

## Artigo Original

### Achados Epidemiológicos de Neurocriptococose em Pacientes Imunocompetentes: Relato de Casos de um Hospital Público de Joinville, Brasil

*Epidemiological Findings of Neurocryptococcosis in Immunocompetent Patients: Case Reports from a Public Hospital in Joinville, Brazil*

*Hallazgos epidemiológicos de la neurocriptococosis en pacientes inmunocompetentes: relato de casos de un hospital público en Joinville, Brasil*

Camila Ribeiro Batista Rudnik<sup>1</sup> ORCID 0000-0003-2303-584X  
Jonatan Francisco Alves<sup>1</sup> ORCID 0000-0001-5293-2377  
Priscila Gabriella Cararo Merlos<sup>1</sup> ORCID 0000-0002-3328-4666  
Helbert do Nascimento Lima<sup>2</sup> ORCID 0000-0003-0081-6897

<sup>1</sup>Hospital São José, Joinville, SC, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Região de Joinville, Joinville, SC, Brasil.

Submetido:03/06/2020

Aceito:23/08/2020

Email: helbert.lima@univille.br; helbertlima@hotmail.com

Endereço: Rua Paulo Malschitzki - Zona Industrial Norte, Joinville, SC, Brasil.

## RESUMO

**Justificativa e Objetivos:** Neurocriptococose é uma doença fúngica que acomete principalmente pacientes imunocomprometidos. Casos em pacientes imunocompetentes têm sido descritos em alguns relatos de casos; no entanto, por não ser uma doença de notificação compulsória no Brasil até 2020, ainda pouco se sabe sobre sua epidemiologia no sul do país. O presente estudo teve como objetivo descrever aspectos epidemiológicos relacionados à doença em pacientes supostamente imunocompetentes. **Métodos:** Estudo retrospectivo, observacional, baseado em uma série de casos atendidos entre 2018 e 2019, em um hospital público de Joinville, Santa Catarina, Brasil. Pacientes com diagnóstico clínico confirmado pela presença do fungo do gênero *Cryptococcus* spp. no líquido cefalorraquidiano pelo método tinta da China foram avaliados quanto aos aspectos clínicos, tratamento e complicações durante o período de internação. **Resultados:** Houve dois pacientes em 2018 e seis pacientes em 2019 com diagnóstico confirmado. Todos sem fatores aparentes para imunocomprometimento e sem fator de risco ambiental evidente. A maioria eram homens com média de idade de 39 anos. Febre e confusão mental foram os achados mais comuns na apresentação. A variante *C. neoformans* foi encontrada em 75% dos casos. Todos receberam Anfotericina B, no mínimo, durante 13 dias, associado ou não a Fluconazol. Seis pacientes apresentaram nefrotoxicidade pela Anfotericina B, dois evoluíram para óbito intra-hospitalar e dois permaneceram com sequelas neurológicas. **Conclusão:** A mortalidade e as complicações relacionadas ao tratamento da neurocriptococose em pessoas imunocompetentes foram altas na amostra estudada. A recente inclusão da doença como uma patologia de notificação compulsória poderá aprimorar dados epidemiológicos para o melhor entendimento e a prevenção dessa doença.

**Descritores:** Meningite Criptocócica. Meningite. Epidemiologia. Imunocompetência.

## ABSTRACT

**Background and Objectives:** Neurocryptococcosis is a fungal disease that affects mainly immunocompromised patients. Cases in immunocompetent patients have been described in some case reports. However, as its reporting was not mandatory in Brazil until 2020, little is known about its epidemiology in the South Region of the country. The present study had the objective of describing epidemiological aspects related to the disease in presumably immunocompetent patients. **Methods:** A retrospective and observational study was developed, based on cases of patients who received care in a public hospital in Joinville, Santa Catarina, Brazil, between 2018 and 2019. Patients with a clinical diagnosis confirmed by the presence of the fungus *Cryptococcus* spp. in cerebrospinal fluid by means of the Chinese ink staining were evaluated regarding clinical aspects, treatment, and complications during hospitalization. **Results:** The diagnosis of the disease was confirmed for two patients in 2018 and six patients in 2019. All of them showed no apparent factors for immunodeficiency and no evident environmental risk factors. Most were men with an average age of 39 years. Fever and mental confusion were the most common symptoms at admission. The variant *C. neoformans* was found in 75% of the cases. All patients received amphotericin B for at least 13 days with or without combined fluconazole. Six patients had nephrotoxicity due to amphotericin B, two evolved to in-hospital death, and two had neurological sequelae. **Conclusion:** Mortality and complications related to the treatment of neurocryptococcosis in immunocompetent people showed high rates in the studied sample. The recent inclusion of this disease as a mandatory reporting pathology can improve epidemiological data, which will be used to achieve better understanding and prevention of this problem.

**Keywords:** Cryptococcal Meningitis. Meningitis. Epidemiology. Immunocompetence.

## RESUMEN

**Justificación y Objetivos:** La neurocriptococosis es una enfermedad fúngica que afecta especialmente a pacientes inmunocomprometidos. Fueron citados casos en pacientes inmunocompetentes en algunos relatos. Por no considerársela de notificación obligatoria en Brasil hasta 2020, poco se sabe aún sobre su epidemiología en el sur del país. El estudio objetivó describir aspectos epidemiológicos relativos a la enfermedad en pacientes supuestamente inmunocompetentes. **Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional, en base a una serie de casos atendidos entre 2018 y 2019 en un hospital público de Joinville, Santa Catarina. Pacientes con diagnóstico clínico confirmado por presencia de *Cryptococcus* spp., utilizándose el método de tinta china en líquido cefalorraquídeo fueron evaluados respecto de aspectos clínicos, tratamiento y complicaciones durante su internación. **Resultados:** Hubo 2 pacientes en 2018 y 6 en 2019 con diagnóstico confirmado, todos sin factores aparentes de inmunocompromiso y sin factor de riesgo ambiental evidente. Mayoría de hombre, media etaria de 39 años. Fueron hallazgos comunes en su presentación la fiebre y confusión mental. La variante *C. neoformans* fue hallada en 75% de los casos. Todos recibieron anfotericina B como mínimo durante 13 días, en asociación o no con fluconazol. Seis pacientes presentaron nefrotoxicidad por anfotericina B, dos sufrieron fallecimiento intrahospitalario, y dos resultaron con secuelas neurológicas. **Conclusión:** La mortalidad y las complicaciones relativas al tratamiento de la neurocriptococosis en inmunocompetentes fueron altas en la muestra estudiada. La inclusión de la enfermedad como patología de notificación obligatoria podrá mejorar los datos epidemiológicos para entender mejor y prevenir la enfermedad.

**Descriptor:** Meningitis Criptocócica. Meningitis. Epidemiología. Inmunocompetencia.

## INTRODUÇÃO

A Criptococose é uma forma de doença fúngica sistêmica que acomete principalmente indivíduos imunodeficientes, sendo a principal causa de meningoencefalites em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) cuja mortalidade neste grupo é de 15%<sup>1</sup>. Caracteriza-se como uma condição potencialmente letal causada por um fungo encapsulado do gênero *Cryptococcus* spp.<sup>2</sup>. A presença de meningoencefalite por *Cryptococcus* em pacientes imunocompetentes tem sido descrita em alguns relatos de casos em todo o mundo<sup>3-9</sup>. Apenas em fevereiro de 2020, o Ministério da Saúde do Brasil passou a considerar a criptococose como uma doença de notificação compulsória, dessa forma, a prevalência de neurocriptococose em pacientes supostamente imunocompetentes ainda tem sido variável de 5 a 43% dos casos endêmicos descritos da região Sudeste e Norte do país<sup>10-13</sup>. No entanto, pouco se sabe com relação à sua presença no sul do país.

Antes do surgimento do HIV, a criptococose mostrava-se com baixa incidência, sendo, muitas vezes, apontada como uma complicação de outras doença crônicas ou por uso de medicações (neoplasias, uso crônico de corticosteroides ou drogas imunossupressoras e quimioterápicas)<sup>2</sup>. A partir da década de 80, a criptococose disseminada tornou-se mais frequente no meio clínico e observou-se um aumento expressivo da sua incidência em áreas tropicais e subtropicais<sup>1</sup>. Duas espécies desse gênero de fungo têm sido associadas a doença em humanos: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*<sup>14</sup>. Tais espécies possuem fontes diferentes de contaminação, geralmente *C. neoformans* pode ser isolado em solo contaminado por excreta de pássaros e *C. gattii* é mais comumente encontrado em áreas com folhas de eucaliptos ou madeira em decomposição de árvores em regiões tropicais e subtropicais<sup>12,14</sup>. A única forma de contágio descrita na literatura é por meio da inalação do fungo no meio ambiente<sup>2,14</sup>. Na região Norte e Nordeste do Brasil, a presença da forma *C. gattii* tem sido mais frequentemente encontrada entre pacientes imunocompetentes<sup>10-13</sup>. No sul do Brasil, os casos de criptococose diagnosticados em pacientes imunossuprimidos têm sido predominantemente por *C. neoformans*<sup>10</sup>.

A criptococose tem sido a segunda causa de mortalidade em pacientes acometidos por micose sistêmica no Brasil<sup>15</sup>. Conforme dados do DATASUS, nos últimos 5 anos, houve cerca de 22 mil internações em todo o Brasil, por micoses sistêmicas, sendo 45% dessas internações na região Nordeste do país<sup>16</sup>. Em Santa Catarina, o número médio de internações por micoses sistêmicas tem sido, em média, de 100 internações/ano, o que representa cerca de 1/3 do número de internações/ano por Leptospirose, esta última com notificação compulsória<sup>16</sup>. Apesar de a ocorrência de casos de micose sistêmica ser uma importante causa de morbidade e internação,

há escassez de estudos epidemiológicos específicos para meningoencefalite por *Cryptococcus* spp. em pacientes imunocompetentes na região sul do Brasil.

O presente estudo teve como objetivo descrever aspectos epidemiológicos relacionados aos achados neurológicos em virtude da criptococose em pacientes supostamente imunocompetentes.

## MÉTODOS

Trata-se de um relato de uma série de casos, caracterizando-se por um estudo retrospectivo, descritivo e observacional, com base em revisão de prontuário médico de todos os casos confirmados de neurocriptococose diagnosticados em pacientes imunocompetentes internados no Hospital São José (HSJ), na cidade de Joinville, Santa Catarina, entre fevereiro de 2018 e janeiro de 2020. O HSJ é um hospital público geral com programa de residência médica em diversas áreas, inclusive neurologia. Todos os pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnósticos de neurocriptococose, confirmados por meio da identificação do fungo *Cryptococcus* spp. no líquido cefalorraquidiano, pelo exame micológico direto pela tinta da China, foram incluídos na amostra. Outros dados avaliados foram sexo, idade, local de residência, sintomatologia apresentada, resultados de exames laboratoriais e de imagem de rotina, tratamento realizado e desfechos, tais como mortalidade, insuficiência renal ou sequela neurológica até o momento da alta hospitalar. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do referido hospital (número parecer 3.919.390/CAAE 29503320.5.0000.5362).

## RESULTADOS

Foram encontrados 8 casos de neurocriptococose no período analisado, sendo que 5 pacientes (62,5%) eram do sexo masculino e 3 (37,5%) do sexo feminino. A média de idade foi  $39,25 \pm 14,51$  anos. Dos 8 casos, 2 foram diagnosticados em 2018 (caso 1 e 2) e 6 em 2019. Dois pacientes eram procedentes de Barra Velha, cidade litorânea ao norte de Santa Catarina, distante 55 km de Joinville. Os outros 6 pacientes eram residentes de Joinville, morando cerca de 3 a 6,5 km de distanciamento entre eles. Entre os pacientes procedentes de Joinville, 2 estavam reclusos na penitenciária local da cidade. Quanto à sintomatologia, todos os pacientes apresentaram cefaleia como queixa na admissão hospitalar, 3 (37,5%) apresentaram confusão mental e 3 (37,5%), febre. Apenas 2 pacientes (25%) apresentavam sinais de irritação meníngea ao exame físico. Todos os pacientes foram avaliados quanto à presença de doenças prévias que caracterizassem estado de imunodeficiência, tais como câncer, exame sorológico para HIV, uso de imunossupressores e/ou tratamento com corticoide, hepatopatia ou desnutrição grave.

Nenhum paciente apresentava achados clínicos ou laboratoriais de imunodeficiência. Dois pacientes não apresentavam comorbidades associadas. Nos demais 6 casos, as comorbidades prévias mais encontradas foram hipertensão (37,5%) e drogadição (37,5%). Outras características da amostra são apresentadas na Tabela 1.

Uma celularidade no líquido acima de 200 leucócitos/mm<sup>3</sup> foi vista em 87,5% dos casos na primeira análise do líquido cefalorraquidiano, com presença de hipoglicorraquia (valor <60% em relação à glicemia sérica) em todos os casos. A espécie *Cryptococcus neoformans* foi encontrada em 75% dos casos no líquido cefalorraquidiano, sendo que, em dois pacientes (caso 2 e 3), não foram identificadas as espécies. Somente um paciente (caso 5) não apresentou alteração de imagem cerebral (tomografia computadorizada ou ressonância magnética). As ressonâncias magnéticas apresentaram: ventriculite, aumento dos espaços perivasculares talâmicos, lesões nodulares subcorticais, múltiplas lesões císticas ou espessamento paquimeningeo. Já nas tomografias computadorizadas houve presença de edema cerebral difuso, hiperdensidade cerebelar com halo hipodenso ou lesão com edema perilesional.

Todos os pacientes receberam Anfotericina B dexosicolato, 1mg/kg/dia endovenosa, porém por tempo variável, entre 13 e 74 dias. Esta variação de dias de tratamento se deu pelo tempo necessário para obtenção da negatização da cultura do líquido pelo laboratório de apoio. Apenas para dois pacientes (caso 1 e 4), parte do tratamento foi realizado com Anfotericina lipossomal, 6mg/kg/dia com base na disponibilidade na instituição. O uso de Fluconazol, na fase de consolidação, foi usado entre 12 e 110 dias (casos 2, 6 e 8). Um paciente apenas (caso 2) realizou tratamento de consolidação com Fluconazol 400mg/dia por cerca de 10 semanas e manutenção por mais 6 semanas.

Quanto às complicações relacionadas ao tratamento, a hipocalcemia associada ao uso de Anfotericina B apresentou-se em todos os pacientes. Além disso, a presença de lesão renal aguda por nefrotoxicidade à Anfotericina B foi encontrada em 6 pacientes (75%). Quatro (50%) pacientes apresentaram hepatotoxicidade, sendo dois durante a fase de consolidação com Fluconazol. Dois pacientes (25%) evoluíram a óbito durante internação e 2 pacientes permaneceram com seqüela neurológica (casos 4 e 8, ambos com oftalmoplegia).

**Tabela 1.** Características gerais dos casos incluídos na análise (n=8)

Caso	Sexo	Idade	Origem	Doenças Prévias	Análise do Líquor Cefalorraquidiano								Óbito	LRA	Hepatotoxicidade	Sequela Neurológica
					Células (n°/mm <sup>3</sup> )	Seg. (%)	Linfo mono (%)	Prot. (mg/dL)	Glic. (mg/dL)	Cultura Positiva	Tratamento (dias)	Hospitalização (dias)				
1	M	54	Joinville	1.HAS 2.AVC prévio	308	75	0	0	18	Sim	Anfot. Dex./ALip. (27)	28	Não	Não	Não	Não
2	F	50	Joinville	1. HAS	320	49	0	0	25	Não	Anfot. Dex. (54) Flucon. (110)	167	Sim	Sim	Sim	
3	M	53	Joinville	1. HAS 2. Tabagismo 3. Etilismo	578	0	56	96	56	Não	Anfot. Dex. (14)	20	Não	Não	Sim	Não
4	F	54	Joinville		26	0	80	15	44	Sim	Anfot. Dex./ALip. (74)	177	Não	Sim	Sim	Sim
5	M	26	Barra Velha	1. Drogadição	538	0	66	65	42	Sim	Anfot. Dex. (13)	21	Não	Sim	Não	Não
6	M	27	Joinville	1. Tabagismo 2. Etilismo 3. Drogadição	395	0	96	108	51	Sim	Anfot. Dex. (17) Flucon. (12)	17	Sim	Sim	Sim	
7	M	24	Joinville		380	0	70	100	31	Sim	Anfot. Dex. (61) Flucon. (61)	61	Não	Sim	Não	Não
8	F	26	Barra Velha	1. Drogadição	217	0	39	73	28	Sim	Anfot. Dex. (69) Flucon. (69)	69	Não	Sim	Não	Sim

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; Seg.:segmentados; Linfo mono: linfócitos e monócitos; Prot.: proteínas; Glic.:glicose; LRA: Lesão Renal Aguda; Anfot. Dex.: Anfotericina dexosicolato; ALip.: Anfotericina Lipossomal; Flucon.: Fluconazol; Valor Referência do Líquido Cefalorraquidiano: celularidade 0-4 leucócitos/mm<sup>3</sup>; Segmentados <5%; Linfo monócitos 30-70%, Proteínas <40mg/dL; Glicose >45mg/dL.

## DISCUSSÃO

Como base em nossa revisão, este é o primeiro estudo que avaliou aspectos epidemiológicos de neurocriptococose em pacientes imunocompetentes de um hospital no sul do Brasil. Observou-se um aumento do número de casos em relação aos dois anos considerados no presente estudo, predominantemente da variante *Cryptococcus neoformans*, com uma maior distribuição entre homens não idosos e com impacto não desprezível em relação a complicações renais decorrentes do tratamento e mortalidade.

Um estudo retrospectivo no estado de Minas Gerais, Brasil, encontrou uma alta taxa de neurocriptococose em pacientes imunossuprimidos, em razão da variante *C. neoformans*, em 96% dos casos<sup>13</sup>. Dos 278 casos revisados em um período de 20 anos, os autores encontraram apenas 4 casos com neurocriptococose em pacientes aparentemente imunocompetentes, sendo todos da espécie *C.gattii*<sup>13</sup>, achado semelhante a outro estudo, na mesma região do Brasil, em que uma revisão de casos de neurocriptococose entre 1998 e 2010 encontrou 6 casos apenas em pacientes imunocompetentes, em razão da mesma espécie *C.gattii*<sup>11</sup>. Alguns poucos casos de meningite por *C.gattii* também têm sido encontrados em crianças e adolescentes imunocompetentes, no extremo norte do país, no Piauí<sup>10</sup>. Acredita-se que a variante do gênero *C.gattii* tenha origem na região da floresta tropical amazônica e seja responsável por surtos acontecidos em outras partes do mundo, tendo como vetores pássaros migratórios<sup>17, 18</sup>. Nosso estudo encontrou um aumento de casos espontâneos ao longo dos dois anos considerados e com uma espécie predominante do fungo do gênero *C.neoformans*. Sabe-se que este gênero é frequentemente encontrado em pacientes com HIV, no sul do Brasil. O fato de a origem de grande parte de nossa amostra pertencer à maior cidade de Santa Catarina e a crescente ação antrópica presente em grandes áreas urbanas podem justificar que cada vez mais pessoas imunocompetentes convivam expostas a este fungo.

A sintomatologia dos casos com neurocriptococose tem sido bastante diversificada, tanto para pacientes imunocompetentes quanto para pacientes com doença associada ao HIV<sup>11, 19</sup>. A alteração do estado mental, sintomas de meningite ou febre têm sido as alterações mais comumente encontradas em pacientes com neurocriptococose<sup>11, 13, 19</sup>. O quadro clínico predominante nos pacientes apresentados neste estudo era compatível com meningite. No entanto, uma pequena parcela dos pacientes apresentava achados, no exame físico, de rigidez de nuca, mostrando a importância da suspeição diagnóstica e complementação da investigação pela análise do líquido cefalorraquidiano. A análise do líquido cefalorraquidiano é mandatória nesses casos, no qual a presença de um aumento variável da celularidade com predomínio de

linfomonócitos, glicose baixa e valor de proteína aumentada no líquido podem sugerir a presença de meningite<sup>2</sup>. A utilização da tinta da China possibilita a visualização de leveduras que são altamente sugestivas da doença por fungo<sup>2</sup>. A cultura é um elemento chave, tanto para a caracterização da espécie do fungo quanto para guiar a resposta ao tratamento, uma vez que a tinta da China não diferencia fungos ativos de inativos, não servindo este último método para confirmar doença tratada<sup>2</sup>.

O esquema e tempo de tratamento têm sido variáveis em muitos estudos<sup>3, 13, 19</sup>. As melhores evidências para o tratamento de neurocriptococose se baseiam em estudos envolvendo pacientes imunossuprimidos<sup>20</sup>. Da mesma forma, o Ministério da Saúde Brasileiro tem instituído um protocolo que consiste em 3 fases: indução, consolidação e manutenção<sup>21</sup>. A fase de indução é caracterizada pelo uso de Anfotericina associado ou não ao uso de Flucitosina, esta última não comercializada no Brasil, até a esterilização do líquido cefalorraquidiano, ou seja, até a não identificação do agente etiológico na amostra, por cultura líquórica. A fase de consolidação abrange o Fluconazol por seis até doze semanas, seguida da fase de manutenção, com tempo variável (para pacientes imunocompetentes, de acordo com indicação médica)<sup>21</sup>. No presente estudo, o tempo de uso de Anfotericina B apresentou intervalo díspar, em parte em virtude da falta de um protocolo institucional definido e também do tempo de processamento das amostras de líquido para confirmação de negatização da cultura pelo laboratório de referência no estado que não era na mesma cidade de origem dos atendimentos. Após as últimas diretrizes de tratamento de neurocriptococose publicada pelo Ministério da Saúde em 2019<sup>21</sup>, a averiguação da negatização do patógeno no líquido cefalorraquidiano antes da mudança para a fase de consolidação passou a ser uma conduta padrão, e não se constatou mais óbitos intra-hospitalares em nossa amostra. Em razão da gravidade dos sintomas, optou-se ainda por um período curto de manutenção de Fluconazol para um dos casos – uma situação possível dentro das diretrizes de tratamento do Ministério da Saúde, mas sem ainda uma clara definição de gravidade para tal indicação.

A mortalidade por neurocriptococose de pacientes imunocompetentes em alguns estudos brasileiros tem sido entre 25% e 50%<sup>10, 13</sup>. Parte dessa ampla taxa de mortalidade se deve a características epidemiológicas dos pacientes, esquemas terapêuticos utilizados e dificuldades locais para o diagnóstico e tratamento. Os efeitos adversos associados ao tratamento, principalmente ao uso de Anfotericina, têm sido frequentemente relatados<sup>10, 11, 13</sup>. O presente estudo apresentou uma prevalência importante de lesão renal aguda nefrotóxica pelo uso de Anfotericina B.



A criptococose é uma doença predominantemente de países subtropicais e tropicais e, por atingir países principalmente subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, tornou-se uma doença potencialmente negligenciada<sup>1,11</sup>. Casos associados a outras doenças que acarretam imunossupressão têm sido mais frequentemente encontrados, porém, por se tratar de uma doença que não tem notificação compulsória, existe falta de dados epidemiológicos com uma coleta padronizada de informações que serviriam de base para prevenção, análises epidemiológicas e melhor avaliação de condutas terapêuticas.

Este estudo apresenta limitações que precisam ser consideradas. Por ser de base retrospectiva, outros dados que poderiam ser relevantes, tais como fatores de risco ocupacionais, não puderam ser analisados. Além disso, o seguimento foi limitado durante o período de internação, não podendo ser avaliado o risco de recidiva ou outras complicações após a alta hospitalar. A amostra limitada também não possibilitou explorar os dados de forma analítica, mesmo assim, trata-se de dados que podem ser relevantes para melhorar o entendimento epidemiológico desta doença e sua presença em pacientes imunocompetentes.

Em suma, nossos dados apontam para um possível aumento de casos locais quanto a neurocriptococose em pacientes imunocompetentes. Diante da gravidade da doença e das potenciais complicações associadas ao tratamento e às sequelas, nossos dados podem servir de base para ampliar o conhecimento de tal doença e demonstrar a importância da atual inclusão dela na lista das patologias de notificação compulsória adotada pelo país, a fim de compreender a evolução epidemiológica desta doença e acompanhar as respostas aos tratamentos preconizados.

## REFERÊNCIAS

1. Nyazika TK, Tatuene JK, Kenfak-Foguena A, Verweij PE, Meis JF, Robertson VJ, et al. Epidemiology and aetiologies of cryptococcal meningitis in Africa, 1950–2017: protocol for a systematic review. *BMJ Open*. 2018;8(e020654):1-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020654>
2. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1):13-24. <https://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.167>
3. Vandroz E, Froidure M, Sifaoui F, Legout L. Cryptococcal meningoencephalitis in an elderly immunocompetent non-HIV-infected patient. *Med Mal Infect*. 2019;49(1):75-6. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2018.08.002>
4. Ramírez-Ramos C, Galindo J, Correa S, Giraldo-Bahamon G, Rivera J, Solano J, et al. Meningitis criptocócica en pacientes sin infección por VIH: presentación de dos casos y

revisión de la literatura. Rev Chilena Infectol 2018;35(6):716-21.DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182018000600716>

5. Goldman JD, Vollmer ME, Luks AM. Cryptococcosis in the immunocompetent patient. *Respir Care.* 2010;55(11):1499-503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20979679/>
6. Cookman L, Hugi M. Meningitis secondary to *Cryptococcus gattii*, an emerging pathogen affecting immunocompetent hosts. *World J Emerg Med.* 2013;4(2):151-3.DOI: <https://10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2013.02.012>
7. Newsome J, Nguyen D. Cryptococcal meningitis caused by *Cryptococcus neoformans* in an immunocompetent soldier. *Mil Med.* 2014;179(9):e1059-61.DOI: <https://10.7205/milmed-d-14-00020>
8. Khattab A, Patruni S, Sealey ML. Rare presentation of cryptococcal meningitis in an immunocompetent patient. *BMJ Case Rep.* 2019;12(5). <https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2019-230003>
9. Shapiro Bb Md MPH, Hedrick R, Vanle BC, Becker CA, Nguyen C, Underhill DM, et al. Cryptococcal meningitis in a daily cannabis smoker without evidence of immunodeficiency. *BMJ Case Rep.* 2018;2018. <https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2017-221435>
10. Martins LMS, Wanke B, Lazéra MdS, Trilles L, Barbosa GG, Macedo RCLd, et al. Genotypes of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* as agents of endemic cryptococcosis in Teresina, Piauí (northeastern Brazil). *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2011;106(6):725-30. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762011000600012>
11. Mora DJ, da Cunha Colombo ER, Ferreira-Paim K, Andrade-Silva LE, Nascentes GA, Silva-Vergara ML. Clinical, epidemiological and outcome features of patients with cryptococcosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Mycopathologia.* 2012;173(5-6):321-7. <https://dx.doi.org/10.1007/s11046-011-9504-9>
12. Correa Pinheiro M, Dos Reis DST, de Brito M, Simoes Quaresma JA. Cryptococcosis in the Amazon: A current overview and future perspectives. *Acta Trop.* 2019;197:105023. <https://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.05.014>
13. Damasceno-Escoura AH, de Souza ML, de Oliveira Nunes F, Pardi TC, Gazotto FC, Florentino DH, et al. Epidemiological, Clinical and Outcome Aspects of Patients with Cryptococcosis Caused by *Cryptococcus gattii* from a Non-endemic Area of Brazil. *Mycopathologia.* 2019;184(1):65-71. <https://dx.doi.org/0.1007/s11046-018-0304-3>
14. Kwon-Chung KJ, Bennett JE, Wickes BL, Meyer W, Cuomo CA, Wollenburg KR, et al. The Case for Adopting the "Species Complex" Nomenclature for the Etiologic Agents of Cryptococcosis. *mSphere.* 2017;2(1). <https://dx.doi.org/10.1128/mSphere.00357-16>
15. Prado M, Silva MBd, Laurenti R, Travassos LR, TabordaI CP. Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104(3):513-21.DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762009000300019>

16. Ministério da Saúde (BR). DATASUS: Tecnologia da Informação a Serviço do SUS 2020 [Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/niuf.def>
17. Hagen F, Ceresini PC, Polacheck I, Ma H, van Nieuwerburgh F, Gabaldon T, et al. Ancient dispersal of the human fungal pathogen *Cryptococcus gattii* from the Amazon rainforest. PLoS One. 2013;8(8):e71148. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0071148>
18. Kidd SE, Chow Y, Mak S, Bach PJ, Chen H, Hingston AO, et al. Characterization of environmental sources of the human and animal pathogen *Cryptococcus gattii* in British Columbia, Canada, and the Pacific Northwest of the United States. Appl Environ Microbiol. 2007;73(5):1433-43. <https://dx.doi.org/10.1128/AEM.01330-06>
19. Severo LC, de Mattos Oliveira F, Londero AT. Cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in Brazilian patients with AIDS. Report of three cases. Rev Iberoam Micol. 1999;16(3):152-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18473564/>
20. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2010;50(3):291-322. <https://dx.doi.org/10.1086/649858>
21. Brasil MdS. Guia de vigilância em saúde 2019; 3ª edição. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_3ed.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf)

#### **Contribuições dos autores:**

Todos os autores contribuíram para a concepção, delineamento do artigo, análise, redação e aprovação final do artigo. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.