

Criptococose: Epidemiologia, Diagnóstico e Tratamento de uma Micose Sistêmica em Pacientes Imunocompetentes e Imunossuprimidos

Letícia Cizoski Carvalho, Olinda Cizoski França, Gabriel Cizoski Carvalho

REVISÃO

RESUMO

INTRODUÇÃO: A criptococose é uma micose sistêmica causada por fungos do gênero *Cryptococcus*, destacando-se *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* como patogênicos para humanos. A infecção é predominantemente adquirida por inalação de esporos provenientes do solo contaminado, afetando principalmente indivíduos imunossuprimidos, especialmente aqueles com AIDS, e, em menor escala, pessoas imunocompetentes. Este trabalho visa revisar a literatura sobre a criptococose, abrangendo aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos. **METODOLOGIA:** envolveu uma busca extensiva em bases de dados científicas como PubMed, Scopus, Web of Science e Google Scholar, usando termos-chave relacionados à doença. Foram selecionados artigos publicados nos últimos quinze anos (2009-2024), priorizando estudos revisados por pares, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises. A análise dos artigos focou na relevância, qualidade metodológica e contribuição para o entendimento da criptococose. **DESENVOLVIMENTO:** A patogênese da criptococose, ocorre pela inalação de basidiósporos ou leveduras desidratadas que se transformam em leveduras encapsuladas nos alvéolos pulmonares. As manifestações clínicas variam conforme a localização da infecção e o estado imunológico do paciente, com formas comuns incluindo pneumonia, meningoencefalite e lesões cutâneas. O diagnóstico é realizado por exame micológico, cultura e testes de antígeno, sendo o tratamento baseado na apresentação clínica e na espécie do fungo, com uso de antifúngicos como fluconazol e anfotericina B. **CONCLUSÃO:** Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, a criptococose continua a representar um desafio significativo, especialmente em pacientes imunossuprimidos. A abordagem multidisciplinar é crucial para manejo eficaz da doença, incluindo diagnóstico precoce, tratamento apropriado e monitoramento contínuo.

Palavras-chave: *Cryptococcus*, criptococose, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, infecções fúngicas e tratamento de criptococose

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cryptococcosis is a systemic fungal infection caused by fungi of the genus *Cryptococcus*, with *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* being the primary pathogens affecting humans. The infection is predominantly acquired through inhalation of spores from contaminated soil, primarily impacting immunocompromised individuals, especially those with AIDS, and, to a lesser extent, immunocompetent persons. This study aims to review the literature on cryptococcosis, covering epidemiological, diagnostic, and therapeutic aspects. **METHODOLOGY:** An extensive search was conducted in scientific databases such as PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar using keywords related to the disease. Articles published in the last fifteen years (2009-2024) were selected, prioritizing peer-reviewed studies, clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses. The analysis focused on the relevance, methodological quality, and contribution to the understanding of cryptococcosis. **DEVELOPMENT:** Cryptococcosis pathogenesis occurs through the inhalation of basidiospores or desiccated yeasts, which transform into encapsulated yeasts within the pulmonary alveoli. Clinical manifestations vary based on infection location and the patient's immune status, with common forms including pneumonia, meningoencephalitis, and skin lesions. Diagnosis is performed through mycological examination, culture, and antigen tests, with treatment tailored to the clinical presentation and fungal species, utilizing antifungals such as fluconazole and amphotericin B. **CONCLUSION:** Despite advancements in diagnosis and treatment, cryptococcosis continues to pose a significant challenge, especially in immunocompromised patients. A multidisciplinary approach is crucial for effective disease management, including early diagnosis, appropriate treatment, and ongoing monitoring.

Keywords: *Cryptococcus*, cryptococcosis, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, fungal infections, cryptococcosis treatment

Dados da publicação: Artigo publicado em Agosto de 2024

DOI: <https://doi.org/10.36557/pbpc.v3i2.114>

Autor correspondente: *Letícia Cizoski Carvalho*

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



1 INTRODUÇÃO

A criptococose é uma micose sistêmica provocada por um fungo encapsulado do gênero *Cryptococcus*. Existem mais de 70 espécies conhecidas, mas apenas *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* são patogênicos para os seres humanos. A infecção ocorre predominantemente por via inalatória (SALOMÃO, 2017).

A criptococose causada por *C. neoformans* é mais comum em indivíduos imunossuprimidos, tendo sua incidência aumentado significativamente após a epidemia de HIV. Em tais casos, é considerada uma doença definidora de AIDS. Por outro lado, o *Cryptococcus gattii* tende a infectar pessoas imunocompetentes (SALOMÃO, 2017).

Globalmente, há cerca de 1 milhão de casos de criptococose anualmente, resultando em mais de 600 mil mortes, sendo a maioria dos casos em pacientes com AIDS (KASPER et al., 2017). A distribuição da variedade *neoformans* do *C. neoformans* é mundial, enquanto a variedade *gattii* é mais prevalente em regiões tropicais e subtropicais (CAICEDO BEJARANO, 2020). O *C. neoformans* é frequentemente encontrado em solo contaminado por excretas de pombos, enquanto o *C. gattii* está mais associado a árvores de eucalipto. Em ambos os casos, a infecção é geralmente adquirida por inalação, resultando em infecção pulmonar (KASPER et al., 2017).

2 METODOLOGIA

Esta revisão de literatura foi conduzida para compilar e analisar dados relevantes sobre a epidemiologia, diagnóstico, manifestações clínicas e tratamento da criptococose. A busca por artigos foi realizada em bases de dados científicas renomadas, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science e Google Scholar, utilizando termos específicos como "*Cryptococcus*", "criptococose", "*Cryptococcus neoformans*", "*Cryptococcus gattii*", "infecções fúngicas" e "tratamento de criptococose". Foram incluídos artigos publicados nos últimos quinze anos (2009-2024) para garantir a relevância e atualidade das informações, sendo selecionados apenas estudos revisados por pares, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises. A seleção dos artigos foi baseada na relevância, qualidade metodológica e contribuição para a compreensão abrangente da doença. A análise crítica dos estudos selecionados permitiu identificar avanços recentes, lacunas no conhecimento e áreas potenciais para futuras pesquisas.

3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

A criptococose é uma infecção pulmonar ou disseminada adquirida pela inalação de solo contaminado com *Cryptococcus*, um gênero de fungo leveduriforme, que é o agente etiológico da doença (CAICEDO BEJARANO, 2020). Segundo Kasper et al. (2017), as cepas criptocócicas foram tradicionalmente divididas em duas espécies: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, com *C. neoformans* apresentando duas variedades, *grubii* e *neoformans*. Atualmente, são reconhecidos cinco sorotipos para o *Cryptococcus*: A, B, C, D e AD, que se associam às variedades *grubii* (sorotipo A), *neoformans* (sorotipos D e AD) e *gattii* (sorotipos B e C). No entanto, a maioria dos laboratórios de microbiologia clínica não distingue rotineiramente entre *C. neoformans* e *C. gattii* ou suas variedades, identificando todos os isolados simplesmente como *C. neoformans* (KASPER et al., 2017; ANDRADE et al., 2022).

- PATOGÊNESE:

A infecção natural ocorre pela inalação de basidiósporos ou leveduras desidratadas que se depositam nos alvéolos pulmonares e, à temperatura corporal de 37°C, transformam-se em leveduras encapsuladas (SALOMÃO, 2017). O hospedeiro desenvolve um complexo linfonodal pulmonar primário. Na maioria dos casos, a infecção pulmonar é assintomática e autolimitada, com as leveduras permanecendo latentes, morrendo ou sendo reativadas apenas em caso de imunossupressão. No entanto, a infecção primária pode causar sintomas pulmonares em hospedeiros imunossuprimidos ou expostos a um grande inóculo de levedura (KASPER et al., 2017; SALOMÃO, 2017). A disseminação do pulmão para outros órgãos pode ocorrer, com o cérebro sendo um alvo comum devido à elevada concentração de nutrientes no líquido, falta de atividade do sistema complemento e a fraca ou ausente resposta inflamatória no tecido cerebral (SALOMÃO, 2017; ANDRADE et al., 2022).

Os fatores de virulência do *Cryptococcus* são bem definidos e incluem a cápsula polissacarídica, a capacidade de produzir melanina e enzimas que facilitam a sobrevivência fúngica nos tecidos. A cápsula criptocócica é antifagocítica e seu polissacarídeo está associado a diversos efeitos deletérios sobre o sistema imune do hospedeiro, resultando em pouca ou nenhuma resposta inflamatória tecidual (KASPER et

al., 2017; RIBEIRO *et al.*, 2022; ANDRADE *et al.*, 2022).

- **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:**

As manifestações clínicas da criptococose são variadas e dependem tanto da localização da doença quanto do estado imunológico do indivíduo. As formas mais comuns incluem meningoencefalite, pneumonia e infecções cutâneas. Em pacientes imunodeprimidos, o acometimento pulmonar tende a ser mais sintomático do que em indivíduos imunocompetentes. Além disso, nesses pacientes, são mais frequentes as formas extrapulmonares, como meningoencefalite e infecções de pele (KASPER *et al.*, 2017; SALOMÃO, 2017).

Manifestações Pulmonares:

As manifestações pulmonares incluem tosse, aumento da produção de escarro, dor torácica e hemoptise. Em casos de infecção por *C. gattii*, podem ocorrer criptococomas, que são massas pulmonares granulomatosas. Em pacientes imunocompetentes, a infecção geralmente resulta em uma pneumonite focal, muitas vezes assintomática, descoberta incidentalmente em exames de imagem. Em pacientes imunodeprimidos, além dos sintomas mencionados, são comuns febre alta, dispneia e perda de peso, podendo evoluir para síndrome respiratória aguda grave. Em exames de imagem, massas e nódulos são mais frequentes em indivíduos imunocompetentes, enquanto infiltrado intersticial e opacidades predominam nos imunodeprimidos (KASPER *et al.*, 2017; SALOMÃO, 2017, RIBEIRO *et al.*, 2022).

Acometimento do Sistema Nervoso Central:

O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) se manifesta como meningite crônica, com sintomas que podem durar vários dias ou semanas. Os principais sinais e sintomas incluem cefaleia, febre, letargia, déficits sensoriais e de memória, alterações nas funções dos nervos cranianos, diplopia, náuseas, vômitos e sinais de irritação meníngea. A gravidade e a apresentação clínica podem variar, mas o comprometimento do SNC é uma das formas mais severas da doença (KASPER *et al.*, 2017; SALOMÃO, 2017).

Lesões Cutâneas:

As lesões cutâneas associadas à criptococose são variadas e podem se manifestar como pápulas, placas, vesículas, entre outras formas. Estas lesões refletem a disseminação hematogênica do fungo e são mais comuns em pacientes imunodeprimidos (KASPER et al., 2017).

- **DIAGNÓSTICO:**

O diagnóstico da criptococose é realizado principalmente por meio do exame micológico direto e cultura de amostras de escarro e/ou lavado broncoalveolar. Além disso, a pesquisa de antígeno do criptococo e exames de imagem são fundamentais para a confirmação da doença. Em casos de presença de nódulos, pode ser realizada uma biópsia. Nos exames de imagem, podem ser observados nódulos, infiltrados, padrão miliar semelhante ao da tuberculose, derrame pleural e adenopatia hilar ou mediastinal. A criptococose pode ser confundida com neoplasias, sarcoidose, tuberculose ou outras micoses em exames de imagem, tornando essencial a análise detalhada da história clínica e do exame físico do paciente (SILVA et al., 2012; SALOMÃO, 2017).

- **TRATAMENTO:**

O tratamento da criptococose varia conforme a apresentação clínica da doença. Para a criptococose pulmonar, recomenda-se fluconazol na dose de 200 a 400 mg/dia por 3 a 6 meses. Em casos de criptococose extrapulmonar, utiliza-se anfotericina B na dosagem de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia por um período de 4 a 6 semanas. Quando a doença afeta o sistema nervoso central (SNC), o tratamento inicial consiste em uma fase de indução com anfotericina B de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia, seguida por uma fase de consolidação prolongada com fluconazol 400 mg/dia. No caso de meningoencefalite por criptococose, a terapia inclui anfotericina B de 0,5 a 1,0 mg/kg combinada com flucitosina 100 mg/kg/dia por 6 a 10 semanas, ou as mesmas medicações nas mesmas doses por 2 semanas, seguidas de fluconazol 400 mg/dia por 10 semanas (KASPER et al., 2017).

O tratamento pode variar dependendo da espécie de *Cryptococcus*. Em infecções por *C. gattii*, a dose de anfotericina B é maior e o tratamento é mais prolongado, podendo incluir

intervenção cirúrgica. As sequelas são mais comuns e a mortalidade é maior (SILVA *et al.*, 2012). Em pacientes imunossuprimidos, as mesmas terapias são usadas, porém a fase de manutenção com fluconazol pode ser prolongada, potencialmente por toda a vida, para reduzir o risco de reinfecções (KASPER *et al.*, 2017).

As complicações mais frequentemente encontradas no sistema nervoso central (SNC) incluem hipertensão intracraniana, edema cerebral, diminuição da acuidade auditiva e visual, convulsões, redução da capacidade cognitiva, hidrocefalia e paralisia de nervos cranianos. Além do pulmão e do SNC, os locais mais acometidos são a pele, próstata, ossos e medula óssea. Em pacientes imunodeprimidos, a doença pode ser incurável, necessitando de terapia supressiva por toda a vida. Em pacientes imunocompetentes, a medicação antifúngica cura a doença em cerca de 70 a 75% dos casos (SALOMÃO, 2017; RIBEIRO *et al.*, 2022).

- **CONCLUSÃO:**

A criptococose representa um desafio significativo no campo da saúde, especialmente em pacientes imunossuprimidos. Esta micose sistêmica, causada por fungos do gênero *Cryptococcus*, principalmente *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, pode apresentar manifestações clínicas diversas, incluindo infecções pulmonares, meningoencefalite e lesões cutâneas. A gravidade e a apresentação da doença variam conforme o estado imunológico do paciente, com formas mais severas observadas em indivíduos com imunossupressão.

O diagnóstico é realizado através de exames micológicos diretos, cultura de amostras e testes de antígeno, complementados por exames de imagem. A precisão diagnóstica é crucial, dada a semelhança da criptococose com outras doenças como neoplasias e tuberculose. O tratamento varia de acordo com a apresentação clínica e a espécie do fungo, envolvendo frequentemente antifúngicos como fluconazol e anfotericina B, com regimes específicos para casos de infecção pulmonar, extrapulmonar e do sistema nervoso central. Em pacientes imunossuprimidos, a terapia de manutenção é fundamental para prevenir reinfecções, podendo ser necessária por toda a vida.

Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, as complicações da criptococose,

particularmente no sistema nervoso central, continuam a representar um risco significativo, incluindo hipertensão intracraniana e redução da capacidade cognitiva. A taxa de cura é relativamente alta em pacientes imunocompetentes, mas a doença permanece um desafio considerável em populações vulneráveis. Assim, o manejo eficaz da criptococose requer uma abordagem multidisciplinar, combinando diagnóstico precoce, tratamento adequado e monitoramento contínuo dos pacientes.

4 REFERÊNCIAS

ANDRADE, R. B.; MAGRO, R. V. I. C.; SOUZA, R. M. A.; SALDANHA, R. de C. O.; BRAZ, R. F.; OLIVEIRA, C. C. de; BRITO, C. D. G. da S.; RODRIGUES, C. M.; OLIVEIRA, C. A. de; ALVES, D. C. L.; FERREIRA, A. C. H.; MOURA, G. D. L.; ARAUJO, I. V.; GABRIEL, Ítalo W. D. M.; ROSA, J. P. V.; FERREIRA, L. T.; MELO, L. S.; OLIVEIRA, R. M. de; GARCIA, L. J. P.; FERREIRA, C. J.; SOUSA, G. S.; FRIGERI, N. C. Criptococose pulmonar: Pulmonary cryptococcosis. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 5, n. 5, p. 18656–18667, 2022. DOI: 10.34119/bjhrv5n5-073. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/52071>. Acesso em: 29 jul. 2024

CAICEDO BEJARANO, Luz Dary; ALVAREZ, María Inés. Crecimiento del complejo *Cryptococcus neoformans*/*Cryptococcus gattii* en extractos de excretas de palomas. *Entramado, Cali*, v. 16, n. 1, p. 218-229, Junho 2020. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1900-38032020000100218&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 28 de julho de 2024

Infectologia: Bases clínicas e tratamento. Reinaldo Salomão. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

Medicina Interna de Harrison. 19ª ed. Denis L. Kasper et al. Porto Alegre: AMGH, 2017.

Pneumologia [recurso eletrônico]: Princípios e Prática. Luiz Carlos Corrêa da Silva; coeditores: Jorge Lima Hetzel et al. Porto Alegre: Artmed, 2012.

RIBEIRO COUTINHO DE MENDONÇA FURTADO, F. .; RIBEIRO COUTINHO DE MENDONÇA FURTADO, B. .; EDUARDA SERAFIM CRISPIM, M.; LIMA DORE, M. . CRIPTOCÓCOSE PULMONAR EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS: ASPECTOS CLÍNICOS E RADIOGRÁFICOS. **Estudos Avançados sobre Saúde e Natureza**, [S. l.], v. 5, 2022. DOI: 10.51249/easn05.2022.837. Disponível em: <https://www.periodicojs.com.br/index.php/easn/article/view/837>. Acesso em: 29 jul. 2024.