

A MENINGITE CRIPTOCÓCICA: ANÁLISE ESPACIAL, EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO NO ESTADO DO PARÁ, AMAZÔNIA ORIENTAL BRASILEIRA

CRYPTOCOCCAL MENINGITIS: SPATIAL ANALYSIS, EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS IN THE STATE OF PARÁ, BRAZILIAN EASTERN AMAZON

Rosendo Souza barata

Especialista em Gestão de Emergência em saúde pública, PROADI-SUS Hospital Sírio-Libanês
Universidade Federal do Pará, Hospital Universitário "João de Barros Barreto", Belém, Pará, Brasil
10051973barata@gmail.com

Carla Maria Vieira

Doutora em ciências médicas - Saúde mental PROADI-SUS
Hospital Sírio-Libanês
vcarlamaria@gmail.com

Rafael Aleixo Coelho de Oliveira

Graduando em Engenharia Ambiental
Universidade do Estado do Pará, Belém, Pará, Brasil
aleixoralaeill@gmail.com

Juan Andrade Guedes

Especialista em saúde coletiva. Universidade Federal do Pará
Universidade Federal Rural da Amazônia
juan_andrade_guedes@hotmail.com

Nelson Veiga Gonçalves

Doutor em Ciência da Informação, UNB, 2001
Universidade Federal Rural da Amazônia, Instituto Ciberespacial, Belém, Pará, Brasil
Universidade do Estado do Pará, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Depto. de Saúde Comunitária, Laboratório de Epidemiologia e Geoprocessamento, Belém, Pará, Brasil
nelsoncg2009@gmail.com

RESUMO

A meningite Criptocócica é uma doença fúngica invasiva causada pelo fungo *Cryptococcus* e produz infecções em hospedeiros susceptíveis tais como os portadores de HIV, além de indivíduos sem deficiência imunológica aparente, sendo um grande problema de saúde pública na atualidade. Este estudo transversal e ecológico tem como objetivo traçar o perfil epidemiológico e espacial da meningite criptocócica no estado do Pará entre 2014 a 2018. Os dados dos pacientes foram obtidos em prontuários em um hospital de referência em infectologia no estado do Pará e analisados com técnicas estatísticas e espaciais em saúde. O perfil dos indivíduos foi do gênero masculino (64,3%), adultos entre 19 e 59 anos (87%), ensino fundamental (55,7%), autônomos (26,1%), atividades agrícolas (13,9%), sendo os principais sintomas a síndrome meníngea (45,2%) e cefaleia (81,7%). O fator de risco significativo foi à imunossupressão por HIV (57,4%) e taxa de óbitos (40%). A distribuição espacial demonstrou que os maiores índices da doença foram encontradas na mesorregião metropolitana de Belém com 68,7% e o nordeste paraense com 22,6%, devido a facilidade de acesso dos mesmos ao centro de referência especializado, tal situação aponta para necessidade de estudos contínuos que documentem a progressão da distribuição espacial e a prevalência da doença fúngica e/ou associação com outras patologias na área de estudo para um maior controle e tratamento.

Palavras chave: *Cryptococcus*. Epidemiologia. Distribuição espacial.

Recebido em: 07/04/2020

Aceito para publicação em: 30/06/2020.

ABSTRACT

Cryptococcal meningitis is an invasive fungal disease caused by the fungus *Cryptococcus* and produces infections in susceptible hosts such as HIV carriers, in addition to individuals without apparent immune deficiency, being a major public health problem today. This cross-sectional and ecological study aims to trace the epidemiological and spatial profile of cryptococcal meningitis in the state of Pará between 2014 to 2018. Patient data were obtained from medical records at a reference hospital in infectology in the state of Pará and analyzed using statistical techniques and spatial in health. The profile of the individuals was male (64.3%), adults between 19 and 59 years old (87%), elementary school (55.7%), self-employed (26.1%), agricultural activities (13.9%), the main symptoms being meningeal syndrome (45.2%) and headache (81.7%). The significant risk factor was HIV immunosuppression (57.4%) and death rate (40%). The spatial distribution showed that the highest rates of the disease were found in the metropolitan mesoregion of Belém with 68.7% and the northeast of Pará with 22.6%, due to their easy access to the specialized reference center, such a situation points to the need continuous studies that document the progression of spatial distribution and the prevalence of fungal disease and / or association with other pathologies in the study area for greater control and treatment.

Keywords: *Cryptococcus*. Epidemiology. Spatial distribution.

INTRODUÇÃO

A criptococose é uma doença infecciosa grave que ocorre em escala mundial, causada por leveduras encapsuladas patogênicas do gênero *Cryptococcus*. Duas espécies deste agente patogênico causam doença em seres humanos, o *neoformans* e o *gattii*, ambas com características evoluídas e ambientalmente experientes, expondo diferenças específicas quanto a sua distribuição geográfica, nichos ambientais, espécies e linhagens, além de uma maior predileção por diferentes hospedeiros e suas apresentações clínicas distintas (MAZIARZ e PERFECT, 2016).

As doenças micóticas possuem uma distribuição mundial, entretanto as maiores incidências são verificadas em regiões tropicais e subtropicais. Assim sendo, a criptococose por ser uma doença fúngica possui grande relevância epidemiológica devido a sua ocorrência com aproximadamente 220.000 casos em todo o mundo a cada ano, tornando-se um problema de saúde pública pela sua alta carga de mortalidade (PAL, 2017; CDC, 2018).

O surgimento de uma população vulnerável de imunossuprimidos ou imunocomprometidos tem aumentado a frequência e gravidade da meningite criptocócica, devido ao comprometimento da imunidade celular de tais pacientes por doenças imunodebilitantes tais como o HIV (ANTINORI, 2013; PIZANI; SANTOS, 2017).

Doenças de origem fúngica como a meningite criptocócica tem despertado pouco interesse nas autoridades de saúde pública devido ao seu caráter crônico, elevado custo de tratamento, taxa de morbi-mortalidade mais lenta que os demais agentes infecciosos e falta de notificação compulsória da mesma, levando a subinformações sobre a incidência e prevalência da doença em comparação com outras infecções em que o contágio é muito mais imediato (KWON- CHUNG, 2014; CASADEVALL, 2010).

Considerando que a disparidade dos indicadores socio-ambientais existentes nos municípios brasileiros em especial no estado do Pará influenciam na distribuição espacial de diversas doenças e entre elas a criptococose, tal fato reflete uma iniquidade em saúde (GONÇALVES et al., 2019).

A utilização de análises espacial e bancos de dados são valiosas ferramentas quando se pretende correlacionar um determinado agravo como a criptococose e a presença de um desequilíbrio ambiental ou territorial de um grupo de pessoas, ou seja, esta ferramenta surge como uma opção para melhor gerir um território de aglomerados espaciais de forma contínua e dinâmica e estabelecer diretrizes futuras de vigilância e controle (FRANCO, 2003; CHIARAVALLI NETO, 2017).

O objetivo deste trabalho analisou as características epidemiológicas e a distribuição espacial da meningite criptocócica e sua relação com variáveis socioambientais no estado do Pará, no período de 2014 a 2018

METODOLOGIA

Este estudo descritivo, transversal e ecológico foi realizado com dados obtidos de 115 prontuários de pacientes atendidos no Hospital Universitário “João de Barros Barreto”, referências em doenças infecciosas no estado do Pará no período de 2014 a 2018.

Os dados epidemiológicos obtidos foram o gênero, faixa etária, escolaridade, ocupação, exposição ao agente, sinais e sintomas, comorbidades e prognósticos, sendo os casos confirmados por coleta positiva de LCR para meningite criptocócica. Os dados ambientais sobre o desmatamento foram obtidos no sistema de monitoramento do desmatamento da Amazônia legal do projeto PRODES/INPE, enquanto os cartográficos e populacionais foram obtidos censo 2010, ambas disponibilizadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

A partir da obtenção dos dados epidemiológicos, foi realizado um trabalho laboratorial que consistiu no processo de depuração do Banco de Dados (BD), com a utilização do tabulador TabWin 36b, que permitiu organizar os dados e identificar informações duplicadas, incompletas e inconsistentes, que foram posteriormente retiradas para evitar vieses na pesquisa. Para a criação do Banco de Dados Geográfico (BDGEO) com seus dados alfanuméricos já depurados foram indexados a cada local de moradia do paciente notificado a coordenada geográfica da sua localização.

Foram realizadas análises estatísticas descritivas dos dados, através de indicadores apresentados em forma de tabelas e gráficos, permitindo mais facilmente a verificação dos resultados, utilizando para tal o programa Microsoft Office Excel 2010 e para a aplicação dos testes estatísticos foi utilizado o programa Bioestat 5.0, com nível de significância de 5%. O teste aplicado foi o Qui-quadrado de aderência, que objetivou verificar possíveis diferenças de proporções entre as diversas variáveis relacionadas ao estudo, onde p-valor teve significância se for $< 0,05$. Para identificar o padrão da série histórica de casos, foi utilizado também o método estatístico de regressão linear.

A distribuição espacial da doença foi feita através do número de casos, identificado os municípios notificadores através de um gradiente de cores, utilizando o software ArcGis 10.5.1

Este trabalho garantiu as exigências éticas, obedecendo à Declaração de Helsinque, ao Código de Nuremberg e às normas da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, através de revisão de prontuários e solicitado a dispensa do TCLE ao sistema CEP/CONEP, recebendo parecer favorável para sua realização com número do parecer 3.416.421 e CAAE número 16004819.1.0000.0017 do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário “João de Barros Barreto”.

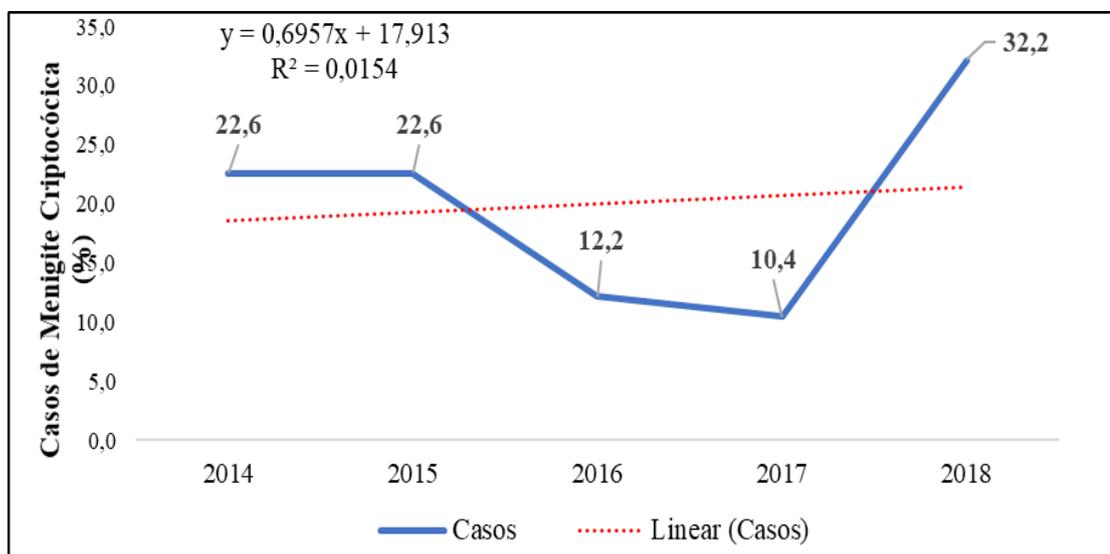
RESULTADOS

Ao longo da série histórica da doença, foi observado um aumento dos casos de meningite criptocócica no período de 2014 a 2018 atendidos no hospital de referência no estado do Pará. Este fato foi evidenciado de forma mais expressiva a partir do ano de 2017 (32,2% - 37/115), conforme demonstrado na figura abaixo.

O perfil epidemiológico indicou que o maior percentual de indivíduos com meningite criptocócica foi do sexo masculino (64,4% - 74/115), faixa etária adulta (87% - 100/115), com ensino fundamental (55,7% - 64/115) e de ocupação autônoma (26,1% - 30/115), sendo que todas as variáveis apresentaram significância estatística, com valor de $p < 0,0001$, exceto o sexo que obteve um p-valor de $< 0,0028$ conforme pôde ser observado na tabela 1.

O perfil clínico dos indivíduos neste estudo demonstrou que os maiores percentuais de exposição ao agente foi o ignorado (71,3% - 82/115, como principal sinal a síndrome meníngea (45,2% - 52/115), sintoma a cefaléia (81,7% - 94/115), como principal có-morbidade a imunossupressão por HIV (57,4% - 66/115), o prognóstico mais identificado foi o ignorado (59,1% - 68/115), sendo que foi identificado um quantitativo significativo de óbitos associados a esta variável correspondendo a 40% dos casos. Todas as variáveis consideradas apresentaram significância estatística ($p < 0,0001$), conforme pode ser observado na tabela 02.

Figura 1 - Série histórica de casos de meningite criptocócica no estado do Pará.



Fonte: Protocolo de pesquisa/EPIGEO/UEPA/CCBS/DSCM

Tabela 1 - Perfil epidemiológico dos casos de Meningite Criptocócica atendidos em um hospital de referência do estado do Pará, no período de 2014 a 2018

Variáveis		n = 115	%	*p-valor
Sexo	Masculino	74	64,3	< 0,0028
	Feminino	41	35,7	
Faixa etária	Criança (0 a 12 anos)	9	7,8	< 0,0001
	Adolescente (13 a 18 anos)	3	2,6	
	Adulto (19 a 59 anos)	100	87,0	
	Idoso (60 anos ou mais)	3	2,6	
Escolaridade	Analfabeto	4	3,5	< 0,0001
	Ensino Fundamental	64	55,7	
	Ensino Médio	41	35,7	
	Ensino Superior	6	5,2	
Ocupação	Doméstica (o)	13	11,3	< 0,0001
	Agricultor	11	9,6	
	Assalariado	15	13,0	
	Vendedores autônomos	30	26,1	
	Desempregado	14	12,2	
	Estudante	17	14,8	
	Pescador	13	11,3	
Ignorado	2	1,7		

Fonte: Protocolo de pesquisa/EPIGEO/DSCM/CCBS/UEPA, 2019.

Tabela 2 - Perfil clínico dos casos de Meningite Criptocócica atendidos em um hospital de referência do estado do Pará, no período de 2014 a 2018.

Variáveis	n = 115	%	p-valor	
Exposição ao agente	Atividade agrícola	16	13,9	< 0,0001
	Animais silvestres	3	2,6	
	Aves	7	6,1	
	Atividade agrícola e animais silvestres	3	2,6	
	Atividade agrícola e aves	4	3,5	
	Ignorado	82	71,3	
Sinais	Acometimento de pares cranianos	8	7,0	< 0,0001
	Síndrome meníngea	52	45,2	
	Acometimento de pares cranianos e síndrome meníngea	28	24,3	
	Ignorado	27	23,5	
Sintomas	Dispneia	2	1,7	< 0,0001
	Cefaléia	94	81,7	
	Dor no tórax	1	0,9	
	Febre	1	0,9	
	Tosse	1	0,9	
	Vômito	2	1,7	
	Dor de cabeça e dor no tórax	4	3,5	
	Ignorado	10	8,7	
Có-morbidades associadas	Criptococose pulmonar	1	0,9	< 0,0001
	Desnutrição	2	1,7	
	DM 2	2	1,7	
	Etilista	1	0,9	
	HAS	1	0,9	
	Pós- gravidez	1	0,9	
	Tuberculose	2	1,7	
	Imunossupressão - corticoide e hanseníase	2	1,7	
	Imunodepressão - HIV	66	57,4	
	Imunodepressão - HIV e drogas injetáveis	4	3,5	
	Imunodepressão - neoplasias	1	0,9	
	Imunodepressão - HIV e HAS	2	1,7	
	Imunodepressão - HIV e tuberculose	2	1,7	
Ignorado	28	24,3		
Prognóstico	Criptococose disseminada	1	0,9	< 0,0001
	Óbito	46	40,0	
	Ignorado	68	59,1	

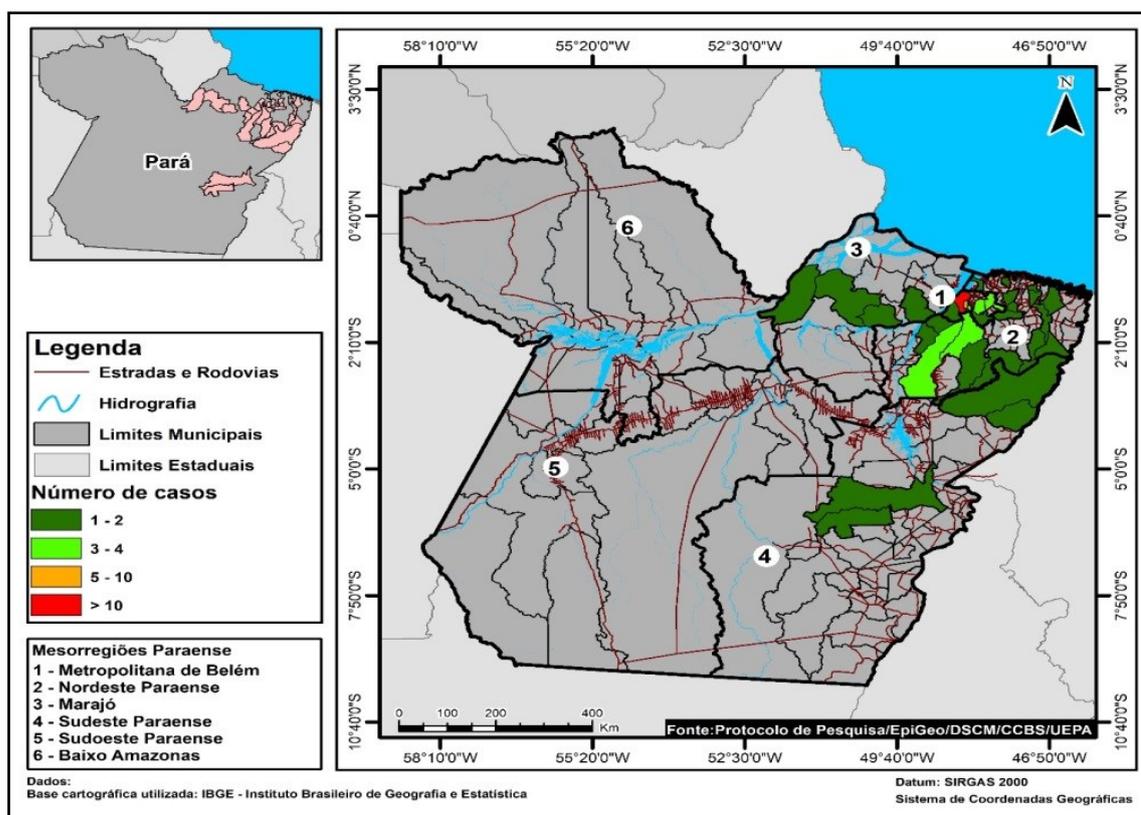
Fonte: Protocolo de pesquisa/EPIGEO/DSCM/CCBS/UEPA, 2019.

Quanto à análise espacial, os 115 casos de meningite Criptocócica são oriundos de 32 municípios pertencentes a quatro das seis mesorregiões do estado do Pará, sendo elas a mesorregião Metropolitana de Belém, Nordeste Paraense, Sudeste Paraense e Marajó. As mesorregiões que

apresentaram os maiores números de casos foram a Metropolitana de Belém com 79 casos (68,7%) e o Nordeste Paraense, com 26 casos (22,6%) e as que apresentaram os menores números foram o Sudeste Paraense com 6 casos (5,2%) e Marajó com 4 casos (3,5%).

Os municípios que apresentaram os maiores números de casos foram Belém com 50 (43,5%) e Ananindeua 15 casos (13,0%), conforme pode ser observado na figura 2 abaixo.

Figura 2 - Distribuição espacial dos casos de Meningite Criptocócica atendidos no hospital de referência do Estado do Pará, no período de 2014 a 2018.



Fonte: Protocolo de pesquisa/EPIGEO/DSCM/CCBS/UEPA, 2019.

DISCUSSÃO

Após a realização das análises dos dados obtidos foi verificado um aumento do número de notificações de casos no estado do Pará, que pode estar relacionado a evolução clínica da doença e suas associações com as có-morbidades descritas no perfil clínico dos casos, dentre estas de forma expressiva os processos de imunossupressão pela utilização de drogas ou agentes supressores para tratamento de tumores ou infecções autoimunes (CASADEVALL, 2018).

Outro fator que pode estar associado ao surgimento de novos casos de meningite criptocócica é a utilização ostensiva e contínua de antibióticos que interrompem a microbiota orgânica dos indivíduos, levando a uma imunossupressão (CASADEVALL, 2018; FISHER et al., 2018).

A manifestação da doença em ambos os sexos, com maior porcentagem de pacientes entre 19 e 59 anos em idade produtiva, demonstra um impacto sócio econômico negativo da mesma, quando levando em consideração o custo do tratamento, o absenteísmo, aposentadoria precoce e óbitos na população com perda da qualidade de vida e autonomia dos pacientes. Este fato coincide com outros autores que definem a doença entre 20 e 40 anos (AGUIAR, 2017).

Com relação à escolaridade foi observado que este variável não influencia na ocorrência da doença, pois os indivíduos que não possuíam nenhum grau de instrução (analfabetos) apresentaram a menor porcentagem de casos, em detrimento aos que possuíam ensino fundamental e médio que apresentaram maior número de casos.

Quanto à ocupação dos pacientes acometidos pela criptococose, os que não possuíam vínculo, tais como vendedores autônomos apresentaram o maior número de casos da doença (26,1%). Este fato aponta para a condição de insalubridade laboral dos mesmos, pois quanto maior o contato com fatores de risco de contaminação relatados pelos mesmos, maior a probabilidade destas pessoas albergarem ou desenvolverem a doença. (CASADEVAL, 2018; MAY, 2016; MAZIARZ ; PERFECT, 2016).

A maior exposição a fatores de risco ambiental através de atividades agrícolas, viagens, etc., também tem sido elencada como uma das causas do aumento do número de casos da doença por exposição ao agente (CASADEVAL, 2018; MAY, 2016; PERFECT, 2016).

Quanto à variável exposição ao agente a atividade agrícola e manejo de aves e animais silvestres perfizeram o maior percentual de pacientes (28,7 %) demonstrando que essas práticas laborais influenciam no aparecimento de casos novos da doença (MAZIARZ; PERFECT, 2016).

Quanto aos principais sinais apresentados pelos pacientes foi observado que a síndrome meníngea se destacou com 45,2% dos casos e este fato corrobora com diversas outras pesquisas realizadas que afirmam que o *C. neoformans* e *C. gattii* possuem tropismo preferencial para pulmões e sistema nervoso central, podendo também disseminar-se para maioria dos órgãos em pacientes imunocomprometidos ou gravemente imunossuprimidos (MAZIARZ E PERFECT, 2016; AKRAM; KOIRALA, 2019).

O sintoma mais evidente durante encontrado foi a cefaleia (dor de cabeça), devido à predileção do agente causador pelo sistema nervoso Central, conforme demonstrado por outros autores (PAL et al, 2015; PIZANI, 2017; AKRAM; KOIRALA, 2019).

Com relação às comorbidades apresentados pelos indivíduos acometidos a mais evidenciada foi as ligadas aos danos ao sistema imune como imunossupressão pelo HIV e suas associações (64,3%). Este fato corrobora com diversos outros trabalhos que descrevem que a meningite criptocócica é a segunda doença neurológica mais prevalente em relação à associação com o HIV sendo a letalidade desta associação considerada alta com índices de 22,2% a 76,9% (MEZZARI et al., 2013; KIM, 2017).

A Criptococose como uma micose sistêmica, ocorre em escala mundial e tem uma incidência relativamente baixa. Contudo deve ser considerada a ampla distribuição de *Cryptococcus neoformans* no ambiente que causa uma alta inalação de esporos e/ou aumento da incidência da doença por outras causas de imunossupressão, tornando este patógeno fúngico um grande fator de risco (CAROSI, 2014).

Com a utilização ostensiva de drogas imunossupressoras e o aumento da população de indivíduos com alterações da defesa imune tem-se observado um aumento da frequência das infecções criptocócica. Destacam-se as alterações da defesa imune as neoplasias, diabetes, doenças hematológicas (leucemia), doença pulmonar crônica, doença de Hodgkin, alcoolismo crônico, insuficiência orgânica crônica (renal ou hepática), transplantados de órgãos sólidos, além do aumento populacional (ALMEIDA; MACHADO, 2014; MARSICO et al., 2016; GENTIL, 2016; SANTOS; SILVA; PRADO, 2016).

Quanto à distribuição espacial dos casos de meningite Criptocócica no Pará o maior número foi observado na mesorregião Metropolitana de Belém e o nordeste paraense, este fato está associado ao aumento do número de pessoas Imunossuprimidas ou imunocomprometidas em tais áreas, além da proximidade destas em relação ao Hospital de referência, acessibilidade dos pacientes via terrestre aos meios de diagnóstico precoce e tratamento da doença.

Outro fator que pode ter contribuído com o aumento da doença em tais regiões é a sua extensa área verde, como as praças centrais do município de Belém que tornam rota migratória de muitas aves que albergam formas patogênicas de *Cryptococcus* levando a uma elevada distribuição e inalação de esporos patogênicos e desencadeando o surgimento de novos casos desta afecção (PAPPALARDO; MELHEM, 2003; GONÇALVES et al., 2019).

As mesorregiões do Sudeste Paraense e Marajó foram as que apresentam os menores números, com 5,2% e 3,5%, respectivamente.

O cenário epidemiológico caracterizado pela precariedade de condições socioeconômicas, baixos indicadores de renda, além, das grandes distâncias e dificuldade de acesso observados na maioria dos municípios paraenses como os do marajó contribuem para que a procura por serviços públicos se tornem onerosos, levando a uma grande vulnerabilidade social e econômica (GONÇALVES et al., 2019).

A extensa área territorial da mesorregião do sudeste paraense indica que a ausência de casos da doença Criptocócica nesta região se dê pela dificuldade de acesso de pacientes por via terrestre ao Hospital de referência em Belém do Pará. Este fato aponta para a alta centralização e baixa regionalização, fazendo com que os mesmos procurem atendimento de saúde em outros estados da federação, que associado ao intenso fluxo migratório de população humana gera fatores de risco para transmissão de doenças, em especial a doença criptocócica (GONÇALVES, 2019).

CONCLUSÃO

A criptococose pode ser considerada como uma patologia fúngica negligenciada, pois a mesma é subnotificada, e o número de casos hoje apresentados são insipientes, isto melhor refletido em populações pouco assistidas no ponto de vista econômico, social e de políticas públicas de saúde, demonstrando muitas das vezes silêncios epidemiológicos.

Desta forma o número de casos observados neste estudo, podem não apresentar o número real desta doença, devido a sua alta concentração de novos pacientes, muitos destes em sua plena idade produtiva e com perfil epidemiológico recorrente em outros processos infecciosos.

A utilização de técnicas de análises de dados espaciais em saúde possibilitou a identificação de vazios epidemiológicos da meningite criptocócica nos municípios paraenses, apontando para necessidade de intensificação de políticas públicas de vigilância em saúde.

Como limitação do presente estudo foi considerada que apesar dos 128 prontuários catalogados para a pesquisa, treze não foram encontrados na divisão de arquivo médico no hospital onde foi realizada a coleta e alguns embora utilizados suas informações estavam um tanto deteriorados.

Neste contexto para que haja a mitigação de novos casos de meningite criptocócica, há a necessidade de que as ações para o enfrentamento desta doença tenha a participação conjunta tanto dos usuários quanto dos gestores públicos, pois esta união favorecerá a acessibilidade e mobilidade do paciente às ações de saúde. Além dos fatores citados deve-se levar em consideração as diferenças regionais, a grande extensão e a diversidade territorial para que se possa prevenir ou diminuir os efeitos desta afecção no estado do Pará.

REFERENCIAS

AGUIAR, Paula Augusta Dias Fogaça et al. The epidemiology of Cryptococcosis and the characterization of *Cryptococcus neoformans* isolated in a Brazilian University Hospital. **Rev. Inst. Med. trop.** São Paulo, v.59, 2017. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652017005000208 >. Acesso em: 23 fev. 2019. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946201759013>

AKRAM, Sami M.; KOIRALA, Janak. *Cryptococcus* (Cryptococcosis), Cutaneous. USA, 2019. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448148/> >. Acesso em : 06 abr. 2019.

ALMEIDA, Railane Letícia Gomes; MACHADO, Eleuza Rodrigues. *Cryptococcus* spp. in Patients with HIV/AIDS: Literature Review. **Ensaios Cienc., Cienc. Biol. Agrar. Saúde.** Brasília-DF, v. 18, n. 1, p. 55-63, 2014. Disponível em: < <https://www.redalyc.org/html/260/26037787008/> >. Acesso em : 22 mar. 2019.

ANTINORI, Spinello. New Insights into HIV/AIDS-Associated Cryptococcosis. **International Scholarly Research Network** EUA. USA, 2013. Disponível em: <

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3767198/> >. Acesso em : 18 mai. 2019.
<https://doi.org/10.1155/2013/471363>

CAROSI, Angela et al. Fluconazole-resistant neurocryptococcosis caused by *Cryptococcus gattii* in immunocompetent individuals: **case report**. *Rev. da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*. Mogi das Cruzes – São Paulo, 2014. n. 15, p. 124-126. Disponível em: < http://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/11/875612/152_124-126.pdf >. Acesso em: 17 fev. 2019.

CASADEVALL, Arturo et al. *Cryptococcus neoformans* responds to mannitol by increasing capsule size in vitro and in vivo. **Cellular Microbiology**. Bronx, NY, USA, v. 12, n. 6, p. 740–753, 2010. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20070311>>. Acesso em: 18 Ago. 2018.
<https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2010.01430.x>

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **C. neoformans Infection Statistics**. Disponível em: < <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/cryptococcosis-neoformans/statistics.html> >. Acesso em: 03 abr.2020.

CHIARAVALLOTI-NETO, Francisco. O geoprocessamento e saúde pública. **Arquivos de Ciências da Saúde, [S.l.]**, v. 23, n. 4, p. 01-02, fev. 2017. ISSN 2318-3691. Disponível em: <<http://www.cienciasdasaude.famerp.br/index.php/racs/article/view/661>>. Acesso em: 05 abr. 2019.
<https://doi.org/10.17696/2318-3691.23.4.2016.661>

FISHER, Matthew C. et al. Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. **Science**. USA, n. 360, p. 739-742, 2018. Disponível em: <<https://science.sciencemag.org/content/360/6390/739>>. Acesso em: 25/03/2019.
<https://doi.org/10.1126/science.aap7999>

FRANCO, Túlio Batista. **Processos de trabalho e transição tecnológica na saúde**: um olhar a partir do Sistema Cartão Nacional de Saúde. Campinas, 2003. 213 f. tese. Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2003. Disponível em: < http://taurus.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/311611/1/Franco_Tulio_Batista_D.pdf >>. Acesso em: 06 abr. 2019.

GENTIL, Fernanda Alvarez et al. Criptococose: relato de caso. **Acta biomédica barsiliensia**, Rio de Janeiro, Brasil, v. 7, n. 2, 2016. Disponível em: < www.actabiomedica.com.br > Acesso em: 11 jun. 2018.

GONÇALVES, Nelson Veiga et al. Hepatites B e C nas áreas de três Centros Regionais de Saúde do Estado do Pará, Brasil: uma análise espacial, epidemiológica e socioeconômica. **Cadernos Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 1, p. 1-10. 2019. <https://doi.org/10.1590/1414-462x201900010394>

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2010 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2010. Disponível em: <<https://censo2010.ibge.gov.br/> > Acesso em: 24 dez. 2019.

KIM, Kwang Sik. Mechanisms of microbial traversal of the blood–brain barrier. *Nat Rev Microbiol*. USA, v. 6, p. 625-634, 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18604221> >. Acesso em: 24 jul. 2018. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1952>

KWON-CHUNG, Kyung J. et al. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, the Etiologic Agents of Cryptococcosis. **Cold Spring Harb Perspect Med**. EUA, v. 4, 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4066639/> >. Acesso em: 14 jan. 2019.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019760>

MARSICO, Paula dos Santos Pereira da Silva. Et al. Criptococose pulmonar em paciente imunocompetente. Serviço de Cirurgia Torácica, Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Rio de Janeiro, p. 1-4, 2016. Disponível em: < https://scholar.google.com.br/scholar?q=criptococose+pulmonar+em+paciente+imunocompetent.+pulmonary+cryptococcosis+in+an+immunocompetent+patient.&hl=pt-br&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar >. Acesso em: 23 mai. 2018.

MAZIARZ, Eileen K.; PERFECT, John R. Cryptococcosis. **Infect Dis Clin North Am**.EUA, v. 30 (1), p. 179–206, 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5808417/> > Acesso em: 04 mar. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.006>

MAY, Robin C. et al. Cryptococcus: from environmental saprophyte to global pathogen. *Nat Rev Microbiol.* EUA, n.14(2), p. 106–117, 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5019959/> >. Acesso em: 24 fev. 2019. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2015.6>

MEZZARI, Adelina et al. Criptococose em um Hospital Público de Porto Alegre: dados epidemiológicos. *Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology, Brasil*, 01 out. 2013. Disponível em:< Downloads/86-345-1-PB.pdf>. Acesso em: 17 fev. 2019.

PAL, Partha et al. Disseminated Cryptococcosis in an apparently Immunocompetent patient presenting with primary intraventricular haemorrhage. **National library of medicine National institutes of health**, EUA, 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26494714> >. Acesso em: 06 jan. 2019.

PAL, Mahendra. Morbidity and Mortality Due to Fungal Infections. *Journal of Applied Microbiology and Biochemistry.* INDIA,2017. Disponível em: < <http://www.imedpub.com/articles/morbidity-and-mortality-due-to-fungal-infections.php?aid=18314> .> Acesso em: 21 fev.2019.

PAPPALARDO, Mara C.S.M.; MELHEM, Marcia S.C. Cryptococcosis: a review of the brazilian experience for the disease. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.* São Paulo-SP, v.45, n.6, Nov./Dec. 2003. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652003000600001>. Acesso em: 01 abr. 2019. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652003000600001>

PIZANI, Amanda Thaís; SANTOS Marilene Oliveira dos. Criptococose em pacientes hiv positivos: revisão sistemática da literatura. *Revista Saúde UNI-Toledo.* Goiânia, v. 01, n. 01, p. 90-106, 2017. Disponível em: <<http://www.ojs.toledo.br/index.php/saude/article/view/2439> >. Acesso em: 29 mar. 2019.

PERFECT, John R. “Is there an emerging need for new antifungals?”. **National Library of Medicine.** USA, 2016. Disponível em: < <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14728214.2016.1155554?scroll=top&needAccess=true> >. Acesso em: 23 fev. 2019.

SANTOS, Ana Clara dos; SILVA, Thays Ramos; PRADO, Renata Silva do. Pesquisa de *Cryptococcus Neoformans* em Instituição de ensino superior da cidade de Ceres-Goiás. **Revista eletrônica da Faculdade de Ceres.** Goiás, 2016. Disponível em: < <http://periodicos.unievangelica.edu.br/index.php/refacer/article/view/3358> >. Acesso em: 24 jul. 2018. <https://doi.org/10.36607/refacer.v5i1.3358>