

## ***Criptococose gattii*: Uma revisão de literatura**

### **Cryptococcosis gattii: A literature review**

### **Criptococosis gattii: Una revisión de la literatura**

Recebido: 13/07/2025 | Revisado: 17/08/2025 | Aceitado: 18/08/2025 | Publicado: 19/08/2025

**Elton Batista de Souza Filho<sup>1</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1169-7949>

Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian - UFMS, Brasil

E-mail: [eltonfilho@gmail.com](mailto:eltonfilho@gmail.com)

**Caroline Franciscato<sup>1</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9373-2584>

Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian - UFMS, Brasil

E-mail: [caroline.franciscato@ebserh.gov.br](mailto:caroline.franciscato@ebserh.gov.br)

#### **Resumo**

**Introdução:** O *Cryptococcus gattii* é responsável por causar infecção fúngica invasiva com alta taxa de morbimortalidade. Estima-se uma prevalência de 11% a 33% das criptococoses registradas globalmente, podendo afetar tanto pacientes imunocompetentes quanto imunossuprimidos. O objetivo do presente artigo é apresentar uma revisão sobre o Criptococose gattii. **Método:** Este estudo consiste em revisão bibliográfica realizada com artigos encontrados nas plataformas indexadoras: PubMed e Scielo, publicados nos últimos 15 anos. Todos os artigos escolhidos responderam à pergunta norteadora e foram passados pelos critérios de inclusão e exclusão. **Resultados e Discussão:** O *C. gattii* é amplamente encontrado em regiões arborizadas e foi isolado em poeira doméstica na Amazônia. Embora a maior parte dos estudos evidenciam que a doença acomete pacientes imunocompetentes, evidências recentes apontam potenciais fatores genéticos e imunológicos para predisposição da infecção. O patógeno é tipicamente adquirido através do trato respiratório, sendo o pulmão um órgão inicialmente acometido. A mortalidade e sequelas da criptococose do sistema nervoso central devido o *C. gattii* permanecem altas. **Conclusão:** O *C. gattii* é um patógeno de alta incidência com taxas de letalidade significativas. A patologia deve ser um diagnóstico diferencial sempre considerado em pacientes com quadros pulmonares crônicos independente do grau de imunocompetência. Estudos considerando novos esquemas terapêuticos são estimulados.

**Palavras-chave:** Criptococose; Infecções por Criptococos; Infecção por *Cryptococcus gattii*.

#### **Abstract**

**Introduction:** *Cryptococcus gattii* causes an invasive fungal infection with a high morbidity and mortality rate. Its prevalence is estimated at 11% to 33% of cryptococcosis cases globally, and it can affect both immunocompetent and immunosuppressed patients. This article aims to present a review of *Cryptococcosis gattii*. **Method:** This study consists of a literature review of articles found in the indexing platforms PubMed and Scielo, published in the last 15 years. All selected articles answered the guiding question and passed the inclusion and exclusion criteria. **Results and Discussion:** *C. gattii* is widely found in wooded regions and has been isolated from house dust in the Amazon. Although most studies show that the disease affects immunocompetent patients, recent evidence points to potential genetic and immunological factors predisposing to infection. The pathogen is typically acquired through the respiratory tract, with the lungs being the organ initially affected. Mortality and sequelae of central nervous system cryptococcosis due to *C. gattii* remain high. **Conclusion:** *C. gattii* is a highly prevalent pathogen with significant case fatality rates. This pathology should always be considered in the differential diagnosis of patients with chronic pulmonary conditions, regardless of their level of immunocompetence. Studies considering new therapeutic regimens are encouraged.

**Keywords:** Cryptococcosis; Cryptococcal infections; *Cryptococcus gattii* infection.

#### **Resumen**

**Introducción:** *Cryptococcus gattii* causa una infección fúngica invasiva con una alta tasa de morbilidad y mortalidad. Su prevalencia se estima entre el 11% y el 33% de los casos de criptococosis a nivel mundial, y puede afectar tanto a pacientes inmunocompetentes como a inmunodeprimidos. Este artículo tiene como objetivo presentar una revisión de la criptococosis gattii. **Método:** Este estudio consiste en una revisión bibliográfica de artículos encontrados en las plataformas de indexación PubMed y Scielo, publicados en los últimos 15 años. Todos los artículos seleccionados

---

<sup>1</sup> Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian - Universidade Federal do Mato Grosso do Sul-UFMS, Brasil.

respondieron a la pregunta guía y cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Resultados y discusión: *C. gattii* se encuentra ampliamente distribuido en regiones boscosas y se ha aislado del polvo doméstico en la Amazonia. Si bien la mayoría de los estudios muestran que la enfermedad afecta a pacientes inmunocompetentes, la evidencia reciente apunta a posibles factores genéticos e inmunológicos que predisponen a la infección. El patógeno se adquiere típicamente a través del tracto respiratorio, siendo los pulmones el órgano inicialmente afectado. La mortalidad y las secuelas de la criptococosis del sistema nervioso central causada por *C. gattii* siguen siendo altas. Conclusión: *C. gattii* es un patógeno de alta prevalencia con tasas de letalidad significativas. Esta patología debe considerarse siempre en el diagnóstico diferencial de pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, independientemente de su nivel de inmunocompetencia. Se recomienda realizar estudios que consideren nuevos esquemas terapéuticos.

**Palabras clave:** Criptococosis; Infecciones criptocócicas; Infección por *Cryptococcus gattii*.

## 1. Introdução

A criptococose é definida como uma micose sistêmica causada por dois complexos de espécies fúngicas pertencentes ao filo *Basidiomycota*, o *Cryptococcus gattii* e o *Cryptococcus neoformans* (Maziarz & Perfect., 2016). Tais patógenos são facilmente distinguíveis de outras leveduras devido à presença de uma cápsula polissacarídica que constitui um dos principais fatores de virulência estudados (Kwon-Chung, et al., 2014). Embora ambas as espécies geralmente causem infecções pulmonares ou do sistema nervoso central (SNC), elas diferem em epidemiologia, características clínicas e tratamento (Xue, et al., 2020). No passado, acreditava-se que o *C. gattii* era um subtipo de *C. neoformans*, no entanto, estudos genômicos e transcriptômicos revelaram distinções significativas, reclassificando o *C. gattii* como uma espécie única (Chen, Meyer & Sorrell, 2014).

Estima-se que mais de um bilhão de pessoas são acometidas por micoses em todo o mundo, sendo que, quando consideradas infecções fúngicas invasivas, a taxa de mortalidade anual é maior do que as mortes documentadas por tuberculose ou malária (Brown, et al., 2012). O *C. gattii* é responsável por 11% a 33% das criptococoses invasivas registradas globalmente (Hurtado, et al., 2019; Lahiri, et al., 2020; Lee, et al., 2019), estando associado a altas taxas de letalidade com relatos de 10% a 25% em pacientes com uso da melhor terapia disponível (Chen, et al., 2012; Chen, et al., 2013; Phillips, et al., 2015; Smith, et al., 2014). A lista de patógenos fúngicos prioritários recentemente divulgada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) categorizou o *C. gattii* como um patógeno de prioridade média, com base na falta de dados clínicos e epidemiológicos publicados. (WHO, 2022).

A infecção pelo *C. neoformans* afeta, principalmente pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS); por outro lado estudos atuais afirmam que a infecção pelo *C. gattii* atinge, predominantemente, pessoas imunocompetentes, sendo endêmicos na região norte e nordeste do Brasil, acometendo com maior frequência: crianças, adolescentes e adultos jovens (do Carmo, et al., 2022). A infecção inicia com a inalação de esporos transportados pelo ar, como basidiósporos ou leveduras. O patógeno se estabelece nos pulmões, onde pode sobreviver e proliferar dentro dos macrófagos alveolares (Bielska & May, 2016).

Ao lidar com infecções por *C. gattii*, deve-se considerar e investigar imunodeficiências primárias. Embora muitas das principais causas de imunocomprometimento possam ser óbvias na revisão dos antecedentes, como transplante ou malignidade hematológica, outras exigem questionamentos específicos sobre o histórico de infecções anteriores, histórico familiar de infecções incomuns, mortes precoces ou malignidades. Achados positivos podem direcionar a testes adicionais, como esfregaço de sangue periférico, subconjuntos de células CD4, CD8, Natural Killer (NK), citometria de fluxo, teste de complemento, níveis de imunoglobulina, testes genéticos, dentre outros (Beardsley, et al., 2022).

O objetivo do presente artigo é apresentar uma revisão sobre o Criptococose gattii. Pois, sem uma melhor compreensão epidemiológica, torna-se desafiador o diagnóstico e tratamento precoce para pacientes acometidos pelo patógeno.

## 2. Metodologia

Uma busca literária fundamentada em evidência e síntese foi realizada para produzir esta revisão bibliográfica (Snyder, 2019) num estudo de natureza qualitativa (Pereira et al., 2018) e, do tipo específico de revisão bibliográfica narrativa (Casarin et al., 2021; Rother, 2007). O desenho do estudo foi baseado em recomendações científicas com uma sequência lógica de procedimentos, iniciando pela definição da problemática para gerar uma pergunta norteadora, a qual levou a busca de artigos em plataformas referência na área médica, como o Medical Literature Library of Medicine (PubMed) e Scientific Electronic Library (SciELO).

A pergunta norteadora utilizada foi: “Qual a incidência, quadro clínico e prognóstico dos pacientes com diagnóstico de infecção fúngica por *C. gattii*?”. Assim através do uso das palavras-chave selecionados da lista de Descritores de Ciências da Saúde (DeCS, 2024): “Criptococose”, “Infecção por *C. gattii*”, “Infecção por *Cryptococcus gattii*” e “Infecções por Criptococos”. Uma combinação estratégica de pesquisa foi realizada com base em operadores lógicos para a combinação dos termos usados nas publicações referente às especificidades de cada banco de dados.

Previamente as buscas nas plataformas SciELO e PubMed foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos artigos a serem lidos e considerados para compor o corpus analíticos deste estudo. Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos relacionados ao tema e que respondessem à pergunta norteadora; indexados nas bases pré-estabelecidas; encontrados nos idiomas português, inglês e/ou espanhol; encontrados na íntegra; disponíveis para acesso eletrônico; publicados nos últimos 15 anos. Os critérios de exclusão foram aplicados a artigos que não atendiam os critérios de inclusão, cartas ao editor e anais de eventos. Assim, em uma primeira busca foram encontrados 246 estudos, no entanto, apenas 63 se enquadravam nos critérios deste estudo, estando todos aqui discutidos.

## 3. Resultados e Discussão

A criptococose, uma micose invasiva causada por leveduras basidiomicetozas dos complexos de espécies *C. neoformans* e *C. gattii*, é causa de morbidade e mortalidade significativas. Embora o *Cryptococcus spp.* esteja amplamente distribuído no meio ambiente, com mais de 30 espécies identificadas, apenas as duas citadas causam a maioria das infecções humanas. Os genótipos de *C. gattii* abrangem VGI, VGII, VGIIa, VGIIb, VGIIc, VGIII, VGIV, VGV e VGIV, no entanto, a nomenclatura complexo *C. gattii* é frequentemente utilizada (Hagen, et al., 2015; Kwon-Chung, et al., 2017)).

O complexo *C. gattii* forma um importante componente etiológico da criptococose em regiões do Brasil, Austrália, Canadá, Estados Unidos da América (EUA), Europa e Papua Nova Guiné. Sendo encontrado na vegetação, como eucalipto e outras espécies de árvores. Embora inicialmente se pensasse que *C. gattii* era geograficamente restrito a bolsões subtropicais e tropicais, sua distribuição agora é mais difundida, com limitações históricas atribuídas em parte à falta de diferenciação de espécies (Springer & Chaturvedi, et al., 2010).

O habitat natural da *C. gattii* são as árvores, no entanto, o estudo da poeira doméstica na microrregião de Rio Negro, na Amazônia brasileira, sugere que os humanos podem estar expostos aos agentes da criptococose *C. gattii* VGII e que essa exposição contínua pode levar ao desenvolvimento de infecções clínicas ou subclínicas (Brito-Santos, et al., 2015; Brito-Santos, et al., 2020). Análises genômicas apontaram para a origem do *C. gattii* VGII na floresta amazônica sul-americana (Hagen, et al., 2013). Alguns autores também relatam a existência do fungo em hospedeiros animais, como coalas (Cogliati, 2013).

Os fatores de risco para a infecção não estão bem definidos, mas são relatados: histórico de contato com eucalipto e pombo, fatores genéticos do hospedeiro, histórico de viagem para área endêmica, histórico de contato potencial e histórico de doença crônica (Xue, et al., 2020).

Embora a maior parte dos estudos abordarem que, tradicionalmente, a infecção por *C. gattii* ocorre predominantemente em indivíduos imunocompetentes, evidências recentes apontam cada vez mais para potenciais fatores genéticos e imunológicos que predisõem a infecção. Defeitos imunológicos sutis podem desempenhar um papel importante (Saijo, et al., 2014). Crum-Cianflone, et al., (2017) estabeleceram ligações claras entre altos títulos de autoanticorpos e o fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos e a aquisição e gravidade da infecção pelo *C. gattii*. Nos últimos cinco anos, uma infinidade de novos fatores genéticos e imunológicos predispostos à criptococose foram descritos, no entanto a relação fisiopatológica ainda não está bem elaborada (Beardsley, et al., 2022).

Byrnes, et al., (2011) relataram que o *C. gattii* pode infectar indivíduos com e sem um defeito imunológico identificável, porém, em estudos mais recentes, Espinel-Ingroff & Kidd, (2015) e Harris, et al., (2011) revelaram que o *C. gattii* está se tornando cada vez mais prevalente em hospedeiros imunocomprometidos, incluindo pacientes com HIV/AIDS, sendo isolado com mais frequência do que o esperado anteriormente.

O *C. gattii* é tipicamente adquirido através do trato respiratório, por meio da inalação de células de leveduras desidratadas ou basidiósporos resultando em infecção pulmonar primária (Howard-Jones, et al., 2022). No entanto, a patologia não se limita a doenças respiratórias localizadas, sendo o *C. gattii* um patógeno neurotrópico, causando frequentemente, meningoencefalite. Outros locais afetados incluem a pele, olhos, tecidos moles, próstata, abdome e o sistema musculoesquelético os quais podem ocorrer em associação com a infecção pulmonar e/ou SNC ou isoladamente. A infecção combinada do sistema respiratório e do SNC é comum (Suwatanapongched, et al., 2013).

Como a contaminação pela criptococose ocorre tipicamente por inalação, o pulmão é um órgão alvo chave. Casos raros foram adquiridos a partir do transplante de órgãos sólidos, mas, de outra forma, a transmissão direta de humano para humano não foi documentada (Baddley, et al., 2011). O envolvimento pulmonar é observado em cerca de dois terços das infecções por *C. gattii*, principalmente com doença simultânea do SNC (Kuo, et al., 2017). As lesões pulmonares podem ser muito grandes (mais de 5 a 10cm), sendo a Síndrome de Pancoast uma complicação bem descrita (Howard-Jones, et al., 2022).

Dentre as criptococoses, o *C. gattii* é considerado menos propenso a apresentar envolvimento no SNC (McMullan; Sorrell & Chen, 2013), sendo o quadro variado de acordo com o genótipo encontrado, em quadros com acometimento do SNC há uma maior incidência de anormalidades nos exames de imagem, com presença de hipertensão intracraniana, hidrocefalia, lesões em massa e criptococomas cerebrais, tal acometimento deixa o paciente, muitas vezes, com sequelas neurológicas graves (Chen, et al., 2012). Em relação ao exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) encontram-se valores de glicose e proteinorraquia reduzidos, com maior contagem de glóbulos brancos e positividade de tinta da Índia.

Os pacientes acometidos pelo *C. gattii* não apresentam os sinais radiológicos clássicos de aumento de pressão intracraniana, como ventriculomegalia, edema cerebral ou apagamento das cisternas basais. Portanto, o diagnóstico é baseado em sintomas como cefaleia incapacitante, perda progressiva da visão e papiledema, e é confirmado pela medição da abertura do líquido cefalorraquidiano durante a punção lombar (Akins & Jian, 2019). Akins & Jian, (2019) sugerem manejo agressivo no tratamento da hipertensão intracraniana para redução da mortalidade e melhor prognóstico.

Chau, et al., (2010) relatam que algumas distinções entre as características clínicas da infecção pelo *C. gattii* podem ser explicadas pela diferença na população hospedeira. Visto que, no geral, o *C. gattii* acomete pessoas com sistema imunológico aparentemente normal (Chastain, et al., 2022). A Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (IRIS) é mais frequente em infecções pelo *C. gattii* quando comparado ao *C. neoformans* (Baddley, et al., 2021; Souto, et al., 2016), foi observada em 9,4% dos pacientes acometidos pela infecção com uma variação de apresentação de 6 semanas a 12 meses após o início da terapia de erradicação com uso de azol, e os pacientes acometidos apresentaram lesões cerebrais novas ou de aumento (Chen, et al., 2012; Dao, et al., 2024).

Com base em sintomas inespecíficos, o diagnóstico geralmente é atrasado, pois os pacientes frequentemente são tratados para pneumonia bacteriana ou diagnosticados erroneamente com carcinoma pulmonar (Kabanda, et al., 2014). Os achados radiológicos são imprescindíveis para compreensão da natureza e a extensão da doença. No entanto, o pilar do diagnóstico depende da histopatologia, métodos baseados em cultura e teste de antígeno criptocócico adjuvante, que conferem alta especificidade e moderada sensibilidade na afecção pulmonar (Vijayan, Chiller & Klausner, 2023). Devido a presença frequente do *Cryptococcus* no meio ambiente e a alta soroprevalência em algumas populações, os métodos sorológicos baseados em anticorpos têm uso limitado no diagnóstico, embora forneçam informações importantes para a epidemiologia. A detecção de sequência de ácidos nucleicos específicos por métodos moleculares não é realizada rotineiramente (Howard-Jones, et al., 2022).

Uma vez que o isolamento do patógeno é obtido, a diferenciação do *C. gattii* e *C. neoformans* é facilmente realizada com o uso da ágar azul bromotimol de canavanina glicina (CGB), um meio no qual apenas o *C. gattii* cresce. Os métodos moleculares permitem uma identificação mais precisa, indicando linhagens moleculares (Lizarazo & Castañeda, 2022).

A classificação da doença pulmonar em doença leve, moderada e grave permite a seleção apropriada de um regime de tratamento. Sendo considerada leve a moderada quando apresentar ausência de infiltrados pulmonares difusos e falta de disseminação para outros locais anatômicos, e grave quando estão presentes múltiplos criptococomas pulmonares, infiltrados pulmonares difusos e/ou disseminação para outros locais, incluindo o SNC (Chen, et al., 2014b).

A escolha e a duração terapêutica da *C. gattii* pulmonar depende dos fatores do indivíduo acometido, principalmente do status imunológico e da gravidade e extensão da doença (Chang, et al., 2021). Em indivíduos imunocompetentes, existem relatos de resolução espontânea de lesões criptocócicas pulmonares, particularmente na população assintomática (Howard-Jones, et al., 2022). No entanto, devido ao alto risco de doença disseminada e sua morbidade associada, a maioria das diretrizes e órgãos especialistas recomendam o tratamento, mesmo para criptococose pulmonar assintomática ou leve a moderada (Fisher, et al., 2016). O tratamento é baseado na resposta clínica, e consiste no uso de antifúngicos como o Fluconazol ou alternativas quando o mesmo for contraindicado, como Posaconazol, Itraconazol e Voriconazol (Garret, et al., 2011; Nakao, et al., 2021; Thornton, et al., 2019; Wu, Chen & Fang, 2020).

A doença pulmonar grave deve ser tratada de forma semelhante à meningite criptocócica. Uma fase de indução com anfotericina B e 5-flucitosina por duas a quatro semanas, seguida por fases de consolidação e manutenção com fluconazol oral por pelo menos um ano (Chang, Sorrell & Chen, 2015). Atualmente, a Organização Mundial de Saúde, preconiza como terapia de indução para meningite criptocócica em pacientes com HIV a prescrição de alta dose de Anfotericina B lipossomal em dose única, combinada flucitosina oral por 14 dias e fluconazol por 14 dias (Francisco, Jong & Hagen, 2021; Jarvis, et al., 2022). Ainda não foram publicados estudos com regimes parenterais para doenças criptocócicas acometendo outros locais do corpo (Howard-Jones, et al., 2022). Na *C. gattii* a duração da indução, bem como da terapia total, pode ser prolongada (Chen, et al., 2013). Além disso, dada a frequência relativa de grandes criptococomas, a ressecção cirúrgica é recomendada em criptococomas cirurgicamente acessíveis, ou naqueles com sintomas persistentes e alterações radiológicas ativas ou progressivas apesar da terapia antifúngica (Limper, et al., 2011).

Ao contrário de outras infecções fúngicas sistêmicas, a criptococose é extremamente desafiadora em relação ao tratamento, devido às características de plasticidade genômica e adaptabilidade fisiológica do fungo, o que permite resiliência ao ataque antifúngico (Sionov, et al., 2010). Essas características podem ser herdadas e muitas vezes são transitórias, de modo que são perdidas quando o estresse é removido (Iyer, et al., 2021). Trabalhos recentes exploram as mutações que conferem resistência à flucitosina em *C. gattii* estabeleceram que as cepas hipermutadores têm taxa 15% maior de resistência a esse pró-fármaco quando comparadas com isolados que não possuem mutação (Billmyre, et al., 2020).

A mortalidade e as sequelas da criptococose do SNC devido a *C. gattii* permanecem altas (20,2%) (Baddley, et al., 2021). As limitações no diagnóstico e tratamento desta micose grave em muitos países significam que os maus resultados são

perpetuados (Lizarazo & Castañeda, 2022). No entanto, há um interesse evidenciado no desenvolvimento de novos medicamentos antifúngicos cujos alvos são genes essenciais ou funções celulares, bloqueio de fatores de virulência e/ou inibição da sinalização de resposta ao estresse com uso de combinações de drogas e desenvolvimento de terapêuticas imunomoduladoras e vacinas (Iyer, et al., 2021). Espera-se que, em um futuro próximo, o fruto destes estudos seja benéfico para pacientes afetados pelo *C. gattii*.

#### 4. Conclusão

O *C. gatti* é um importante patógeno fúngico, distribuído globalmente com taxas significativas de incidência e morbimortalidade. Embora apresentem esquema terapêutico preconizado, as taxas de letalidade e sequelas são elevadas.

A patologia deve ser um diagnóstico diferencial sempre considerado em pacientes que apresentem sintomas respiratórios com quadros prolongados independente do grau de imunocompetência, sendo fundamental a terapêutica farmacológica mesmo em pacientes assintomáticos ou com sintomas leves.

Melhora na disponibilidade de métodos diagnóstico são fundamentais para a detecção precoce do patógeno visando menores sequelas devido a grandes massas acarretadas pela ativação da doença.

Novos estudos com terapêuticas que apresentem menores efeitos colaterais, menor tempo de tratamento/internação e eficácia contra a plasticidade adquirida pelo fungo são recomendados.

#### Conflito de interesse

Os autores informam que não há conflito de interesses.

#### Referências

- Akins, P. T., & Jian, B. (2019). The Frozen Brain State of *Cryptococcus gattii*: A Globe-Trotting, Tropical, Neurotropic Fungus. *Neurocritical care*, 30(2), 272–279. <https://doi.org/10.1007/s12028-018-0538-4>
- Alanio, A., Vernel-Pauillac, F., Storny-Leclère, A., & Dromer, F. (2015). *Cryptococcus neoformans* host adaptation: toward biological evidence of dormancy. *mBio*, 6(2), e02580-14. <https://doi.org/10.1128/mBio.02580-14>
- Baddley, J. W., Schain, D. C., Gupte, A. A., Lodhi, S. A., Kayler, L. K., Frade, J. P., Lockhart, S. R., Chiller, T., Bynon, J. S., Jr, & Bower, W. A. (2011). Transmission of *Cryptococcus neoformans* by Organ Transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52(4), e94–e98. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq216>
- Baddley, J. W., Chen, S. C., Huisingh, C., Benedict, K., DeBess, E. E., Galanis, E., Jackson, B. R., MacDougall, L., Marsden-Haug, N., Oltean, H., Perfect, J. R., Phillips, P., Sorrell, T. C., & Pappas, P. G. (2021). MSG07: An International Cohort Study Comparing Epidemiology and Outcomes of Patients With *Cryptococcus neoformans* or *Cryptococcus gattii* Infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(7), 1133–1141. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab268>
- Beardsley, J., Dao, A., Keighley, C., Garnham, K., Halliday, C., Chen, S. C., & Sorrell, T. C. (2022). What's New in *Cryptococcus gattii*: From Bench to Bedside and Beyond. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 9(1), 41. <https://doi.org/10.3390/jof9010041>
- Bielska, E., & May, R. C. (2016). What makes *Cryptococcus gattii* a pathogen?. *FEMS yeast research*, 16(1), fov106. <https://doi.org/10.1093/femsyr/fov106>
- Billmyre, R. B., Applen Clancey, S., Li, L. X., Doering, T. L., & Heitman, J. (2020). 5-fluorocytosine resistance is associated with hypermutation and alterations in capsule biosynthesis in *Cryptococcus*. *Nature communications*, 11(1), 127. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13890-z>
- Brito-Santos, F., Barbosa, G. G., Trilles, L., Nishikawa, M. M., Wanke, B., Meyer, W., Carvalho-Costa, F. A., & Lazéra, M. dos S. (2015). Environmental isolation of *Cryptococcus gattii* VGII from indoor dust from typical wooden houses in the deep Amazonas of the Rio Negro basin. *PloS one*, 10(2), e0115866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115866>
- Brito-Santos, F., Trilles, L., Firacative, C., Wanke, B., Carvalho-Costa, F. A., Nishikawa, M. M., Campos, J. P., Junqueira, A. C. V., Souza, A. C., Lazéra, M. D. S., & Meyer, W. (2020). Indoor Dust as a Source of Virulent Strains of the Agents of Cryptococcosis in the Rio Negro Micro-Region of the Brazilian Amazon. *Microorganisms*, 8(5), 682. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8050682>
- Brown, G. D., Denning, D. W., Gow, N. A., Levitz, S. M., Netea, M. G., & White, T. C. (2012). Hidden killers: human fungal infections. *Science translational medicine*, 4(165), 165rv13. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004404>



- Byrnes, E. J., 3rd, Bartlett, K. H., Perfect, J. R., & Heitman, J. (2011). *Cryptococcus gattii*: an emerging fungal pathogen infecting humans and animals. *Microbes and infection*, 13(11), 895–907. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.05.009>
- Casarin, S. T. et al. (2020). Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health*. 10 (5). <https://periodicos.ufpel.edu.br/index.php/enfermagem/article/view/19924>.
- Chang, C. C., Sorrell, T. C., & Chen, S. C. (2015). Pulmonary Cryptococcosis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 36(5), 681–691. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562895>
- Chastain, D. B., Rao, A., Yaseyyedi, A., Henao-Martínez, A. F., Borges, T., & Franco-Paredes, C. (2022). Cerebral Cryptococcomas: A Systematic Scoping Review of Available Evidence to Facilitate Diagnosis and Treatment. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 11(2), 205. <https://doi.org/10.3390/pathogens11020205>
- Chau, T. T., Mai, N. H., Phu, N. H., Nghia, H. D., Chuong, L. V., Sinh, D. X., Duong, V. A., Diep, P. T., Campbell, J. I., Baker, S., Hien, T. T., Lalloo, D. G., Farrar, J. J., & Day, J. N. (2010). A prospective descriptive study of cryptococcal meningitis in HIV uninfected patients in Vietnam - high prevalence of *Cryptococcus neoformans* var *grubii* in the absence of underlying disease. *BMC infectious diseases*, 10, 199. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-199>
- Chen, S. C., Slavin, M. A., Heath, C. H., Playford, E. G., Byth, K., Marriott, D., Kidd, S. E., Bak, N., Currie, B., Hajkiewicz, K., Korman, T. M., McBride, W. J., Meyer, W., Murray, R., Sorrell, T. C., & Australia and New Zealand Mycoses Interest Group (ANZMIG)-Cryptococcus Study (2012). Clinical manifestations of *Cryptococcus gattii* infection: determinants of neurological sequelae and death. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 55(6), 789–798. <https://doi.org/10.1093/cid/cis529>
- Chen, S. C., Korman, T. M., Slavin, M. A., Marriott, D., Byth, K., Bak, N., Currie, B. J., Hajkiewicz, K., Heath, C. H., Kidd, S., McBride, W. J., Meyer, W., Murray, R., Playford, E. G., Sorrell, T. C., & Australia and New Zealand Mycoses Interest Group (ANZMIG) Cryptococcus Study (2013). Antifungal therapy and management of complications of cryptococcosis due to *Cryptococcus gattii*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 57(4), 543–551. <https://doi.org/10.1093/cid/cit341>
- Chen, S. C., Meyer, W., & Sorrell, T. C. (2014). *Cryptococcus gattii* infections. *Clinical microbiology reviews*, 27(4), 980–1024. <https://doi.org/10.1128/CMR.00126-13>
- Chen, S. C., Sorrell, T. C., Chang, C. C., Paige, E. K., Bryant, P. A., & Slavin, M. A. (2014b). Consensus guidelines for the treatment of yeast infections in the haematology, oncology and intensive care setting, 2014. *Internal medicine journal*, 44(12b), 1315–1332. <https://doi.org/10.1111/imj.12597>
- Cogliati M. (2013). Global Molecular Epidemiology of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*: An Atlas of the Molecular Types. *Scientifica*, 2013, 675213. <https://doi.org/10.1155/2013/675213>
- Crum-Cianflone, N. F., Lam, P. V., Ross-Walker, S., Rosen, L. B., & Holland, S. M. (2017). Autoantibodies to Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Associated With Severe and Unusual Manifestations of *Cryptococcus gattii* Infections. *Open forum infectious diseases*, 4(4), ofx211. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx211>
- Dao, A., Kim, H. Y., Garnham, K., Kidd, S., Sati, H., Perfect, J., Sorrell, T. C., Harrison, T., Rickerts, V., Gigante, V., Alastruey-Izquierdo, A., Alfenaar, J. W., Morrissey, C. O., Chen, S. C., & Beardsley, J. (2024). Cryptococcosis-a systematic review to inform the World Health Organization Fungal Priority Pathogens List. *Medical mycology*, 62(6), myae043. <https://doi.org/10.1093/mmy/myae043>
- DeCS 2024. (2024). São Paulo: BIREME / PAHO / WHO. <https://decs.bvsalud.org/en/>
- do Carmo, F. N., de Camargo Fenley, J., Garcia, M. T., Rossoni, R. D., Junqueira, J. C., de Barros, P. P., & Scorzoni, L. (2022). *Cryptococcus* spp. and Cryptococcosis: focusing on the infection in Brazil. *Brazilian journal of microbiology : [publication of the Brazilian Society for Microbiology]*, 53(3), 1321–1337. <https://doi.org/10.1007/s42770-022-00744-y>
- Espinel-Ingroff, A., & Kidd, S. E. (2015). Current trends in the prevalence of *Cryptococcus gattii* in the United States and Canada. *Infection and drug resistance*, 8, 89–97. <https://doi.org/10.2147/IDR.S57686>
- Fisher, J. F., Valencia-Rey, P. A., & Davis, W. B. (2016). Pulmonary Cryptococcosis in the Immunocompetent Patient-Many Questions, Some Answers. *Open forum infectious diseases*, 3(3), ofw167. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw167>
- Francisco, E. C., de Jong, A. W., & Hagen, F. (2021). Cryptococcosis and *Cryptococcus*. *Mycopathologia*, 186(5), 729–731. <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00577-7>
- Garrett, L., Marr, K., West, S., & Allada, G. (2011). 74-year-old man from the pacific northwest with fever and a lung mass. *Chest*, 140(3), 814–817. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2964>
- Hagen, F., Ceresini, P. C., Polacheck, I., Ma, H., van Nieuwerburgh, F., Gabaldón, T., Kagan, S., Pursall, E. R., Hoogveld, H. L., van Iersel, L. J., Klau, G. W., Kelk, S. M., Stougie, L., Bartlett, K. H., Voelz, K., Prysacz, L. P., Castañeda, E., Lazera, M., Meyer, W., Deforce, D., ... Boekhout, T. (2013). Ancient dispersal of the human fungal pathogen *Cryptococcus gattii* from the Amazon rainforest. *PloS one*, 8(8), e71148. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071148>
- Hagen, F., Khayhan, K., Theelen, B., Kolečka, A., Polacheck, I., Sionov, E., Falk, R., Parmmen, S., Lumbsch, H. T., & Boekhout, T. (2015). Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii*/*Cryptococcus neoformans* species complex. *Fungal genetics and biology : FG & B*, 78, 16–48. <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2015.02.009>
- Harris, J. R., Lockhart, S. R., Debess, E., Marsden-Haug, N., Goldoft, M., Wohrle, R., Lee, S., Smelser, C., Park, B., & Chiller, T. (2011). *Cryptococcus gattii* in the United States: clinical aspects of infection with an emerging pathogen. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 53(12), 1188–1195. <https://doi.org/10.1093/cid/cir723>
- Howard-Jones, A. R., Sparks, R., Pham, D., Halliday, C., Beardsley, J., & Chen, S. C. (2022). Pulmonary Cryptococcosis. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 8(11), 1156. <https://doi.org/10.3390/jof8111156>

- Hurtado, J. C., Castillo, P., Fernandes, F., Navarro, M., Lovane, L., Casas, I., Quintó, L., Marco, F., Jordao, D., Ismail, M. R., Lorenzoni, C., Martinez-Palhares, A. E., Ferreira, L., Lacerda, M., Monteiro, W., Sanz, A., Letang, E., Marimon, L., Jesri, S., Cossa, A., ... Martínez, M. J. (2019). Mortality due to *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in low-income settings: an autopsy study. *Scientific reports*, 9(1), 7493. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43941-w>
- Iyer, K. R., Revie, N. M., Fu, C., Robbins, N., & Cowen, L. E. (2021). Treatment strategies for cryptococcal infection: challenges, advances and future outlook. *Nature reviews. Microbiology*, 19(7), 454–466. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00511-0>
- Jarvis, J. N., Lawrence, D. S., Meya, D. B., Kagimu, E., Kasibante, J., Mpoza, E., Rutakingirwa, M. K., Ssebambulidde, K., Tugume, L., Rhein, J., Boulware, D. R., Mwandumba, H. C., Moyo, M., Mzinganjira, H., Kanyama, C., Hosseinipour, M. C., Chawinga, C., Meintjes, G., Schutz, C., Comins, K., ... Ambition Study Group (2022). Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis. *The New England journal of medicine*, 386(12), 1109–1120. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111904>
- Kabanda, T., Siedner, M. J., Klausner, J. D., Muzoora, C., & Boulware, D. R. (2014). Point-of-care diagnosis and prognostication of cryptococcal meningitis with the cryptococcal antigen lateral flow assay on cerebrospinal fluid. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58(1), 113–116. <https://doi.org/10.1093/cid/cit641>
- Koche, J.C. (2020). Fundamentos de metodologia científica. Editora Vozes.
- Kuo, C. Y., Wang, S. Y., Shih, H. P., Tu, K. H., Huang, W. C., Ding, J. Y., Lin, C. H., Yeh, C. F., Ho, M. W., Chang, S. C., He, C. Y., Chen, H. K., Ho, C. H., Lee, C. H., Chi, C. Y., & Ku, C. L. (2017). Disseminated Cryptococcosis Due to Anti-Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Autoantibodies in the Absence of Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Journal of clinical immunology*, 37(2), 143–152. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0364-4>
- Kwon-Chung, K. J., Fraser, J. A., Doering, T. L., Wang, Z., Janbon, G., Idnurm, A., & Bahn, Y. S. (2014). *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, the etiologic agents of cryptococcosis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 4(7), a019760. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019760>
- Kwon-Chung, K. J., Bennett, J. E., Wickes, B. L., Meyer, W., Cuomo, C. A., Wollenburg, K. R., Bicanic, T. A., Castañeda, E., Chang, Y. C., Chen, J., Cogliati, M., Dromer, F., Ellis, D., Filler, S. G., Fisher, M. C., Harrison, T. S., Holland, S. M., Kohno, S., Kronstad, J. W., Lazera, M., ... Casadevall, A. (2017). The Case for Adopting the "Species Complex" Nomenclature for the Etiologic Agents of Cryptococcosis. *mSphere*, 2(1), e00357-16. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00357-16>
- Lahiri, S., Manjunath, N., Bhat, M., Hagen, F., Bahubali, V. H., Palaniappan, M., Maji, S., & Chandrashekar, N. (2020). Clinical insights and epidemiology of central nervous system infection due to *Cryptococcus neoformans/gattii* species complexes: A prospective study from South India. *Medical mycology*, 58(5), 600–608. <https://doi.org/10.1093/mmy/myz097>
- Lee, G. A., Arthur, I., Merritt, A., & Leung, M. (2019). Molecular types of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in Western Australia and correlation with antifungal susceptibility. *Medical mycology*, 57(8), 1004–1010. <https://doi.org/10.1093/mmy/myy161>
- Limper, A. H., Knox, K. S., Sarosi, G. A., Ampel, N. M., Bennett, J. E., Catanzaro, A., Davies, S. F., Dismukes, W. E., Hage, C. A., Marr, K. A., Mody, C. H., Perfect, J. R., Stevens, D. A., & American Thoracic Society Fungal Working Group (2011). An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 183(1), 96–128. <https://doi.org/10.1164/rccm.2008-740ST>
- Lizarazo, J., & Castañeda, E. (2022). Central Nervous System Cryptococcosis due to *Cryptococcus gattii* in the Tropics. *Current tropical medicine reports*, 9(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s40475-022-00253-w>
- Maziarz, E. K., & Perfect, J. R. (2016). Cryptococcosis. *Infectious disease clinics of North America*, 30(1), 179–206. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.006>
- May, R. C., Stone, N. R., Wiesner, D. L., Bicanic, T., & Nielsen, K. (2016). *Cryptococcus*: from environmental saprophyte to global pathogen. *Nature reviews. Microbiology*, 14(2), 106–117. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2015.6>
- McMullan, B. J., Sorrell, T. C., & Chen, S. C. (2013). *Cryptococcus gattii* infections: contemporary aspects of epidemiology, clinical manifestations and management of infection. *Future microbiology*, 8(12), 1613–1631. <https://doi.org/10.2217/fmb.13.123>
- Nakao, M., Fujita, K., Arakawa, S., Hayashi, S., Tomita, S., Sato, H., & Muramatsu, H. (2021). Treatment of *Cryptococcus gattii* Infection Using Voriconazole. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 60(22), 3635–3638. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5866-20>
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Editora UAB/NTE/UFMS.
- Phillips, P., Galanis, E., MacDougall, L., Chong, M. Y., Balshaw, R., Cook, V. J., Bowie, W., Steiner, T., Hoang, L., Morshed, M., Ghesquiere, W., Forrest, D. M., Roscoe, D., Doyle, P., Kibsey, P. C., Connolly, T., Mirzanejad, Y., Thompson, D., & British Columbia *Cryptococcus gattii* Study Group (2015). Longitudinal clinical findings and outcome among patients with *Cryptococcus gattii* infection in British Columbia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 60(9), 1368–1376. <https://doi.org/10.1093/cid/civ041>
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul. Enferm.* 20 (2). <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.
- Saijo, T., Chen, J., Chen, S. C., Rosen, L. B., Yi, J., Sorrell, T. C., Bennett, J. E., Holland, S. M., Browne, S. K., & Kwon-Chung, K. J. (2014). Anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies are a risk factor for central nervous system infection by *Cryptococcus gattii* in otherwise immunocompetent patients. *mBio*, 5(2), e00912–e914. <https://doi.org/10.1128/mBio.00912-14>
- Sionov, E., Lee, H., Chang, Y. C., & Kwon-Chung, K. J. (2010). *Cryptococcus neoformans* overcomes stress of azole drugs by formation of disomy in specific multiple chromosomes. *PLoS pathogens*, 6(4), e1000848. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000848>
- Smith, R. M., Mba-Jonas, A., Tourdjman, M., Schimek, T., DeBess, E., Marsden-Haug, N., & Harris, J. R. (2014). Treatment and outcomes among patients with *Cryptococcus gattii* infections in the United States Pacific Northwest. *PloS one*, 9(2), e88875. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088875>



- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of business research*, 104, 333-339.
- Souto, A. C., Bonfietti, L. X., Ferreira-Paim, K., Trilles, L., Martins, M., Ribeiro-Alves, M., Pham, C. D., Martins, L., Dos Santos, W., Chang, M., Brito-Santos, F., Santos, D. C., Fortes, S., Lockhart, S. R., Wanke, B., Melhem, M. S., Lazéra, M. S., & Meyer, W. (2016). Population Genetic Analysis Reveals a High Genetic Diversity in the Brazilian *Cryptococcus gattii* VGII Population and Shifts the Global Origin from the Amazon Rainforest to the Semi-arid Desert in the Northeast of Brazil. *PLoS neglected tropical diseases*, 10(8), e0004885. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004885>
- Springer, D. J., & Chaturvedi, V. (2010). Projecting global occurrence of *Cryptococcus gattii*. *Emerging infectious diseases*, 16(1), 14–20. <https://doi.org/10.3201/eid1601.090369>
- Suwatanapongched, T., Sangsatra, W., Boonsarnsuk, V., Watcharananan, S. P., & Incharoen, P. (2013). Clinical and radiologic manifestations of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients and their outcomes after treatment. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*, 19(6), 438–446. <https://doi.org/10.5152/dir.2013.13049>
- Thornton, C. S., Larios, O., Grossman, J., Griener, T. P., & Vaughan, S. (2019). Pulmonary *Cryptococcus* infections as a manifestation of idiopathic CD4 lymphocytopenia: case report and literature review. *BMC infectious diseases*, 19(1), 862. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4453-x>
- Vijayan, T., Chiller, T., & Klausner, J. D. (2013). Sensitivity and specificity of a new cryptococcal antigen lateral flow assay in serum and cerebrospinal fluid. *MLO: medical laboratory observer*, 45(3), 16–20.
- WHO. (2022). Fungal Priority Pathogens List to Guide Research, Development and Public Health Action. World Health Organization; Geneva, Switzerland. pp. 1–48.
- Wu, H. H., Chen, Y. X., & Fang, S. Y. (2020). Pleural effusion in an immunocompetent host with cryptococcal pneumonia: A case report. *World journal of clinical cases*, 8(7), 1295–1300. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i7.1295>
- Xue, X., Deng, H., Zhao, L., Zang, X., Asuquo, I. P., Meng, M., Ma, X., Qin, C., Meng, Y., Wu, C., Gao, J., & Pan, L. (2020). Cryptococcosis caused by *cryptococcus gattii*: 2 case reports and literature review. *Medicine*, 99(50), e23213. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023213>