

ARTIGO

Armadilhas Diagnósticas em Síndromes Respiratórias: A Criptococose como Diagnóstico Oculto

Thalita Pacini¹, Camila Santos Ferreira^{2,3}, Leonardo José Tadeu de Araujo²³, Isabelle Dias de Oliveira^{2,3}, Juliana Possatto Fernandes Takahashi^{1,2,3}

RESUMO

A criptococose é uma doença fúngica que ocorre em todo o mundo. Os patógenos responsáveis por essa enfermidade apresentam ampla disseminação e uma notável capacidade de adaptação ao ambiente, exibindo uma considerável diversidade de variantes genéticas. Relato de caso de uma mulher de 41 anos, atendida em ambiente hospitalar sob investigação (e notificação de agravo) para o vírus Influenza A e B (FLUA, FLUB), cujo óbito revelou uma causa insuspeita, a criptococose. Foi realizada a descrição e análise retrospectiva do caso, sendo os achados para o diagnóstico descrito e discutido a partir de consensos presentes na literatura. Para isso, é relevante contribuir com a discussão das manifestações e pontos sensíveis no diagnóstico. Em paralelo, o presente trabalho busca chamar atenção para a importância da notificação formal das suspeitas de doenças fúngicas emergentes, do rigor no tratamento dos dados sensíveis em Saúde, bem como as vantagens conferidas pelas tecnologias de informação no processamento de dados, sejam estas dinâmicas oficiais ou iniciativas descentralizadas. A criptococose costuma se instalar no organismo de maneira silenciosa, com o agente acessando as vias respiratórias superiores/inferiores, provocando sintomas comuns às síndromes gripais - que podem desviar a suspeita médica para diversas outras hipóteses e comprometer o esforço terapêutico em diversas vertentes. O diagnóstico tardio ou histológico *post mortem* é a realidade mais comum no acometimento sistêmico. É necessário aprofundar a análise dos múltiplos fatores que podem desencadear ou contribuir para o desfecho fatal da Criptococose.

Palavras-chave: Síndrome Respiratória Aguda Grave, Vigilância de Óbitos, Infecção Fúngica Disseminada.

¹ Centro Universitário Sumaré.

² Núcleo de Patologia Quantitativa, Centro de Patologia, Instituto Adolfo Lutz.

³ Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, IAMSPE
Correspondente: thalitapacini@gmail.com

ABSTRACT

Cryptococcosis is a fungal disease that occurs worldwide. The pathogens responsible for this illness exhibit widespread dissemination and a remarkable ability to adapt to the environment, displaying considerable diversity in their genetic variants. This paper reports a case of a 41-year-old woman, admitted to a hospital setting under investigation (and notification of adverse event) for Influenza A and B viruses (FLU A, FLU B), whose death revealed an unsuspected cause: cryptococcosis. A retrospective case description and analysis were conducted, extracted from the database of deaths suspected of severe acute respiratory syndrome (SRAG) of the Quantitative Pathology Center (NPQ) of the Adolfo Lutz Institute (IAL). The findings for the diagnosis are described and discussed based on consensuses in the literature. To this end, it is relevant to contribute to the discussion of the manifestations and sensitive points in the diagnosis. In parallel, the present work seeks to draw attention to the importance of formal notification of suspected emerging fungal diseases, the rigor in the treatment of sensitive health data, as well as the advantages conferred by information technologies in data processing, whether these are official dynamics or decentralized initiatives. Cryptococcosis often establishes itself in the organism silently, with the agent accessing the upper/lower respiratory tracts, causing symptoms common to flu-like syndromes – which can divert medical suspicion to various other hypotheses and compromise therapeutic efforts in different aspects. Late or post-mortem histological diagnosis is the most common reality in systemic involvement. It is necessary to deepen the analysis of the multiple factors that can trigger or contribute to the fatal outcome of Cryptococcosis.

Keywords: Severe Acute Respiratory Syndrome, Epidemiological Monitoring, Invasive Fungal Infections.

1 INTRODUÇÃO

A Criptococose é uma doença fúngica considerada endêmica no Brasil (CONSENSO, 2008) cosmopolita, podendo de se apresentar nas formas pulmonar, cerebral, cutânea, óssea, inespecífica e disseminada, sendo que todas reconhecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) por meio do Código Internacional de Doenças (CID), sob o código CID-10⁴ B45 e derivados

⁴ Observou-se que a 11a versão do CID não especifica a Criptococose óssea, e que, segundo a Nota Técnica 91/20242 (Brasil, 2024), seu uso se iniciará oficialmente no ano de 2027.

(WHO, 2019). Os termos “Doença do Pombo” (mais popular), Blastomicose Europeia, Torula ou Torulose, moléstia de Busse-Buschke (WATTS, 1932; CRONE et al, 1937, LACAZ et al, 1991) querem se referir à Criptococose.

O risco se dá pela dispersão de contaminantes (dessecados) do fungo de diversas fontes do meio ambiente - árvores, solo, diversos animais (PASSONI, 1999), sendo que a infecção invasiva está vinculada ao contágio por via inalatória (das vias aéreas superiores às vias inferiores), e os pulmões as primeiras estruturas a acomodarem o patógeno. A princípio, como o fungo se abriga no mamífero humano em formato leveduriforme, muitas vezes medindo menos de 1 μ e mecanismos de evasão do sistema imune, não costuma promover reação do organismo, nem mesmo memória humoral - recurso que parece explicar o caráter subagudo ou crônico de algumas manifestações. A gravidade da micose por *Cryptococcus* pode variar conforme a quantidade de propágulos/esporos inalados ou genótipos das cepas, levando em conta se estão mais bem adaptadas ou se encontram num ambiente/hospedeiro favorável à sua disseminação. Ainda que, com potencial de evolução sistêmica, a doença pode desencadear sintomas iniciais considerados brandos e/ou inespecíficos, além de que não há um padrão único quanto ao período de incubação, podendo manifestar sintomas dias ou meses após a inalação dos esporos.

Na via pulmonar, os sintomas presentes podem ser: tosse, falta de ar, dor no peito, febre e pneumonia, presença de massa ou conteúdo pulmonar (criptococomas) com possibilidade de detecção por exames de imagem. A anatomia do Sistema Respiratório facilita a penetração visceral, inclusive para as cepas com tropismo pelo Sistema Nervoso Central (SNC), com capacidade de disseminação linfática ou hematogênica (BRASIL, 2022). Leveduras podem ser encontradas se desenvolvendo dentro de macrófagos (ainda que não sejam patógenos intracelulares obrigatórios), utilizando-os para migrar de um sistema para o outro como já mencionado anteriormente, via hematogênica ou linfática, podendo afetar estruturas superficiais como pele, olhos e sistema nervoso periférico (MA e MAY, 2009; KRONSTAD et al., 2011, KWON-CHUNG et al., 2014). Esta dinâmica está relacionada a um pior prognóstico. Quando em atividade na via neurológica, a partir do pulmão, podem estar presentes sintomas como a dor de cabeça, febre, confusão ou alterações de comportamento, dor no pescoço, náuseas e vômitos e sensibilidade à luz, alterações ou perdas auditivas e visuais, convulsões, e estado mental alterado (confusão, perda de memória, coma), algumas destes em função de lesões geradas pelos criptococomas (CHANG et al, 2015; CDC, 2024). O índice de letalidade no acometimento do SNC, meningoencefalite, em imunodeficientes, chega a 90% dos casos onde a espécie envolvida é a *Cryptococcus neoformans*

(*C. neoformans neoformans*). Muitas fontes sugerem que as infecções em imunocompetentes (ou com condições de deficiências imunológicas não reveladas), geralmente são protagonizadas por *Cryptococcus neoformans gattii* (*C. neoformans gatti*) que promove as infecções mais agressivas com altas taxas de letalidade, em torno de 70% dos casos (LACAZ et al, 2002; PAPPALARDO et al, 2003; ZAGO et al, 2023, RYAN et al, 2024).

Segundo a descrição da doença pelo Guia de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, o *Cryptococcus* é o principal agente fúngico, em escala mundial, da meningoencefalite (BRASIL 2022).

O gênero *Cryptococcus* pertence ao filo *Basidiomycota*, sendo seus exemplares encontrados como leveduras anamorfas que se reproduzem de forma assexuada (estado imperfeito) e como filamentosos teleomorfos que se reproduzem de forma sexuada (estado perfeito) O complexo é representado por duas principais espécies: *Cryptococcus gattii* e *Cryptococcus neoformans* (KWON-CHUNG et al., 2014) que foram classificadas em tipos moleculares partir de técnicas mais robustas de biologia molecular, considerando que *C. neoformans* abriga a variedade *grubii* (sorotipo A), *var. neoformans* (sorotipo D) e *gattii* (sorotipos B e C). Esta foi a organização das espécies em tipos moleculares, possibilitada pelo método MLST de Meyer (MEYER et al, 2009). Existem outras propostas de classificação por filogenia, considerando a variabilidade genética das espécies, onde, por exemplo, *C. gattii* pode ser subtipada em pelo menos mais 5 (cinco) espécies, bem como foram localizados híbridos, o que implica em mecanismos adaptativos/fisiopatológicos distintos e uma possibilidade de identificação de cada variante é uma realidade da espectrometria de massas por meio do sistema *Matrix Associated Laser Desorption-Ionization Time of Flight* (MALDI-TOF) (TAKAHASHI et al, 2023, 2016; HAGEN et al, 2015). Para além de tais avanços, estudos são necessários para a construção de sondas e *primers* específicos, para a detecção otimizada em Biologia Molecular, de múltiplos patógenos fúngicos, inclusive considerando a possibilidade de co-infecções e especificidades de amostras (TAKAHASHI et al, 2016).

OBJETIVOS

O objetivo deste relato de caso é compartilhar e discutir achados que possam contribuir com elementos ao raciocínio diagnóstico, incentivando a inclusão da Criptotococose, assim como outras

doenças fúngicas invasivas, no raciocínio médico/laboratorial também para o contexto de Pronto Atendimento/Emergências Hospitalares.

Paralelamente, pretende-se, a partir da exposição do caso, reforçar a relevância do preenchimento completo e sistemático dos Sistemas de Informação em Saúde. Incentivar a inclusão da Criptococose como doença de notificação compulsória (mediante iniciativa dos Estados) no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Elucidar os elementos que levaram a suspeita de Influenza e repensar a capacidade invasiva do patógeno, tendo em vista que as micoses respiratórias são condições pouco notificadas e podem apresentar sinais e sintomas muito semelhantes a outras patologias.

Reconhecer a importância da manutenção contínua de banco de dados como o do projeto de Vigilância Epidemiológica de Síndrome Respiratória Aguda Grave (ARAÚJO et al, 2021), do qual foi possível localizar e extrair o caso em tela.

Finalmente, partilhar aspectos de casos concretos como subsídios, não apenas para diagnósticos precoces, mas principalmente para a assistência integral ao assistido (DIAS et al, 2024), considerando as recentes análises de mortalidade no Brasil que recomendam a necessidade de abordagens em saúde, orientadas a partir de recortes populacionais específicos, tais caracterização de grupos de risco, região, idade e condição imunológica, por exemplo (MIRANDA et al, 2023).

MÉTODOS

O caso foi detectado por meio da aplicação de parâmetros de pesquisa, que se qualificam como descritores para a presença de fungos, que fazem parte da rotina dos Laboratórios do Centro de Patologia do Instituto Adolfo Lutz. Para a captação das imagens das lâminas foi usado o Microscópio Olympus BX40 com câmera acoplada ao *software* de edição de imagens. Para a interpretação e discussão do caso, utiliza-se a literatura disponível para fins de comparação dos sintomas em Síndromes Gripais com os sintomas da Criptococose, bem como técnicas utilizadas e desafios para os profissionais envolvidos no diagnóstico.

RELATO DO CASO

Paciente P.E.L do sexo feminino, 41 anos, raça/cor branca, domiciliada no município de Marília, interior do Estado de São Paulo. A ocupação profissional não foi citada no registro. Não consta o prontuário hospitalar no arquivo do caso, impossibilitando a descrição da história clínica, sintomas, manejo terapêutico. Não há informações sobre doença primária, menção a evento ou contexto de risco de doença, tampouco descrição de moléstias relacionáveis. Da mesma forma, não há registro da abordagem médica (sobre exames de imagem ou investigações laboratoriais) nem referências que permitam deduzir a condição imunológica da paciente. Refere-se o início dos sintomas em 21/09/2019.

Consta o registro de que o primeiro exame foi coletado 3 (três) dias depois do início dos sintomas (24/09/2019), sendo a amostra de secreção respiratória, em orofaringe e nasofaringe, direcionada para o exame de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) sob suspeita de SRAG/Influenza (24/09/19).

A paciente foi a óbito 8 (oito) dias após a coleta (02/10/2019), 2 (dois) dias antes da liberação do resultado do PCR para o vírus *Influenza A e B* (universal, H1/H3 (pdm)09), em 04/10/2019. O teste realizado conforme o Protocolo CDC/Atlanta/EUA foi negativo. O intervalo entre o início dos sintomas e o óbito foi de 11 (onze) dias.

Diante do desfecho, e de acordo com Protocolo Laboratorial de Vigilância de Influenza da SES-SP (SES-SP, 2021) requisitou-se a *expertise* do Núcleo de Anatomia Patológica do Instituto Adolfo Lutz (NAP-IAL) para os procedimentos histopatológicos dos tecidos de interesse (fragmentos de pulmões, brônquios, traqueia, fígado e rim) e esclarecimento da suspeita de FLUA/B em SRAG. Foram realizados os exames imuno-histoquímicos pela técnica de polímero conjugado com enzimas e anticorpos para o vírus Influenza A (pool H1N1/H3N2/monoclonal), e para as espécies fúngicas *Paracoccidioides brasiliensis* (policlonal) e *Histoplasma capsulatum* (policlonal), e todos os resultados foram negativos. A pesquisa para *Cryptococcus sp* (policlonal) realizada juntamente com as anteriores, se revelou positiva no pulmão.

Foi realizada a pesquisa molecular de Transcriptase Reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR) em tempo real para FLUA/FLUB pelo Núcleo de Patologia Quantitativa do Instituto Adolfo Lutz (NPQ). Foram processadas as amostras de sangue total e outros tecidos (pulmões, traqueia e brônquios), mesmo constando que a metodologia foi validada apenas para

outros espécimes clínicos (lavados, aspirados e swabs de secreção), o que exige considerar a possibilidade de falso negativo. Houve ausência de amplificação de material genético que pudesse ser compatível com a suspeita, corroborando o resultado do primeiro exame ainda *in vivo*. Os achados anatomopatológicos descritos foram: necrose hepática multifocal, nefrite intersticial crônica, edema da parede da traqueia, linfadenite peribrônquica e pneumonia intersticial difusa.

Diante do resultado positivo para *Cryptococcus* em imunohistoquímica, foram confeccionadas 4 (quatro) lâminas contendo os 6 (seis) tecidos tratados para a investigação fúngica por microscopia. Nas imagens abaixo é possível visualizar uma grande quantidade do fungo, com as colorações de Grocott e Mucicarmin de Mayer (Figuras 1 e 2).

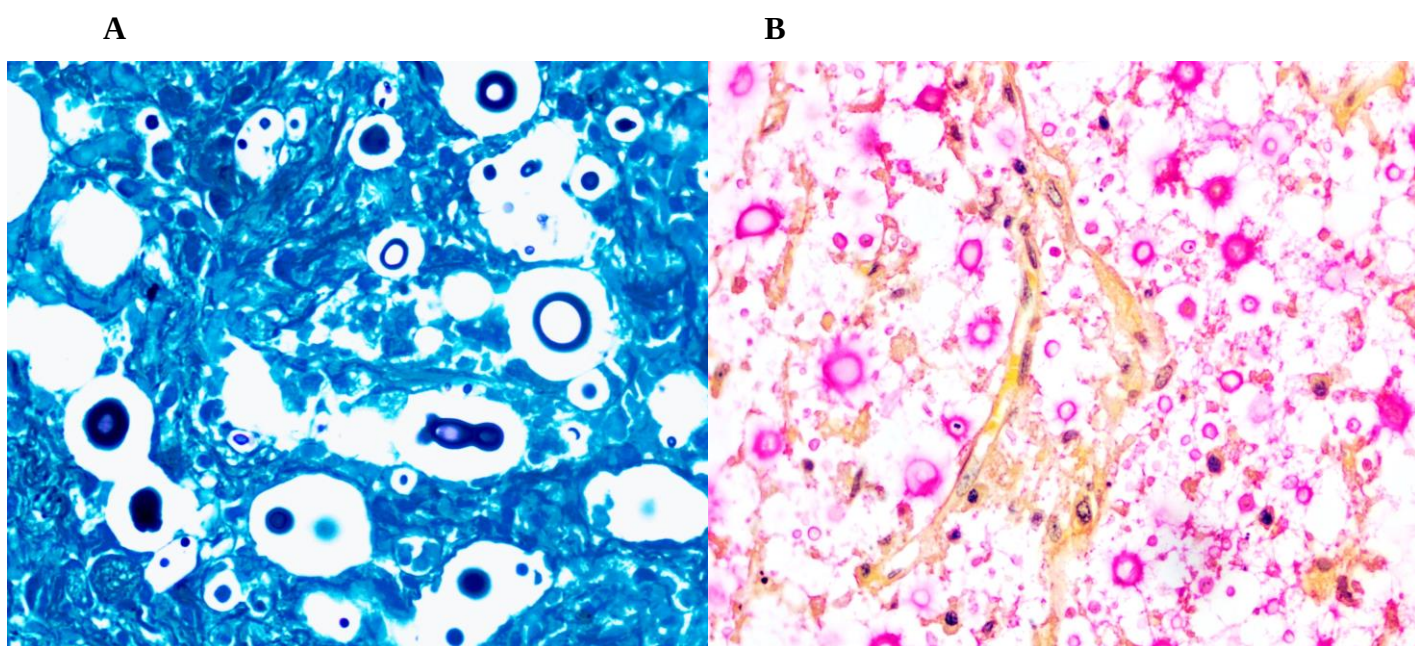


FIGURA 1

A) Fragmento pulmonar corado por método Grocott, nota-se as estruturas circulares coradas em azul escuro, que sinalizam a parede do fungo. Já a cápsula gelatinosa permanece descorada. (x1000) **B)** Fragmento pulmonar corado por Mucicarmin de Mayer revelando os patógenos na cor rosa/fúcsia, alto grau de colonização criptocócica (x400)

A coloração de Grocott (GROCOTT, 1955) impregna com mais intensidade a parede celular da levedura, evidenciando-a, e demonstrando pouca afinidade pelo conteúdo mucóide em seu interior. Já o fundamento da coloração Mucicarmin de Mayer se refere a grande afinidade do reagente Carmin pela mucina, revelando uma estrutura raiada e semelhante a uma coroa, sendo notável a coloração mais acentuada na parede celular e a coloração rósea mais discreta no conteúdo interno da levedura.

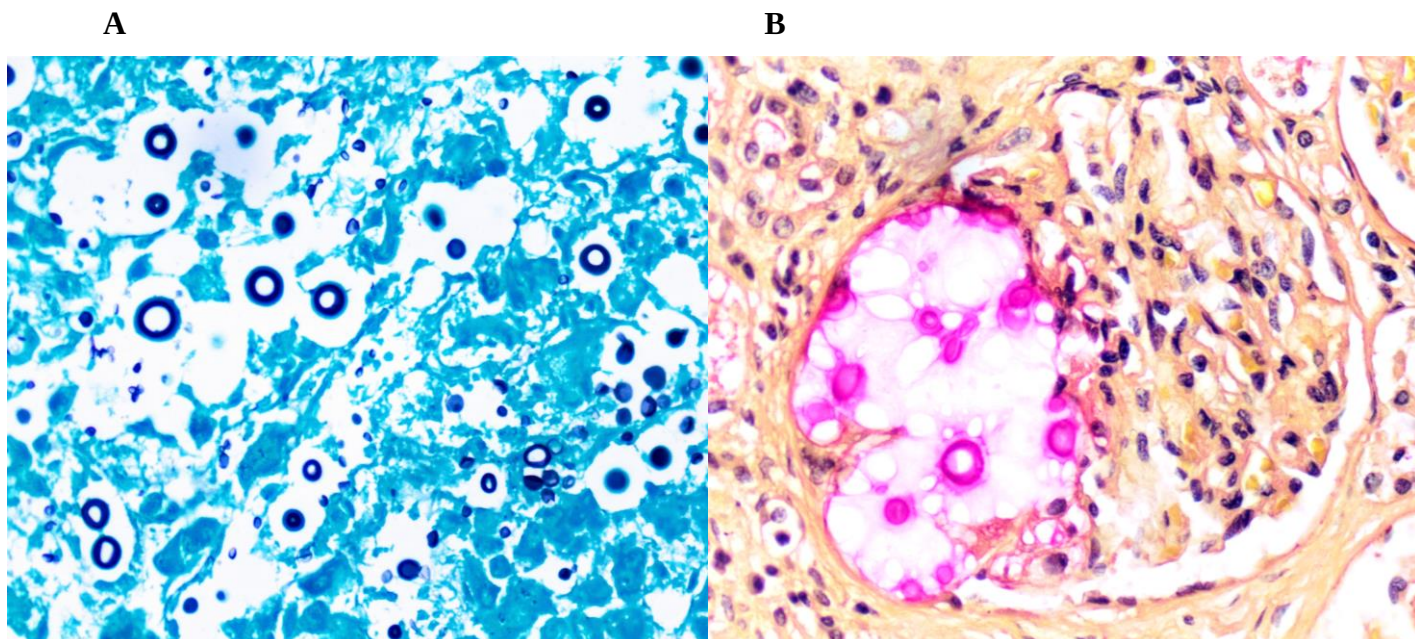


FIGURA 2

A) Fragmento pulmonar corado por Grocott. As estruturas circulares coradas em azul escuro sinalizam a parede do fungo. Já a cápsula gelatinosa permanece descorada. (x1000) B) Glomérulo renal corado por Mucicarmin de Mayer revelando um inusitado na cor rosa/fúscia (x1000)

Na imagem B da Figura 1 e na imagem A da Figura dois é possível conferir de forma bem clara o aspecto “bolha de sabão”, quando a cápsula não corada, contrasta com o fundo e as estruturas coradas, dando a percepção “espaços vazios”.

DISCUSSÃO

O Programa da Vigilância de Influenza institui que protocolos de registro e conduta que devem seguidos pelos serviços de saúde em nível nacional, para o monitoramento de casos de Síndrome Gripal (SG) (SES-SP, 2021), justificando a necessidade de rastreamento desta condição que impacta gravemente a Saúde Pública. A partir desta iniciativa também é possível triar e agrupar casos “atípicos” e investigar outras possibilidades.

Desta forma, em primeiro momento, cabe salientar o impacto dos dados na etapa de registro e acompanhamento dos pacientes, para que seja possível utilizar os dados em estratégias de vigilância em Saúde Pública, bem como traçar um perfil de suscetibilidade a uma gama inestimável de condições. A ocupação profissional do acometido, por exemplo, é um dado relevante, pois

permite que os profissionais envolvidos na demanda realizem inferências quanto à exposição do atendido a determinados riscos biológicos, também físicos e químicos (que podem aumentar a susceptibilidade aos riscos biológicos). A história clínica também implica em descrever sinais e sintomas, bem como relatar eventos coletivos ou restritos aos pacientes que possam ter relação com o agravo de saúde. Informações muito específicas, como resultados de exames, reações medicamentosas, doenças de base, metabólicas ou genéticas, infecções prévias, também são úteis ao raciocínio diagnóstico - independentemente da melhora do paciente.

O quadro respiratório agudo pode estar presente em diversas condições patológicas, porém, sintomas como a tosse, febre, falta de ar são aspectos comuns às síndromes gripais, Influenza, SRAG, e também, à Criptococose pulmonar (QUADRO 1).

QUADRO: Comparação de Sintomas Criptococose e Síndrome Gripal

CRIPTO SNC (US CDC, 2024)	CRIPTO pulmão (US CDC, 2024)	SÍND. GRIPAL (SG) (BRASIL CCD, 2024)	+ FLUa, FLUb (BRASIL CCD, 2024)	+ SRAG⁵ (BRASIL CCD, 2024)
Febre Dor de cabeça Confusão ou alterações de comportamento Dor no pescoço Náuseas e vômitos Sensibilidade à luz	Febre Tosse Falta de ar Dor no peito Febre Pneumonia Criptococomas	Febre Tosse Calafrios Dor de garganta Dor de cabeça Coriza Distúrbios olfativos Distúrbios gustativos. min. dois (2) sintomas para SG. Observações: em crianças, obstrução nasal, na ausência de outro diagnóstico específico. Em pessoas idosas, agravamento: sincope, confusão mental, sonolência	SG + mialgia, artralgia, prostração e fadiga.	SG + dispneia/desconforto respiratório OU pressão OU dor persistente no tórax OU saturação de O ₂ menor que $\leq 94\%$ em ar ambiente OU coloração azulada (cianose) dos lábios ou rosto*

⁵ Em períodos sazonais, indivíduos de qualquer idade com insuficiência respiratória aguda podem ser classificados como SRAG

		excessiva, irritabilidade e inapetência		
--	--	---	--	--

A suspeita de Criptococose em pacientes imunocompetentes é mais rara, porém há relatos que incluem uma simples dor de cabeça sinusal como queixa principal de paciente que foi a óbito, em função do caráter invasivo da micose criptococócica (HADDAD, 2005). Neste aspecto, é de extrema utilidade que se tenha dado redação à Resolução SS No.88 de 24 de Abril de 2024, que atualiza a lista das Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública de Notificação Compulsória. Em seu artigo 1o, resolve que os casos suspeitos ou confirmados das doenças citadas nesta publicação serão de notificação compulsória no Estado de São Paulo, incluindo a Criptococose nesta atualização. A Secretaria é responsável pela formulação da Política Estadual de Saúde e de suas diretrizes (SES-SP, 2024).

Quanto aos achados anatomopatológicos da Criptococose, a Classificação de Schwartz (SCHWARTZ, 1988) preconiza que o estado do tecido pode sugerir muitas informações acerca do patógeno que está sendo pesquisado. Respostas inflamatórias contendo células leucocitárias, brotamentos ou exemplares fúngicos em atividade dentro de fagócitos, versam a favor da presença de condições reativas do hospedeiro e/ou a ausência de cápsula do agente etiológico. Já uma resposta inflamatória pobre e a presença de cápsula polissacarídica, versam a favor de danos teciduais mais agressivos - tais como a necrose, que denota uma injúria determinante para a vida ou morte da célula, denunciando lesões resultantes de intensa inflamação (ABBAS, 2005). Neste caso, a necrose no fígado foi qualificada como multifocal, com intensa carga fúngica visualizada por meio das colorações, expondo a agressividade da cepa. A nefrite (inflamação dos néfrons), o edema traqueal (acúmulo de líquidos) e a linfadenite peribrônquica (inflamação dos linfonodos adjacentes ao pulmão) foram os achados deste caso, sendo que a presença de arranjos de *Cryptococcus* nos glomérulos já foi relatada em caso de Lúpus Eritematoso (MAFRA, 2008; HUNG, 2005). Pessoas com transplante renal parecem estar mais suscetíveis à paniculite, celulite e manifestações cutâneas da doença (GUPTA, 2004; HORREVORTS, 1994). Sendo assim, as possibilidades para este caso só aumentam.

A coloração de Grocott fica impregnada com mais intensidade na parede celular da levedura, evidenciando-a, e demonstrando pouca afinidade pelo conteúdo mucoide em seu interior. Já o fundamento da coloração Mucicarmin de Mayer se refere a grande afinidade do reagente Carmin pela mucina (LACAZ et al, 2002), revelando uma estrutura raiada e semelhante a uma coroa, sendo notável a coloração mais acentuada na parede celular e a coloração rósea mais suave no interior mucoide. Patógenos deficientes de cápsula dificultam a interpretação diagnóstica, sendo o ponto sensível no uso da coloração Mucicarmin, bem como na pesquisa de antígeno capsular. (GAZZONI et al, 2008). A mesma dificuldade quanto à detecção de agentes acapsulares também foi relatada na Cultura, que é o padrão ouro para diagnóstico.

CONCLUSÕES

É de extrema importância que se mantenha o rigor e a reprodutibilidade das informações dos casos, a fim de definir melhores ações quanto às suspeitas clínicas e laboratoriais, traçar perfis de suscetibilidade, bem como aperfeiçoar a investigação diagnóstica.

A obtenção de resultados rápidos na realização de exames de urgência/ emergência é um fator relevante para a conduta terapêutica.

A semelhança entre sinais e sintomas de síndromes gripais e micoses pulmonares não pode ser subestimada, sendo prudente a inclusão de capacitação para suspeita, bem como de capacitação para preenchimento de dados de importância junto ao Sistema SINAN.

O controle dos dados permite avançar ainda mais no rastreio das fungemias, a partir da identificação genética dos agentes etiológicos, principalmente por procedimentos da Biologia Molecular auxiliando inclusive, a entender e atribuir aspectos da fisiopatologia às suas respectivas variantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS AK; FAUSTO N; KUMAR V. **Robbins & Cotran - Patologia - Bases Patológicas das Doenças**, 8ª ed., Elsevier/Medicina Nacionais, Rio de Janeiro, 2010.

ALMEIDA F; LACAZ CS; SALLES M. **Blastomicose do tipo Busse-Buschke**. An. Fac. Med. Univ. São Paulo, 20: 115-131; 1914. Disponível em <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1951000300003> [Acesso em 09/04/2025].

ARAÚJO LJTD, FERREIRA CSDS, KIMURA LM, TAKAHASHI JPF, CIRQUEIRA CS, KANAMURA C, TOLEZANO RC, DUCATTI F, SODRÉ HNR, GUERRA JM. **A contribuição do Centro De Patologia Do Instituto Adolfo Lutz para a vigilância laboratorial dos casos notificados como óbito por SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA (SRAG) relacionada ao SARS-COV-2 no estado de SP**. Braz J Infect Dis. 2021 Jan;25:101109. doi: 10.1016/j.bjid.2020.101109. Epub 2021 Mar 6. PMCID: PMC7936773.

BRASIL, CCD Centro de Controle de Doenças. **Transmissão Respiratória do CVE/CCD/SES**. 2024, São Paulo/SP, Brasil. [Disponível em: https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/2024/surto_sg2024_doc_orientador.pdf] Acesso em: [11/04/2025]

BRASIL, Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças não Transmissíveis Coordenação-Geral de Informações e Análises Epidemiológicas **NOTA TÉCNICA Nº 91/2024-CGIAE/DAENT/SVSA/MS**. 2024. [Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-91-2024-cgiae-daent-svsa-ms.pdf>]. [Acesso em 08/04/2025].

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde [recurso eletrônico]** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. – 5. ed. rev. e atual. (5:561-584) Brasília, 2022. 1.126p. [Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf]. [Acesso em 06/04/2025]

BRASIL, SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO (SES-SP). Instituto Adolfo Lutz. Protocolo Laboratorial de Vigilância de Influenza. 2021. [Disponível

http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/virologia_2.pdf] Acessado em: [06/04/2024]

CHANG CC; SORRELL TC; CHEN SC. Pulmonary Cryptococcosis. *Semin Respir Crit Care Med*, v. 36, n. 5, p. 681-91, Oct 2015

COGLIATI M. Global Molecular Epidemiology of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*: An Atlas of the Molecular Types. *Scientifica*. 2013; 2013: 1-23.

CRONE JT, De GROAT AF, WHALIN JG. Torula infection. *Am. J. Pathol.*, 13:863, 1937.

GAZZONI F, PEGAS KL, SEVERO LC. Técnicas histopatológicas no diagnóstico de criptococose por *Cryptococcus* deficiente de cápsula: relato de caso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 41(1):76-78, jan-fev, 2008

GROCOTT RG. A stain for fungi in tissue sections and smears using Gomori's methenamine-silver nitrate technic. *Am J Clin Pathol*. 1955 Aug;25(8):975-9. doi: 10.1093/ajcp/25.8_ts.0975. PMID: 14398663.

HADDAD N, CAVALLARO MC, LOPES MP. Pulmonary cryptococcoma: a rare and challenging diagnosis in immunocompetent patients. *Autopsy Case Rep [Internet]*. 2015; 5(2):35-40. <http://dx.doi.org/10.4322/acr.2015.004>

HAGEN F, KHAYHAN K, THEELEN B, KOLECKA A, POLACHECK I, SIONOV E, FALK R, PARNMEN S, LUMBSCH HT, BOEKHOUT T. Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii*/*Cryptococcus neoformans* species complex. *Fungal Genet Biol*. 2015 May;78:16-48. doi: 10.1016/j.fgb.2015.02.009. Epub 2015 Feb 23. PMID: 25721988.

HUNG JJ, OU LS, LEE WI, HUANG JL: Central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 32(1): 40-3, 2005.

KRONSTAD JW et al. Expanding fungal pathogenesis: *Cryptococcus* breaks out of the opportunistic box. *Nat Rev Micro*, v. 9, n. 3, p. 193-203, 03/print 2011.

KWON-CHUNG KJ (1976). Morphogenesis of *Filobasidiella neoformans*, the Sexual State of *Cryptococcus neoformans*. *Mycologia*, 68(4), 821–833. <https://doi.org/10.2307/3758800>

LACAZ CS; EDWARD, P; MARTINS, JEC. Criptococose; Blastomicose de Busse-Buschke; Blastomicose européia *Torula* Infection; Blastomicose em focos múltiplos; Blastomicose de Hudelo-Duval-Laederich; Blastomicose de Curtis, Busse-Buschke; Granulomatose criptocócica. In. Lacaz, Carlos da Silva; Porto, Edward; Martins, José Eduardo Costa. Micologia médica: fungos, actinomicetos e algas de interesse médico. p.307-19. Sao Paulo, Sarvier, 8a. ed; 1991.

LACAZ CS; PORTO E; MARTINS JEC; HEINS-VACCARI, EM & MELO NT - Tratado de Micologia médica. 9. ed. São Paulo, Sarvier, 2002.

MA H; MAY RC. Virulence in *Cryptococcus* species. *Adv Appl Microbiol*, v. 67, p. 131-90, 2009.

MAFRA MO, NEVES RJM, LIMA DSN, TAKATANI M, PASSOS LFS, RIBEIRO SLE. Criptococose Disseminada em Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil Disseminated Cryptococcosis in Juvenile Systemic Erythematosus Lupus) *rev bras reumatol*, v. 48, n.6, p. 373-378, nov/dez, 2008 [Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/9tCsQKFTF7nnkxFLZ4J9vXS/?format=pdf>] [Acesso em: 09/04/2025]

MALIK, R. et al. Asymptomatic carriage of *Cryptococcus neoformans* in the nasal cavity of dogs and cats. *Journal of Medical and Veterinary Mycology*, Washington, v. 35, n. 1, p. 27-31, 1997.

MEYER W, AANENSEN DM, BOEKHOUT T, COGLIATI M, DIAZ MR, ESPOSTO MC, ET AL. Consensus multi-locus sequence typing scheme for *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. *Med Mycol*. 2009; 47:561–570.

MEYER W, GILGADO F, NGAMSKULRUNGROJ P, TRILLES L, HAGEN F, CASTAÑEDA. Molecular typing of *Cryptococcus*. In *Cryptococcus: from human pathogen to model yeast*. ASM Press. 2011. p. 327-358.

PAPPALARDO MCSM; MELHEM MSC. Cryptococcosis: a review of the brazilian experience for the disease. *Rev Inst Med trop S Paulo* [Internet]. 2003Nov;45(6):299–305. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0036-46652003000600001>

PASSONI LFC. Wood, animals and human beings as reservoirs for human *Cryptococcus neoformans* infection. Rev. iberoamer. Micol., 16: 77-81, 1999.

PEREIRA APC; COUTINHO SDA. Criptococose em cães e gatos. Revista Clínica Veterinária, São Paulo, p. 24-32, 2003.

REOLON A; PEREZ LRR; MEZZARI A. Prevalência de *Cryptococcus neoformans* nos pombos urbanos da cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. J Bras Patol Med Lab, Rio de Janeiro, v. 40, n. 5, p. 293-298, 2004.

RYAN E, JACKSON G, NICHOLS L. Stealth cryptococcus in an immunocompetent patient. Autops Case Rep [Internet]. 2024;14:e2024520. <https://doi.org/10.4322/acr.2024.520>

TAKAHASHI CPFJ; Takahashi JPF; LACERDA PSP; CIRQUEIRA CS; FERREIRA CSS; GUERRA JM; ARAUJO LJT. Do bisturi ao algoritmo: o Instituto Adolfo Lutz reinventa a Patologia. In: 14º Congresso Paulista de Infectologia, 2024, São Paulo. Anais de 14º Congresso Paulista de Infectologia, 2024.

TAKAHASHI JPF, KIMURA LM, OLIVEIRA ID, ARAUJO LJT, GUERRA JM; MELHEM MSC. Padronização e customização do banco de dados pelo método de MALDI-TOF MS para fungos potencialmente patogênicos. In: 8º Congresso do Centro-Oeste sobre Doenças Infecciosas, Emergentes, Reemergentes e Negligenciadas, 2023, Campo Grande. 8º Congresso do Centro-Oeste sobre Doenças Infecciosas, Emergentes, Reemergentes e Negligenciadas, 2023.

TAKAHASHI, JP. Caracterização molecular e perfil de suscetibilidade de *Cryptococcus* e outras leveduras melanizadas de ambiente contaminado com fungicidas azólicos / Juliana Possatto Takahashi. – 2016. [Disponível em: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/RIAL/article/view/41021/38643>]

TAKAHASHI JPF, BECEGATO EZ; ROCHA N, KIMURA LM; FERNANDES KR, & GUERRA JM. A biologia molecular como ferramenta para identificação fúngica em amostras de tecido. 2016. Boletim Do Instituto Adolfo Lutz - BIAL, 1–2. Recuperado de <https://periodicos.saude.sp.gov.br/BIAL/article/view/39823>

US, Centers For Disease Control and Prevention CDC. Criptococcosis. 2024. [Disponível em: <https://www.cdc.gov/cryptococcosis/index.html>]

WATTS JW. Torula infection. A review and report of two cases. Am. J. Pathol., 8:167, 1932.

WHO World Health Organization. ICD-10. I Certain infectious and parasitic diseases. B35-B49 Mycoses. 2019. [Disponível em: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/B45>]. [Acesso em 08/04/2025].

YAMAMURA AAM, FREIRE RL, YAMAMURA MH, FELIX A, TARODA A. Estudo dos nichos ecológicos de leveduras patogênicas das espécies *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* na cidade de Londrina, PR. Semina: Ciências Agrárias, Londrina, v. 34, n. 2, p. 793-804, 2013.