

ARTIGO ORIGINAL

Criptococose em um Hospital Público de Porto Alegre: dados epidemiológicos

Adelina Mezzari¹, Adília Maria Pereira Wliebbelling¹, Gabriela Souza de Oliveira Freitas¹, Guilherme Girardi May¹, Guilherme Carvalho Albé¹, Henrique Perez Filik¹, Julia Plentz Portich¹, Natasha Kissmann¹, Paulo Behar¹, Ramon Magalhães Mendonça Vilela¹

¹Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brasil.

Recebido em: 25/09/2013

Aceito em: 01/10/2013

mezzari@ufrgs.br

RESUMO

A criptococose é uma micose sistêmica causada pelo fungo do gênero *Cryptococcus*, cuja infecção ocorre através da via inalatória do indivíduo. Com o surgimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) na década de 1980 e a maior utilização de fármacos imunossupressores, houve um aumento do número de casos de criptococose, sendo atualmente uma das infecções sistêmicas de maior prevalência mundial. Assim, buscou-se analisar as características dos pacientes acometidos por essa micose internados no Hospital Conceição de Porto

Alegre (RS - Brasil), entre janeiro de 2012 a julho de 2013. Foram analisados 42 prontuários de pacientes, em sua maioria, do sexo masculino, brancos, entre 30 e 49 anos e imunocomprometidos, tendo como principal fator de imunodepressão a SIDA. Sendo esta uma pandemia e a criptococose uma doença oportunística comumente associada a ela, é de extrema relevância compreender e caracterizar os indivíduos acometidos por essa micose.

Palavras-chave: *Cryptococcus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Cryptococcus gattii*; Criptococose; epidemiologia; imunodepressão.

ABSTRACT

Cryptococcosis is a systemic mycosis caused by the fungus of the genus *Cryptococcus*, which infection occurs by inhalation. With the emergence of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) in the 1980s and the increased use of immunosuppressive drugs, there was an expansion in the number of cases of cryptococcosis. It is currently one of the most prevalent systemic infections worldwide. Due to this importance, it was analyzed the characteristics of patients with this disease from the Hospital Conceição de

Porto Alegre (RS - Brazil), since January 2012 until July 2013. Forty two medical records of patients, most were male, white, situated between the ages of 30 and 49 years, immunocompromised, and the main factor of immunosuppression was AIDS. As AIDS is a pandemic and cryptococcosis is an opportunistic disease commonly associated with it, is extremely important to understand and characterize the individuals affected by this affection.

Key-words: *Cryptococcus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Cryptococcus gattii*; Cryptococcosis; epidemiology; immunosuppression.

ABSTRACT

A criptococose é uma micose de natureza sistêmica causada pelo fungo do gênero *Cryptococcus*, cuja infecção ocorre através da inalação do fungo presente em excretas de pombos¹ e em árvores, como o *Eucalyptus camaldulensis*² pelo indivíduo. Anteriormente, era considerada uma doença esporádica, estando relacionada a uma deficiência na imunidade celular, ocorrida em pequeno percentual da população,³ geralmente associada ao uso de corticoides, ao Diabetes Mellitus (DM), à Doença de Hodgkin e ao Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).⁴ A partir dos anos 1980, com o advento da Síndro-

me da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e a maior utilização de fármacos imunossupressores, houve um aumento do número de casos de criptococose, sendo atualmente uma das infecções sistêmicas de maior prevalência mundial.⁵

O gênero *Cryptococcus* contém aproximadamente 48 espécies, sendo duas clinicamente relevantes, o *Cryptococcus neoformans* e o *Cryptococcus gattii*. Estas variedades representam um problema de saúde pública em todo o mundo, pois a infecção não atinge somente indivíduos imunocomprometidos, mas também os imunocompetentes.⁶ A abrangência da criptococose por *C.*

neoformans predomina quando associada a condições de baixa imunidade celular. Essa característica se deve à sua tendência em infectar indivíduos imunocomprometidos, particularmente aqueles infectados com o vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV). Já o *C. gattii* afeta principalmente a população imunocompetente⁷ e sua ocorrência tem sido observada também em climas temperados, como em Vancouver, Canadá, além do clima tropical e subtropical como o *C. neoformans*.⁸

Nas regiões sul e sudeste do Brasil, há predomínio da criptococose causada pelo *C. neoformans*, em homens com SIDA.⁹ Nas regiões norte e nordeste do país, o perfil epidemiológico da criptococose é distinto. Um estudo realizado no Maranhão e no Piauí demonstrou que mais de 90% dos casos de criptococose, em indivíduos aparentemente normais do ponto de vista imunológico, são causados pelo *C. gattii*, sendo a micose endêmica na região.¹⁰

A meningoencefalite é a apresentação clínica mais frequente da criptococose,¹¹ sendo o *Cryptococcus neoformans* o agente mais frequente deste manifestação. Essa se caracteriza por uma evolução grave e fatal, acompanhada ou não de lesão pulmonar, fungemia e focos secundários na pele, ossos, rins, suprarrenal e outros locais. Assim, além do tropismo pelo SNC, o fungo também pode se disseminar pela via sanguínea comprometendo outros órgãos e sistemas.¹² A mortalidade por criptococose é estimada em 10% nos países desenvolvidos, mas, nos países em desenvolvimento, os índices chegam a 40%.^{4,13}

A criptococose em crianças ocorre mais frequentemente entre os 6 e 12 anos, raramente ocorrendo durante os primeiros 2 anos de vida.¹⁴ Isto talvez possa ser explicado pelo aumento da independência e da exposição ambiental a partir desta faixa etária quando ainda há imaturidade do sistema imune.

O diagnóstico laboratorial da criptococose pode ser feito a partir várias amostras biológicas como o líquor, urina, fragmentos de tecido, aspirados de lesões cutâneas, escarro e demais amostras do trato respiratório. A identificação definitiva é feita mediante provas morfológicas, produção de urease e fenol-oxidase em meios diferenciais (L-dopa, sementes de girassol ou alpiste), assimilação de fontes de carbono e de nitrogênio. O aspecto microscópico das colônias, em ágar Sabouraud, incubado entre 25°C e 30°C, em dois a quatro dias, é brilhante, mucoso, tipicamente branco a castanho, podendo ser amarelo, rosa-claro ou marrom-claro. No entanto, podem se tornar secas e opacas com o tempo. A morfologia microscópica revela leveduras arredondadas ou ovais, isoladas ou aos pares, de paredes finas e de tamanhos variados, não havendo pseudo-hifas e hifas verdadeiras.^{15,16}

Este estudo teve como objetivo a determinação de fatores epidemiológicos da criptococose na cidade de Porto Alegre através da análise de casos da doença em pacientes do Hospital Conceição (HC) do Grupo Hospitalar Conceição (GHC), um dos hospitais referência no atendimento do SUS. Com estes dados, foi possível verificar a prevalência epidemiológica do fungo em relação ao sexo, idade, procedência, imunossupressão e características clínicas relevantes dos pacientes.

Afirmamos que não há conflito de interesses por parte de nenhum autor deste estudo.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) sob o número 10-729.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, com a análise de dados secundários obtidos de prontuários de pacientes com criptococose. Para o estudo, foram analisados 42 prontuários de pacientes do Hospital Conceição (HC), do Grupo Hospitalar Conceição (GHC), na cidade de Porto Alegre - Rio Grande do Sul (Brasil), durante o período de junho de 2011 a julho de 2013. A busca

foi previamente selecionada através da verificação do CID 10 da doença (B45, B45.0, B45.2, B45.3, B45.7, B45.8, B45.9) e assim analisados prontuários de pacientes internados nos serviços de infectologia, neurologia, pneumologia e medicina interna do HC. A análise das informações sigilosas dos pacientes foi aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Foram selecionadas as variáveis como comorbidades, apresentação clínica, exames laboratoriais para confirmação da etiologia, presença ou ausência de imunossupressão, óbito, além de dados epidemiológicos e demográficos tais como idade, sexo, etnia, procedência e ocupação. Os dados foram reunidos no programa Microsoft Excel para posterior análise.

RESULTADOS

Nos 42 prontuários dos pacientes com criptococose do HC, foram analisadas as variáveis como idade, sexo, etnia, procedência, atividade profissional, diagnóstico laboratorial, imunossupressão, localização e evolução da doença.

Para avaliação da idade, figura 1, os pacientes foram divididos em faixas etárias de 19-29 anos (7 pacientes), 30-39 anos (17 pacientes), 40-49 anos (8 pacientes), 50-59 anos (9 pacientes) e 60-69 (1 paciente). O paciente mais jovem acometido pela criptococose havia nascido em 1994 - e teria 19 anos, mas foi a óbito em 2011, aos 17 anos.

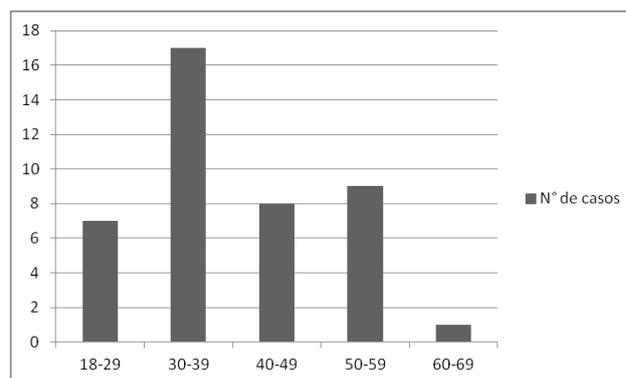


Figura 1 – Distribuição por faixa etária dos pacientes com criptococose.

Em relação ao sexo o mais acometido, 23 (55%) pacientes eram do sexo masculino e 19 (45%) eram do sexo feminino.

De acordo com dados obtidos dos prontuários, 36 (85%) dos pacientes eram declarados brancos, 5 (10%) negros, 1 (2,5%) pardo e em 1 (2,5%) sem especificação.

Vinte e seis (62%) dos pacientes eram provenientes de Porto Alegre, 2 (5%) de Cidreira-RS, 2 (5%) de Butia-RS, 4 (10%) de Alvorada-RS, 1(2,5%) da Argentina e os 7 (15,5%) restantes, de outras localidades do Rio Grande do Sul (RS).

Onze indivíduos tinham como ocupação os afazeres domésticos, sendo esta a profissão mais prevalente, nas outras foram caminhoneiro, estudante e autônomo.

Vinte e sete prontuários (64%) informavam o diagnóstico laboratorial de *Cryptococcus neoformans*, o qual foi realizado através de cultivo liquorico, prova do látex em líquor, sangue ou lavado broncoalveolar. Entretanto, 15 prontuários (36%) não especificavam a espécie da amostra.

Ao analisar a condição imunológica dos pacientes, figura 2, foi observada predominância de pacientes com SIDA, 40 pacientes (95%), 1 (2,5%) com *Diabetes Mellitus* (DM) tipo não especificado e 1 (2,5%) com tuberculose pleural.

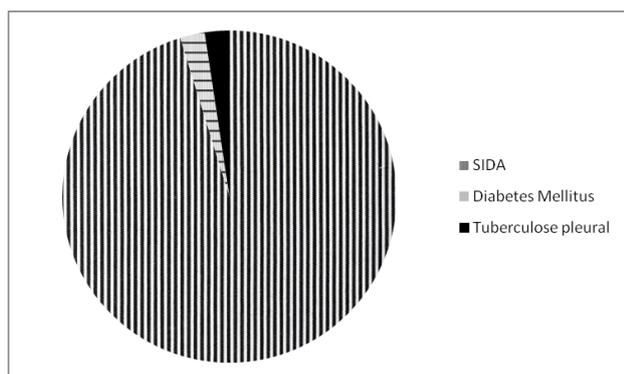


Figura 2 – Fatores de imunossupressão associados à criptococose.

Todos os pacientes apresentavam a forma disseminada da doença (CID B45.7), sendo que 31 deles (74%) apresentavam a forma clássica de meningoencefalite, figura 3.

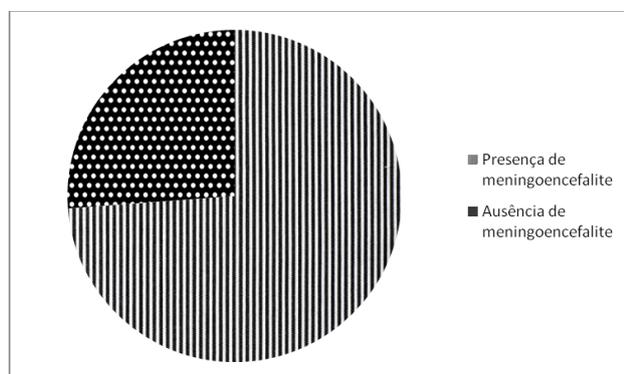


Figura 3 – Prevalência de meningoencefalite nos pacientes acometidos pela criptococose.

Onze pacientes (26%) evoluíram para óbito. Destes, 3 eram do sexo feminino e 8 do sexo masculino. A maioria dos pacientes foi a óbito com cerca de 40 anos, exceto dois que faleceram precocemente, com 17 e 20 anos. Em relação à condição imunológica, 10 pacientes apresentavam SIDA e 1 apresentava DM de tipo não especificado. A causa da maioria dos óbitos foi definida como doença pelo HIV não especificada (CID B24).

DISCUSSÃO

No presente estudo, a maioria dos pacientes, 34 (81%) situava-se entre os 30 e 59 anos, sendo que a faixa etária mais acometida foi dos 30 aos 39, com 17 (50%) dos pacientes. Este achado pode ter relação com a maior prevalência de SIDA nessa faixa etária, segundo dados do Ministério da Saúde,¹⁷ que apontam uma maior prevalência, em ambos os sexos, entre 25 a 49 anos de idade. É interessante ressaltar que esses pacientes nasceram e cresceram na mesma época do surgimento e expansão do HIV. Outro fator associado a esses resultados ocorreram com a mudança de comportamento da população a partir da década de 1980, no âmbito da sexualidade e dos relacionamentos. Nesta mudança ocorreu o aumento do número de parceiros sexuais, contribuindo para a disseminação do HIV e, conseqüentemente, das doenças oportunistas como a criptococose. A faixa mais acometida tem sido aquela em que os indivíduos estão no ápice de sua contribuição sócio-econômica, por suas atividades profissionais.

A infância, no presente estudo, a criptococose não é abordada pelo fato da Unidade Hospitalar do HC em que ocorreu a pesquisa

não realizar atendimento infantil.

A maior prevalência de criptococose na faixa etária entre os 30 e 59 anos tem sido relatada na literatura. Segundo o estudo de Leal et al,¹¹ realizado com pacientes apresentando meningite criptocócica no Rio Grande do Sul, a média de idade dos pacientes analisados foi de 36,36 anos, sendo a faixa mais acometida entre 30 e 39 anos (46,24%). Esse resultado foi similar ao de outros estudos realizados na África¹⁸ (média de idade de 34,25 anos), na França¹⁹ (33 anos para mulheres e 36 para homens) e na Austrália²⁰ (36,8 anos para homens e 47,7 para mulheres).

No presente estudo, foi verificada uma prevalência de 55% de pacientes do sexo masculino, estando de acordo com outros dados encontrados na literatura.^{17,18} Um estudo realizado na França, com 2125 casos, demonstrou uma razão homem: mulher de 6,8 entre os pacientes HIV positivos e 1,7 nos não-infectados pelo vírus.¹⁷ O *Ibero American Cryptococcal Study Group*, realizado em 9 países - incluindo o Brasil -, encontrou uma incidência 5,1 vezes maior em homens do que em mulheres.²¹ Aparentemente, homens são mais suscetíveis as infecções causadas por *C. neoformans* e *C. gattii*.

É possível que os hormônios femininos tenham um papel importante na defesa do organismo contra o *Cryptococcus* spp., assim como já foi estabelecido na paracoccidiodomicose.^{22,23} Em estudos realizados com ratos, as fêmeas infectadas pelo *C. neoformans* apresentaram níveis mais altos de TNF- α e IFN- γ no baço e no sangue em relação aos machos.²⁴

A maioria dos pacientes eram descritos como brancos, 35 (83,3%) dos pacientes. Isso vai de encontro às informações obtidas por Leal et al,¹¹ que obteve um predomínio de etnia caucasiana (83,5%). Entretanto, um estudo de Hajjeh et al²⁵ com sidéticos, demonstrou uma maior prevalência em afro-americanos (31/1000) do que em caucasianos (23/1000). Essas divergências podem ser reflexo do acesso ao sistema de saúde das diferentes populações, da composição étnica do local em que ocorreu o estudo e da discordância em relação à definição das etnias. Sendo assim, não há relação clara entre etnia e criptococose.

A maior incidência de criptococose foi observada nos pacientes procedentes de Porto Alegre. Essa observação pode ter ocorrido por que os pacientes da capital têm maior facilidade de acesso a esses hospitais pela proximidade e facilidade. Com a concentração de pombos nos grandes centros urbanos, o contato dos indivíduos com o fungo também pode ter aumentado, mas esse fator deve ser mais estudado, analisando o quanto a procedência do paciente contribui para a aquisição da doença.

As profissões encontradas, neste estudo, foram muito discrepantes e não permitiram realizar correlação entre a atividade profissional dos indivíduos e a criptococose. Essa relação deve ser melhor estudada.

Em relação ao diagnóstico laboratorial, 27(64,3%) dos pacientes tinham especificação de *Cryptococcus neoformans*. Os outros 15 (35,7%) pacientes apresentavam somente diagnóstico de *Cryptococcus* spp. A ausência de diagnóstico laboratorial talvez possa estar associada à não padronização de testes laboratoriais e de protocolos de conduta.

O fator de imunodepressão mais associado à criptococose encontrado neste estudo foi SIDA, em 40 (95,2%) pacientes. A criptococose disseminada ou do SNC (neurocriptococose) é doença definidora de SIDA em todo o mundo.²⁶

Vilchez²⁷ refere que a criptococose é a quarta causa mais frequente de infecção oportunista em pacientes com SIDA, sendo a de maior prevalência entre as fúngicas, e a terceira mais comum em transplantados de órgãos sólidos, após candidíase a aspergilose. Apesar da incidência de meningite criptocócica nos pacientes com SIDA, em tratamento com terapia antirretroviral ter declinado, a criptococose ainda persiste como uma causa de óbito no mundo desenvolvido.²⁸

Um dos pacientes apresentava tuberculose pleural como única comorbidade, além da criptococose disseminada. No Brasil,

estima-se que 50 milhões de pessoas estejam infectadas pelo bacilo de Koch. Sabe-se que a imunidade é um dos principais fatores que controlam a evolução da doença. Entre os infectados, a probabilidade de adoecer aumenta na presença de infecção pelo HIV, e em outras formas de imunodepressão como desnutrição, silicose, diabetes, gastrectomia ou bypass intestinal e em usuários de drogas endovenosas e crack.²⁹ Neste paciente, não se conhece outra condição de imunossupressão que tenha contribuído para o desenvolvimento das doenças ou se a tuberculose provocou uma imunodepressão que favoreceu a infecção pelo *Cryptococcus* spp.

Um outro paciente deste estudo apresentava como comorbidade Diabetes Mellitus (DM) de tipo não especificado. Sabe-se que o DM é um fator de vulnerabilidade às infecções. Sabe-se que a hiperglicemia crônica influencia no aparecimento de complicações pela indução da glicação não-enzimática de proteínas.³⁰ Tais produtos são inicialmente reversíveis, porém, na hiperglicemia crônica, algumas proteínas sofrem alterações significantes nas paredes dos vasos, levando ao comprometimento do tecido local.³¹ Isso pode ocorrer com as proteínas do endotélio e do colágeno, por exemplo, acarretando em maior suscetibilidade às infecções. Outros fatores que favorecem o aumento de infecções em diabéticos são as complicações crônicas vasculares ou neurológicas, as alterações da resposta imunológica, especialmente redução da quimiotaxia e da fagocitose de neutrófilos de diabéticos em relação aos normais.³² Entretanto, a relação entre criptococose e DM necessita ser melhor analisada.

A apresentação clínica da criptococose depende do estado imunológico do hospedeiro.³³ Os sítios mais comuns de ocorrência da criptococose são o SNC e o pulmão.^{34,35} A maioria dos pacientes HIV positivos desenvolve a forma disseminada da doença, enquanto os HIV negativos desenvolvem a forma pulmonar.³⁵ Na doença disseminada, as manifestações clínicas variam de acordo com os sistemas acometidos, sendo mais comuns os sintomas neurológicos pelo acometimento do SNC.⁶

Em países tropicais, como o Brasil, a mortalidade em pacientes HIV negativos varia de 0 a 38%.¹⁰ O *C. neoformans*, acomete e leva a óbito, principalmente, pacientes imunocomprometidos.⁷ No entanto, já existem relatos na literatura de pacientes imunocompetentes acometidos pelo *C. neoformans* e que foram a óbito.³⁵ Porém o *C. gattii* leva a óbito principalmente, os pacientes imunocompetentes, o que é evidenciado por estudos como o de Lopes et al.¹¹

De acordo com alguns estudos, cerca de 50% da mortalidade de pacientes com SIDA tem associação direta com a criptococose.³ A letalidade associada à criptococose em pacientes HIV positivos varia de 22,2% a 76,9%.^{8,10,13,18,20,28} Nos pacientes analisados nesse estudo, 10 dos 11 pacientes que evoluíram a óbito eram síditicos, concordando com a literatura.

O paciente mais jovem deste estudo, que faleceu aos 17 anos, representa a presença cada vez mais precoce da SIDA na população. Esse paciente é símbolo de como os adolescentes encaram a SIDA na atualidade, muitas vezes negligenciando a sua existência e o risco de contaminação. Devido a este fato e à apresentação assintomática da doença em muitos casos, o diagnóstico pode ser tardio, e, nesse momento, o paciente pode já estar acometido por uma doença oportunista, que poderá levá-lo à morte.

Estudo recente mostrou que pacientes HIV negativos, sem imunossupressão e com meningite criptocócica, apresentavam taxa de mortalidade maior que pacientes HIV positivos.³⁵ Isso talvez seja explicado pelo fato de que pacientes HIV negativos, a princípio imunocompetentes, podem ter manifestações e diagnóstico mais tardios em relação aos pacientes HIV positivos ou transplantados.²⁵

CONCLUSÕES

Com o presente estudo foi possível observar uma maior prevalência da criptococose em indivíduos do sexo masculino, brancos, na faixa etária entre 30 e 49 anos e portadores de alguma imunodeficiência,

sendo a principal a SIDA. Apesar da evolução no tratamento e no controle da SIDA, esta continua sendo uma epidemia mundial de relevância extrema. Em relação aos jovens, os dados apontam que, embora eles tenham elevado conhecimento sobre prevenção da SIDA e de outras doenças sexualmente transmissíveis, há tendência de crescimento da doença. As infecções oportunistas como a criptococose ainda são comuns e crescentes nesse grupo, podendo levar até mesmo ao óbito, como observado em alguns pacientes do estudo. Assim, é importante entender a prevalência da criptococose no mundo atual e as características dos pacientes acometidos para reverter esse quadro, diminuindo os óbitos, as internações hospitalares, o custo da saúde pública e a qualidade de vida dos pacientes.

Além da SIDA, outras condições de imunossupressão necessitam de melhores análises de correlação com a criptococose, como o Diabetes Mellitus e os transplantados. Ainda, é importante ressaltar a necessidade de campanhas educativas informando a população sobre a doença, os fatores de risco e as formas de contágio, buscando orientar os indivíduos sobre o contato com pombos, principais transmissores do patógeno. Para isso, será necessária conscientização e mudanças de hábitos culturais.

REFERÊNCIAS

1. Filiú WFO, Wanke B, Agüena SM, Vilela VO, Macedo RCL, Lazera M. *Cativeiro de aves como fonte de Cryptococcus neoformans na cidade de Campo Grande*. Rev Soc Bras Med Trop 2002; 35(6):591-595.
2. Sidrim JJC, Rocha MFG. *Micologia Médica à Luz de Autores Contemporâneos*. Rio de Janeiro, R.J.: Editora Guanabara Koogan LTDA; 2010.
3. Huston SM, Mody CH. *Cryptococcosis: an emerging respiratory mycosis*. Clin Chest Med. 2009 Jun; 30(2):253-64.
4. Severo LC. *Criptococose: duas doenças? [tese: livre-docência]*. Porto Alegre: Fundação Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre; 1993.
5. Kon AS, Grumach AS, Colombo AL, Penalva ACO, Wanke B, Telles FQ. *Consenso em criptococose*. Rev Soc Bras Med Trop 2008; 41:524-544.
6. Del Poeta M, Casadevall A. *Ten challenges on Cryptococcus and Cryptococcosis*. Mycopathologia 2011; 173:303-310.
7. Kronstad JW, Attarian R, Cadieux B, Choi J, D'Souza CA, Griffiths EJ, et al. *Expanding fungal pathogenesis: Cryptococcus breaks out of the opportunistic box*. Nat Rev Microbiol 2011 Mar; 9(3):193-203.
8. Rozenbaum R, Gonçalves AJ. *Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis 1994*. Clin Infect Dis; 18:369-380.
9. Hang IM, Maguire JÁ, Doyle P, Fyfe M, Roscoe DL. *Cryptococcus neoformans infections at Vancouver Hospital and Health Sciences Centre (1997-2002): epidemiology, microbiology and histopathology*. J Med Microbiol 2004; 53:935 - 940.
10. Cavalcanti MAS. *Criptococose e seu agente no Meio Norte, Estados do Piauí e Maranhão [tese de doutorado]*. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz) e Piauí: Universidade Federal do Piauí; 1997.
11. Leal AL, Faganello J, Fuentesfria AM, Boldo JT, Bassanesi MC, Vainstein MH. *Epidemiological Profile of Cryptococcal Meningitis Patients in Rio Grande do Sul, Brazil*. Mycopathologia 2008; 166:71-75.
12. Nishikawa MM, Lazera MS, Barbosa GG, Trilles L, Balassiano BR, Macedo RC et al. *Serotyping of 467 Cryptococcus neoformans isolates from clinical and environmental sources in Brazil: analysis of host and regional patterns*. J Clin Microbiol 2003 Jan; 41(1):73-7.
13. Fraser JA, Giles SS, Wenink EC, Geunes-Boyer SG, Wright JR, Diezmann S et al. *Epidemiology of Cryptococcus gattii outbreak*. Nature 2005; 27:1360-1364.
14. Severo CB, Xavier MO, Gazzoni AF, Severo LC. *Cryptococcosis in children*. Paediatr Respir Rev 2009 Dec; 10(4):166-71.
15. Pedroso RS, Candido RC. *Diagnóstico laboratorial da criptococose*. Newslab 2006; 77:94-102.
16. Fisher F, Cook NB. *Micologia: fundamentos e diagnóstico*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.
17. Ministério da Saúde, Departamento de DST, AIDS e Hepatite Virais, *Portal sobre AIDS, doenças sexualmente transmissíveis e hepatites*

- virais. AIDS no Brasil. Available from: URL: <http://www.aids.gov.br/pagina/aids-no-brasil>.
18. Millogo A, Ki-Zerbo GA, Andonaba JB, Lankoandé D, Sawadogo A, Yameogo I et al. Cryptococcal meningitis in HIV-infected patients at Bobo-Dioulasso hospital (Burkina Faso). *Bull Soc Pathol Exot* 2004; 97:119–21.
 19. Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Fontanet A, Ronin O, Dupont B, Lortholary O, French Cryptococcosis Study Group. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985–2001): comparison of the pre- and postHAART eras. *AIDS* 2004; 18:555–62.
 20. Jenney A, Pandithage K, Fisher DA, Currie BJ. Cryptococcus infection in Tropical Australia. *J Clin Microbiol* 2004; 42:3865–68.
 21. Meyer W, Castaneda A, Jackson S, Huynh M, Castaneda E, IberoAmerican Cryptococcal Study Group. Molecular typing of IberoAmerican Cryptococcus neoformans isolates. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:189–95.
 22. Aristizabal BH, Clemons KV, Stevens DA, Restrepo A. Morphological transition of *Paracoccidioides brasiliensis* conidia to yeast cells: in vivo inhibition in females. *Infect Immun* 1998; 66:5587–91.
 23. Borges-Walmsley MI, Chen D, Shu X, Walmsley AR. The pathobiology of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Trends Microbiol* 2002; 10:80–7.
 24. Lortholary O, Improvisi L, Fitting C, Cavaillon M, Dromer F. Influence of gender and age on course of infection and cytokine responses in mice with disseminated *Cryptococcus neoformans* infection. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:31–7.
 25. Hajjeh RA, Conn LA, Stephens DS, Baughman W, Hamill R, Graviss E et al. Cryptococcosis: population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus infected persons. *J Infect Dis* 1999; 179:449–54.
 26. Lopes AC. *Diagnóstico e tratamento*. Barueri: Manole; 2006.
 27. Vilchez RA, Fung J, Kusne S. Cryptococcosis in organ transplant recipients: an overview. *Am J Transplant* 2002; 2:575–580.
 28. Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 2007; 21(16):2119–29.
 29. Secretaria de Vigilância em Saúde/MS. Guia de Vigilância Epidemiológica – Tuberculose. Caderno 7. Available from: URL: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/gve_7ed_web_atual_tuberculose.pdf
 30. Beisswenger PJ, Moor LL, Curphey TJ. Relationship between glycaemic control and collagen-linked advanced glycosylation end products in type I diabetes. *Diabetes care* 1993; 16:689–94.
 31. Dyer DG, Dunn JA, Thorpe SR, Bailie KE, Lyons TJ, McCance DR et al. Accumulation of mallard reaction products in skin collagen in diabetes and aging. *J Clin Invest* 1993; 91:2463–9.
 32. Leonhardt JM, Heymann WR. Cutaneous manifestations of other endocrine diseases. In: Freedberg IM, Elsen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: MacGraw-Hill; 2003. p. 1662–70.
 33. Sorrell TC. *Cryptococcus neoformans* variety *gattii*. *Med Mycol* 2001; 39:155–168.
 34. Prado M, Silva MB, Laurenti R, Travassos LR, Taborda CP. Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104:513–521.
 35. Nguyen MH, Husain S, Clancy CJ, Peacock JE, Hung CC et al. Outcomes of central nervous system cryptococcosis vary with host immune function: results from a multi-center, prospective study. *J Infect* 2010; 61:419–426.