

Infecção secundária por *Cryptococcus* spp. em pacientes HIV-negativos na conjuntura da Covid-19



<https://doi.org/10.56238/interdiinovationscresce-031>

Antonio Neres Norberg

Doutor em Doenças Parasitárias
Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC)

Paulo Roberto Blanco Moreira Norberg

Doutor em Direito Internacional
Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC)

Fernanda Castro Manhães

Pós-Doutora em Cognição e Linguagem
Hospital dos Plantadores de Cana – HPC

Fabiana Pereira Costa Ramos

Mestra em Letras
Faculdade Metropolitana São Carlos – FAMESC

Bianca Magnelli Mangiavacchi

Doutora em Biociências e Biotecnologia
Faculdade Metropolitana São Carlos – FAMESC

Lígia Cordeiro Matos Faial

Doutora em Ciências do Cuidado em Saúde
Faculdade Metropolitana São Carlos – FAMESC

Thaís Rigueti Brasil Borges

Doutora em Biociências e Biotecnologia
Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC

Vinícius Evangelista Dias

Doutor em Medicina
Faculdade Metropolitana São Carlos – FAMESC

Renato Mataveli Ferreira Filho

Acadêmico de Medicina
Centro Universitário UniRedentor

Claudia Caixeta Franco Andrade Colete

Doutora em Ciências Biológicas
Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC

RESUMO

A criptococose é uma doença infecciosa com distribuição mundial causada por fungos do gênero *Cryptococcus*, especialmente pelas espécies *C. neoformans* e *C. gattii*. Infecções por *Cryptococcus* iniciam-se pela inalação de partículas fúngicas que chegam até os pulmões e podem se disseminar por via hematogênica principalmente em hospedeiros com deficiências no sistema imune celular. A síndrome respiratória aguda na COVID-19 promove a diminuição da eficiência do sistema imune, seja pelo esgotamento decorrente da resposta exacerbada ou pela imunossupressão no tratamento com corticoides para a contenção da cascata de citocinas na COVID-19, facilitando o aparecimento de infecções oportunistas por fungos em pacientes que desenvolvem quadros graves da virose pelo SARS-CoV-2. O objetivo dessa pesquisa é realizar uma revisão de casos clínicos de criptococose em coinfeção com o SARS-CoV-2 ou o aparecimento dessa micose no período de convalescência pós-COVID-19 em indivíduos não infectados pelo HIV, analisando os fatores de risco e circunstâncias associadas à relação da criptococose com a COVID-19. Embora a criptococose seja uma infecção relativamente rara entre pacientes com COVID-19 e no período de convalescência da doença, essa micose oportunista pode ser responsável por uma taxa de mortalidade considerada alta (maior que 55%). A susceptibilidade à infecção por *Cryptococcus* spp. no contexto da doença e tratamento da COVID-19 está fortemente associada ao uso de corticosteroides e à preexistência de múltiplas comorbidades. Não é possível determinar em que grau a criptococose é responsável pela mortalidade na coinfeção ou infecção durante o período de convalescência da COVID-19. O desenvolvimento de infecção secundária por *Cryptococcus* spp. é indicativo de um mal prognóstico para o paciente.

Palavras-chave: *Cryptococcus* spp., SARS-CoV-2, COVID-19, Infecção secundária.



1 INTRODUÇÃO

A criptococose é uma doença infecciosa com distribuição mundial causada por fungos do gênero *Cryptococcus*, especialmente pelas espécies *C. neoformans* e *C. gattii*. *Cryptococcus* spp. são fungos leveduriformes basidiomicetos, capsulados, com ampla distribuição no ambiente e encontrados em cascas de árvores, solo, frutas e outros materiais orgânicos, principalmente em fezes de aves (KWON-CHUNG et al., 2014; GODINHO et al., 2017; ABRAHAM, 2020. TORRE et al., 2022).

A primeira descrição de fungos do gênero *Cryptococcus* foi realizada em 1894 pelos médicos Otto Busse e Abraham Buschke, que isolaram de uma infecção óssea de um paciente um fungo cuja aparência era similar à *Saccharomyces*, sendo nomeado *Saccharomycosis hominis*. Ainda em 1894 o pesquisador Francesco Sanfelice, na Itália, descobriu um fungo semelhante ao descrito pelos pesquisadores alemães. Esse fungo isolado de um suco de pêssego fermentado foi nomeado *Saccharomyces neoformans*, em razão da peculiar forma das colônias. No primeiro ano do século XX, o pesquisador francês Jean-Paul Vuillemin estudou as características de ambos os fungos e, devido a diversas diferenças fisiológicas em relação ao gênero *Saccharomyces*, renomeou as espécies para *Cryptococcus hominis* e *Cryptococcus neoformans*. Estudos realizados a partir do final da década de 60 do século XX por técnicas moleculares determinaram que algumas variantes de *C. neoformans* eram suficientemente distintas para serem caracterizadas como uma nova espécie, designada *C. gattii* (DINIZ-LIMA et al., 2022). O gênero *Cryptococcus* possui na atualidade pelo menos 70 espécies consideradas válidas (FONSECA et al., 2011).

As infecções por *Cryptococcus* iniciam-se pela inalação de partículas fúngicas que chegam até os pulmões. (KWON-CHUNG et al., 2014; GODINHO et al., 2017; ABRAHAM, 2020). Após a aspiração do fungo, *Cryptococcus* spp. inicia a colonização do tecido pulmonar. A resposta imune do hospedeiro imunocompetente é geralmente capaz de erradicar a infecção por *Cryptococcus* spp.. Entretanto, dependendo da quantidade de partículas fúngicas aspiradas, do estado imune do hospedeiro ou da virulência da cepa, a infecção pode progredir para doença aguda ou tornar-se latente e assintomática. A partir do foco pulmonar, patógeno pode se disseminar por via hematogênica principalmente em hospedeiros com deficiências no sistema imune celular, como indivíduos com HIV, receptores de transplantes de órgãos, sarcoidose, lúpus eritematoso, leucemia e pacientes submetidos a terapias imunossupressoras. *Cryptococcus* pode permanecer no interior de macrófagos nos linfonodos torácicos sem ser destruído, conservando-se viável por um longo período. Em uma eventual queda de imunidade, o fungo inicia a sua multiplicação e dissemina-se para além do complexo linfático, dando início à doença. Essa reativação é mais comum na infecção por *C. neoformans*, pois *C. gattii* é responsável principalmente por infecções agudas em indivíduos imunocompetentes (KWON-CHUNG et al., 2014; GODINHO et al., 2017; ZAVALA & BADDLEY, 2021; TORRE et al., 2022). Após a disseminação hematogênica, *Cryptococcus* spp. pode cruzar a barreira hematoencefálica



e implantar-se no Sistema Nervoso Central, causando meningoencefalite (KWON-CHUNG et al., 2014; GODINHO et al., 2017, TORRE et al., 2022). Os sintomas da criptococose pulmonar podem variar de um quadro inespecífico de tosse a sintomas mais significativos como dor torácica, hemoptise, dispneia, perda de peso, mal-estar e anorexia. Derrames pleurais são raros, podendo ocorrer doença pulmonar progressiva, Síndrome Respiratória Aguda Grave, e falência respiratória, principalmente em pacientes imunocomprometidos (HSIAO et al., 2022). A meningoencefalite criptocócica é mais comum em pacientes imunocomprometidos, e apresenta como sintomas mais frequentes: cefaleia, rigidez de nuca, fotofobia, febre, perda de memória, letargia e alterações no estado de consciência. Dependendo do estado do sistema imune do indivíduo infectado, a infecção do sistema nervoso central pode tornar-se crônica ou levar ao óbito em poucos dias (GODINHO et al., 2017, ZAVALA & BADDLEY, 2021; TORRE et al., 2022). A meningite criptocócica pode ser causada tanto por *C. gattii* como por *C. neoformans*. Os quadros característicos da criptococose afetam mais comumente pulmões e sistema nervoso central, porém apresentações clínicas atípicas podem se manifestar na pele, próstata, olhos, trato urinário, ossos e outros órgãos, principalmente em associação com a AIDS (KWON-CHUNG et al., 2014; GODINHO et al., 2017; GUERY et al., 2019). Infecções sintomáticas por *Cryptococcus* spp. são potencialmente fatais quando não é realizado o tratamento precoce, pois a necrose do tecido adjacente aos focos de infecção não permite a perfusão dos antifúngicos na região afetada (FERNANDES et al., 2016).

Segundo Godinho et al. (2017), no início do século XX a ocorrência da criptococose era esporádica e menos de 300 casos foram reportados antes da década de 50. A partir da década de 70, o número de casos aumentou em associação com o maior número de transplantes de órgãos, terapias imunossupressoras e terapias de suporte a doenças com maior malignidade, transformando-se em um grande problema de saúde pública mundial com o surgimento do HIV. A emergência de *Cryptococcus* spp. como patógeno emergente esteve fortemente associada à epidemia da AIDS na década de 80 do século passado. Ainda que a incidência da meningite causada por esse fungo venha diminuindo entre pacientes HIV-positivos nos últimos anos em razão de diagnósticos precoces e tratamentos eficazes com antifúngicos, a criptococose ainda é a micose mais fatal entre pacientes com AIDS (PARK et al., 2009; GODINHO et al., 2017; ABRAHAM, 2020). O número de casos estimados de criptococose no mundo para o ano de 2014 foi de 223.100, com 181.000 mortes decorrentes dessa doença (RAJASINGHAM et al., 2017). Globalmente, a criptococose é responsável por cerca de 19% das mortes relacionadas à AIDS (RAJASINGHAM et al., 2022). A taxa global de mortalidade é de cerca de 20% em países desenvolvidos e pode chegar a 70% em países em desenvolvimento (GUERY et al., 2019).

A síndrome respiratória aguda na COVID-19 está associada ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, interleucinas e a uma resposta imune celular descontrolada (MANGIAVACCHI et al.,



2020). A diminuição da eficiência do sistema imune, seja pelo esgotamento decorrente da resposta exacerbada ou pela imunossupressão no tratamento com corticoides para a contenção da cascata de citocinas na COVID-19, é um fator associado ao aparecimento de infecções oportunistas por fungos em pacientes que desenvolvem quadros graves da virose pelo SARS-CoV-2 (NORBERG et al., 2021a; NORBERG et al., 2021b, NORBERG et al, 2022; AKHTAR et al., 2022). O uso de corticosteroides é um dos fatores de risco mais importantes para o desencadeamento de infecções por *Cryptococcus* spp., e essa associação é reconhecida mesmo antes da pandemia da COVID-19 (GOLDSTEIN & RAMBO, 1962; BENNINGTON et al., 1964; KUMARI et al., 2005; MACDOUGALL et al., 2011; KWON-CHUNG et al., 2014).

O objetivo dessa pesquisa é realizar uma revisão de casos clínicos de criptococose em coinfeção com o SARS-CoV-2, assim como o aparecimento dessa micose no período de convalescência pós-COVID-19 em indivíduos não infectados pelo HIV, analisando os fatores de risco e circunstâncias associadas à relação da criptococose com a COVID-19.

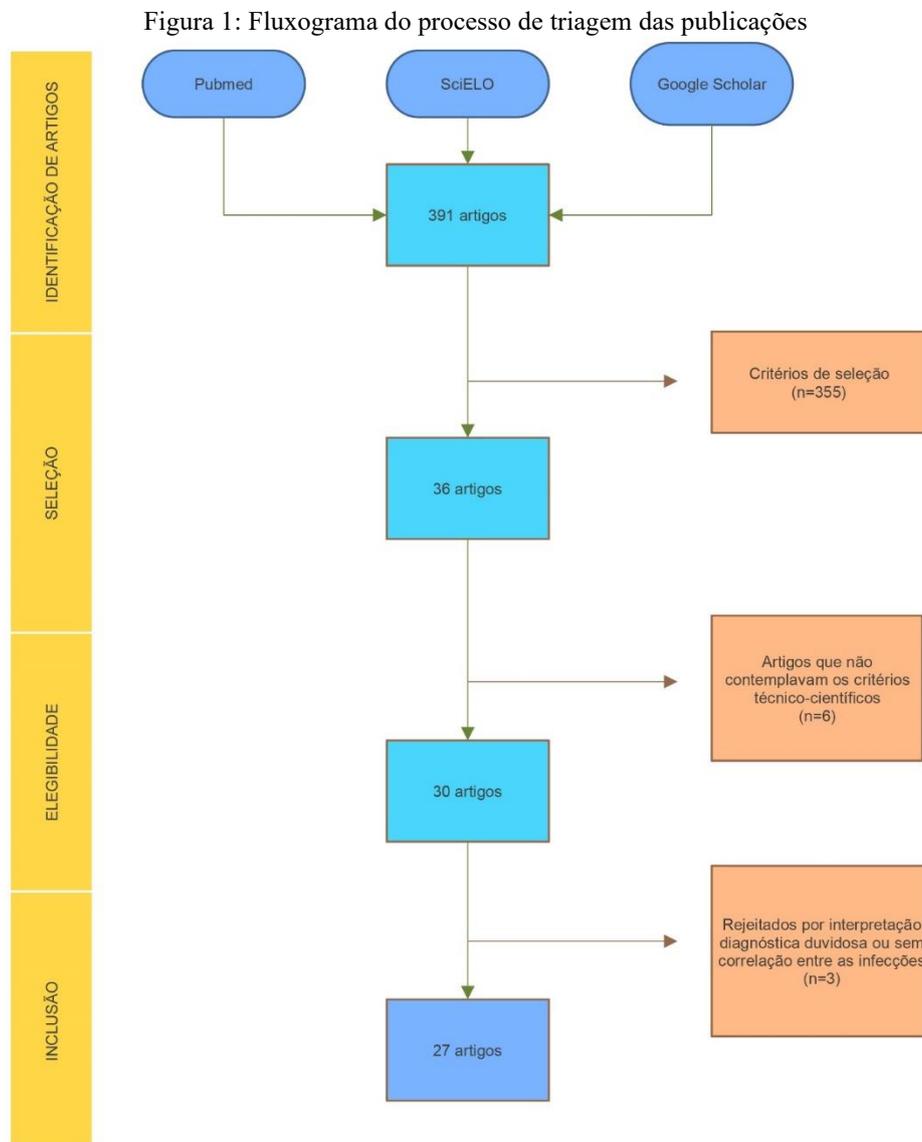
2 MÉTODO

A questão orientadora da linha de investigação foi: “quais circunstâncias da COVID-19 podem favorecer a infecção oportunista por *Cryptococcus* spp. em indivíduos não-infectados por HIV?”. A revisão sistemática, fundamentada nesse questionamento, foi balizada no modelo metodológico de Moher et al. (2009) em “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses” (modelo PRISMA). As limitações e restrições para inclusão de fontes de pesquisa foram critérios técnico-científicos de determinação da infecção simultânea por ambos os patógenos investigados e o contexto de desenvolvimento da coinfeção ou infecção fúngica subsequente à COVID-19. Foram analisados, além do nexos nas infecções pelo SARS-CoV-2 e *Cryptococcus* spp., comorbidades e histórico clínico que poderiam impactar diretamente na susceptibilidade para a infecção fúngica, assim como no prognóstico do paciente.

A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Scholar para a pesquisa de casos clínicos. A estratégia de busca utilizou os seguintes descritores, em diversas combinações: “SARS-CoV-2”, “COVID-19”; “*Cryptococcus*”, “cryptococcosis”. Foram selecionados artigos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol, com recorte temporal de publicação entre o ano de 2019 e o mês de setembro de 2022. Após a leitura de cada artigo e relato de caso, foi selecionado o material que apresentou consistência com o tema pesquisado e organizado para extração de dados através da análise colaborativa de todos os autores. O critério de exclusão foi aplicado a artigos de revisão, artigos de opinião, artigos com dados incompletos ou cuja interpretação diagnóstica foi duvidosa ou não foi possível a associação entre as infecções por SARS-CoV-2 e *Cryptococcus* spp.. Após a triagem consensual do material coletado, procedeu-se à redação dos aspectos mais importantes



para fins de análise. O fluxo de estratégia de obtenção e seleção de fontes da pesquisa está descrito na figura 1. A apresentação dos resultados faz um breve relato de cada caso clínico, sumariados esquematicamente de acordo com as variáveis clínicas mais relevantes no Quadro 1, posteriormente discutidos de forma analítica.



Fonte: os autores

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os pesquisadores Traver e Sánchez (2022) descreveram o caso de um homem de 59 anos com histórico de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica tratada com corticosteroides, doença coronária com aplicação de três stents, uso de marcapasso, diabetes mellitus tipo 2, obesidade, apneia noturna, cirrose pelo vírus da hepatite C. Seis meses antes da internação por COVID-19 o paciente foi hospitalizado com pneumonia por *Klebsiella pneumoniae* associada à ventilação mecânica. No primeiro dia da internação por COVID-19, o paciente foi medicado com Vancomicina e Cefepime por suspeita de



coinfecção bacteriana. Nos 38 dias seguintes, foi necessário o tratamento com Metilprednisolona e o uso de ventilação mecânica com utilização de máscara, passando ao uso de cânula nasal e culminando com intubação endotraqueal. No décimo-oitavo dia o indivíduo foi extubado. No vigésimo-sexto dia a equipe médica considerou necessária a antibioticoterapia com Piperacilina-Tazobactam e no dia seguinte com Ciclofosfamida por suspeita de coinfeção bacteriana. Nesses dois dias, houve uma piora no estado da pneumonia, e os exames de imagem demonstraram opacidades bilaterais nos pulmões. A antibioticoterapia foi ampliada com o uso de Vancomicina e o material do lavado broncoalveolar enviado para cultura. No trigésimo-terceiro dia de internação, o resultado da cultura revelou positividade para *Aspergillus fumigatus*, além do crescimento associado de *Cryptococcus neoformans*. A terapia antifúngica foi realizada com Anfotericina B e Flucitosina. No trigésimo-nono dia, o estado geral do paciente piorou, com hipóxia severa e choque séptico. Foram administrados Metilprednisolona e Hidrocortisona como medidas de suporte à vida no choque séptico e houve diagnóstico de pneumonia por *Enterobacter cloacae*. O paciente recusou a continuidade do tratamento de suporte respiratório e renal e evoluiu para o óbito no quadragésimo-quinto dia.

Darfaoui et al. (2022) informaram sobre o caso de um paciente de 64 anos, fumante e com diabetes tipo 2, internado em uma Unidade de Terapia Intensiva com febre, dispneia e baixa saturação de oxigênio sanguíneo. A COVID-19 foi confirmada por PCR. O paciente foi tratado com Metilprednisolona, apresentando melhora da estabilidade da função respiratória. Dois dias depois apresentou febre, instabilidades hemodinâmica e respiratória, aumento da leucocitose e da proteína C-reativa. O material do lavado broncoalveolar foi enviado para cultura de microrganismos, e foi iniciada antibioticoterapia empírica com Amoxicilina e Ácido Clavulânico. Alguns dias depois, a cultura apresentou crescimento de *Cryptococcus neoformans*. A infecção no líquido por *Cryptococcus* foi confirmada pela observação direta pelo método da tinta nanquim e a espécie *C. neoformans* identificada por provas bioquímicas. A sorologia foi positiva para *C. neoformans*. Não foi possível a realização de outros exames clínicos pois no primeiro dia de tratamento com antifúngico o paciente evoluiu para o óbito.

A coinfeção por *Cryptococcus* spp. na COVID-19 foi considerada por Abohelwa et al. (2021) como uma condição que impacta decisivamente no prognóstico do paciente. Esses autores relataram o caso de uma mulher de 78 anos com história clínica de hipertensão arterial e diabetes mellitus internada com falta de ar após o diagnóstico de COVID-19. A paciente foi transferida para a Unidade de Terapia Intensiva após a queda da taxa de hemoglobina, Síndrome de Estresse Respiratório e melena, sendo submetida à intubação endotraqueal. O aspirado traqueal enviado para a cultura apresentou positividade para *Cryptococcus neoformans*, ainda que a sorologia fosse negativa para esse fungo. O tratamento com antifúngicos foi feito com Fluconazol, porém a paciente evoluiu para o óbito após



alguns dias. Os autores atribuem o risco de criptococose em associação com a COVID-19 ao uso de corticosteroides, pois a paciente era imunocompetente.

Štingl et al. (2022) relataram um caso de pneumonia por *Cryptococcus neoformans* em superinfecção à COVID-19. Um homem de 60 anos, com histórico de hipertensão arterial, infarto do miocárdio e não vacinado para a COVID-19 apresentou sintomas típicos dessa virose: tosse, dispneia, dor torácica e febre. Quatro dias após o início dos sintomas, foi internado e o PCR foi positivo para SARS-CoV-2. O exame de raio X mostrou infiltrados difusos, principalmente no lobo superior direito. Apesar da terapia com Remdesivir, Metilprednisolona e heparina de baixo peso molecular, a dificuldade respiratória aumentou no quinto dia do tratamento. A equipe médica decidiu pela suplementação de oxigênio e antibioticoterapia com Claritromicina e Ceftriaxona. No décimo primeiro dia o paciente foi transferido para a Unidade de Terapia Intensiva pois a saturação de oxigênio no sangue estava abaixo de 60%. A terapia com o corticoesteroide Metilprednisolona foi substituída por Dexametasona. No décimo-segundo dia, o paciente foi intubado com parâmetros agressivos de oxigenação. O exame de lavado bronquialveolar demonstrou uma grande carga viral de SARS-CoV-2 mas nenhuma evidência de infecção fúngica. No décimo-terceiro dia, foi diagnosticada pneumonia associada à ventilação mecânica por *Klebsiella pneumoniae* produtora de betalactamase, que foi tratada com Vancomicina. No décimo-nono dia, a hemocultura foi negativa para *Klebsiella*, porém o lavado broncoalveolar revelou uma carga viral ainda maior de SARS-CoV-2 e 1200 unidades de *Cryptococcus neoformans* por mililitro. No vigésimo-primeiro dia, a sorologia para *C. neoformans* foi positiva. A terapia antifúngica foi iniciada com Anfotericina B e Fluconazol. A hemocultura e a cultura de líquido foram negativas para elementos fúngicos e bacterianos. No vigésimo-quarto dia, o paciente sofreu uma parada cardíaca e evoluiu para o óbito. O falecimento foi atribuído a múltiplas disfunções dos órgãos e pela pneumonia criptocócica. O exame histopatológico *post-mortem* evidenciou graves danos alveolares difusos, com a presença de reação inflamatória e inúmeros focos de *C. neoformans*.

Torrez-Serrano et al. (2021) apresentaram um caso clínico de coinfeção por *Cryptococcus neoformans* durante a COVID-19 em um paciente transplantado renal. O homem de 45 anos havia recebido um transplante renal 20 anos antes da pneumonia pela COVID-19. Esse paciente fazia uso dos imunossupressores Micofenolato sódico e Sirolimo. A internação do paciente ocorreu após quatro dias de um quadro progressivo de tosse seca, astenia, hipóxia e mal-estar. Um dia após a internação, houve períodos de febre de até 39°C e diarreia autolimitada. O índice de saturação de oxigênio registrado era de 83%, porém sem sinais de dificuldade respiratória. A infecção pelo SARS-CoV-2 foi confirmada por PCR e os exames de imagem foram compatíveis com os padrões observados na pneumonia decorrente da COVID-19. No período de hospitalização, foi realizada antibioticoterapia com Aminopenicilina, inibidor de betalactamase e Macrolídeos, além do uso de Dexametasona. Os exames para a detecção de infecções oportunistas revelaram positividade para *Cryptococcus*



neoformans. O paciente foi tratado com Anfotericina B e o comprometimento das meninges foi descartado pela ausência de *Cryptococcus* spp. no líquido. O estado clínico do paciente deteriorou progressivamente, havendo necessidade de intubação e traslado para a Unidade de Terapia Intensiva. Após 12 dias de internação, o paciente apresentou uma piora na Síndrome Respiratória Aguda e evoluiu para o óbito por parada cardíaca.

A fungemia por *Cryptococcus neoformans* em um paciente receptor de transplante hepático com COVID-19 grave foi relatada por Guimarães et al. (2022). O paciente de 70 anos recebeu transplante hepático em março de 2020 e teve boa evolução no pós-operatório, com terapia imunossupressora de manutenção com Micofenolato e Metilprednisolona. No quinto dia após a cirurgia, apresentou insuficiência respiratória, com necessidade de ventilação mecânica e diagnóstico de infecção por *Acinetobacter baumannii* multidrogarresistente. O tratamento com Meropenem e Polimixina B foi eficaz no controle dessa bactéria. No fim do primeiro mês de internação, o paciente apresentou febre, hipóxia, leucopenia e o exame de PCR foi positivo para SARS-CoV-2. Houve uma degradação dos estados hemodinâmico e ventilatório, além de disfunção hepática, com evolução para o óbito. Os resultados das hemoculturas coletadas dois dias após o diagnóstico da COVID-19 foram positivos para *Cryptococcus neoformans*.

Gil et al. (2021) reportaram o caso de um homem de 59 anos com histórico clínico de hipertensão, diabetes mellitus e obesidade, que foi internado com febre, falta de ar, vômitos e dores abdominais iniciados nas 24 horas antes da internação. A radiografia do tórax revelou a existência de infiltrados pulmonares bilaterais, sem a presença de nódulos, cavitações ou outras anormalidades. O exame sorológico foi positivo para SARS-CoV-2. Após cinco dias de hospitalização, o paciente necessitou de suplementação de oxigênio por cânula nasal. A hemocultura foi negativa para microrganismos. Realizou-se terapia medicamentosa com Remdesivir, Azitromicina e Ceftriaxona por quatro dias, e Dexametasona por 21 dias. Uma semana após a internação, houve falência respiratória, com parada cardiopulmonar revertida com sucesso. Após esse evento, o paciente necessitou de intubação endotraqueal. No décimo dia, ocorreu um novo episódio de febre e decidiu-se pela antibioticoterapia com Meropenem enquanto era aguardado o resultado da cultura dos materiais orgânicos. A hemocultura foi positiva para *Cryptococcus neoformans*, embora a sorologia ainda fosse negativa. Não havia sinais de infecção meningea com comprometimento neurológico no resultado dos exames de imagem e da tomografia computadorizada de cabeça e pulmões tampouco revelavam evidências de criptococose. O paciente foi tratado com Anfotericina B e Fluconazol e em seis semanas, com a melhora clínica, foi realizada nova hemocultura, que não revelou a presença de *C. neoformans*. Os autores afirmaram que o uso prolongado da Dexametasona pode ter sido o responsável pela susceptibilidade do paciente para a infecção por *Cryptococcus*.



Filhao et al. (2022) relataram o caso clínico de uma mulher de 54 anos com hipertensão arterial, cardiopatia, obesidade, diabetes tipo 2, internada com tosse e dispneia, que evoluíram para insuficiência respiratória. O exame de PCR foi positivo para SARS-CoV-2. Após quatro dias de internação em Unidade de Terapia Intensiva, a paciente apresentou piora da função renal, hipertensão e instabilidade hemodinâmica de difícil controle. Deu-se início à antibioticoterapia empírica com Pipetazobactam enquanto era aguardado o resultado da hemocultura. Depois de dez dias, o crescimento fúngico de *Cryptococcus laurentii* foi identificado por provas de sequenciamento genético. Foi iniciado o tratamento com Anfotericina B e Fluconazol. Como os resultados da hemocultura foram negativos após duas semanas, manteve-se somente prescrição de Fluconazol por 84 dias. Após 107 dias de internação, a paciente recebeu alta médica com suplementação de oxigênio via traqueostomia.

Um caso clínico de criptococemia concorrente à pneumonia grave pela COVID-19 foi apresentado por Thyagarajan et al. (2021). Um homem de 75 anos com histórico de diabetes mellitus, hipertensão arterial, obesidade, osteoartrite foi internado após quatro dias de febre e dificuldade respiratória. A COVID-19 foi confirmada por prova de PCR. O nível de saturação de oxigênio foi de 50%, com necessidade de intubação imediata. O teste para HIV foi negativo. O paciente foi tratado com Remdesivir, plasma de convalescente e Dexametasona. No décimo-primeiro dia de internação, a febre persistia e o nível de oxigenação era ainda mais crítico. A cultura do escarro foi positiva para *Staphylococcus* resistente à Meticilina nos dias 11, 17 e 22 da internação. O paciente recebeu antibioticoterapia com Vancomicina, posteriormente substituída por Linezolide. O quadro clínico agravou-se com danos renais e infarto cerebral. Em razão da febre e eosinofilia persistentes, foi tratado tratamento com Prednisolona. A piora do estado geral e a dificuldade de manutenção de medidas de suporte o paciente passou a receber cuidados paliativos. No vigésimo-sétimo dia de internação, o indivíduo evoluiu para o óbito. Quatro dias após a morte, o resultado da hemocultura foi positivo para *Cryptococcus neoformans*.

Grush et al. (2022) descreveram um caso clínico de um paciente de 77 anos portador de várias comorbidades como insuficiência cardíaca, insuficiência renal, diabetes mellitus. Esse indivíduo foi internado com hipóxia decorrente da COVID-19 e tratado com Dexametasona e Remdesivir. No quarto dia da internação, houve agravamento dos sinais clínicos e foi necessário o uso de ventilação mecânica e a administração de Tocilizumabe. A equipe médica suspeitou de coinfeção e a partir do nono dia da internação teve início a antibioticoterapia empírica. As hemoculturas realizadas no nono e décimo dia da internação foram positivas para fungos leveduriformes. No décimo-terceiro dia, a levedura foi identificada como *Cryptococcus neoformans*. A antibioticoterapia foi substituída por Anfotericina B e Flucisossina, porém o paciente evoluiu para o óbito no mesmo dia.

Khatib et al. (2021) descreveram o quadro clínico de um paciente do gênero masculino de 60 anos com histórico de hipertensão arterial, diabetes mellitus e isquemia cardíaca. O paciente foi



internado em uma Unidade de Terapia Intensiva com infecção confirmada para SARS-CoV-2, e precisou de ventilação mecânica desde o primeiro dia da internação. Foram aplicadas três doses de Tocilizumabe para a contenção da cascata de citocinas, além de diversas doses de Metilprednisolona e Hidrocortisona. Após alguns dias, a cultura do lavado broncoalveolar foi positiva para *Candida glabrata*, e essa infecção fúngica foi tratada com Anidulafungin por sete dias. Aos 28 dias de internação, constatou-se o desenvolvimento de doença renal aguda, com consequente necessidade de hemodiálise. Como os marcadores inflamatórios continuavam elevados, foi realizada uma hemocultura, que revelou candidemia por *Candida parapsilosis* no trigésimo dia da internação. A terapia com Anidulafungin foi retomada por mais sete dias. A candidemia permaneceu por mais duas semanas e o tratamento com Anidulafungin foi prolongado por mais 14 dias. Exame oftalmológico revelou oftalmite fúngica. Após 18 dias de tratamento com Anidulafungin, a hemocultura foi positiva para *Cryptococcus neoformans* e a terapia antifúngica foi reforçada com Anfotericina B e Flucitosina. Apesar de todos os esforços, o paciente evoluiu para o óbito por criococemia dez dias depois da detecção de *C. neoformans*.

Torres et al. (2022) apresentaram o caso clínico de um homem de 71 anos com história de hipertensão arterial, doença renal, hepatite C e cirrose hepática, que foi internado com febre, tosse seca e dispneia. A testagem para infecção por SARS-CoV-2 foi positiva. O raio X de tórax revelou a presença de infiltrados bilaterais difusos. Foi iniciado o tratamento com Enoxaparin e Dexametasona, além da suplementação de oxigênio por cânula nasal. O estado geral do paciente foi deteriorando-se, sendo necessária a intubação. Após 30 dias de internação, foi observada leucocitose e a suspeita de pneumonia orientou o início da medicação com Vancomicina, Cefetime e Fluconazol. O paciente evoluiu para o óbito em consequência de parada cardíaca. O resultado da hemocultura foi revelado uma semana após o óbito e evidenciou o crescimento de *Cryptococcus neoformans*.

Ghanem e Sivasubramanian (2021) descreveram um caso de uma mulher de 73 anos com hidrocefalia e histórico de outras comorbidades, que após uma cirurgia ortopédica apresentou febre e hipóxia, necessitando de oxigenoterapia suplementar. A imagem do raio X demonstrou infiltrados bilaterais heterogêneos. Foi confirmada a COVID-19 por teste de PCR. A paciente recebeu tratamento de Azitromicina por cinco dias e Dexametasona por dez dias. Uma semana após o fim do tratamento, surgiram sinais e sintomas neurológicos como marcha instável, quedas constantes e afasia. A paciente foi intubada e exames de imagem mostraram o agravamento da hidrocefalia. A sorologia para HIV foi negativa. A análise do líquor revelou sorologia positiva para *Cryptococcus spp.* e na cultura desse material orgânico houve crescimento de *C. neoformans*. A determinação diagnóstica orientou a terapia medicamentosa com Anfotericina B e Flucitosina. Posteriormente a paciente desenvolveu pneumonia associada à ventilação mecânica causada por *Escherichia coli*, que foi tratada com Meropenem. Os tratamentos foram eficientes e a paciente foi conduzida para a recuperação em uma ala de cuidados



básicos. Os autores consideram que a terapia com corticosteroides pode ter contribuído para a disfunção dos linfócitos T na paciente, além da possibilidade de que a desregulação imunocelular possa estar ligada às consequências fisiopatológicas da infecção pelo SARS-CoV-2.

Um caso de criptococose disseminada como fator complicador de um caso grave de COVID-19 foi descrito por Lupia et al. (2022). O paciente de 64 anos possuía histórico de obesidade, alcoolismo, cirrose tóxica, diabetes mellitus insulino dependente descompensada, fibrilação atrial e doença renal crônica. O indivíduo foi internado com Síndrome Respiratória Aguda e infecção por SARS-CoV-2 confirmada por provas laboratoriais. Já no primeiro dia foi necessário o uso de ventilação não-invasiva e terapia com Dexametasona, Amoxicilina e Clavulato. As múltiplas comorbidades contraindicavam o uso de Tocilizumabe e Remdesivir. Após breve recuperação das condições clínicas, ocorreu uma degradação das funções renais e hepáticas, edema generalizado e encefalopatia em decorrência de disfunção hepática. Ao mesmo tempo, a taxa de saturação sanguínea de oxigênio diminuiu e foi necessário suporte respiratório mais intensivo. A suspeita de pneumonia de origem nosocomial dirigiu a mudança do plano antibiótico para o uso de Piperacilina-Tazobactam e Tigeciclina. Também foi intensificado o uso de corticosteroides. A deterioração do estado clínico do paciente foi responsável pela transferência para a Unidade de Terapia Intensiva. No vigésimo dia da internação, a hemocultura foi positiva para *Cryptococcus neoformans*. A terapia antifúngica foi baseada no uso de Anfotericina B e Isavuconazol. O diagnóstico de criptococose disseminada sem envolvimento neurológico foi confirmado por sorologia pelo sistema de aglutinação do látex e provas bioquímicas pelo sistema BioMerriex-Vitek. Como consequência do estado crítico de saúde do paciente e da rápida evolução da doença, o paciente evoluiu para o óbito cinco dias após o isolamento de *Cryptococcus neoformans* na hemocultura.

Os pesquisadores Karnik et al. (2022) descreveram um caso de criptococose disseminada com meningoencefalite em um paciente internado pela COVID-19. O homem de 57 anos com história clínica de hipertensão arterial, foi internado com febre, calafrios, falta de ar, mal-estar, perda de apetite por nove dias antes do comparecimento ao hospital. O exame clínico revelou uma taxa de saturação de oxigênio sanguíneo de 64% e crepitações em ambos os pulmões. O PCR foi positivo para SARS-CoV-2 e a sorologia detectou antígenos para *Legionella* e *Streptococcus*. O raio X revelou opacidades heterogêneas bilaterais e opacidades intersticiais consistentes com padrões de imagem observados na COVID-19. A terapia medicamentosa consistiu na administração de Dexametasona, Remdesivir, Azitromicina e Ceftriaxona. As condições clínicas do paciente pioraram, os exames de imagem apontaram um avanço dos infiltrados, e o paciente foi intubado. Foi iniciada antibioticoterapia com Vancomicina e Meropenem. A Dexametasona foi substituída por Metilprednisolona. Após 33 dias do início da internação, o paciente apresentou diarreia diagnosticada como colite por *Candida* spp., que foi tratada com Nistatina. No trigésimo-sexto dia, o paciente apresentou hipóxia e hipotensão, e a



Metilprednisolona foi substituída por Hidrocortisona. A hemocultura revelou a presença de fungos, e foi administrado Micafungin por presunção de candidemia. O crescimento fúngico na cultura foi posteriormente identificado como *Cryptococcus neoformans*. O teste a fresco do líquido com tinta nanquim sugeriu positividade para *C. neoformans*, posteriormente confirmada por cultura desse material orgânico. A sorologia para *Cryptococcus* no líquido foi positiva com título de 1:256. A suspeita de infecção por HIV foi descartada por prova de PCR. O tratamento com Micafungin foi descontinuado e substituído por Anfotericina B e Flucitosina. No quadragésimo dia da internação, além da complicação do quadro neurológico, houve o aparecimento de nódulos cutâneos com característica de criptococose disseminada. Dois dias depois, o paciente evoluiu para o óbito.

Deepa et al. (2022) relataram um caso de endoftalmia por *Cryptococcus laurentii* em um paciente convalescente pela COVID-19. Um paciente de 50 anos com histórico de diabetes foi hospitalizado em razão da COVID-19 e recebeu tratamento com Dexametasona e Prednisolona por três semanas. Após a alta médica, o indivíduo notou um progressivo decréscimo da visão, cujo diagnóstico foi presumido como retinopatia diabética. O exame de fundo do olho direito revelou microaneurisma e hemorragia, resultado compatível com retinopatia diabética. O exame do olho esquerdo apresentou opacidade e uma área densamente amarelada ocupando metade do diâmetro do disco. Como o paciente apresentou septicemia por *Klebsiella* spp. no início do período de convalescência da COVID-19, houve suspeita de que esse fosse o agente etiológico da oftalmite. A amostra colhida do humor vítreo foi submetida à cultura, apresentando crescimento de *Cryptococcus laurentii*. O teste de antifungograma revelou a sensibilidade para Fluconazol, Micafungin, Anfotericina B e Voriconazol. Dois dias após o início do tratamento com Voriconazol, o paciente apresentou uma notável melhora na visão. Após dois meses de tratamento, houve o desaparecimento do disco de granuloma e da opacidade vítrea. O exame fundo de olho revelou uma membrana epiretinal difusa e edema macular cistoide, característicos de cicatrização do tecido lesado.

Um caso raro de criptococose pulmonar após a recuperação da COVID-19 em um paciente imunocompetente foi investigado por Choi (2020). Um homem de 46 anos foi atendido em uma unidade hospitalar com queixa clínica de tosse, sem nenhum outro sinal ou sintoma. A história clínica de COVID-19 três meses antes da internação não apontava o uso de corticosteroides, anti-inflamatórios, antibióticos, bloqueadores de citocinas ou agentes antivirais. Após 14 dias de quarentena, o paciente recuperou-se completamente da COVID-19. Os exames para HIV foram negativos. A tomografia computadorizada do tórax evidenciou pequenos nódulos infiltrados no lobo superior do pulmão esquerdo, sugestivo de bronqueolite ou tuberculose. A pesquisa direta do lavado broncoalveolar revelou a presença de células leveduriformes indicativas de *Cryptococcus* spp.. A segunda amostra do lavado broncoalveolar foi enviada para a cultura, tendo sido isolado *Cryptococcus neoformans*. A sorologia para *Cryptococcus* spp. também foi positiva. A análise histopatológica



revelou inflamação granulomatosa com leveduras arredondadas, encapsuladas por macrófagos e células gigantes multinucleadas. A cultura do sangue e do líquido foi negativa para *Cryptococcus* spp., excluindo a possibilidade de infecção disseminada. Após seis meses de tratamento com Fluconazol, os exames de imagem demonstraram o completo desaparecimento dos focos de *Cryptococcus* no pulmão.

Um caso de pneumonia por *Cryptococcus* subsequente à COVID-19 foi descrito por Gullapalli et al. (2021). Um homem de 55 anos com histórico de tuberculose latente apresentou tosse progressiva e dispneia. O PCR para SARS-CoV-2 foi positivo. Não havia sinais de hipóxia, o que desaconselhava a prescrição de Remdesivir ou Dexametasona. Como o paciente havia sido internado por pneumonia comunitária dois meses antes, foi iniciada terapia com antibióticos de amplo espectro. Três semanas depois, o paciente retornou com progressiva dispneia, náuseas e vômitos. O exame de PCR nesse momento foi negativo para SARS-CoV-2. As culturas de lavado broncoalveolar e da biópsia pulmonar evidenciaram elementos fúngicos sugestivos de *Cryptococcus* spp. A punção lombar revelou elevada pressão intracraniana e o exame microscópico do líquido identificou a presença de *Cryptococcus* spp.. O teste sorológico para esse fungo apresentou título elevado. A sorologia para HIV foi negativa. Em razão da meningite criptocócica, o paciente passou a apresentar convulsões com hipertonia e estado mental alterado. A terapia antifúngica utilizou os fármacos Anfotericina B e Flucitosina para o controle da infecção. As culturas da biópsia de diversos tecidos apresentaram crescimento fúngico de *Cryptococcus gattii*. As condições clínicas do paciente melhoraram lentamente até a retirada da respiração mecânica.

Os pesquisadores Isaac et al. (2021) apresentaram o caso clínico de um homem de 62 anos sem comorbidades que foi internado com COVID-19. O paciente necessitou de oxigenoterapia e desenvolveu embolia pulmonar. No processo de recuperação da virose aguda, foi observada a formação de fibrose pulmonar. Um mês depois, o paciente foi novamente hospitalizado com tosse, falta de ar, taquicardia e baixa saturação sanguínea de oxigênio. O exame de PCR para SARS-CoV-2 ainda foi positivo. A auscultação pulmonar evidenciou crepitação bilateral. A imagem da tomografia computadorizada era condizente com pneumonia multifocal. O plano medicamentoso incluiu a administração de Remdesivir, Linezolide, Meropenem e Dexametasona. Com o avanço da falência respiratória, foram adicionados à lista de medicamentos Ceftazidime e Metilprednisolona. O quadro clínico do paciente piorou com o aparecimento de miopatia e fibrilação atrial. O exame sorológico foi positivo para antígenos de *Cryptococcus* e depois de 18 dias de tratamento com Fluconazol os infiltrados multifocais nos pulmões foram reduzidos. Os autores atribuem aos altos níveis de esteroides no tratamento da COVID-19 a imunossupressão que permitiu a infecção oportunista por *Cryptococcus* spp..

Um caso de criptococose pulmonar subsequente à COVID-19 foi apresentado por Sharma et al. (2022). O paciente, um homem de 60 anos, possuía história clínica de hipertensão arterial, diabetes



mellitus mal controlado e hipotireoidismo. Durante a internação pela COVID-19, necessitou de oxigenoterapia por 11 dias e foi tratado com Remdesivir, anticoagulantes e doses elevadas de corticosteroides. Dois meses após a recuperação, foi internado com febre, tosse seca incontrolável, cefaleia, dispneia, que pioraram nos últimos cinco dias antes da internação. A tomografia computadorizada mostrou a existência de espaços consolidados no lobo superior do pulmão direito com lesões focais. A biópsia de uma dessas lesões por histopatologia revelou a presença de granulomas com leveduras arredondadas, capsuladas, sugestivas de lesões por *Cryptococcus*. Os exames de imagem do cérebro, orbitas oculares e seios paranasais, além da hemocultura e urinocultura, não apresentaram evidências de micose disseminada por *Cryptococcus*. Alguns dias após a cultura do material da biópsia, o crescimento fúngico foi identificado como *Cryptococcus neoformans* sensível à Anfotericina B e Fluconazol. O paciente foi tratado com Anfotericina B por 14 dias e os exames de imagem mostraram a resolução dos focos de *C. neoformans* no pulmão. O indivíduo recebeu alta médica e foi recomendada a continuidade da terapia antifúngica com Fluconazol.

Jacob e Jani (2021) relataram o caso clínico de uma mulher de 47 anos com hipotireoidismo e COVID-19 recente que buscou atendimento em uma unidade hospitalar com queixa de perda de peso e apresentando falta de ar e linfadenopatia. Os exames de imagem mostraram uma efusão pleural do lado direito com espessamento pleural. A análise do líquido drenado dos pulmões e a biópsia dos linfonodos não revelaram o possível agente etiológico. A biópsia do material retirado da porção inferior do pulmão direito revelou múltiplos depósitos brancos, e o material cultivado obteve o crescimento de *C. neoformans*. A paciente não apresentava comorbidades ou fatores de imunossupressão, condições geralmente associadas à infecções por *C. neoformans*, e a infecção por esse fungo pode ser considerada como decorrente do esgotamento imune causado pela COVID-19. Os autores não informaram o desfecho do quadro clínico.

Roesch et al. (2022) relataram um quadro clínico de uma paciente de 46 anos com histórico de doença renal crônica, alteração no ritmo cardíaco, uso de prótese de válvula mitral e pneumonia recente por SARS-CoV-2 três meses antes da internação. Durante a hospitalização pela COVID-19, a paciente recebeu tratamento com Remdesivir, Dexametasona, Tocilizumabe, Anakinra e imunoglobulina. O tratamento com esteroides foi continuado após a alta médica e encerrado um mês antes da internação por nova pneumonia. Nessa segunda internação, o exame de raio X demonstrou colapso basal em ambos os pulmões e diversas áreas de opacificação nos lobos inferiores. O exame de PCR para SARS-CoV-2 nesse momento foi negativo. A hemocultura e a cultura de escarro foram negativas para fungos e bactérias. A sorologia para *Cryptococcus* spp. foi positiva com título de 1:128. Uma biópsia do material do lobo inferior do pulmão direito revelou a presença de macrófagos, neutrófilos e áreas de necrose. O exame microscópico com coloração que evidencia a presença de elementos fúngicos



permitiram a identificação de *Cryptococcus* spp. encapsulados pelas células do sistema imune. Os autores não informaram sobre o tratamento adotado e a resolução do quadro clínico.

Cafardi et al. (2021) informaram sobre um caso clínico de um homem de 78 anos com histórico de hipertensão e Doença Obstrutiva Pulmonar Crônica que foi internado após cinco dias de febre alta, cefaleia, dispneia e diarreia. O exame de PCR para SARS-CoV-2 foi positivo. O paciente apresentou baixo índice de saturação de oxigênio no sangue, sendo internado na Unidade de Terapia Intensiva e submetido à ventilação mecânica. O indivíduo foi tratado com Remdesivir e Metilprednisolona. Depois de dez dias de cuidados intensivos, a necessidade de oxigenoterapia foi diminuindo, com transferência do paciente para uma enfermaria. Depois de quatro dias de internação em enfermaria, houve recrudescimento dos sinais e sintomas, com febre e insuficiência respiratória, com nova intubação. A cultura do lavado broncoalveolar realizada após 36 horas de readmissão na Unidade de Terapia Intensiva revelou o crescimento de *Cryptococcus neoformans*, ainda que a sorologia para antígenos de *Cryptococcus* tinha sido negativa. A suspeita de infecção por HIV foi descartada por prova sorológica. Foi iniciado o tratamento com Anfotericina B, substituída após seis dias por Isavoriconazol em razão de dano renal grave. O estado clínico do paciente continuou deteriorando-se com o surgimento de pneumonia associada à ventilação mecânica por *Enterobacter cloacae* e *Alcaligenes* spp. multidrogarresistentes. Com a gravidade do caso clínico, os familiares optaram pela interrupção do tratamento e o paciente evoluiu para óbito no trigésimo-nono dia da hospitalização.

Alegre-González et al. (2021) publicaram um relato de caso de infecção disseminada por *Cryptococcus neoformans* associada à COVID-19. Um homem de 78 anos com histórico clínico de diabetes tipo 2, hipertensão arterial e doença renal crônica foi internado com febre, dispneia e astenia. O exame de PCR foi positivo para SARS-CoV-2. No segundo dia da internação, o indivíduo foi transferido para uma Unidade de Terapia Intensiva e houve necessidade de ventilação mecânica e terapia com doses elevadas de Dexametasona. No trigésimo dia, a melhora do estado clínico permitiu o uso de ventilação mecânica não-invasiva. Após 58 dias de internação, os exames de imagem revelaram a persistência dos infiltrados pulmonares bilaterais. O tratamento com Metilprednisolona por três dias resultou em uma evolução favorável e 62 dias após o início da internação o paciente recebeu alta com prescrição de tratamento domiciliar com Prednisona. Três dias depois, retornou ao hospital com febre e crepitações audíveis na auscultação de ambos os pulmões. O leucograma revelou neutrofilia acentuada. A tomografia computadorizada mostrou infiltrados bilaterais e uma nova área de consolidação no pulmão esquerdo. No décimo dia da nova internação, a hemocultura foi positiva para *Cryptococcus neoformans*. Houve suspeita de infecção por HIV, porém o PCR foi negativo para esse vírus. A sorologia do líquido foi positiva para antígeno criptocócico, com título de 1:1024, e a sorologia no sangue foi de 1:512. Foi iniciado o tratamento com Anfotericina B e Flucitosina. Após 10 dias, a terapia antifúngica foi substituída por Fluconazol devido ao aumento dos níveis de creatinina.



A evolução clínica foi favorável e o paciente recebeu alta médica. Após 15 dias foi novamente internado com pneumonia. A hemocultura foi negativa para *Cryptococcus* spp. e positiva para *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina. O estado de saúde do paciente piorou, com a evolução para o óbito no quadragésimo dia da última internação.

Ramezanzadeh e Nikfarjan (2021) relataram o quadro clínico de um paciente transplantado renal que foi internado em um hospital no Irã. Esse paciente desenvolveu meningite por *C. neoformans* três meses após recuperar-se da COVID-19. O indivíduo, um homem de 58 anos, diabético, apresentou cefaleia, febre, náuseas e vômitos. O exame do líquido demonstrou evidência de infecção fúngica, cujo agente etiológico foi posteriormente identificado como *C. neoformans*. O tratamento foi realizado com Anfotericina B e Flucitosina. Após a terapia adequada, o paciente melhorou o estado clínico e teve alta hospitalar.

Um caso de meningoencefalite criptocócica no período de convalescência da COVID-19 foi descrito por Thota et al. (2022). Uma mulher de 76 anos foi internada após três dias com diarreia, fraqueza e confusão mental. O histórico médico da paciente era de hipertensão arterial, osteoartrite e refluxo gástrico. O teste de PCR foi positivo para SARS-CoV-2. A paciente foi tratada com Cefepime, Vancomicina e Ampicilina. No segundo dia, desenvolveu febre e o exame radiológico revelou infiltrados nos pulmões. No terceiro dia, a paciente necessitou de intubação e iniciou tratamento com Metilprednisolona, Tocilizumabe, Remdesivir e plasma de convalescente. No décimo-quarto dia, a cultura de escarro foi positiva para *Candida albicans*, tratada com Micafungin. No décimo-oitavo dia, o exame foi negativo para SARS-CoV-2, e no dia seguinte foi retirada a ventilação mecânica e no trigésimo dia recebeu alta médica da COVID-19. Duas semanas depois, a paciente foi novamente internada com febre e encefalopatia. O exame de PCR foi negativo para SARS-CoV-2. A análise sorológica no sangue e no líquido apresentou positividade para antígenos de *Cryptococcus* spp. com títulos superiores a 1:2560. A cultura desses materiais apresentou crescimento de *C. neoformans*. Foi iniciado o tratamento com Anfotericina B e Flucitosina por três semanas, substituídos por Fluconazol após cultura negativa para fungos. Apesar da contenção da sepse, a paciente não apresentava evolução do estado geral de saúde e permaneceu em coma e com terapia de suporte em uma unidade de atenção prolongada. Os autores não revelaram o desfecho clínico da paciente.

Silva et al. (2022) descreveram um quadro clínico de um paciente de 42 anos internado em um hospital em Manaus, Brasil. O paciente apresentava por ocasião da internação: cefaleia, febre, vômitos, convulsões, rigidez de nuca, petéquias e hematomas na pele, perda auditiva e artralgia. Dois meses antes da internação, o paciente havia sido hospitalizado com COVID-19 e desenvolveu um quadro de pneumonia posterior à COVID-19 cujo agente etiológico não foi identificado. Na internação com sinais de meningite, o exame do líquido apresentou aspecto turvo e o exame microscópico revelou a presença de *Cryptococcus* spp.. O paciente evoluiu para o óbito por choque séptico e criptococose cerebral seis



dias após a internação. Os pesquisadores visitaram o local de residência do paciente e relataram uma grande quantidade de fezes de pombos no quintal. Os familiares relataram que o paciente limpava diariamente o local sem uso de equipamento de proteção. Os pesquisadores concluíram que aquele foi o provável local de contaminação por *Cryptococcus*.

A esquematização das variáveis clínicas mais relevantes nos casos de COVID-19 associados a criptococose estão organizados no Quadro 1.

Quadro 1 – Aspectos clínicos relevantes nos casos de criptococose concomitantes à infecção pelo SARS-CoV-2 ou no desenvolvimento da micose no período posterior à COVID-19

Referência	Momento de infecção por <i>Cryptococcus</i> em relação à COVID-19	Uso de esteroides no tratamento da COVID-19 ou manutenção de transplante	Diabetes	Outros fatores de risco, comorbidades e históricos clínicos relevantes	Agente etiológico da criptococose	Forma clínica da criptococose	Desfecho clínico
Traver e Sánchez (2022)	Concomitante	Metilprednisolona e Hidrocortisona	Sim	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, doença coronária, stents e marcapasso, obesidade, apneia noturna, cirrose pelo vírus da hepatite C. Pneumonia anterior por <i>Klebsiella pneumoniae</i> . Infecções secundárias por <i>Aspergillus fumigatus</i> , e <i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Pneumonia criptocócica	Óbito
Darfaoui et al. (2022)	Concomitante	Metilprednisolona	Sim	Diabetes	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Pneumonia criptocócica	Óbito
Abohelwa et al. (2021)	Concomitante	Uso de esteroides porém sem informações sobre as substâncias utilizadas	Sim	Hipertensão arterial	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Pneumonia criptocócica	Óbito
Štingl et al. (2022)	Concomitante	Metilprednisolona e Dexametasona	Não	Hipertensão arterial, infarto do miocárdio, não-vacinado para COVID-19	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Pneumonia criptocócica e criptococemias	Óbito
Torrez-Serrano et al. (2021)	Concomitante	Micofenolato sódico, Sirolimo e	Não	Transplante renal	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Pneumonia criptocócica	Óbito



		Dexametasona			s		
Guimarães et al. (2022).	Concomitante	Micofenolato e Metilprednisolona	Não	Transplante hepático. Infecção por <i>Acinetobacter baumannii</i> multidrogarresistente.	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Criptococemia e possível pneumonia criptocócica	Óbito
Gil et al. (2021)	Concomitante	Dexametasona	Sim	Hipertensão e obesidade	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Criptococemia	Alta médica
Filhao et al. (2022)	Concomitante	Uso de esteroides porém sem informações sobre as substâncias utilizadas	Não	Hipertensão arterial, cardiopatia e obesidade	<i>Cryptococcus laurentii</i>	Criptococemia	Alta médica
Thyagarajan et al. (2021)	Concomitante	Dexametasona e Prednisolona	Sim	Hipertensão arterial, obesidade, osteoartrite. Infecção secundária por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à Meticilina	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Criptococemia	Óbito
Grush et al. (2022)	Concomitante	Dexametasona	Sim	Insuficiências cardíaca e renal	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Criptococemia	Óbito
Khatib et al. (2021)	Concomitante	Metilprednisolona e Hidrocortisona	Sim	Hipertensão arterial, e isquemia cardíaca. Infecção secundária por <i>Candida glabrata</i> e <i>Candida parapsilosis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Oftalmite criptocócica e Criptococemia	Óbito
Torres et al. (2022)	Concomitante	Dexametasona	Não	Hipertensão arterial, doença renal, hepatite C e cirrose hepática	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Criptococemia	Óbito
Ghanem e Sivasubramanian (2021)	Concomitante	Dexametasona	Não	Hidrocefalia. Cirurgia ortopedia recente. Infecção secundária por <i>Escherichia coli</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Meningite criptocócica	Alta médica
Lupia et al. (2022)	Concomitante	Dexametasona	Sim	Obesidade, alcoolismo, cirrose tóxica, diabetes mellitus insulino dependente descompensada, fibrilação atrial e doença renal crônica	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Criptococose disseminada sem comprometimento neurológico	Óbito



Karnik et al. (2022)	Concomitante	Metilprednisolona. Dexametasona e Hidrocortisona	Não	Hipertensão arterial. Infecções secundárias por <i>Legionella</i> , <i>Streptococcus</i> e <i>Candida</i> spp.	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Criptococose disseminada com comprometimento neurológico	Óbito
Deepa et al. (2022)	Pós-COVID-19	Dexametasona e Prednisolona	Sim	Septicemia por <i>Klebsiella</i> spp. pós-COVID-19	<i>Cryptococcus laurentii</i>	Oftalmite criptocócica	Alta médica
Choi (2020)	Pós-COVID-19	Sem uso de esteroides	Não	Sem comorbidades	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Pneumonia criptocócica assintomática	Alta médica
Gullapalli et al. (2021)	Pós-COVID-19	Sem uso de corticoides	Não	Tuberculose latente, Pneumonia comunitária recente não diagnosticada.	<i>Cryptococcus gattii</i>	Pneumonia criptocócica	Alta médica
Isaac et al. (2021)	Pós-COVID-19	Metilprednisolona e Dexametasona	Não	Sem comorbidades	<i>Cryptococcus</i> spp.	Pneumonia criptocócica	Alta médica
Jacob e Jani (2021)	Pós-COVID-19	Sem uso de corticoides	Não	Hipotireoidismo	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Pneumonia criptocócica	Não informado
Sharma et al. (2022)	Pós-COVID-19	Uso de esteroides em altas doses, porém sem informações sobre as substâncias utilizadas	Sim	Hipertensão arterial, diabetes mellitus mal controlado e hipotireoidismo	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Pneumonia criptocócica	Alta médica
Roesch et al. (2022)	Pós-COVID-19	Dexametasona	Não	Doença renal crônica, alteração no ritmo cardíaco, uso de prótese de válvula mitral	<i>Cryptococcus</i> spp.	Pneumonia criptocócica	Não informado
Cafardi et al. (2021)	Pós-COVID-19	Metilprednisolona	Não	Hipertensão e Doença Obstrutiva Pulmonar Crônica. Infecção secundária por <i>Enterobacter cloacae</i> e <i>Alcaligenes</i> spp.	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Pneumonia criptocócica	Óbito
Alegre-González et al. (2021)	Pós-COVID-19	Dexametasona, Metilprednisolona e Prednisona	Sim	Hipertensão arterial e doença renal crônica	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Pneumonia criptocócica	Óbito
Ramezanzadeh e Nikfarjan (2021)	Pós-COVID-19	Não informado. Presumidamente usuário de corticoides para manutenção	Sim	Transplante renal	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Meningite criptocócica	Alta médica



		do transplante renal					
Thota et al. (2022)	Pós-COVID-19	Metilprednisolona	Não	Hipertensão arterial, osteoartrite e refluxo gástrico. Infecção secundária por <i>Candida albicans</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Criptococose disseminada	Melhora dos sinais e sintomas, porém sem informações sobre o desfecho clínico.
Silva et al. (2022)	Pós-COVID-19	Não informado. Os autores afirmam que o paciente era imunossuprimido por terapia medicamentosa no tratamento da COVID-19	Não	Pneumonia pós-COVID-19 com etiologia não identificada	<i>Cryptococcus</i> spp.	Criptococose disseminada com comprometimento neurológico	Óbito

Fonte: os autores

Infecções por *Cryptococcus* têm elevadas taxas de morbidade e mortalidade, particularmente no contexto da supressão imune e quando há comprometimento do sistema nervoso central (GODINHO et al., 2017; AKAIHE & NWEZE, 2021; TORRE et al., 2022; RATHORE et al., 2022). Ao mesmo tempo, Moota et al. (2021) afirmam que a proporção de pacientes não infectados pelo HIV que desenvolvem criptococose aumentou nos últimos anos e propõem que a não-observância de condições, como comorbidades graves, idade avançada, imunossupressão medicamentosa e in experiência clínica possam contribuir para o atraso no diagnóstico e tratamento da criptococose. Segundo Torre et al. (2022), existe uma escassez de estudos sobre as comorbidades ou tratamentos de comorbidades que causariam maior susceptibilidade à infecção criptocócica. Esses autores elencam entre as principais condições associadas a uma maior possibilidade de doença criptocócica: infecção por HIV, histórico de doença pulmonar tratada com corticosteroides, sarcoidose, doença de Crohn, diabetes, doenças do tecido conjuntivo e Lupus Eritematoso Sistêmico. Todas essas comorbidades estão envolvidas em processos de diminuição da eficiência do sistema imune. O contexto da COVID-19 insere-se nesse padrão, pois tanto os efeitos da forma aguda da doença como o tratamento com corticosteroides impactam diretamente na capacidade de resposta do organismo à infecção por *Cryptococcus* spp.. Entre os casos avaliados nessa revisão sistemática, a taxa de mortalidade foi superior a 55%, considerando que alguns relatos não descreveram o desfecho clínico.

As comorbidades mais comuns observadas na coinfeção pelo SARS-CoV-2 e *Cryptococcus* spp. ou infecção pós-COVID-19 por *Cryptococcus* são hipertensão arterial, doenças cardíacas, pulmonares e renais, diabetes e obesidade. Essas comorbidades são as mais comumente apontadas



como fatores de risco para o agravamento da COVID-19 (EJAZ et al., 2020; CALLENDER et al., 2020; GAO et al., 2021). Formas graves da COVID-19 tem como consequência a deterioração do estado imune pela deterioração do estado clínico ou imunossupressão nas terapias de controle. A criptococose insere-se, dessa forma, no grupo de patógenos oportunistas com capacidade de infecção no contexto da queda da imunidade na COVID-19 e no imediato período pós-COVID-19.

De uma forma geral, a criptococose esteve associada a quadros de COVID-19 em pacientes com múltiplas comorbidades. Os três relatos de caso de pacientes imunossuprimidos por transplantes de órgãos resultaram em óbito dos pacientes, e o impacto da COVID-19 em pacientes com histórico de baixa imunidade pode ter sido decisivo para a susceptibilidade à infecção secundária por *Cryptococcus* spp.

Diabetes é uma comorbidade comum a outras micoses e frequentemente associada a casos de infecção fúngica no contexto da COVID-19, presente em 80% dos indivíduos que desenvolvem mucormicose (SINGH et al., 2021), 71,4% dos que apresentam coccidioidomicose (NORBERG et al., 2022) e 48,8% de pacientes que desenvolvem candidíase (OMRANI et al., 2021). O uso de corticosteroides pode ser um fator complicador no controle da diabetes durante a COVID-19 por induzir a hiperglicemia (FETTERS et al., 2022), com consequências ampliadas como fator de risco para infecção secundária por fungos, incluindo *Cryptococcus* spp. Entre os 27 relatos de casos de criptococose na conjuntura da COVID-19 analisados, 12 (44,4%) apresentavam essa comorbidade.

Uma pesquisa em diversos centros de saúde sobre criptococose envolvendo 212.479 pacientes hospitalizados por COVID-19 nos Estados Unidos da América revelou que a taxa de infecção por *Cryptococcus* spp., entre pacientes internados pela virose causada pelo SARS-COV-2 é de 0,022% (CHASTAIN et al., 2022). A análise realizada por esses pesquisadores indicou que os pacientes que desenvolvem criptococose são predominantemente homens que já apresentavam comorbidades, como infecção por HIV, transplante de órgãos, neoplasias, imunodeficiências inatas, sarcoidose, cirrose, diabetes, falência cardíaca e doença renal crônica. Cerca de um terço dos casos de criptococose em pacientes com COVID-19 era de indivíduos HIV-positivos. Os pesquisadores não encontraram uma associação entre o uso de Dexametasona no controle da COVID-19 como fator de susceptibilidade para infecção por *Cryptococcus*. Indivíduos que apresentaram coinfeção do SARS-CoV-2 e *Cryptococcus* spp. tiveram piores prognósticos quando comparados ao grupo de pessoas somente com a infecção viral, com maior taxa de admissão em Unidades de Terapia Intensiva (38% versus 29%), necessidade de ventilação mecânica (23% versus 11%), e mortalidade (36% versus 14%). Rathore et al. (2022) indicam que pacientes com COVID-19 raramente se tornam coinfectados por *Cryptococcus* spp., e a taxa de coinfeção de 0,022% encontrada por Chastain et al. (2022) confirma essa afirmação.

Resultados obtidos pela compilação de relatos de caso não podem ser comparados a estudos com metodologias abrangentes sob pena de enviesamento e distorção. Relatos de caso tendem a ser



descritos em função de raridade, peculiaridade, circunstância ou particularidades da conduta médica, o que inviabiliza o confronto de dados entre estudos com perfis metodológicos diferentes (NIESSEN & WYNN, 2014; MURAD et al., 2018; ROUKIS, 2021). Relatos de caso, no entanto, tem como mérito detectar novidades e reconhecer mudanças de padrões no contexto de situações específicas, além da geração de hipóteses na comparação com o conhecimento consolidado por estudos anteriores quando outros desenhos de pesquisa não são praticáveis (NIESSEN & WYNN, 2014). Dessa forma, ainda que não se possa inferir conclusões a partir da comparação dos resultados obtidos por Chastain et al. (2022) com aqueles compilados em nossa pesquisa, é possível a formulação de hipóteses a partir das diferenças encontradas. A pesquisa de Chastain et al. (2022) é o único estudo abrangente sobre a criptococose entre pacientes com COVID-19 que foi encontrado em nossa pesquisa e pode retratar, da mesma forma, uma situação local com suas peculiaridades nos aspectos de epidemiologia e conjuntura de saúde da população avaliada.

Os resultados indicam que, no contexto da COVID-19, os padrões de infecção diferem daqueles historicamente verificados, onde *Cryptococcus neoformans* é o principal agente de infecção por reativação e afeta principalmente indivíduos imunocomprometidos, especialmente pela infecção por HIV, e *C. gattii* é o agente etiológico de pneumonias agudas em indivíduos ou não (KWON-CHUNG et al., 2014; GODINHO et al., 2017; ZAVALA & BADDLEY, 2021; TORRE et al., 2022). Entre os relatos de caso que tiveram a espécie de *Cryptococcus* identificada através de provas bioquímicas, culturais ou de sequenciamento genético, *Cryptococcus neoformans* apresentou uma forte prevalência, com 20 casos, enquanto *C. laurentii* foi identificado em dois casos, e *C. gattii* em apenas um caso em que não houve uso de corticosteroides no tratamento da COVID-19. A predominância de *C. neoformans* pode estar associada a perturbações na resposta imune decorrentes da COVID-19 ou do uso de medicação imunomoduladora no controle da resposta imune descontrolada na virose aguda. Dessa maneira, a conjuntura da COVID-19 torna-se um fator de risco importante para a susceptibilidade para *Cryptococcus neoformans*, cuja predisposição esteve associada até a atualidade principalmente à infecção por HIV. Chastain et al. (2021) indicam que um terço dos casos de criptococose em pacientes com COVID-19 era de indivíduos HIV-positivos. Em uma revisão sobre a epidemiologia de *Cryptococcus* spp., Baddley et al. (2021) apontaram que a infecção por HIV e o uso de corticosteroides foram fatores de risco que apresentaram a mesma proporção entre os casos avaliados de criptococose por *C. neoformans*, presentes em 38,5% dos pacientes. É possível que a necessidade de uso de corticosteroides em um grande número de pacientes em razão da pandemia da COVID-19 seja o principal responsável pela prevalência de *C. neoformans* entre indivíduos que desenvolveram a COVID-19 apesar de não infectados pelo HIV.

Chastain et al. (2021) não encontraram uma relação estatística entre o uso de Dexametasona e a susceptibilidade à criptococose nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Ressalvadas as



considerações metodológicas propostas por Niessen e Wynn (2014), Murad et al. (2018) e Roukis (2021), os resultados compilados em nossa pesquisa sugerem que corticosteroides em geral estão associados à susceptibilidade ao desenvolvimento da criptococose no contexto da COVID-19, incluindo a Dexametasona. O pequeno número de casos relatados não permite uma abordagem estatística apurada, porém entre os 18 relatos de caso avaliados em nossa pesquisa que descreveram as substâncias imunossupressoras utilizadas, 11 foram de indivíduos tratados com Prednisolona ou Prednisona e 12 de indivíduos submetidos a tratamento com Dexametasona. Esses dados indicam que pode haver uma relação entre o uso de Dexametasona com a susceptibilidade à criptococose em pacientes com COVID-19, diferentemente do que sustenta Chastain et al. (2021), e estudos mais aprofundados devem ser realizados a fim de elucidar essa possibilidade. Os resultados de Chastain et al. (2021), embora realizados em mais de uma unidade hospitalar, foram realizados em somente uma região geográfica, e podem refletir padrões epidemiológicos regionais. Esses padrões podem ser diferentes de acordo com a susceptibilidade genética de cada população humana, exposição ao *Cryptococcus* spp., virulência e padrões genéticos adaptativos de cada variedade do fungo, e protocolos de tratamento (FANG et al., 2015), e a influência da pandemia da COVID-19 e aspectos relacionados às dinâmicas de infecção podem ter um impacto ainda não conhecido sobre esses fatores. A falta de repertório médico e a não-realização de testes para infecção por *Cryptococcus* spp. em pacientes não infectados por HIV podem ser responsáveis pela subestimação da doença em pacientes imunocompetentes (HENAO-MARTÍNEZ et al., 2018), e talvez em maior proporção entre pacientes com disfunção do sistema imune na conjuntura da COVID-19.

Ainda há muitos aspectos na correlação entre COVID-19 e criptococose que não foram bem elucidados pela ciência. Um fator de interação entre a COVID-19 e a infecção por *Cryptococcus* spp. a ser investigado é a possibilidade de desenvolvimento de Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune ou Síndrome de Resposta Inflamatória Pós-infecciosa (MURTHY et al., 2015; WILLIAMSON, 2015; KULKARNI et al. 2019; ROMANI et al., 2021). Essas síndromes são resultado de uma reação imune exacerbada, porém atrasada, em que indivíduos desenvolvem meningite causada por *C. gattii* e *C. neoformans*, com o agravamento paradoxal do quadro prévio do paciente em recuperação da doença fúngica. Mesmo após o tratamento adequado, há uma deterioração de início súbito com piora dos sintomas de meningite e progressão ou desenvolvimento de novos sintomas neurológicos. O mecanismo geral para o desenvolvimento da síndrome é o aumento da inflamação, pois o sistema imunológico, em recuperação de algum fator interferente nos mecanismos de resposta a infecções, reconhece os antígenos do fungo à medida que a imunossupressão é revertida. Alterações no estado imune como reações de tempestade de citocinas e resposta predominante de interferon-gama de células T auxiliares são comuns tanto à Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune decorrente da criptococose quanto na fase aguda da COVID-19, e a coinfeção pode ter efeitos potencializadores no



desajuste da resposta imune tanto no decorrer da coinfeção como na recuperação e convalescência. A recuperação do sistema imune de pacientes com COVID-19 que necessitaram de corticosteroides no tratamento da virose aguda pode ser um fator desencadeante dessas síndromes pois imunossupressores podem promover o atraso do reconhecimento do fungo pelo sistema imune e desencadear uma reação intensa e descontrolada ao fim do tratamento. Embora a Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune seja mais comum em pacientes com HIV e criptococose, pesquisas mais aprofundadas sobre a desregulação imune na coinfeção do SARS-CoV-2 e *Cryptococcus* spp. devem ser realizadas para elucidar a possibilidade de interação ou ativação de mecanismos de hiperativação inflamatória e imune comuns à fisiopatologia de ambas as doenças, além da conjuntura do uso de corticosteroides no tratamento da COVID-19. O uso de corticosteroides no controle da resposta imune e inflamatória acentuadas e os *trade-offs* na consideração das terapias de controle de ambas as infecções podem ser um fator complicador na escolha da conduta clínica mais apropriada, pois enquanto a imunomodulação pode ser necessária para as medidas de suporte ao paciente, também pode tornar-se um risco para a ressurgência ou o agravamento da criptococose. Outra condição de interação entre o SARS-CoV-2 e *Cryptococcus* spp. é o possível papel das proteases produzidas pelo fungo como agentes facilitadores da infecção viral através da ativação da proteína da espícula do SARS-CoV-2 (MJOKANE et al., 2021; MJOKANE et al., 2022). Ainda que essa evidência seja comprovada apenas em experimentos *in vitro*, o agravamento do estado geral dos pacientes na COVID-19 de longa duração na coinfeção pelos dois patógenos pode ter relação com esse processo fisiológico.

4 CONCLUSÕES

Embora a criptococose seja uma infecção relativamente rara entre pacientes com COVID-19 e no período de convalescência da doença, essa micose oportunista pode ser responsável por uma taxa de mortalidade considerada alta (maior que 51%). A susceptibilidade à infecção por *Cryptococcus* spp. no contexto da doença e tratamento da COVID-19 está fortemente associada ao uso de corticosteroides e à preexistência de múltiplas comorbidades. Não é possível determinar em que grau a criptococose é responsável pela mortalidade na coinfeção ou infecção durante o período de convalescência da COVID-19, porém o desenvolvimento de infecção secundária por *Cryptococcus* spp. é indicativo de um mal prognóstico para o paciente.



REFERÊNCIAS

- ABOHELWA, M. M. A. et al. Pulmonary Cryptococcosis in the 2019 Novel Coronavirus, When the Coinfection Affects the Mortality. TP47. TP047 COVID AND ARDS CASE REPORTS. Anais... Em: AMERICAN THORACIC SOCIETY 2021 INTERNATIONAL CONFERENCE, MAY 14-19, 2021 - SAN DIEGO, CA. American Thoracic Society, maio 2021. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrcm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A2461>. Acesso em: 21 set. 2022
- ABRAHAM, O. C. Cryptococcosis in Asia. Em: CHAKRABARTI, A. (Ed.). Clinical Practice of Medical Mycology in Asia. Singapore: Springer Singapore, 2020. p. 271–277.
- AKAIHE, C. L.; NWEZE, E. I. Epidemiology of Cryptococcus and cryptococcosis in Western Africa. *Mycoses*, v. 64, n. 1, p. 4–17, jan. 2021.
- AKHTAR, N. et al. The role of SARS-CoV-2 immunosuppression and the therapy used to manage COVID-19 disease in the emergence of opportunistic fungal infections: A review. *Current Research in Biotechnology*, v. 4, p. 337–349, 2022.
- ALEGRE-GONZÁLEZ, D. et al. Disseminated Cryptococcus neoformans infection associated to COVID-19. *Medical Mycology Case Reports*, v. 34, p. 35–37, dez. 2021.
- BADDLEY, J. W. et al. MSG07: An International Cohort Study Comparing Epidemiology and Outcomes of Patients With *Cryptococcus neoformans* or *Cryptococcus gattii* Infections. *Clinical Infectious Diseases*, v. 73, n. 7, p. 1133–1141, 5 out. 2021.
- BENNINGTON, J. L.; HABER, S. L.; MORGENSTERN, N. L. Increased Susceptibility to Cryptococcosis following Steroid Therapy. *Diseases of the Chest*, v. 45, n. 3, p. 262–263, mar. 1964.
- BONGOMIN, F. et al. COVID-19, HIV-Associated Cryptococcal Meningitis, Disseminated Tuberculosis and Acute Ischaemic Stroke: A Fatal Foursome. *Infection and Drug Resistance*, v. Volume 14, p. 4167–4171, out. 2021.
- CAFARDI, J. et al. Opportunistic Fungal Infection Associated With COVID-19. *Open Forum Infectious Diseases*, v. 8, n. 7, p. ofab016, 1 jul. 2021.
- CALLENDER, L. A. et al. The Impact of Pre-existing Comorbidities and Therapeutic Interventions on COVID-19. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 1991, 11 ago. 2020.
- CHASTAIN, D. B. et al. Cryptococcosis among hospitalised patients with COVID -19: A multicentre research network study. *Mycoses*, v. 65, n. 8, p. 815–823, ago. 2022.
- CHOI, H. S. Pulmonary cryptococcosis after recovery from COVID-19 in an immunocompetent patient: A rare case report. *Medicine*, v. 101, n. 32, p. e30143, 12 ago. 2022.
- DARFAOUI, L. et al. Cryptococemia in a COVID-19 Patient: A Case Report. *Saudi Journal of Medicine*, v. 7, n. 1, p. 82–83, 28 jan. 2022.
- DEEPA, M. J. et al. *Cryptococcus laurentii* endogenous endophthalmitis post COVID-19 infection. *BMJ Case Reports*, v. 15, n. 5, p. e246637, maio 2022.
- DINIZ-LIMA, I. et al. Cryptococcus: History, Epidemiology and Immune Evasion. *Applied Sciences*, v. 12, n. 14, p. 7086, 13 jul. 2022.



EJAZ, H. et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *Journal of Infection and Public Health*, v. 13, n. 12, p. 1833–1839, dez. 2020.

FANG, W.; FA, Z.; LIAO, W. Epidemiology of *Cryptococcus* and cryptococcosis in China. *Fungal Genetics and Biology*, v. 78, p. 7–15, maio 2015.

FERNANDES, F. G.; NORBERG, A. N.; SANCHES, F. G. CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS EM NINHOS DE POMBOS, POEIRA E SECREÇÃO NASAL DE CÃES E GATOS NA CIDADE DO RIO DE JANEIRO, BRASIL. p. 5, 2016.

FETTERS, K. B. et al. Burden of Hyperglycemia in Patients Receiving Corticosteroids for Severe COVID-19. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*, v. 6, n. 5, p. 484–487, out. 2022.

FILHAO, F. DE Q. T. et al. FUNGEMIA POR PAPILIOTREMA (*CRYPTOCOCCUS*) LAURENTII FUNGEMIA EM PACIENTE BRASILEIRO COM SARS-COV-2. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 26, p. 102222, jan. 2022.

FONSECA, Á.; BOEKHOUT, T.; FELL, J. W. *Cryptococcus Vuillemin (1901)*. Em: *The Yeasts*. [s.l.] Elsevier, 2011. p. 1661–1737.

GAO, Y. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*, v. 76, n. 2, p. 428–455, fev. 2021.

GHANEM, H.; SIVASUBRAMANIAN, G. *Cryptococcus neoformans* Meningoencephalitis in an Immunocompetent Patient after COVID-19 Infection. *Case Reports in Infectious Diseases*, v. 2021, p. 1–3, 4 jun. 2021.

GIL, Y.; GIL, Y. D.; MARKOU, T. The Emergence of Cryptococcemia in COVID-19 Infection: A Case Report. *Cureus*, 20 nov. 2021.

GODINHO, R. M. DA C. et al. *Cryptococcus* and *Cryptococcosis*. Em: MORA-MONTES, H. M.; LOPES-BEZERRA, L. M. (Eds.). *Current Progress in Medical Mycology*. Cham: Springer International Publishing, 2017. p. 169–214.

GOLDSTEIN, E.; RAMBO, O. N. Cryptococcal Infection Following Steroid Therapy. *Annals of Internal Medicine*, v. 56, n. 1, p. 114, 1 jan. 1962.

GRUSH, K. et al. Cryptic Infections: Case Study of Cryptococcemia in a COVID-19 Positive Critical Care Patient. B24. REPORTING ON COVID-19 AND ITS COMPLICATIONS. *Anais...* Em: AMERICAN THORACIC SOCIETY 2022 INTERNATIONAL CONFERENCE, MAY 13-18, 2022 - SAN FRANCISCO, CA. American Thoracic Society, maio 2022. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrcm-conference.2022.205.1_MeetingAbstracts.A2464>. Acesso em: 17 set. 2022

GUERY, R.; LANTERNIER, F.; LORTHOLARY, O. Clinical Syndromes: *Cryptococcosis*. Em: PRESTERL, E. (Ed.). *Clinically Relevant Mycoses*. Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 101–111.

GUIMARÃES, L. F. DE A. et al. FUNGEMIA POR *CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS* EM RECEPTOR DE TRANSPLANTE HEPÁTICO COM COVID-19 GRAVE. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 26, p. 101907, jan. 2022.



GULLAPALLI, S. et al. COVID 19 Pneumonia Leading to a Delayed Diagnosis of Cryptococcal Pneumonia: Collateral Damage in a Pandemic. TP98. TP098 FUNGUS AMONG-US - RARE FUNGAL CASE REPORTS. Anais... Em: AMERICAN THORACIC SOCIETY 2021 INTERNATIONAL CONFERENCE, MAY 14-19, 2021 - SAN DIEGO, CA. American Thoracic Society, maio 2021. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A4002>. Acesso em: 17 set. 2022

HENAO-MARTÍNEZ, A. F.; CHASTAIN, D. B.; FRANCO-PAREDES, C. Treatment of cryptococcosis in non-HIV immunocompromised patients: Current Opinion in Infectious Diseases, v. 31, n. 4, p. 278–285, ago. 2018.

HSIAO, P.-J. et al. Comparison of laboratory diagnosis, clinical manifestation, and management of pulmonary cryptococcosis: Report of the clinical scenario and literature review. Clinica Chimica Acta, v. 524, p. 78–83, jan. 2022.

ISAAC, S. et al. PULMONARY CRYPTOCOCCOSIS COMPLICATING POST-COVID-19 PULMONARY FIBROSIS. Chest, v. 160, n. 4, p. A467, out. 2021.

JACOB, S.; JANI, P. A RARE CASE OF CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS BY PLEURAL BIOPSY. Chest, v. 160, n. 4, p. A300, out. 2021.

KARNIK, K. et al. Fatal case of disseminated cryptococcal infection and meningoencephalitis in the setting of prolonged glucocorticoid use in a Covid-19 positive patient. IDCases, v. 27, p. e01380, 2022.

KHATIB, M. Y. et al. Cryptococccemia in a patient with COVID-19: A case report. Clinical Case Reports, v. 9, n. 2, p. 853–855, fev. 2021.

KULKARNI, A. et al. Cryptococcal postinfectious inflammatory response syndrome in an immunocompetent host. Annals of Indian Academy of Neurology, v. 22, n. 3, p. 322, 2019.

KUMARI, P. R. G.; SHAHAPUR, P. R.; RAO, P. S. Corticosteroid induced Cryptococcus meningitis. Indian Journal of Medical Microbiology, v. 23, n. 3, p. 207, 2005.

KWON-CHUNG, K. J. et al. Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii, the Etiologic Agents of Cryptococcosis. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, v. 4, n. 7, p. a019760–a019760, 1 jul. 2014.

LUPIA, T. et al. Disseminated Cryptococcosis Complicating Severe SARS-CoV-2 Infection. BioMed, v. 2, n. 1, p. 127–132, 9 mar. 2022.

MACDOUGALL, L. et al. Risk Factors for *Cryptococcus gattii* Infection, British Columbia, Canada. Emerging Infectious Diseases, v. 17, n. 2, p. 193–199, fev. 2011.

MANGIAVACCHI, B. M.; MARTINS, L. M.; BORGES, T. R. B. As múltiplas vertentes da resposta imune na COVID-19. In: Norberg NA, Souza CHM, Manhães FC, Sant’Anna NF (org). Covid19: Saúde e Interdisciplinaridade. Campos dos Goytacazes: Encontrografia, 2020.

MJOKANE, N. et al. The Possible Role of Microbial Proteases in Facilitating SARS-CoV-2 Brain Invasion. Biology, v. 10, n. 10, p. 966, 27 set. 2021.

MJOKANE, N. et al. Cryptococcal Protease(s) and the Activation of SARS-CoV-2 Spike (S) Protein. Cells, v. 11, n. 3, p. 437, 27 jan. 2022.



MOHER, D. et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, v. 6, n. 7, p. e1000097, 21 jul. 2009.

MURAD, M. H. et al. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evidence-Based Medicine*, v. 23, n. 2, p. 60–63, abr. 2018.

MURTHY, A. R. et al. Treatment guidelines and prognosis of immune reconstitution inflammatory syndrome patients: a review. *Journal of International Oral health: JIOH*, v. 7, n. 4, p. 92–95, abr. 2015.

NISSEN, T.; WYNN, R. The clinical case report: a review of its merits and limitations. *BMC Research Notes*, v. 7, n. 1, p. 264, dez. 2014.

NORBERG C. M. B. M. et al. *Candida* infections associated with COVID-19: an underestimated risk. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 10, n. 9, p. 48–64. 2021a.

NORBERG, A. N. et al.(2021b). Impact of the *Aspergillus* spp. infection in severe COVID-19 patients. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 10, n. 10, p. 120–133, 2021b.

NORBERG, A. N. et al. Aspectos da COVID-19 como fatores de risco para a infecção ou reativação da coccidioidomicose: uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 12, p. e526111235062, 23 set. 2022.

OMRANI, A. S. et al. Clinical characteristics and risk factors for COVID-19-associated Candidemia. *Medical Mycology*, v. 59, n. 12, p. 1262–1266, 3 dez. 2021.

PARK, B. J. et al. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*, v. 23, n. 4, p. 525–530, 2009.

RAJASINGHAM, R. et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 17, n. 8, p. 873–881, ago. 2017.

RAJASINGHAM, R. et al. The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: a modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, p. S1473309922004996, ago. 2022.

RAMEZANZADEH, E.; NIKFARJAM S. A case report of *Cryptococcus neoformans* meningitis after recovery from COVID-19 infection in a kidney transplant recipient patient. *Yafteh Lorestan University of Medical Sciences*, p. 80–86, 22 nov. 2021.

RATHORE, S. S. et al. A holistic review on *Cryptococcus neoformans*. *Microbial Pathogenesis*, v. 166, p. 105521, maio 2022.

ROESCH, T.; ALTNEU, E.; MUELLER, D. A Case of Pulmonary Cryptococcosis After Severe COVID-19 Pneumonia. D107. SHOW US WHAT YOU'VE GOT: INTERESTING CASE REPORTS. *Anais... Em: AMERICAN THORACIC SOCIETY 2022 INTERNATIONAL CONFERENCE, MAY 13-18, 2022 - SAN FRANCISCO, CA. American Thoracic Society, maio 2022. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1_MeetingAbstracts.A5449>. Acesso em: 17 set. 2022*

ROMANI, L. et al. Cryptococcal Meningitis and Post-Infectious Inflammatory Response Syndrome in a Patient With X-Linked Hyper IgM Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 708837, 2021.



ROUKIS, T. S. Case reports/series & bias considerations. *Foot & Ankle Surgery: Techniques, Reports & Cases*, v. 1, n. 3, p. 100057, 2021.

SHARMA, S.; AGRAWAL, G.; DAS, S. COVID-19-associated Pulmonary Cryptococcosis: A Rare Case Presentation. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, v. 26, n. 1, p. 129–132, 17 jan. 2022.

SILVA, T. G. DA R. E. et al. Cryptococcal meningitis in post-covid 19 patient in the city of manaus: Case report. *South Florida Journal of Development*, v. 3, n. 1, p. 47–54, 4 jan. 2022.

SINGH, A. K. et al. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 15, n. 4, p. 102146, jul. 2021.

ŠTINGL, J. et al. Cryptococcal Pneumonia: An Unusual Complication in a COVID-19 Patient. *Diagnostics*, v. 12, n. 8, p. 1944, 12 ago. 2022.

THOTA, D. R. et al. Cryptococcal Meningoencephalitis During Convalescence From Severe COVID-19 Pneumonia. *The Neurohospitalist*, v. 12, n. 1, p. 96–99, jan. 2022.

THYAGARAJAN, RAMA. V.; MONDY, K. E.; ROSE, D. T. Cryptococcus neoformans blood stream infection in severe COVID-19 pneumonia. *IDCases*, v. 26, p. e01274, 2021.

TORRE, M. H. VAN DER et al. Systematic review on Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii species complex infections with recommendations for practice in health and care settings. *Clinical Infection in Practice*, v. 15, p. 100154, 2022.

TORRES, J. et al. A Rare Case of Cryptococcus Neoformans Fungemia in a Patient with COVID-19. A47. COVID-19 AND ITS COMPLICATIONS. *Anais... Em: AMERICAN THORACIC SOCIETY 2022 INTERNATIONAL CONFERENCE, MAY 13-18, 2022 - SAN FRANCISCO, CA. American Thoracic Society, maio 2022. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1_MeetingAbstracts.A1652>. Acesso em: 21 set. 2022*

TORREZ SERRANO, R. E. et al. Co-Infección por Cryptococcus neoformans en paciente trasplantado renal con COVID-19. Reporte de caso. *Revista Colombiana de Nefrología*, v. 8, n. 2, p. e521, 16 mar. 2021.

TRAVER, E. C.; SÁNCHEZ, M. M. Pulmonary aspergillosis and cryptococcosis as a complication of COVID-19. *Medical Mycology Case Reports*, v. 35, p. 22–25, mar. 2022.

WILLIAMSON, P. R. Post-infectious inflammatory response syndrome (PIIRS): Dissociation of T-cell-macrophage signaling in previously healthy individuals with cryptococcal fungal meningoencephalitis. *Macrophage*, 2015.

ZAVALA, S.; BADDLEY, J. W. Cryptococcosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 41, n. 01, p. 069–079, fev. 2020.