

Criptococose: revisão sistemática dos casos ocorridos no Brasil entre 1995-2005

Rodrigo dos Santos Diniz¹

Inara Dantas da Silva¹

Maria Tereza Barreto de Oliveira²

Aurigena Antunes de Araújo Ferreira³

Resumo

Neste artigo, apresenta-se uma revisão sistemática da literatura científica a respeito dos casos clínicos de criptococose ocorridos no Brasil. Foram selecionados trabalhos publicados na PUBMED, entre os anos de 1995 e 2005, totalizando 13 publicações, nas quais se encontram casos clínicos em pacientes com ou sem AIDS. Nove desses estudos ocorreram nas regiões Centro-Oeste, Sul e Sudeste, e três deles envolvem a região Norte e Nordeste. Foram verificadas as seguintes variáveis: autor (es), ano, localidade, número de casos investigados, agente(s) etiológico(s), sinais e sintomas, doença isolada ou associada, resposta imune e desfecho. Pôde-se constatar que a maior parte dos casos relatados ocorreu como co-infecção associada a Aids, sendo o agente etiológico mais freqüente o *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (sorotipos A e D). Esses casos foram encontrados com maior prevalência nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste. A ocorrência de *C. neoformans* var. *gattii* (sorotipos B e C) está relacionada com áreas endêmicas, localizadas na região Norte e Nordeste. Os sinais e sintomas afetam, principalmente, o Sistema Nervoso Central e os pulmões. Os casos relatados na literatura apresentam limitações quanto ao desfecho da criptococose, possivelmente, devido ao fato de a patologia se desenvolver, principalmente, como uma co-infecção relacionada à Aids.

Palavras-chave: *Cryptococcus neoformans*; criptococose - literatura de revisão.

INTRODUÇÃO

A criptococose é uma micose sistêmica oportunista, causada pelo *Cryptococcus neoformans*, um basidiomiceto que se apresenta em sua forma parasitária como levedura anamorfa capsulada. Está freqüentemente envolvido nos casos de meningoencefalite em pacientes com AIDS (CORRÊA et al., 1999; BOEKHOUT et al., 2001). *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* é um fungo cosmo-

polita, que vive em solos contaminados com excretas de pombos ou de outras aves em regiões tropicais e de climas temperados. Os estudos relacionados a associação de *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* ao *Eucalyptus camaldulensis* foi uma das grandes contribuições para a compreensão da ecologia desse microorganismo (SORREL et al., 1996). De acordo com a classificação atual, *Cryptococcus neoformans* possui

¹ Acadêmico do Curso de Farmácia. UFRN. Natal - RN

² Professora Adjunto de Microbiologia. UFRN. Natal - RN

³ Professora Adjunto de Farmacologia. UFRN. Natal - RN

Correspondência para / Correspondence to:

Aurigena Antunes de Araújo Ferreira

Departamento de Biofísica e Farmacologia, Centro de Biociências - UFRN.

Av. Senador Salgado Filho, s.n. - Lagoa Nova - Campus Universitário.

59.075-000 Natal - Rio Grande do Norte - Brasil.

Tel.: (84)3215-3419

E-mail: aurigena@ufrnet.br

três variedades: *C. neoformans* (sorotipo A), var. *grubii*, *Cryptococcus neoformans* (sorotipo D), var. *neoformans*, sendo ambas variedades de ampla distribuição mundial, e *Cryptococcus neoformans* (sorotipo B e C), pertencentes à variedade *gattii*, que está limitada às regiões tropicais e subtropicais do mundo. Ainda, um sorotipo híbrido AD pode ser reconhecido por técnicas sorológicas, moleculares de PCR, fazendo-se uso de primers específicos na caracterização dos *mating-types*, ou por caracterização de genótipos, usando-se a metodologia do AFLP (LENGELER; COX; HEITMAN, 2001; OLIVEIRA et al., 2004). O *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* tem sido isolado mais frequentemente de indivíduos imunocompetentes, ao passo que *C. neoformans* var. *neoformans* está fortemente associado com estados de imunodeficiência entre indivíduos com AIDS (VERONESI; FOCACCIA, 1996).

Os fatores implicados na virulência de *Cryptococcus neoformans* são a capacidade de o microrganismo crescer a 37°C, a presença de uma cápsula polissacarídica rica em glicoxilomanana (GXL), a produção de melanina, a secreção de proteinases e fosfolipases extracelulares, a produção de manitol, urease, assim como o sistema de *mating-type* (CASALI et al., 2003). O *Cryptococcus neoformans* não é um membro da microbiota normal de humanos ou animais (MITCHELL; PERFECT, 1995). É adquirido do meio ambiente através da inalação de leveduras e (ou) basidiosporos, dependendo do estado imunológico do hospedeiro (SOARES et al., 2005). A alta prevalência do *Cryptococcus neoformans* na natureza e a frequência relativamente baixa de criptococose decorre do fato muitas pessoas estarem provavelmente expostas sem desenvolver os sintomas da doença. Os poucos casos relatados de testes cutâneos em humanos com o uso de antígenos ou anticorpos em pessoas saudáveis têm indicado um nível variável de reatividade e exposição ao *Cryptococcus neoformans* (MITCHELL; PERFECT, 1995).

Sem dúvida, a AIDS trouxe um novo perfil para a prevalência dessa doença, uma vez que a criptococose é uma das mais frequentes infecções sistêmicas oportunistas (CASALI et al.,

2003). O presente estudo tem o objetivo de realizar uma revisão sistemática da literatura científica dos casos de criptococose ocorridos no Brasil entre 1995-2005.

MATERIAIS E MÉTODOS

A identificação dos artigos científicos, mediante uma revisão retrospectiva dos casos de criptococose ocorridos no Brasil entre 1995-2005 foi feita através da base de dados PubMed (*National Library of Medicine*), utilizando-se "*Cryptococcus neoformans*" como palavra-chave. Foram encontrados, na base, 7216 artigos. Fazendo-se uso de busca refinada, foram utilizadas as palavras-chave "Brazil" e "Cryptococcus," obtendo-se 83 publicações brasileiras. Como critério de exclusão, foram retirados os artigos de revisão da literatura que incluíam estudos com apenas amostras de origem ambiental ou animal, sem comentários de casos clínicos em humanos. Nos artigos selecionados, foram relacionadas as seguintes variáveis: autor(es), ano, localidade, número de casos investigados, agente(s) etiológico(s), sinais e sintomas, doença isolada ou associada, resposta imune e desfecho.

RESULTADOS

De acordo com os resultados obtidos, foram totalizados 13 artigos relacionados às variáveis escolhidas entre os anos de 1995-2005, com ocorrência de 1045 casos no Brasil, incluindo-se estudos referentes a algumas capitais das cinco regiões do país (QUADRO 1).

DISCUSSÃO

A revisão sistemática aponta para presença de estudos de casos de criptococose e de série de casos a partir do ano de 1999. Dos 13 publicações, 10 ocorreram nas regiões Centro-Oeste, Sul e Sudeste. Apenas dois estudos foram realizados nas regiões Norte e Nordeste, ou seja, dos 578 casos relatados em âmbito local (estados e municípios), 15,92% ocorreram nessas

Autor/ano	Localidade	Número de casos	Agente etiológico	Sinais/sintomas	Doença isolada ou associada	Resposta imune	Desfecho
Delgado et al.,(2005)	Campinas	100	<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	SNC, pulmão	AIDS(35) e sem AIDS(10)	SI	SI
Barreto de Oliveira et al.,(2004)	Natal	9	<i>Cryptococcus neoformans</i>	meningite	AIDS, candidíase	SI	óbito
Silva (2004)	São Paulo	1	<i>Cryptococcus neoformans</i> , oocistos álcool ácido resistentes (sugestivo de <i>criptosporidium</i>)	Febre e meningite	AIDS, cadidíase, linfopenia, hepatite C	Dosagem de CD4 (49 células/mm ³)	SI
Casali et al., (2003)	Porto Alegre	105	<i>Cryptococcus neoformans</i>	SI	AIDS(93 casos)	SI	SI
Cury et al., (2003)	São Paulo	4	<i>Cryptococcus</i>	SNC(1), sepse(2), pulmão(1)	AIDS	SI	óbito
Fernandes et al., (2003)	Goiás	60	<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i> sorotipo A e var. <i>gattii</i> sorotipo B	SI	AIDS	SI	SI
Nishikawa et al., (2003)	Brasil	467	Sorotipos A, D, B e C, AD	Pulmão e SNC	AIDS(198 casos) e sem AIDS(48 casos)	SI	SI
Menezes et al., (2002)	Fortaleza	5	<i>Cryptococcus neoformans</i>	SNC	AIDS	SI	SI
Moraes et al., (2002)	Belo Horizonte e Rio de Janeiro	49	<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>gattii</i> e var. <i>neoformans</i>	SI	SI	SI	SI
Ohkusu et al., (2002)	São Paulo	84	<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>grubbi</i> e var. <i>gattii</i>	Alta prevalência de meningite	Com AIDS(61 casos) e sem AIDS(23 casos)	SI	SI
Alves et al., (2001)	Rio Grande do Sul	82	<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	Pulmão, SNC	AIDS(38 casos)	SI	SI
Severo., Zardo, Londero (2001)	Porto Alegre	1	<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>gattii</i>	Lesões cutâneas, cefaléia, fotofobia, visão turva, vômitos, tosse, perda de peso e fadiga	Sem AIDS	Paciente imunocompetente	Alta
Corrêa et al., (1999)	Belém	78	<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i> e var. <i>gattii</i>	SNC e alterações pulmonares	SI	SI	Alta (13), óbito (6), SI (59)
Total de casos		1045					

Quadro 1- Revisão sistemática dos casos de criptococose ocorridos no Brasil(1995-2005),Natal, RN, 2005

Nota: SI = Sem Informação; SNC = Sistema Nervoso Central

regiões. No estudo de Nishikawa e colaboradores (2003), dos 467 casos de criptococose relatados no Brasil de 1987 a 1998, 20,6% ocorreram nas regiões Norte e Nordeste.

Uma das possíveis explicações quanto à discrepância em relação aos casos para as diferentes regiões do Brasil vincula-se a fatores relacionados a aspectos geográficos. O *Cryptococcus neoformans* variedade *gattii* (sorotipos B e C) ocorre nas regiões de clima tropical e subtropical, como foi verificado no estudo de Nishikawa e colaboradores (2003), no qual se constatou que, na região Nordeste, o sorotipo B foi predominante em 87,5% de indivíduos sem Aids e, na região sudeste, ocorreu em 47% dos pacientes nas mesmas condições.

Em indivíduos com AIDS, a criptococose é a sexta co-infecção mais prevalente, superando espécies de *Cândida*, *Pneumonicis carinii*, espécies de *Mycobacterium*, *Toxoplasma gondii*

e *Herpes vírus simplex* (MENEZES et al., 2002).

Segundo o Boletim Epidemiológico AIDS (2003), a doença teve, a partir de 1998, uma redução da taxa de incidência a cada 100.000 habitantes. Para o Brasil, em 2003, verificou-se uma taxa de 5,5. Esses valores da taxa de incidência são de 2,3, 7,5 e 8,5 para as regiões Nordeste, Sudeste e Sul, respectivamente. Dos 310310 casos de Aids diagnosticados no Brasil de 1980 a 1993, 84,8% deles estão concentrados nas regiões Sul e Sudeste.

Embora a taxa de mortalidade tenha sido reduzida de 9,7 em 1995 para 6,3 em 2003, a AIDS continua a ser a principal responsável pelo aumento de infecções oportunistas (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO AIDS, 2003).

Em 10 casos clínicos, a criptococose foi relatada, associada ou não a casos de Aids. Apenas um estudo não apresentou informações a

respeito de doença associada ou resposta imunológica do paciente (MORAES; PRÍMOLA; HAMDAN, 2003).

Os casos relatados de criptococose em pacientes com imunossupressão ocorreram exclusivamente em indivíduos com AIDS. Em contrapartida, em outras doenças imunossupressoras, como leucemia crônica, linfomas, sarcoidose ou tratamento extensivo com corticosteróide, não foram encontrados relatos (MITCHELL; PERFECT, 1995).

A proporção de casos de criptococose em pacientes com AIDS, quando comparado aos imunocompensados, é, em média, três vezes maior. Isso pode ser visto no estudo de Ohkusu e colaboradores (2002), realizado em São Paulo. Dos 84 pacientes, 61 deles eram portadores do vírus, enquanto 23 não o eram. Já Nishikawa e colaboradores (2003), em um estudo realizado no Brasil, encontraram 198 casos em pacientes com AIDS e 48 sem a doença. Delgado e colaboradores (2005) em Campinas encontraram 35 pacientes com e 10 sem Aids.

Os casos de criptococose relatados em pacientes imunocompensados estão relacionados a áreas geográficas endêmicas para o agente etiológico *Cryptococcus neoformans gattii*. No estudo de Corrêa e colaboradores (1999), as espécies foram identificadas em 19 dos 78 casos ocorridos em Belém, uma vez que o estudo se propôs a investigar a ocorrência em crianças. Oito casos foram de *Cryptococcus neoformans gattii*. O autor relacionou a patologia com a migração das crianças de regiões cosmopolitas para áreas rurais e ao desmatamento da floresta amazônica.

Um relato de caso que mereceria uma investigação mais detalhada quanto às variáveis imunológicas e às implicações epidemiológicas é o estudo de Severo, Berta e Zardo e Londero (2001), que relatou um caso clínico de paciente adulto jovem, imunocompensado e infectado pela variedade *gattii*, na cidade de Porto Alegre.

Os relatos em relação aos sinais e sintomas foram encontrados em nove estudos. Nesses, verifica-se que houve comprometimento pulmonar e do Sistema Nervoso Central (SILVA, 2004; CURY et al., 2003; SEVERO;

BERTA E ZARDO; LONDERO, 2001; MENEZES et al., 2002; OHKUSU et al., 2002; NISHIKAWA et al., 2003; ALVES et al., 2001; DELGADO et al., 2005; CORRÊA et al., 1999).

A criptococose é iniciada no pulmão, após inalação da levedura de *Cryptococcus neoformans*. Quando nos espaços alveolares, as leveduras são inicialmente confrontadas com os macrófagos, podendo disseminar-se sistemicamente para o tecido ósseo, a pele, a próstata, com predileção pelo SNC. A interação primária entre o macrófago alveolar e a célula da levedura inalada pode ser um fator determinante para saber se a doença irá desenvolver-se ou não (MITCHELL; PERFECT, 1995).

Os relatos de casos encontrados na literatura apresentam dados restritos quanto ao desfecho da criptococose. No estudo de Cury e colaboradores (2003), realizado com pacientes com AIDS, todos foram a óbito. No estudo de Severo, Berta e Zardo e Londero (2001), em um paciente imunocompensado, o desfecho foi à alta. No estudo de Corrêa e colaboradores (1999), seis crianças foram a óbito, enquanto dez obtiveram alta sem reinternação e três obtiveram alta com reinternação. Possivelmente, a deficiência em relação ao prognóstico dos pacientes que apresentam criptococose deve-se ao fato de a grande maioria dos casos ocorrerem em pacientes com Aids, que recebem tratamento para a criptococose. O tratamento com anti-retrovirais pode aumentar a resposta imunológica, ao suprimir a replicação viral (HOGAN; HAMMER, 2001) e, conseqüentemente, a infecção oportunista poderá ser controlada sem que o desfecho final seja a morte.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão de literatura realizada aponta para a AIDS como condição agravante para aumentar a prevalência da criptococose, principalmente nos grandes centros urbanos do Brasil. Ocorre especialmente nas regiões sul e sudeste, o que implica o aumento do número de internações hospitalares e seqüelas sistêmicas.

Cryptococcus neoformans: systematic review of the cases occurred in Brazil

Abstract

The paper performs a systematic revision of clinical cases of patients with cryptococcosis in Brazil. We selected 13 papers printed in PUBMED, from 1995 to 2005. Nine papers refer to clinical cases in regions Central-East, South and Southeast, and three in regions North and Northeast. We studied the several authors, year, locality, number of clinical cases, agent, signals and symptoms, correlated diseases, immune response and outcome. The major cases of cryptococcosis in regions South, Southwest and Central-East occurred in patients with Aids. The cases of *Cryptococcus neoformans gattii* occurred mainly in Northeast. The signals and symptoms of the infection are related to problems in central nervous system and lungs. The outcome of cryptococcosis cases described in the literature is reduced probably due to co-infection with Aids.

Keywords: *Cryptococcus neoformans*; cryptococcosis - Review Literature.

REFERÊNCIAS

- ALVES, S.H. et al. In vitro susceptibility to antifungal agents of clinical and environmental *Cryptococcus neoformans* isolated in southern of Brazil. **R. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, São Paulo, v.43, n.2, p.267-270, 2001.
- BOEKHOUT, T. Theelen et al. Hybrids genotypes in pathogenic yeast *Cryptococcus neoformans*. **Mycrobiology**, Reading, v.147, p.891-907, 2001.
- BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO AIDS. Brasília, DF: Ministério da Saúde, ano 17, n.1, jan./dez. 2003. 56p.
- 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.
- CORRÊA, M.P.S.C. et al. Criptococose em crianças no Estado do Pará, Brasil. **R. Soc. Bras. Med. Trop.**, Rio de Janeiro, v.32, n.5, p.505-508, set./out. 1999.
- CURY, P.M. et al. Autopsy findings in AIDS patients from a reference hospital in Brazil: analysis of 92 cases. **Pathol. Res. Pract.**, Stuttgart, v.199, p.811-814, 2003.
- 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**, Dordrecht, v.159, p.7-11, 2005.
- HOGAN, C.M.; HAMMER, S.M. Host determinants in HIV infection and disease. **Ann. Internal Medicine**, Philadelphia, v.134, p.978-996, 2001.
- LENGELER, K.B.; COX, G.M.; HEITMAN, J. Serotype AD strains of *Cryptococcus neoformans* are diploid or aneuploid and are heterozygous at the mating type locus. **Infect.Immun.**, Washington, DC, v.69, p.115-122, 2001.
- MENEZES, E.A. et al. *Cryptococcus neoformans* causing meningitis in AIDS patients. **R. Soc. Bras. Med. Trop.**, Rio de Janeiro, v.35, n.5, p.537-539, set./out. 2002.
- MITCHELL, T.G.; PERFECT, J.R. Cryptococcosis in the era of AIDS: 100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. **Clin. Microbiol. Rev.**, Washington, DC, v.8, n.4, p.515-548, Oct.1995.
- MORAES, E.M.; PRÍMOLA, N.S.; HAMDAN, J.S. Antifungal susceptibility of clinical and environmental isolates of *Cryptococcus neoformans* to four antifungal drugs determined by two

- techniques. *Mycoses*, Berlin, v.46, p.164-168, 2003.
- NISHIKAWA, M.M. et al. Serotyping of 467 *Cryptococcus neoformans* isolates from clinical and environmental sources in Brazil: analysis of host and regional patterns. *J. Clin. Microbiol.*, Washington, DC, v.41, n.1, p.73-77, 2003.
- OHKUSU, M. et al. Serotype, mating type and ploidy of *cryptococcus neoformans* strains isolated from patients in Brazil. *R. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, São Paulo, v.44, n.6, p.299-302, nov./dez. 2002.
- OLIVEIRA, M.T. Barreto de et al. *Cryptococcus neoformans* shows a remarkable genotypic diversity in Brazil. *J. Clin. Microbiol.*, Washington, DC, v.42, n.3, p.1356-1359, 2004.
- SEVERO, L.C.; BERTA E ZARDO, I.B.; LONDERO, A.T. Cutaneous cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. *R. Iberoam. Micol.*, Bilbao, v.18, p.200-201, 2001.
- 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, M.C.B. et al. Environmental strains of *Cryptococcus neoformans* variety *grubii* in the city of Santos, SP, Brazil. *R. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, São Paulo, v.47, n.1, p.31-36, 2005.
- SORREL, T. et al. Natural environmental sources of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. *J.Clin.Microbiol.*, Washington, DC, v.34, p.1261-1263, 1996.
- VERONESI, R.; FOCACCIA, R. *Tratado de infectologia*. Rio de Janeiro: Atheneu, 1996.

Recebido em / Received: 30/11/2005
Aceito em / Accepted: 02/12/2005