

## CRIOCOCOSE: UMA MINI – REVISÃO

Isis Catharine Araújo Rocha<sup>1</sup>. João Pedro Pereira da Silva<sup>2</sup>. Cícera Kaline Gomes Barreto<sup>3</sup>. Vivian Gadelha Ramos<sup>4</sup>.

*(1,2,3) Estudante do curso Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, campus Cajazeiras – UFCG/CFP, (1)isiscath.rocha@gmail.com,(2) jppstimateo.bsf@gmail.com, (3) kalinejati@hotmail.com (4) Estudante do curso Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, campus Campina Grande – UFCG, viviangadelharamos@hotmail.com*

### RESUMO

A criptococose é uma infecção fúngica sistêmica de distribuição mundial, sem uma área endêmica definida, sendo a doença fúngica grave mais frequente em portadores de SIDA. Neste contexto, esta revisão bibliográfica visa resumir os principais pontos acerca da criptococose em humanos. Esta pesquisa é uma revisão bibliográfica que teve como suporte de pesquisa os buscadores acadêmicos, as bases de dados e os diretórios de revistas. Foram usados os descritores “Criptococose”, “Micose Pulmonar”. O trabalho se organizou enfatizando as características da criptococose no ser humano, delimitando-se os artigos do período de 1995 a 2016. Foram citados um total de 10 artigos. A pesquisa foi desenvolvida entre o período de setembro de 2017 a dezembro de 2017. Os resultados mostraram que a criptococose acomete pacientes na faixa etária de 24 a 62 anos com predomínio em pacientes com faixa etária mais avançada. A infecção tem uma expressão clínica distinta no doente imunocompetente e no imunocomprometido. O SNC e o trato respiratório são os órgãos mais acometidos embora outros possam ser infectados, como pele, ossos e sangue. A criptococose assumiu um papel relevante na atualidade por ser considerada uma das micoses mais comuns em pacientes imunodeprimidos, podendo levar ao óbito, porém, mesmo assim ela pouco conhecida pela maior parte da população, pois é pouco divulgada. Dessa forma, é evidente que a criptococose é uma doença importante que deve ser divulgada para população, principalmente à parcela imunodeprimida, para que esta tome as devidas precauções e ajude em um possível diagnóstico mais rápido.

**Palavras-chave:** Criptococose, Infecção fúngica, Micose Pulmonar.

### INTRODUÇÃO

A criptococose, também conhecida como Torulose, Blastomicose Européia ou Doença de Busse-Buschke, é uma infecção fúngica sistêmica causada pelo *Cryptococcus neoformans* ou

*Cryptococcus gattii*., leveduras capsuladas de distribuição mundial (OSUNA et al., 2008), sem uma área endêmica definida (BARBOSA et al., 2006), acometendo mamíferos domésticos, como o gato e o cão, animais silvestres e o homem, sendo a doença fúngica grave mais frequente em portadores de SIDA (HOLANDA et al., 1995).

Em humanos normalmente ocorre quando o fungo é aerolizado e inalado (BARBOSA et al., 2006), onde os conídios infectantes ultrapassam as principais barreiras de defesa, chegam aos alvéolos e se multiplicam (CAPONE et al., 2010). Na maioria dos casos, isso produz uma infecção pulmonar assintomática autolimitada, e as leveduras permanecem latentes dentro desse complexo, onde morrem ou, com um posterior evento de imunossupressão, são reativadas e causam doença (SEVERO, et al. 2009).

## **METODOLOGIA**

Esta pesquisa é uma revisão bibliográfica que teve como suporte de pesquisa os buscadores acadêmicos (Google Acadêmico e ScienceDirect), a bases de dados (MEDLINE) e os diretórios de revistas (Pubmed Central). Foram usados os descritores “Criptococose”, “Micose Pulmonar”.

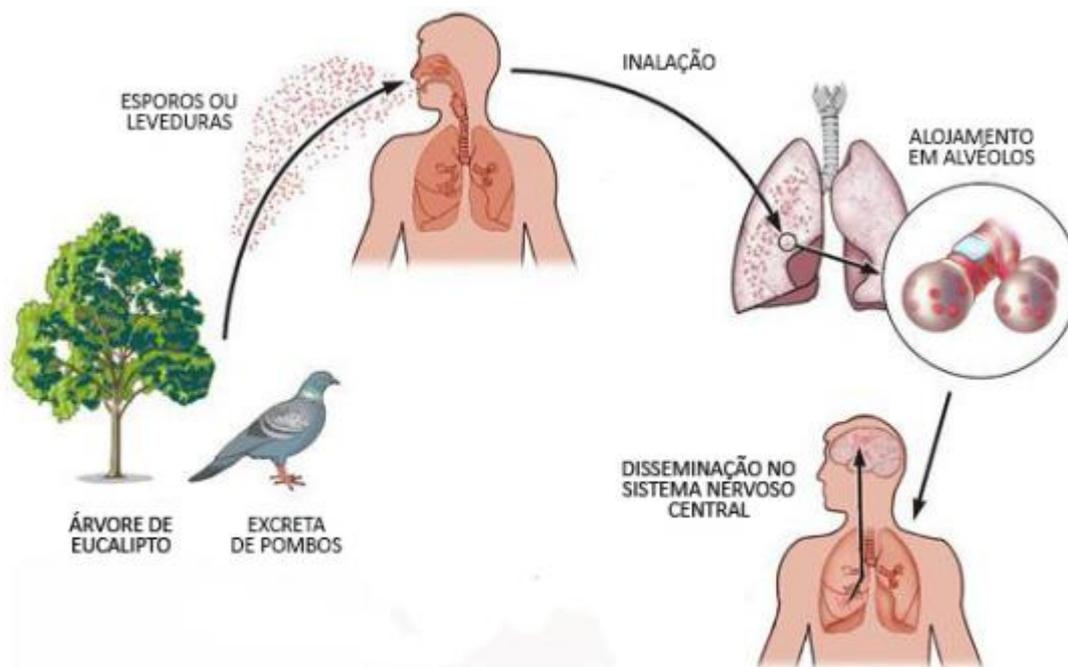
O trabalho se organizou enfatizando as características da criptococose no ser humano, delimitando-se os artigos do período de 1995 a 2016. Foram citados um total de 10 artigos, de diferentes periódicos nacionais e internacionais. A pesquisa foi desenvolvida entre o período de setembro de 2017 a dezembro de 2017.

Os critérios de inclusão foram artigos cuja temática central tratassem da criptococose em humanos. Como critério de exclusão, os artigos que não suportavam os descritores, não foram selecionados.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

*Cryptococcus* é o gênero de um fungo distribuído mundialmente e que, em ambientes naturais, é encontrado principalmente em árvores, como eucalipto, e em excretas de aves, especialmente pombos. Ele tem formato de levedura e é caracterizado pela presença de uma cápsula polissacarídica que envolve toda a sua célula (halo observável na figura), cuja função é impedir a fagocitose por células do sistema imune do hospedeiro (DOERING, 2000).

**Figura 1:** Ciclo de Infecção por Cryptococcus.



Fonte: UNA (2009)

Esse fungo foi primeiramente descrito por pesquisadores alemães e italianos em 1894, mas somente foi reconhecido como uma grande ameaça à saúde com o início da pandemia da AIDS na década de 1980. São duas espécies de *Cryptococcus*, *C. neoformans* e *C. gattii*, que causam uma das mais sérias doenças fúngicas do mundo, a criptococose (DOERING, 2000).

A criptococose acomete animais silvestres e domésticos, principalmente cachorros e gatos, e humanos. É uma doença oportunista que ocorre majoritariamente em indivíduos imunocomprometidos, como os portadores de HIV, pacientes submetidos à quimioterapia ou pacientes transplantados tratados com imunossupressores. Todavia, também pode acometer pessoas com o sistema imunológico normal (GENTIL, 2016).

A literatura aponta que a criptococose pulmonar acomete pacientes na faixa etária de 24 a 62 anos. Alguns autores referem predomínio em pacientes com faixa etária mais avançada (BARBOSA et al., 2006).

A infecção tem uma expressão clínica distinta no doente imunocompetente e no imunocomprometido. No primeiro, surge como uma infecção subclínica, localizada (OSUNA et al., 2008) e em cerca de um terço dos casos, assintomática, apenas com achados radiológicos ao acaso

(BARBOSA et al., 2006). Já onde o HIV está associado com a criptococose, há produção de um maior envolvimento extrapulmonar e do SNC (Sistema Nervoso Central) (SEVERO, et al. 2009). A criptococose é rara em indivíduos imunocompetentes (BARBOSA et al., 2006).

O SNC e o trato respiratório são os órgãos mais acometidos em infecções por *C. neoformans* e *C. gattii.*, embora outros possam ser infectados, como pele, próstata, olhos, ossos, trato urinário e sangue (SEVERO, et al. 2009).

Os pacientes sintomáticos podem apresentar evidência de quadro infeccioso como febre, tosse, dor torácica, perda de peso e escarro purulento (BARBOSA et al., 2006).

Além de ser a principal porta de entrada desses fungos, o pulmão é o sítio mais comum da criptococose, apresentando diversas manifestações clínicas, que variam de infecção assintomática, como um nódulo solitário, até pneumonia grave (SEVERO, et al. 2009).

Três são as formas de apresentação clínica mais comuns: pulmonar regressiva, pulmonar progressiva e disseminada. A forma pulmonar regressiva geralmente passa despercebida, sendo o diagnóstico feito casualmente pela análise histopatológica de nódulos pulmonares residuais (CAPONE et al., 2010).

A forma pulmonar progressiva manifesta-se de forma insidiosa, simulando, às vezes, pneumonia de evolução crônica; radiologicamente, pode apresentar-se como massa periférica, de limites bem definidos, simulando tumor de pulmão. Na forma disseminada, vários órgãos podem ser concomitantemente atingidos, notadamente o sistema nervoso central, determinando quadros neurológicos variados entre os quais meningoencefalite (CAPONE et al., 2010).

Em geral a pneumonia criptocócica se manifesta com febre, tosse, perda de peso, dispneia e, eventualmente dor ventilatório-dependente (HOLANDA et al., 1995). Complicações são raras na forma pulmonar isolada, porém descritas também nos imunocompetentes como sintomas incapacitantes, meningite fúngica e insuficiência respiratória (BARBOSA et al., 2006).

O radiograma do tórax tem apresentação variável, desde opacidades intersticiais difusas até massa pulmonar, adenopatia e/ou derrame pleural (HOLANDA et al., 1995). Presença de cavitações é relativamente incomum quando comparada com outras micoses (BARBOSA et al., 2006). A maioria dos doentes apresenta linfopenia ( $<1000/\text{mm}^3$ ) (HOKAMA; MACHADO, 1997).

É clássico o aspecto tumoral da criptococose (criptococoma ou toruloma). Com efeito, um nódulo ou massa tumoral pode ser a única manifestação da doença. A histologia da lesão muitas vezes configura típicos granulomas, mas muitas vezes predomina o grande crescimento de fungos com grande cápsula gelatinosa (KIERSZENBAUM, 2008) (LOPES et al., 2005).

### FORMAS VARIANTES

Atualmente, *Cryptococcus* spp. é classificado em cinco sorotipos capsulares e oito genótipos moleculares (SEVERO, et al. 2009). Existem duas variantes diferentes: *Cryptococcus neoformans* var *neoformans*, sorotipos A, D e AD cujo reservatório principal são as excreções de aves, nomeadamente os pombos e *Cryptococcus neoformans* var *gatti*, sorotipos B e C, isolados dos eucaliptos (OSUNA et al., 2008). No Brasil, estudos revelam que o sorotipo A é o mais prevalente (SEVERO, et al. 2009).

A variante *neoformans* é a principal responsável pela criptococose humana, causando 90% das infecções nos imunocomprometidos, comportando-se como uma infecção grave e com alta mortalidade apesar da terapêutica. A variante *gatti* afeta basicamente indivíduos imunocompetentes (OSUNA et al., 2008).

### DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico da doença se faz pelo isolamento do fungo de espécimes clínicos coletados (CAPONE et al., 2010), podendo ser feito pela pesquisa direta do fungo no escarro, lavado broncoalveolar, líquido e nos cortes histológicos, sendo confirmado pela cultura de fungos nesses materiais. A punção lombar para estudo do líquido deverá ser realizada nos casos com sintomatologia sugestiva de acometimento do sistema nervoso central e/ou na criptococose pulmonar assintomática, com antígenos séricos positivos indicando disseminação (BARBOSA et al., 2006).

### TRATAMENTO

O tratamento da criptococose deve ser instituído imediatamente em razão da morbidade e mortalidade elevadas associadas às formas neurológicas (CAPONE et al., 2010). A escolha do antifúngico depende do sítio de infecção e da imunidade do paciente (SEVERO, et al. 2009).

O tratamento antifúngico específico é a An-B na dose de 0.7-1mg/kg/d endovenosa, associado ou não a 5-flucitosina (5-FC) 100mg/kg/d oral fracionada em quatro doses e administrada durante duas semanas seguidos de 400 mg/dia oral de fluconazol (ou itraconazol, embora menos efetivo) até completar 10 semanas de tratamento ou até o LCR estar estéril (OSUNA et al., 2008). Entretanto, a 5-FC não se encontra disponível no Brasil (CAPONE et al., 2010).

Nos pacientes imunocomprometidos, a criptococose pode ser grave e rapidamente progressiva, necessitando de tratamento antifúngico prolongado. No entanto, nos pacientes imunocompetentes, a criptococose pulmonar pode resolver-se espontaneamente, não necessitando de tratamento antifúngico (BARBOSA et al., 2006).

## PREVENÇÃO

Não existe evidência que a exposição a fezes de pombos esteja associada ao aumento do risco para desenvolver criptococose. Entretanto, é aconselhável evitar sítios contaminados com fezes de aves. A principal fonte de transmissão desta doença é a população de pombos, assim, a melhor estratégia de prevenção é o seu controle. Estudos clínicos prospectivos mostram que o uso de fluconazol e itraconazol pode reduzir a frequência da doença entre pacientes com AIDS (SEVERO, et al. 2009).

Entretanto, a profilaxia antifúngica não deve ser utilizada como rotina devido à infrequência da micose, ao pouco benefício na sobrevivência, à possibilidade de interações medicamentosas, ao desenvolvimento de resistência antifúngica e ao custo do tratamento. O uso de profilaxia secundária em pacientes curados, previamente tratados, previne a recorrência da infecção (SEVERO, et al. 2009).

## **CONCLUSÕES**

A criptococose atinge o mundo todo e ainda não existem medidas preventivas específicas, apenas atividades educativas relacionadas ao risco de infecção, mesmo esta tendo papel relevante na atualidade por ser considerada uma das micoses mais comuns em pacientes imunodeprimidos, podendo levar ao óbito.

É necessário, portanto, chamar a atenção da comunidade médica para a frequência e gravidade dessa infecção micótica e com isso, possibilitar um diagnóstico precoce e melhor prognóstico para os pacientes. Além de ser necessário divulgar para população, principalmente à parcela imunodeprimida, para que esta tome as devidas precauções e ajude em um possível diagnóstico mais rápido.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBOSA, A. T. F. *et al.* Criptococose pulmonar isolada em paciente imunocompetente. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s.l.], v. 32, n. 5, p.476-480, out. 2006.

CAPONE, D. *et al.* MICOSES PULMONARES. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto: UERJ**, [s.l.], v. 9, n. 2, p.72-80, dez. 2010.

DOERING, L. M.. How does *Cryptococcus* get its coat? **Trends Microbiology**, v. 8, n.12, jan. 2000.

GENTIL, A. M. Criptococose: Relato de Caso. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v. 7, n. 2, jul. 2016.

GUERRA, R. L.; REGO, L.; CONDE, M. B. Diagnóstico da tuberculose pulmonar em pacientes com baciloscopia direta de escarro negativa. **Pulmão Rj**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 4, p.87-90, 2008.

HOKAMA, N.; MACHADO, P. **Interpretação Clínica do Hemograma nas Infecções**. JBM, São Paulo, v. 72, n.3, p. 38-49, 1997.

HOLANDA, M. A. *et al.* Criptococose pleural em paciente com síndrome de imunodeficiência adquirida. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s.l.], v. 21, n. 4, p.201-204, ago. 1995.

KIERSZENBAUM, B. L. **Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia**. 2º Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008

LOPES, A. J. *et al.* Diagnóstico de falsos tumores do pulmão. **PULMÃO RJ**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 1, p.33-42, mar. 2005.

OSUNA, A. *et al.* Criptococose. **Acta Médica Portuguesa**, [s.l.], v. 21, n. 3, p.307-313, jun. 2008.

SEVERO, C.; GAZZONI, A.; SEVERO, L. Criptococose Pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v.35, n.11, 2009.

SILVA, A. *et al.* Criptococose pulmonar: Aspectos na tomografia computadorizada. **Radiol Bras**, São Paulo, v.36, n.5, 2003.