogrupo consegue se desenvolver no meio com canavanina tornam o meio azul-cobalto, enquanto que o sorogrupo A/D não possui nenhum crescimento nesse meio, mantendo sua coloração inalterada.^{17;26}

Em cortes histológicos é factível a coloração por meio das seguintes técnicas: método de Grocott, constituído por impregnação pela prata, que cora de negro a parede celular da levedura, permitindo sua visualização sobre um fundo verde-claro. Método Mucicarmim de Mayer, que evidencia a cápsula do *Cryptococcus* com coloração avermelhada. O método Fontana-Masson, reage com pigmentos de melanina, corando o *Cryptococcus* de preto.^{8;17;20;26}

O sorodiagnóstico é realizado por meio do teste de aglutinação de partículas de látex, sensibilizada com anticorpos anti-*Cryptococcus*, o sorodiagnóstico permite a detecção do antígeno polissacarídeo capsular da levedura.^{8;17;20;26;27}

Para o tratamento da criptococose geralmente é utilizado a anfotericina-B associada a flucitosina, pois em combinação geram um efeito sinérgico potencializando o efeito da flucitosina.^{4;20;23;26} A anfotericina-B é um antifúngico seletivo, que possui maior propensão à ligar-se a membrana plasmática dos fungos, devido a presença de ergosterol em sua constituição, o ergosterol é um esterol que não é encontrado em células animais, apenas nos fungos e em alguns protozoários, a anfotericina age na membrana plasmática dos fungos, originando poros que interferem no equilíbrio hídrico e permite a saída de moléculas essenciais para a sua sobrevivência.²³

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, conclui-se que a suscetibilidade de pessoas HIV positivo à infecções fúngicas deve se tornar uma das prioridades da saúde pública, dado que existem cerca 36,7 milhões de pessoas no mundo vivendo com HIV e, no Brasil foram identificados 194.217 casos de infecção pelo HIV, são números significativos, que requer maior atenção, tanto para prevenção de novos casos por meio da conscientização da população, quanto para novos tratamentos e desenvolvimento de fármacos antifúngicos eficazes que não sejam tóxicos ao organismo humano.

Vale ressaltar, que a população de risco para o desenvolvimento de meningite criptocócica tende a aumentar devido ao desenvolvimento de novos imunossuppressores para o tratamento de câncer e transplante de órgão, portanto os números relacionados aos indivíduos mais suscetíveis à infecção são maiores do que os apresentados anteriormente.

Mas para que tudo isso funcione, medidas devem ser tomadas, como, garantir que as pessoas que vivem com HIV tenham acesso ao tratamento, além disso, os profissionais biomédicos ao realizarem os exames devem ir além do pedido solicitado pelo médico, devem aplicar todo seu conhecimento teórico as práticas clínicas para que ao terem contato com as informações do paciente possam, também, ter um olhar diferenciado, auxiliando os médicos em um diagnóstico correto, ainda mais se tratando de infecções fúngicas, cujos exames podem demorar semanas, tempo que pode custar a vida de um paciente.

7. REFERÊNCIAS

1. Abul K. Abbas; Andrew H. Lichtman; Shiv Pillai. *Imunologia Celular e Molecular* [tradução de Tatiana Ferreira Robaina et al]. 8.ed. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
2. ALMEIDA, J. R. F. **Avaliação da virulência e da resposta imune de diferentes espécies de *Sporothrix sp.* na esporotricose experimental.** 2013. 90p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, 2013.
3. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde: Módulo 8 Detecção e identificação de fungos de importância Médica.** Brasília. 2013. Manual.
4. CHASTAIN, D. B.; MARTINEZ, A. F. H.; PAREDES, C. F. Opportunistic Invasive Mycoses in AIDS: Cryptococcosis, Histoplasmosis, Coccidioidomycosis, and Talaromycosis. **Current Infectious Disease Reports.** out. 2017.
5. ARAÚJO, E.C.J.; TÁPARO C.V.; UCHIDA, C.Y.; MARINHO, M. Cryptococcus: environmental isolation and biochemical characterization. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** Belo Horizonte, v.67, n.4, 1003-1008, 2015.
6. UNAIDS. Estatísticas globais sobre o HIV. **Resumo informativo.** Disponível em: <http://unaid.org.br/estatisticas/>. Acesso em: 15/03/2018.
7. FILIÚ, W. F. O.; WANKE, B.; AGÜENA, S. M.; VILELA, V. O.; MACEDO, R. C. L.; LAZÉRA, M. Cativeiro de aves como fonte de *Cryptococcus neoformans* na cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** Rio de Janeiro, v. 35, n.6, p. 591-595, nov-dez, 2002.

8. GAZZONI, A. F.; PEGAS, K. L.; SEVERO, L. C. Técnicas histopatológicas no diagnóstico de criptococose por *Cryptococcus* deficiente de cápsula: relato de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Porto Alegre, v. 41, n.1, p. 76-78, jan-fev, 2008.
9. GRECHI, J. **Papel da glucuronoxilomanana de *Cryptococcus neoformans* na regulação da enzima Fosfofrutocinase**. 2010. 122p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Farmácia, Rio de Janeiro, 2010.
10. HEUNG, L. J. Innate Immune Responses to *Cryptococcus*. **J Fungi**, Nova York, v.3, n. 35, 24p. 2017.
11. *Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology* / Michael H. Ross, Wojciech Pawlina. – Seventh edition, 2015.
12. GUARNER, J. Human Immunodeficiency Virus and fungal infections. **Seminars in Diagnostic Pathology**, v. 34, n.4, p.325-331., jul. 2017.
13. KWON-CHUNG, K. J.; FRASER, J. A.; DOERING, T. L.; WANG, Z.; JANBON, G.; IDNURM, A.; BAHN, Y.S. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, the Etiologic Agents of Cryptococcosis. **Cold Spring Harb Perspect Med**. v.4, 28 p., 2014.
14. LUO, F.L.; TAO, Y.H.; WANG, Y.M.; LI, H. Clinical study of 23 pediatric patients with cryptococcosis. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**. China, v. 19, p. 3801-3810, 2015.
15. MAY, R.C; STONE, N.R.H; WIESNER, D.L.; BICANIC, T.; NIELSEN, K. *Cryptococcus*: from environmental saprophyte to global pathogen. **Nature Reviews Microbiology**, v. 14, n.2, p 106-117, 2016.
16. MCCARTHY, M. W.; KALASAUSKAS, D.; PETRAITIS, V.; PETRAITIENE, R.; WALSH, T. J. *Fungal Infections of the Central Nervous System in Children*. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**. v. 6, n1, p. e123-e133, 2017.
17. *Microbiologia* / editors Luiz Rachid Trabulsi... [et al.]. 4.ed. – São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

18. MITCHELL TG, PERFECT JR. Cryptococcosis in the era of AIDS - 100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. **Clin Microbiol Rev.** Carolina do Norte, v. 8, n.4, p. 514-548, 1995,
19. NASCIMENTO, E.; VITALI, L. H.; KRESS, M.R.Z.; MARTINEZ, R. *Cryptococcus neoformans* and *C. gatti* isolates from both HIV-infected and uninfected patients: antifungal susceptibility and outcome of cryptococcal disease. **Rev Inst Med Trop.** São Paulo. v.59, n.49, p.1-7, 2017.
20. Oliveira, Jeferson Carvalhaes de. *Tópicos em Micologia Médica* / Jeferson Carvalhaes de Oliveira – Rio de Janeiro; 2014.
21. PEDROSO, R.S.; LAVRADOR, M. A. S.; FERREIRA, J. C.; CANDIDO, R. C.; MAFFEI, C.M.L. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* – Pathogenicity of environmental isolates correlated to virulence factors, susceptibility to fluconazole and molecular profile. **Mem Inst Oswaldo Cruz,** Rio de Janeiro, v.105, n.8, p. 993-1000, 2010.
22. QUEIROZ, J. P. A. F; SOUSA, F. D. N.; LAGE, R. A.; IZAEL, M. A.; SANTOS, A. G. Criptococose - uma revisão bibliográfica. **Acta Veterinaria Brasilica,** v.2, n.2, p.32-38, 2008.
23. *Rang & Dale: Farmacologia* / H. P. Rang... [et al.]; [Tradução Gea Consultoria Editorial]. – 8.ed. – Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
24. Robbins e Cotran. *Bases patológicas das doenças*. Vinay Kumar, et. al.; tradução de Patrícia Dias Fernandes, et. al. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
25. SAINI, A.G.; PATIL, S.; AGRAWAL, T.; BASHA, A.; GARG, R.; SHIVAPRAKASH, M. R.; VAIDYA, P.; SAXENA, A.; SINGH, P. Systemic cryptococcosis in an immune-competent child. **J Infect Public Health,** v. 11, p.436- 438, 2017.
26. SEVERO, C. B.; GAZZONI, A. F.; SEVERO, L. Capítulo 3 - Criptococose pulmonar. **J Bras Pneumol.** Porto Alegre, v.35, n.11, p.1136-1144, 2009.
27. Tortora, Gerard J. *Microbiologia* / Gerard J. Tortora, Berdell R. Funke, Christine L. Case; trad. Atual. Por Roberta Marchiori Martins. – 8.ed. – Porto Alegre: Artmed, 2005.

28. Treméa, C. M. *Atividade dos óleos essenciais de Litsea cubeba e Cymbopogon martini sobre isolados do complexo Cryptococcus neoformans* [manuscrito] / Carolina Martins Treméa. - 2015. XCVIII, 97 f.: il.