

NAJARA MARIA PROCÓPIO ANDRADE

**Hipertensão intracraniana na meningoencefalite criptocócica em
pacientes soropositivos para o vírus da imunodeficiência humana:
Estudo de uma série de casos.**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Área de concentração: Doenças
Infecciosas e Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. Roberto Focaccia

São Paulo
2006

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Cícero e Maria Perpétua, pelo incentivo e apoio incondicionais e exemplo de amor, luta, honestidade e abnegação;

Aos meus queridos irmãos, Halisson e Alan, dádivas maiores da minha vida, sempre presentes em todos os momentos, mesmo e apesar da distância que nos separa;

Ao Ezequiel, meu grande amor e companheiro de todas as horas, agradeço o apoio, a compreensão e sobretudo a paciência.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Roberto Focaccia, pela oportunidade e confiança;

Ao Prof. Dr. Augusto César Penalva de Oliveira, pela inspiração, ensinamentos, apoio e compreensão;

Ao Prof. Dr. Kalil Abraão Hallack (*in memoriam*), grande mestre, eterno exemplo de humanidade, dedicação e amor à medicina;

Ao Prof. Dr. Aluísio Cotrim Segurado, Coordenador da Pós-graduação do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da FMUSP, pelo exemplo de seriedade e objetividade e pelo apoio no decorrer deste estudo;

Aos membros da banca de qualificação (Prof. Dra. Maria Aparecida Shikanai Yasuda, Prof. Dra. Sílvia Figueiredo Costa e Prof. Dr. Augusto César Penalva de Oliveira) pela orientação no aperfeiçoamento do estudo;

Ao Dr. Jose Ernesto Vidal Bermudez, que além amigo foi professor, anjo da guarda e colaborador essencial para a conclusão deste trabalho;

À Prof. Dra. Marta Heloísa Lopes pelo apoio que possibilitou a realização do estágio obrigatório no Centro de Imunizações do HCFMUSP;

À equipe de neurocirurgia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER), pelo aprendizado e participação imprescindível neste estudo;

À equipe do Hospital Dia do IIER pela receptividade, carinho e apoio;

À equipe da Biblioteca do IIER agradeço a dedicação, o profissionalismo e o carinho;

À equipe do Ambulatório da Casa da Aids, sobretudo aos amigos do segundo período, agradeço a força e o incentivo permanentes;

À equipe do Hospital Estadual Professor Carlos da Silva Lacaz, em especial ao Dr. Fernando Duarte Leopoldo e Silva, Sr. Alexandre Cukier, Sr. José Aparecido Ribeiro e Srta. Rafaella Cecilliano agradeço a confiança, apoio e compreensão, sobretudo nos momentos que, pelas atribuições relacionadas ao estudo, necessitei me ausentar do trabalho;

Aos amigos Dr. Jose Mauro Ferraz Arruda e Dr. Francisco Ivanildo Oliveira Júnior pelo carinho, incentivo e confiança;

Tarefa difícil enumerar todos os amigos que participaram deste momento da minha vida e que, portanto dividem comigo esta conquista. Entretanto, imperdoável seria não citar os nomes de: Dra. Andréa Gurgel Batista Leite, Dra. Maria Paulina Posada Vergara, Dra. Paula Marques de Vidal, Dr. Rodrigo Nascimento Barbosa, Dr. Sandro Lopes Farias, Dra. Cilmara Polido Garcia, Dr. Flávio Augusto de Pádua Milagres, Dra Gláucia Varkulja e Dra Ana Paula Volpato, a quem agradeço sobretudo a amizade.

À Dra. Márcia Britto de Macedo Soares por me guiar a caminho do equilíbrio e da paz;

À Valéria Troncoso Baltazar, pela competência e seriedade na realização das análises estatísticas;

À Rose e Roseli, secretárias da pós-graduação, agradeço o apoio, a dedicação e o empenho;

Aos médicos assistentes e residentes do IIER pela ajuda na seleção e acompanhamento dos pacientes incluídos neste estudo;

Aos pacientes, motivadores fundamentais para a realização deste trabalho, agradeço a confiança.

SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de siglas

Resumo

Summary

1.0) Introdução.....	01
1.1) Histórico.....	01
1.2) Epidemiologia	03
1.3) Microbiologia.....	07
1.4) Imunologia.....	13
1.5) Aspectos clínicos.....	15
1.6) Diagnóstico.....	19
1.7) .Diagnóstico diferencial.....	25
1.8) Prognóstico.....	26
1.9) Tratamento.....	28
1.10) Profilaxia primária e terapia supressiva.....	30
1.11) Hipertensão intracraniana.....	34
2.0) Objetivos.....	38
3.0) Casuística e Métodos.....	39
3.1) Desenho do estudo.....	39
3.2) Casuística.....	39
3.2.1)Local e período.....	39

3.2.2) Definição de caso.....	39
3.2.3) Critérios de inclusão.....	40
3.2.4) Critérios de exclusão.....	41
3.2.5) Outras definições.....	42
3.2.6) Grupos de estudo.....	42
3.2.7) Tratamento.....	43
3.2.8) Seguimento clínico.....	46
3.2.9) Coleta dos dados.....	46
3.2.10) Entrevista e questionário.....	46
3.2.11) Exames solicitados.....	47
3.2.12) Medida da pressão intracraniana.....	48
3.3) Análise estatística.....	49
3.0) Resultados.....	50
4.0) Discussão.....	84
5.0) Conclusões.....	96
6.0) Anexos.....	98
7.0) Referências bibliográficas.....	104

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de acompanhamento de pacientes com HIC associada à meningoencefalite criptocócica.....	45
Figura 2 - Distribuição do número de células fúngicas no LCR inicial entre os grupos com e sem HIC à admissão em 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids.....	61
Figura 3 - Número de células no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids ao longo do tempo (semanas).....	64
Figura 4 - Número de células no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids ao longo do tempo (semanas), nos grupos com e sem HIC em qualquer momento da evolução clínica	66
Figura 5 – Quantidade de proteína no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids ao longo do tempo (semanas).....	69
Figura 6 – Quantidade de proteína no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids ao longo do tempo (semanas), nos grupos com e sem HIC em qualquer momento da evolução clínica.....	71
Figura 7 - Número de células fúngicas no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids ao longo do tempo (semanas).....	74
Figura 8 - Número de células fúngicas no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica ao longo do tempo (semanas), nos grupos com e sem HIC em qualquer momento da evolução clínica.....	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Sinais e sintomas presentes à admissão de 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids.....**52**

Tabela 2 – Resultados do exame de LCR à admissão de 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids.....**53**

Tabela 3 - Distribuição quanto ao gênero de 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids comparada com a presença ou não de HIC à admissão e/ou em qualquer momento da evolução clínica.....**55**

Tabela 4 - Contagem de células T CD4+, tempo de início dos sintomas e idade comparados com a presença ou não de HIC à admissão.....**56**

Tabela 5 - Contagem de células T CD4+, tempo de início dos sintomas e idade comparados com a presença ou não de HIC em qualquer momento da evolução clínica.....**56**

Tabela 6 - Sinais e sintomas clínicos presentes à admissão de 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids e com e sem HIC à admissão.....**57**

Tabela 7 - Positividade de hemocultura em 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids comparada com a presença ou não de HIC à admissão e/ou em qualquer momento da evolução clínica.....**58**

Tabela 8 - Alterações liquóricas em 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids comparadas com a presença ou ausência de HIC à admissão.....**59**

Tabela 9 - Alterações liquóricas entre pacientes com e sem HIC à admissão em 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids – número de células fúngicas**60**

Tabela 10 - Alterações liquóricas em 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids comparadas com a presença ou ausência de HIC em qualquer momento da evolução clínica – número de células fúngicas	60
Tabela 11 - Relação entre número de células fúngicas no LCR inicial e positividade para <i>C. neoformans</i> em hemocultura em 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids.....	62
Tabela 12 - Número de células no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids ao longo do tempo (semanas)	63
Tabela 13 - Número de células no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids ao longo do tempo (semanas), nos grupos com e sem HIC em qualquer momento da evolução clínica.....	65
Tabela 14 - Variação de celularidade no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids ao longo do tempo (semanas) nos grupos com e sem HIC em qualquer momento da evolução clínica.	67
Tabela 15 - Quantidade de proteína no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids ao longo do tempo (semanas)	68
Tabela 16 - Quantidade de proteína no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids ao longo do tempo (semanas), nos grupos com e sem HIC em qualquer momento da evolução clínica.....	70
Tabela 17 - Variação de proteinorraquia no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids ao longo do tempo (semanas), nos grupos com e sem HIC em qualquer momento da evolução clínica.....	72
Tabela 18 - Número de células fúngicas no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids ao longo do tempo (semanas)	73
Tabela 19 - Número de células fúngicas no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids ao longo do tempo (semanas), nos grupos com e sem HIC em qualquer momento da evolução clínica.....	75

Tabela 20 - Pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids com evolução para óbito durante o período de internação.....**78**

Tabela 21 - Pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids com evolução para óbito durante o período de internação por infecção hospitalar.....**79**

Tabela 22 - Sinais e sintomas clínicos associados à evolução para óbito em 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids.....**80**

Tabela 23 - Contagem de células T CD4+, tempo de início dos sintomas, tempo de internação e tempo de esterilização de LCR entre pacientes que evoluíram ou não para óbito em 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids.....**81**

Tabela 24 - Relação entre positividade em hemocultura e HIC em qualquer momento da evolução clínica com evolução para óbito em 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids.....**82**

Tabela 25 - Alterações líquóricas à admissão e associação com evolução para óbito em 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids.....**83**

SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CVC	cateter venoso central
DLP	derivação lombo-peritoneal
DP	desvio padrão
DST	doenças sexualmente transmissíveis
DVP	derivação ventrículo peritoneal
ELISA	ensaio imunoenzimático
F	feminino
GXM	glicoronoxilomanana
HAART	terapia anti-retroviral altamente efetiva
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HMC	hemocultura
HIC	hipertensão intracraniana
HIV	vírus da imunodeficiência humana
IC	intervalo de confiança
IIER	Instituto de infectologia Emílio Ribas
IH	infecção hospitalar
LCR	líquor cefalo-raquidiano
M	masculino
N	número
NCC	neurocriptococose
OR	“ <i>odds ratio</i> ” ou razão de chance

P	valor de P
Pa	pressão atmosférica
PAS	profissionais de área de saúde
PCR	reação em cadeia da polimerase
PI	pressão inicial
RM	ressonância magnética
RR	risco relativo
SNC	sistema nervoso central
SVD	sonda vesical de demora
T int	tempo de internação
TC	tomografia computadorizada
Torr	torricelli
UNAIDS	<i>“Joint United Nations Program of HIV/ aids”</i>
UTI	unidade de terapia intensiva
VM	ventilação mecânica
ΔT int	tempo de início dos sintomas até o diagnóstico

RESUMO

Hipertensão intracraniana na meningoencefalite criptocócica em pacientes soropositivos para o vírus da imunodeficiência humana: Estudo de uma série de casos.

Andrade, N.M.P. São Paulo, 2006. 122p. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Os objetivos deste estudo foram: (1) Descrever e analisar as principais características da hipertensão intracraniana em pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids; (2) Descrever e comparar as características clínicas, epidemiológicas, laboratoriais e evolutivas associadas à presença de hipertensão intracraniana em pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids; (3) Identificar fatores associados à má evolução em pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids.

Este é um estudo de coorte prospectivo que avaliou 34 pacientes soropositivos para o HIV internados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas no período de janeiro de 2003 a março de 2004. Definição de caso: paciente com sinais e sintomas de meningoencefalite com cultura de líquido positiva para *Cryptococcus neoformans*. Hipertensão intracraniana foi definida como pressão líquórica inicial ≥ 200 mmH₂O. Todos os pacientes receberam tratamento inicial com anfotericina B e aqueles casos que apresentaram hipertensão intracraniana foram submetidos a um algoritmo específico de punções diárias de alívio ou *shunt*. Os pacientes foram analisados durante o período de internação.

Vinte e seis pacientes eram do gênero masculino (76,5%); com média de idade de 35,4 anos; com imunodepressão grave (média de cels T CD4+ = 35,4 anos). Sete (20,6%) pacientes souberam do diagnóstico da infecção pelo HIV a partir da criptococose, que foi a primeira doença definidora de aids em 61,8% dos casos. Hemocultura foi positiva em 52,9% dos casos. Hipertensão intracraniana ocorreu em 20 (58,9%) pacientes à admissão e em 25 (73,52%) em qualquer momento da evolução clínica. Os fatores associados estatisticamente à ocorrência de hipertensão intracraniana foram: turvação visual (P=0,02), alteração de nervos cranianos (P=0,03), e número de células fúngicas no LCR > 100 células/ mm³ à admissão (P=0,036). As punções diárias de alívio foram eficazes em controlar a hipertensão intracraniana em 21 (62%) casos e *shunt* foi realizado em seis casos. A mortalidade geral foi de 26,5%, porém na maioria dos casos a causa do óbito foi atribuída à infecção hospitalar. Os fatores estatisticamente associados à evolução para óbito foram: hipertensão arterial sistêmica (P=0,048), coma (P=0,048), déficit motor (P=0,014) e número elevado de células fúngicas no líquido cefalorraquidiano (P=0,030).

SUMMARY

Elevated intracranial pressure in HIV patients with cryptococcal meningoencephalitis: a case series

Andrade, N.M.P. São Paulo, 2006. 122p. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

The objectives of this study were: (1) To describe and analyze the main characteristics associated to elevated intracranial pressure in patients with Cryptococcal meningoencephalitis and aids. (2) To describe and to compare clinical, epidemiologic, laboratorial and outcome characteristics associated to elevated intracranial pressure in patients with Cryptococcal meningoencephalitis and aids (3) To identify associated factors to poor outcome in patients with Cryptococcal meningoencephalitis and aids

This is a prospective cohort study that analyzed 34 HIV infected patients hospitalized at Emilio Ribas Institute during the period of January 2003 to March 2004. Case definition: Patients with clinical manifestations of meningoencephalitis and isolation of *Cryptococcus neoformans* from Cerebrospinal Fluid. Elevated intracranial pressure was defined as cerebrospinal fluid opening pressure ≥ 200 mmH₂O. All patients were initially treated with amphotericin B and that who presented with elevated intracranial pressure were submitted to a specific algorithm of repeated lumbar drainage or *shunt*. The patients were followed during hospitalization period.

Results: Twenty six patients were male (76.5%); with mean of age of 35, 4 years. The means of T CD4 count was 28,5 cell/ . Cryptococcosis led to diagnosis of HIV infection in 20,6% of patients, whereas it was the aids-defining disease in 61,8% of patients. Blood cultures were positive in 52,9% of cases. Elevated intracranial pressure was presented in 20 (58,9%) patients at admission, and in 25 patients (73,52%) during evolution. Elevated intracranial pressure was associated to visual turvation (P=0,02), cranial nerve abnormalities (P=0,03) and number of fungal cells ≥ 100 cells/ mm³ at admission (P=0,036). Lumbar puncture was efficient to control elevated intracranial pressure in 21 (62%) cases and six patients were submitted to *shunt*. Overall mortality was 26,5%. Factors associated to death were: arterial hypertension (P=0,048), coma (P=0,048), motor deficits (P=0,014) and raised number of fungal cells in cerebrospinal fluid at admission (P=0,03).

INTRODUÇÃO

1) Histórico

A criptococose é uma micose sistêmica causada pelo fungo leveduriforme encapsulado ubíquo *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*), de comportamento saprobiota e distribuição cosmopolita.

Está fortemente associada a doenças em que há comprometimento da resposta imune celular e acomete principalmente o sistema nervoso central (SNC), podendo ser fatal quando não adequadamente tratada (Diamond, 1974).

Profundas alterações na epidemiologia da criptococose ocorreram nas duas últimas décadas, após o surgimento da epidemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids), e a doença emergiu como uma importante causa de morbidade e mortalidade entre os pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

A criptococose foi descrita pela primeira vez em 1894 por Busse e Buschke através do relato de uma paciente de 31 anos com história de enfartamento ganglionar e úlcera sobre a tíbia. Busse observou aos cortes histológicos da lesão a presença de estruturas fúngicas que foram denominadas *Saccharomyces*. A paciente evoluiu a óbito e à necrópsia foram encontrados múltiplos abscessos em pulmões, baço, rins, ossos e pele.

Neste caso não havia referência do acometimento do SNC (Busse, 1894; Buschke, 1895 citados por Mitchel & Perfect, 1995; Park, 1998; Powerdely, 2000). O primeiro isolamento do fungo da natureza aconteceu neste mesmo ano quando o agente foi isolado de suco de pêssigo na Itália por Sanfelice (Sanfelice, 1894 citado por Mitchel & Perfect, 1995; Park, 1998; Powerdely, 2000).

Em 1905 Von Hanseemann apresentou o primeiro relato de meningite criptocócica, sendo que somente em 1914, Verse publicou o primeiro caso de neurocriptococose (NCC) diagnosticado antes do óbito (Verse, 1914 citado por Mitchel & Perfect, 1995).

2) Epidemiologia

De acordo com dados do Programa das Nações Unidas para HIV/ aids (Joint United Nations Program of HIV/ aids - UNAIDS), 40,3 milhões de pessoas viviam com HIV/ aids no mundo em 2005, com 4,9 milhões de casos novos e 3,1 milhões de óbitos neste mesmo ano (UNAIDS, 2005).

Analisando os dados da América Latina, verificamos em 2005 uma prevalência de 0,6%, com 1,8 milhões de indivíduos vivendo com HIV/ aids, 200.000 casos novos e 66.000 óbitos (UNAIDS, 2005).

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, no período de janeiro a junho de 2005 (0^a a 26^a semana epidemiológica) foram notificados 11.914 novos casos de aids sendo que em 2004 ocorreram 10.895 óbitos, com uma taxa de mortalidade de 6,1% por 100.000 habitantes (Brasil. Ministério da Saúde, 2005).

Antes da introdução da terapia antiretroviral de alta potência (HAART), a prevalência de complicações neurológicas em pacientes com doença avançada pelo HIV em países em desenvolvimento era semelhante àquela dos países desenvolvidos (Sacktor, 2002).

Por outro lado, a epidemiologia da doença neurológica associada ao HIV tem mudado significativamente após a introdução do HAART, com uma diminuição

significativa na ocorrência de infecções oportunistas do SNC, dentre elas a meningoencefalite criptocócica (Sacktor, 2002). Na Europa, um estudo prospectivo, multicêntrico, observacional estudou 9803 pacientes e revelou uma diminuição da incidência de infecções oportunistas do SNC de 5,9 por 1000 pessoas ano em 1994 para 0,5 por 1000 pessoas ano em 2002, com uma redução de 40% por ano e tendência a estabilização a partir de 1998 (Monforte *et al*, 2004). Neste estudo, no modelo de análise multivariada, baixas contagens de células T CD4+ e carga viral elevada estiveram associadas com o risco de infecções oportunistas, indicando que o efeito do HAART parece ser mediado pela melhora das condições imunológicas e inibição da replicação viral (Monforte *et al*, 2004).

Apesar da tendência à estabilização, infecções oportunistas, especificamente aquelas envolvendo o SNC, continuam a ocorrer na era HAART, sobretudo em pacientes com diagnóstico recente de infecção pelo HIV, naqueles com doença avançada ou em uso irregular de terapia antiviral e em pacientes com falência terapêutica (Manzardo *et al*, 2005). Neste aspecto, a meningoencefalite criptocócica aparece como a infecção fúngica mais comum afetando o SNC em pacientes com aids em países desenvolvidos e subdesenvolvidos (Manzardo *et al*, 2005; Shankar *et al*, 2005).

Cinco a 10% dos pacientes infectados pelo HIV desenvolvem meningoencefalite criptocócica como primeira doença definidora de aids (Oursler *et al*, 1999) e em 40% dos casos ela aparece como a manifestação inicial da infecção pelo HIV (Fessler *et al*, 1998).

Na Itália, dados de um estudo de coorte que incluiu 1233 pacientes no período de 2000-2004 revelaram que a meningoencefalite criptocócica ocupa a terceira causa de doença neurológica associada à aids naquele país, com uma incidência de 10,1%, precedida por toxoplasmose cerebral em 28,1% e encefalopatia pelo HIV em 20,3% (Larussa *et al*, 2005).

Na Índia, diferentemente dos países desenvolvidos, meningite é a principal manifestação neurológica relacionada ao HIV na era HAART com incidência de 39,4% em um estudo que avaliou prospectivamente 1606 pacientes infectados pelo HIV em um período de 11 anos (1993-2003). Neste estudo, a neurotuberculose ocorreu em 25% e a meningoencefalite criptocócica em 11% dos 411 pacientes que apresentaram infecções oportunistas do SNC. Entretanto, lesões expansivas foram observadas em 27,5% dos casos, com tuberculoma em 10,71% e toxoplasmose cerebral em apenas 9,25% dos casos (Teja *et al*, 2005).

Na Tailândia, dados de um estudo retrospectivo envolvendo 155 pacientes HIV positivos hospitalizados de setembro de 2001 a agosto de 2002 revelaram uma incidência de complicações neurológicas de 50,3 por 100 pessoas/ ano. Neste estudo, a meningoencefalite criptocócica ocupou o terceiro lugar dentre as infecções oportunistas (16,2%), seguida de tuberculose (29,5%) e pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*. Já entre as neuroinfecções, a meningoencefalite criptocócica ocupou o primeiro lugar, com uma incidência de 18%, seguida de toxoplasmose cerebral (14,8%) e encefalite por citomegalovírus (CMV) (Supparatinyo *et al*, 2005).

Na África Sub-Sahariana, o impacto da meningoencefalite criptocócica era HAART também é significativo. Ela surge como a forma mais comum de meningite na AIDS, representando cinco a 10% de todas as infecções oportunistas e aparece como primeira condição definidora de aids em 40 a 91% dos casos. A mortalidade é de 35% apesar do tratamento com fluconazol, que representa a única terapia acessível na maioria dos países, com sobrevida variando de 0-12% em seis meses (Kanyama *et al*, 2005).

No Brasil, dentre 194 pacientes com doenças neurológicas associadas ao HIV acompanhados no período de um ano em Minas Gerais, toxoplasmose cerebral foi a doença mais freqüente (42,3%), seguida da meningoencefalite criptocócica em segundo (12,9%) e neurotuberculose em terceiro lugar (10,8%) (Oliveira *et al*, 2006). Dados semelhantes também foram observados em um estudo realizado no Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER), que analisou 216 pacientes infectados pelo HIV que se apresentaram no pronto socorro com manifestações neurológicas no período de janeiro de 2003 a janeiro de 2004. Os dados revelaram a toxoplasmose cerebral também como a principal manifestação neurológica (50,2%) com a meningoencefalite criptocócica em segundo lugar (24,2%), o que reforça a importância da doença no nosso meio ainda na era HAART. Neste estudo, a neurotuberculose (14,6%) foi a terceira manifestação mais freqüente (14,6%), seguida da leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) (5,5%) (Vidal *et al*, 2005).

3) Microbiologia

3.1) O agente

As colônias de *C. neoformans* desenvolvem-se com 36 a 72 horas (Mitchell & Perfect, 1995). Elas têm coloração de branco a creme, opacas, esféricas, encapsuladas, com tamanho de 5 a 10 μ de diâmetro. A temperatura ótima de crescimento é entre 30 e 35°C e a temperatura máxima tolerada é de 40°C. Determinadas características morfológicas e bioquímicas específicas são capazes de diferenciar *C. neoformans* de outros fungos, sendo, portanto muito importantes para a sua identificação e isolamento:

- As colônias têm o aspecto mucóide;
- Cresce a 37°C;
- Os fungos são encapsulados e reproduzem-se por brotamento;
- O teste da urease é positivo;
- Pode hidrolisar uréia à amônia, em ambiente de pH aumentado;
- Produz melanina, o que confere a pigmentação marrom escura a algumas cepas;
- É o único entre os criptococos que possuem a enzima fenol oxidase.

Baseado na composição antigênica da cápsula polissacáride e em características bioquímicas, foram identificados quatro sorotipos de *C. neoformans* (A, B, C, D) divididos em três variedades: *C. neoformans* var. *gatti* (sorotipos B e C); *C. neoformans* var. *neoformans* (sorotipo D e AD) e *C. neoformans* var. *grubbi* (sorotipo A) (Franzot *et al*, 1999).

A maioria dos isolados clínicos é representada pelo sorotipo A (variedade *grubbi*) (Perfect & Casadevall, 2002).

3.2) Ecologia

Na natureza, o criptococo é um fungo saprobiota, com distribuição universal, porém são observadas diferenças na distribuição geográfica das três variedades descritas.

C. neoformans var. *gatti* é encontrado principalmente em áreas tropicais e subtropicais, como o Sul da Califórnia, Oceania, Sudeste Asiático e África, associado na maioria das vezes à coexistência de árvores de eucaliptos (Ellis & Pfeiffer, 1990).

C. neoformans var. *grubbi* (sorotipo A) é encontrado em todos os continentes. Já *C. neoformans* var. *neoformans* (sorotipo D) é mais prevalente em certos países da Europa, mas representa uma minoria dos isolados em outras partes do mundo (Kwon-Chung & Bennett, 1984). Estas variedades são comumente isoladas em amostras de solo contaminadas com fezes de pássaros, principalmente pombos, e em habitats ou locais próximos aos ninhos destas aves.

Um estudo de 340 cepas de *C. neoformans* obtidos de espécimes clínicos (N=266), veterinários (N=7) e ambientais (N=67) provenientes do Brasil, Chile, Argentina, Brasil, Colômbia, Guatemala, México, Peru e Espanha, revelou que a variedade mais prevalente foi *C. neoformans* var. *grubbi* (73,8%), seguida pela var. *gatti* (20,3%). Muito menos comum foi a identificação de sorotipos híbridos AD (4,1%) e da var. *neoformans* (1,8%), o que reflete a distribuição mundial

anteriormente descrita (Meyer *et al*, 2003). No Brasil, outro estudo de 84 cepas de *C. neoformans* isoladas de pacientes com criptococose hospitalizados no Hospital das Clínicas de São Paulo no período de 1996-2000 revelou que entre as cepas de pacientes com aids (N=61), 60 foram identificadas como *C. neoformans* var. *grubbi* (sorotipo A) e apenas uma cepa como sorotipo B. Entre os pacientes soronegativos para HIV (N=23), quinze foram identificadas como sorotipo A (var. *grubbi*) e oito como *C. neoformans* var. *gatti* (sorotipo B) (Ohkusu *et al*, 2002).

C. neoformans var. *neoformans* (sorotipo D) e *C. neoformans* var. *grubbi* (sorotipo A) são responsáveis pela grande maioria das infecções criptocócicas, sobretudo em pacientes imunossuprimidos, como os infectados pelo HIV (*C. neoformans* var. *grubbi*), fenômeno que lhes confere o comportamento de agentes nitidamente oportunistas (Speed & Dunt, 1995). Um estudo retrospectivo francês que avaliou 452 casos de criptococose, 385 dos quais infectados pelo HIV, diagnosticados no período de janeiro de 1985 a junho de 1994, identificou o sorotipo D em 21% dos pacientes. Na análise multivariada, os fatores que estiveram associados ao risco de infecção pelo sorotipo D foram: procedência do sudoeste (P = 0,001; OR = 6,3; IC_{95%} = 2,06-19,15), oeste (P = <0,001; OR = 12,7; IC_{95%} = 3,41-47,55) e leste francês (P = 0,001; OR = 11,8; IC_{95%} = 2,67-52,4); uso de corticoterapia prolongada (P = 0,03; OR = 5,3; IC_{95%} = 1,17-23,67) e pacientes com lesões cutâneas (P= 0,004; OR = 5,4 IC_{95%} = 1,17-23,67). Por outro lado, pacientes do sexo feminino, procedentes da África (P = 0,01; OR = 0,1; IC_{95%} = 0,02-0,51) e pacientes com meningoencefalite criptocócica, sem outro sítio acometido (P = 0,04; OR = 0,5; IC_{95%} = 0,26-0,98), mostraram-se menos

susceptíveis à doença pelo sorotipo D. Quando foi avaliada exclusivamente a população soropositiva para o HIV, verificou-se que neste grupo o risco para infecção com o sorotipo D foi significativamente maior para pacientes acima de 60 anos de idade ($P = 0,044$; $OR = 8$; $IC_{95\%} = 1,10-60$), usuários de drogas endovenosas ($p = 0,015$; $OR=2,7$; $IC_{95\%} = 1,21-6,20$) e para pacientes com lesões cutâneas ($p = 0,12$; $OR = 6,6$; $IC_{95\%} = 1,5-28,8$) (Dromer *et al*, 1996).

Por sua vez, *C. neoformans* var. *gatti*, que causa doença em áreas geográficas mais restritas, classicamente tende a acometer indivíduos imunocompetentes (Diamond, 2000).

As duas variedades estão ainda associadas com quadros clínicos distintos e com diferenças na evolução e prognóstico (Mitchel, 1995).

3.3) Fatores de virulência

A) Cápsula

A cápsula do *C. neoformans* é um importante fator de virulência do fungo. Esta virulência é atribuída, sobretudo à presença do glicoronoxilomanana (GXM), polissacáride que a constitui, determinante dos diferentes sorotipos do fungo, responsável pela inibição da fagocitose e produção de anticorpos contra o criptococos. O GXM caracteriza-se também por ser um potente ativador da via alternativa do complemento, com conseqüente deposição de C3b e outras opsoninas na cápsula (Mitchell & Perfect, 1995). Estudos experimentais evidenciaram que isolados isentos de cápsula ou mutantes, eram menos virulentos que células capsuladas (Fromtling *et al*, 1982). Estudos de casos da doença em humanos cujos isolados não apresentavam

cápsula, ou esta era pequena, mostraram potente resposta imune do hospedeiro, inflamação mais eficiente e doença menos grave (Farmer *et al*, 1973 apud Mitchell & Perfect, 1995; Lenvinson *et al*, 1974 apud Mitchell & Perfect, 1995).

B) Produção de melanina

Durante a infecção criptocócica, a melanina é sintetizada por uma enzima fenol oxidase, e a produção deste pigmento tem sido associada à virulência do fungo (Nosanchuck *et al*, 2000; Buchanan & Murphy *et al*, 1998). A melanina produzida acumula-se na parede celular do fungo protegendo-o contra danos causados pela radiação ultravioleta, extremos de temperatura e estresse oxidativo (Casadevall *et al*. 2000). Células melanizadas são ainda mais resistentes à fagocitose (Yulin *et al*, 1996). Embora tenha sido evidenciado que a melanina possa ativar a via alternativa do complemento, a melanização não afeta a cinética ou total deposição de fragmentos de C3 nas células de *C. neoformans* (Rosas *et al*, 2002). Estudos mais recentes evidenciaram que a melanina também reduz a susceptibilidade do fungo à anfotericina, caspofungina, trifluoperazine (Yulin *et al*, 1996; Van Duin, 2002).

C) Crescimento a 37°C

C. neoformans cresce bem a 37°C e pode utilizar numerosos substratos do hospedeiro. Mutantes de *C. neoformans* que não podem crescer à 37°C são avirulentos, mesmo quando apresentam cápsula e atividade da fenol oxidase. Temperaturas de 39 – 40°C determinam crescimento significativamente lento do *C. neoformans* e nesta temperatura os fungos começam a produzir vacuolização intracelular com padrões aberrantes de brotamento e pseudohifas (Kwon-Chung, Polacheck, Popkin, 1982 citado

por Mitchel & Perfect, 1995). A 41°C, o fungo é inibido ou morto, o que pode ser considerado um importante fator limitante de sua patogenicidade. A var. *gatti* é sempre mais sensível às altas temperaturas que a var. *neoformans* e a 40°C a maioria das cepas perde a viabilidade em 24 horas (Kwon-Chung, Polacheck, Popkin, 1982 citado por Mitchel & Perfect, 1995).

3.4) Fisiopatologia

A porta de entrada do *C. neoformans* à infecção humana é o pulmão e acontece a partir da inalação de esporos do fungo suspensos no ar, provenientes do solo ou de excretas de aves.

Estudos de necrópsia realizados na década de 50 estabeleceram que a patogênese da criptococose é similar a do *Micobacterium tuberculosis* e o envolvimento pulmonar inicial pode ser contido nos pulmões por uma inflamação granulomatosa (Baker, 1974 citado por Perfect & Casadevall, 2002).

Assim, a infecção criptocócica pode ter pelo menos três resultados: 1) clareamento da infecção; 2) desenvolvimento de infecção latente; 3) infecção aguda com ou sem criptococose disseminada. Este resultado depende, sobretudo, do tamanho do inóculo, do estado imunológico do hospedeiro e da virulência da cepa infectante (Perfect & Casadevall, 2002).

Em 2005 foi descrito o primeiro caso de transmissão inter-humana (nosocomial) de criptococose entre dois pacientes hospitalizados numa unidade de terapia intensiva de Taiwan, mantidos sob assistência ventilatória. Os autores argumentaram que as mãos

dos profissionais de saúde (PAS) e os equipamentos de cuidados respiratórios estariam contaminados com secreções do paciente fonte contendo *C. neoformans* com potencial risco de transmissão cruzada para o paciente em questão e para outros pacientes. Tal fato reforça a necessidade de adesão por parte PAS às práticas de precaução padrão como medida de controle de infecções hospitalares, dentre elas também a criptococose (Wang *et al*, 2005).

4) Imunologia

Os mecanismos de defesa do hospedeiro contra a infecção criptocócica podem ser divididos em três linhas de ação: Os macrófagos alveolares nos pulmões; a reação inflamatória expressa pela secreção de citocinas pró-inflamatórias (interleucina 1; interleucina 6; interleucina 8 e fator de necrose tumoral). Ocorre então um intenso afluxo de células polimorfonucleares e monócitos para os pulmões. A terceira linha de defesa contra a infecção criptocócica é baseada na resposta imunológica celular e humoral. A resposta imune celular é considerada imprescindível para a progressão ou não da infecção pelo criptococo. A secreção de citocinas, principalmente interferon gama, mas também interleucina 2 e fator estimulador de macrófagos é crucial para a depuração de estruturas fúngicas (Brummer, 1999). Também são importantes as células natural killer, capazes de inibir o crescimento do criptococo, quando em presença de imunoglobulinas (Mok *et al*, 1998).

Acredita-se que a prevalência da infecção por *C. neoformans* seja alta, enquanto a doença sintomática é rara. A alta prevalência de positividade de testes sorológicos e de testes cutâneos aos antígenos de *C. neoformans* em indivíduos com alta exposição ao

agente sugere que a infecção assintomática é comum. (Perfect & Casadevall, 2002). Raramente o *C. neoformans* causa doença disseminada em pacientes imunocompetentes. A grande maioria dos pacientes com criptococose tem alguma condição de imunodepressão associada (aids, pacientes em uso de corticoterapia prolongada ou imunossupressores, transplantados, portadores de doenças neoplásicas, doenças linfoproliferativas, sarcoidose, diabetes, cirrose hepática, lupus eritematoso sistêmico, e outras) (Powerdely *et al*, 1994). Após o início da epidemia da aids, a infecção pelo HIV passou a ser o principal fator predisponente, representando 80 a 90% do total de casos. A prevalência de criptococose na era HAART é estimada em 2,9 a 13,3%. Quase todos os casos de criptococose em pacientes com aids são causados pela var. *neoformans* sorotipo A (Shadomy *et al*, 1995).

5) Aspectos clínicos

A apresentação clínica da criptococose varia desde formas assintomáticas e oligossintomáticas até quadros graves com a presença de meningoencefalite e ou criptococemia com doença disseminada.

Conforme previamente descrito, são fundamentais para a determinação do quadro clínico e gravidade da doença: o *status* imunitário do hospedeiro; a variedade e virulência do agente e o tamanho do inóculo (Powerdely *et al*, 1994; Mitchell & Perfect, 1995).

Considerando o grau de imunodeficiência do hospedeiro, sabe-se que as manifestações clínicas associadas à criptococose variam entre pacientes com e sem infecção pelo HIV (Dismukes, 1988). Em pacientes soropositivos para o HIV, os sítios de infecção contêm, em geral, elevada quantidade de microrganismos, com discreta resposta inflamatória. A doença neste grupo de pacientes é, portanto, caracterizada pela alta freqüência de culturas positivas de sangue e urina e maior envolvimento de sítios extraneurais; presença de grande número de células fúngicas com poucas células inflamatórias no líquido cefalorraquidiano e uma alta incidência de doença sintomática e recidiva pós-tratamento (Dismukes, 1988).

Os sítios mais acometidos pela doença criptocócica são o SNC, pulmões, pele, próstata e olho. Por outro lado, pacientes infectados pelo HIV com doença avançada e naqueles com imunossupressão grave induzida por corticosteróides podem também ser

afetados adrenais, coração, fígado, linfonodos, articulações e rins (Mitchell & Perfect, 1995; Razavi *et al*, 2000; Juffermans *et al*, 2002).

A meningoencefalite criptocócica é a manifestação mais freqüente da doença criptocócica (Dismukes, 1988; Antinori *et al*, 2001). O termo meningoencefalite é mais apropriado que meningite haja vista que na maioria dos casos há envolvimento do parênquima cerebral subjacente às meninges comprovado por estudos histopatológicos (Antinori *et al*, 2001; King *et al*, 2002; Breton *et al*, 2002; Angstwurm *et al*, 2004).

Em pacientes infectados pelo HIV, a meningoencefalite criptocócica aparece na maioria dos casos em pacientes com contagem de células T CD4+ < 100 cels/mm³ e tem sido descrita como doença definidora de aids em aproximadamente 60% dos pacientes (Darras-Joly *et al*, 1996; Antinori *et al*, 2001; Adeyemi *et al*, 2004; Dromer *et al*, 2004).

A apresentação clínica da doença é bastante variável, podendo-se apresentar de forma insidiosa ou aguda em pacientes com aids (Kovacs *et al*, 1985; Zuger *et al*, 1986; Angstwurm *et al*, 2004).

A maioria dos pacientes apresenta-se com sinais e sintomas de meningite subaguda ou meningoencefalite como cefaléia, febre, letargia, coma, tonteira, sonolência, irritabilidade, alteração de comportamento e do nível de consciência num intervalo de aproximadamente duas a quatro semanas da data do diagnóstico (Dismukes *et al*, 1988; Antinori *et al*, 2001). A maioria dos pacientes tem mínima ou nenhuma rigidez de nuca. Papiledema é notado em mais de um terço dos casos e paralisia dos nervos cranianos em aproximadamente um quinto (Diamond, 2000). No entanto, muitos pacientes infectados pelo HIV podem não apresentar esses achados clássicos. Estudo francês que avaliou

retrospectivamente casos de criptococose e aids na era pré-HAART encontrou 65 pacientes com meningoencefalite. Neste grupo, os sinais clássicos de meningite foram ausentes na maioria dos pacientes e febre foi a manifestação clínica mais comum (86%). Cefaléia esteve presente em 67% dos pacientes, rigidez de nuca em 24%, náuseas ou vômitos em 23% (Darras-Jolly *et al*, 1996). Em uma coorte italiana que avaliou 4160 pacientes HIV positivos hospitalizados na Itália no período de 1995-1999 foram diagnosticados 177 casos de criptococose. Nestes pacientes, febre foi o sintoma mais freqüente à admissão, ocorrendo em 93,3%, seguido de cefaléia (68,5%), rigidez de nuca (28,5%); alteração do estado mental (21,2%); vômitos (21,2%); astenia (22,4%); anorexia (11,5%); paralisia de nervos cranianos (10,9%) (Antinori *et al*, 2001). Quando há o envolvimento de nervos cranianos, o paciente refere, na maioria das vezes, diminuição da acuidade visual ou auditiva, diplopia ou fraqueza facial (Diamond, 2000). Considera-se que, por facilitar o diagnóstico precoce, a presença de cefaléia pode ser considerada um importante fator prognóstico favorável para sobrevivência (Dismukes *et al*, 1987). Convulsões usualmente ocorrem numa fase tardia da infecção e em aproximadamente 10% dos casos, assim como sinais neurológicos focais (Graybill *et al*, 1997). No estudo de Antinori *et al*, 4,3% dos casos apresentavam-se com síndrome convulsiva à admissão (Antinori *et al*, 2001).

Quanto à magnitude das manifestações clínicas relacionadas ao sorotipo envolvido, em geral a doença causada pela var.*gatti* tem um padrão mais insidioso, com massas cerebrais ou pulmonares, múltiplas lesões ao exame tomográfico, presença de sinais

neurológicos focais, papiledema, convulsões, altos títulos de antígeno em sangue e líquido, hidrocefalia e hipertensão intracraniana (Mitchel, 1995; Speed & Dunt, 1995).

6) Diagnóstico

Em razão do caráter subagudo de início dos sintomas e apresentação clínica inespecífica em alguns casos de meningoencefalite criptocócica, o alto índice de suspeição é primordial para o diagnóstico da doença em pacientes que se apresentem com manifestações clínicas de meningite subaguda ou crônica (Cox & Perfect, 1998).

6.1) Exame do líquido cefalorraquidiano

O exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) é essencial para o diagnóstico definitivo da criptococose do SNC.

Em aproximadamente 50% dos casos, a pressão líquórica inicial é elevada (Saag *et al*, 2000). A glicorraquia pode ou não apresentar-se diminuída assim como os níveis líquóricos de proteínas. A contagem de células no LCR em geral é baixa em pacientes infectados pelo HIV, com predomínio linfomonocitário. Dados de Antinori *et al*, mostram que ao exame de 134 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids, a média de células no LCR foi de quatro cels/mm³ (0-800 cels/mm³). Em 46% dos pacientes a contagem de células foi igual a zero e em apenas 25,6% a celularidade foi maior que 20 cels/mm³. A média de glicose no LCR destes pacientes foi de 37 mg/dl (0-95 mg/dl) e a glicorraquia foi menor que 25 mg/dl em 23 casos (17,2%). A proteinorraquia variou de 11-400 mg/dl, com média de 64,5 mg/dl (Antinori *et al*, 2001).

O diagnóstico da meningoencefalite criptocócica é fortemente sugerido pela demonstração de leveduras encapsuladas com membrana celular birrefringente em

lâmina contendo líquido e tinta da China (Nanquim). Este exame apresenta positividade de aproximadamente 75% em pacientes com aids e 50% em pacientes sem aids (Cox & Perfect, 1998). Ele foi positivo em 14 de 17 pacientes com aids e meningite criptocócica incluídos no estudo de Kovacs *et al* e em 14 de 21 pacientes do estudo de Zuger *et al* (Kovacs *et al*, 1985; Zuger *et al*, 1986). Dados de Antinori *et al*, revelam que 86% dos pacientes HIV positivos com meningoencefalite criptocócica confirmada apresentavam positividade ao exame da tinta da china (Antinori *et al*, 2001).

O isolamento do microorganismo por cultura de líquido é essencial para o diagnóstico e o exame pode ser positivo mesmo com outros testes negativos, como tinta da china e/ou detecção de antígenos. Entretanto, uma cultura negativa não exclui o diagnóstico e em caso de forte suspeita clínica, sucessivas punções líquóricas podem ser consideradas (Laurenson *et al*, 1998).

6.2) Exames imunológicos

A detecção do antígeno polissacáride criptocócico em sangue e líquido é uma importante ferramenta para o diagnóstico da meningoencefalite criptocócica. É um exame rápido, com sensibilidade e especificidade maior de 90%. A metodologia mais comumente utilizada é aglutinação pelo látex, porém o ensaio imunoenzimático (ELISA) também tem sido utilizado em alguns centros (Laurenson *et al*, 1998; Perfect & Casadevall, 2002).

Testes falso-positivos podem ocorrer pela contaminação laboratorial com caldos ou detergentes, além de reação cruzada com o fator reumatóide e infecções disseminadas

por *Trichosporum beigelli* e *Capnocytophaga canimorsus* (Feldmesser *et al*, 1996; Whittier *et al*, 1994). Exames falso-negativos são raros, apesar de serem bem documentados e resultar de baixos ou elevados níveis de antígenos; da presença de imunocomplexos ou de infecção por uma cepa de *C. neoformans* com cápsula restrita ou não encapsulada (Mitchell & Perfect, 1995; Feldmesser *et al*, 1996; Laurensen *et al*, 1998). Testes falso-negativos em razão do excesso de antígenos (efeito prozona) podem ser evitados com a diluição da amostra ou emprego de uma pronase (Hamilton *et al*, 1993). Tanner *et al*, analisando 90 amostras de soro de pacientes com meningoencefalite criptocócica compararam quatro diferentes testes de aglutinação pelo látex e resultados de culturas e encontrou uma sensibilidade variando de 83 a 97% e especificidade de 93 a 100%. Resultados falso-positivos variaram de 0 a 5% e foram associados com títulos $\leq 1/8$ (Tanner *et al*, 1994).

Uma aglutinação positiva na diluição de 1:4 sugere fortemente infecção criptocócica e títulos maiores ou iguais a 1:8 geralmente indicam doença ativa (Feldmesser *et al*, 1996). Além da importância diagnóstica, a detecção de altos títulos de antígenos em sangue e/ou LCR pré-tratamento têm sido associados com alta mortalidade durante a terapia (Diamond & Bennett, 1974). Entretanto, o valor da monitorização destes títulos durante o tratamento é limitado (Powerdely *et al*, 1994; Antinori *et al*, 2005). Powerdely *et al* não encontraram correlação entre evolução clínica e alteração nos títulos antigênicos séricos em pacientes em tratamento de doença aguda ou terapia supressiva. Por outro lado, titulação de antígeno em LCR inalterado ou ascendente durante o tratamento da infecção aguda foi estatisticamente associado à falência clínica e

microbiológica, sobretudo para pacientes com títulos iniciais $\geq 1/8$ ($p = 0,01$). Do mesmo modo, o aumento dos títulos líquóricos em pacientes em tratamento supressivo parece correlacionar-se a risco aumentado de recidiva da doença criptocócica (Powerdely *et al*, 1994).

A utilização de anticorpos contra *C. neoformans* para realização de testes dérmicos de sensibilidade tardia é útil apenas em estudos epidemiológicos e imunológicos e não para diagnóstico (Fleuridor *et al*, 1999).

6.3) Identificação molecular

Apesar dos métodos micológicos convencionais serem suficientes para identificar os subtipos de *C. neoformans*, os métodos moleculares, em particular a reação da polimerase em cadeia (PCR), tem sido usados em estudos epidemiológicos para identificar a variedade, sorotipo e cepa de *C. neoformans*. No Brasil, um estudo que avaliou 72 amostras de LCR em pacientes com e sem infecção pelo HIV, revelou uma sensibilidade do PCR de 92% (81,9 - 97,7%), especificidade de 100% (75,9 - 100%), valor preditivo positivo de 100% (91,4 - 100%) e valor preditivo negativo de 80% (55,7 - 93,4%) (Paschoal *et al*, 2004).

6.4) Histopatologia

O *C. neoformans* também pode ser identificado através de cortes histológicos de tecidos acometidos. Um estudo americano que analisou 162 autópsias de pacientes com AIDS e infecções fúngicas na era pré-HAART, revelou uma prevalência de 11% de pacientes com criptococose disseminada e 3,1% com meningoencefalite criptocócica

exclusivamente. Nos casos com doença disseminada, o pulmão estava acometido em 94,4%, além de linfonodos e baço. O achado histopatológico descrito nos casos com acometimento meningoencefálico foi principalmente à presença de múltiplos e pequenos cistos contendo vários fungos encapsulados em áreas corticais, subcorticais e espaço subaracnóide adjacente, reforçando a presença do fungo no parênquima cerebral (Shibuya *et al*, 2001).

6.5) Exames neuroradiológicos

Sobretudo para pacientes infectados pelo HIV, um exame de imagem do SNC é de grande utilidade no que diz respeito à segurança na decisão de submeter à punção liquórica um paciente com suspeita de neurocriptococose.

Os achados tomográficos entre pacientes com meningite criptocócica sem infecção pelo HIV podem revelar hidrocefalia (25%), realce giral (15%) ou múltiplos nódulos focais (15%) captantes ou não de contraste (Cornell & Jacoby, 1982). Criptococomas podem ser únicos ou múltiplos e ocorrem em aproximadamente 25% dos pacientes (Tan & Kuan, 1987). Entre aqueles infectados pelo HIV, 50% têm tomografia de crânio (TC) normal em relação aos não infectados; um terço têm atrofia cortical difusa e 9% têm hidrocefalia (Poprich *et al*, 1990). Semelhante aos pacientes sem infecção pelo HIV, 11% dos infectados apresentam lesões focais que podem ser nódulos únicos ou múltiplos, e lesões hipodensas em gânglios da base e tálamo que na maioria das vezes representam pseudocistos gelatinosos. Também têm sido descritos casos de infarto cerebral associado à meningoencefalite criptocócica (Leite *et al*, 2004).

A ressonância magnética (RM) é um método diagnóstico mais sensível que a tomografia de crânio, podendo revelar alterações significantes inclusive quando a TC é normal (Tien *et al*, 1991).

Após a introdução da terapia anti-retroviral de alta potência e como parte como parte da síndrome da reconstituição imune, os exames neuroradiológicos que são frequentemente normais durante o episódio da doença aguda podem apresentar captação de contraste ou criptocomas em função da melhora da resposta inflamatória (Shelburne & Hamill, 2003).

6.6) Outras técnicas diagnósticas

O diagnóstico de meningoencefalite criptocócica pode também ser obtido através da identificação do fungo por cultura ou exame histopatológico de sítios extraneurais (por exemplo, trato genito-urinário, linfonodos, sangue, pulmões, coração, olho) sendo muito freqüente o achado de doença disseminada. Estudos de autópsia revelam, em média, acometimento de 3,8 órgãos por paciente (Antinori *et al*, 2001). Desta forma, recomenda-se que todo paciente com positividade para antígeno criptocócico sérico e isolamento do fungo em sangue ou qualquer outro espécime corporal devam ser obrigatoriamente submetidos à punção líquórica para investigação de infecção do SNC.

7) Diagnóstico diferencial

A meningoencefalite criptocócica deve ser sempre distinguida de outras doenças infecciosas como meningite tuberculosa, meningite sifilítica e meningoencefalites virais. Doenças menos freqüentes no nosso meio incluem coccidioidomicose, histoplasmose e brucelose. As lesões expansivas intracranianas relacionadas à meningoencefalite criptocócica encontradas à TC e RM de encéfalo também podem ser diferenciadas de outras causas, incluindo abscessos piogênicos por *Nocardia* ou *Aspergillus*; tuberculose; toxoplasmose; feohifomicose; paracoccidioidomicose; hemorragias; linfoma ou outras neoplasias (Diamond, 2000).

8) Prognóstico

Um dos fatores prognósticos mais importantes na meningoencefalite criptocócica é a natureza da doença de base do paciente. Indivíduos infectados pelo HIV ou portadores de doenças neoplásicas apresentam, em geral, pior evolução clínica quando comparados a pacientes sem outras causas de imunossupressão. Tal fato parece estar associado à menor habilidade destes pacientes em controlar o processo infeccioso vigente, resultando em maiores índices de mortalidade, falência ao tratamento e recidiva (Mitchell & Perfect, 1995).

Antes da epidemia da aids, Diamond & Bennett (1974) identificaram fatores clínicos que foram correlacionados à falência ou recidiva durante e após o tratamento da meningoencefalite criptocócica com anfotericina B. Pacientes que morreram durante a terapia apresentavam: 1) tinta da China positiva no início da doença; 2) hipertensão intracraniana; 3) hipoglicorraquia; 4) baixa celularidade no LCR; (< 20 cels/ml); 5) *C. neoformans* isolado de sítios extraneurais; 6) ausência de anticorpos anti-criptocócicos; 7) antígenos criptocócicos em sangue e/ou LCR com $\geq 1/32$; e 8) terapia com corticóides e doenças malignas. Ainda neste estudo, pacientes que recidivaram pós-tratamento foram caracterizados por apresentar: 1) concentração anormal de glicose no LCR; 2) baixa celularidade no LCR; 3) *C. neoformans* isolado de sítios extraneurais; 4) ausência de anticorpos anti-criptocócicos; 5) títulos de antígenos criptocócicos pós-tratamento em sangue e LCR ≥ 8 ; 6) decréscimo não significativo nos títulos antigênicos em sangue e

LCR durante a terapia; 7) terapia diária com corticóide com dose equivalente a 20 mg ou mais de prednisona depois da terapia completa (Diamond & Bennett, 1974).

Entre pacientes infectados pelo HIV, os fatores prognósticos pré-tratamento descritos como mais importantes em prever má evolução clínica são: 1) alteração do estado mental; 2) presença de hipertensão intracraniana; 3) títulos de antígeno criptocócico no LCR $> 1:1024$; 4) hiponatremia; 5) contagem de leucócitos do LCR < 20 cels/ml; 6) tinta da China positiva; 7) hipoglicorraquia; e 8) culturas positivas para *C. neoformans* em sítios extraneurais (Mitchell & Perfect, 1995). Estudo retrospectivo francês que incluiu 65 casos de meningoencefalite e aids revelou morbidade de 70% em três meses. Através de um modelo de regressão logística foram selecionados como fatores associados à má evolução: idade > 30 anos (RR = 2,1); glicose no LCR < 2 mmol/l (RR = 3,7); admissão em unidade de terapia intensiva e uso de ventilação mecânica (RR = 4,6) (Darras-Joly *et al* 1996). Dados de um estudo italiano prospectivo que incluiu 177 casos de criptococose revelaram variáveis clínicas e laboratoriais associadas com um resultado desfavorável em 10 semanas de tratamento. Na análise univariada foram encontrados os seguintes fatores: cultura de LCR positiva (P = 0,04); antígeno no LCR > 5.000 (P = 0,0008); rigidez de nuca (P = 0,001); uso de drogas (P = 0,01) e febre (P = 0,02). Quando estas variáveis foram incluídas na análise multivariada, apenas antígeno no LCR > 5.000 e uso de drogas permaneceram como preditores de curta sobrevida (Antinori *et al*, 2001).

9) Tratamento

A meningite criptocócica não tratada é letal (Powderly, 2000).

Para pacientes com aids, o tratamento de indução considerado de primeira linha constitui-se de anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/dia) associada à Flucitosina (100mg/kg/dia) (Benson *et al*, 2005), ou não (Portegies *et al*, 2004) por pelo menos 14 dias, seguido de fluconazol (400-800 mg/dia) por no mínimo oito a 10 semanas (Portegies, 2004; Benson *et al*, 2005). Este esquema é associado à mortalidade < 10% e resposta micológica de aproximadamente 70% (Van der Horst *et al*, 1997; Saag *et al*, 2000). Quando o fluconazol não pode ser utilizado, itraconazol é uma alternativa, embora menos efetiva (Recomendação B1) (Saag *et al*, 1999). A utilização de flucitosina à anfotericina B não melhorou significativamente a evolução e mortalidade no estudo de Van der Horst *et al*, 1997, entretanto foi bem tolerada e associada à esterilização de LCR mais rápida.

Outras opções terapêuticas disponíveis são os regimes de anfotericina B (0,7 a 1mg/kg/dia) e flucitosina (100mg/kg/dia) por seis a 10 semanas ou anfotericina B isolada (0,7 a 1mg/kg/dia) por seis a 10 semanas (Saag *et al*, 2000). Terapia combinada de fluconazol (400-800mg/dia) com flucitosina (100mg/kg/dia) é efetiva (Larsen *et al*, 1994), porém pela toxicidade deste regime (mielotoxicidade e toxicidade gastrointestinal), é recomendado apenas como opção alternativa para aqueles casos em que outros esquemas não foram eficazes ou tolerados (Benson *et al*, 2005). Terapia exclusiva com triazólico é menos segura, sobretudo pela sua ação fungistática e potencial risco de resistência (Venkateswarlu *et al*, 1997; Klepser *et al*, 1998; Orni-

Wasserlauf *et al*, 1999). Flucitosina em monoterapia também não é indicado, seja pelo risco de indução de resistência durante o tratamento, pela toxicidade e baixa eficácia (Hospenthal *et al*, 1998).

Formulações lipídicas de anfotericina B são igualmente efetivas quando comparadas à anfotericina B convencional (Leenders *et al*, 1997; Saag *et al*, 2000), porém notadamente menos tóxicas, mas de custo muito mais elevado (Powerdely, 2000; Saag *et al*, 2000; Hamil, 2001).

10) Profilaxia primária e terapia supressiva

Alguns estudos têm evidenciado que uma dose diária (Quagliariello *et al*, 1995; Ammassari *et al*, 1995) ou semanal (Chetchotisakd *et al*, 2004; John *et al*, 2004) de fluconazol é efetiva em reduzir a ocorrência de doença criptocócica em pacientes infectados pelo HIV com imunodepressão avançada (CD4 < 100 cels/ mm³). Entretanto, a sua utilização como profilaxia primária não está recomendada em países desenvolvidos em razão do seu alto custo, risco de indução de resistência aos azoles e interações com outras drogas, além de não existir evidências de melhora na sobrevida (Quagliariello *et al*, 1995; Ammassari *et al*, 1995; Goujard *et al*, 1998; Berg *et al*, 1998; Chetchotisakd *et al*, 2004; John *et al*, 2004).

Quanto à profilaxia secundária, existem três opções terapêuticas disponíveis: fluconazol, itraconazol e anfotericina B. Fluconazol (200 mg/dia) é o tratamento de escolha. Um estudo comparativo comprovou superioridade do fluconazol (200mg/dia) sobre anfotericina B (1 mg/kg/sem). Neste estudo, pacientes em uso de anfotericina B apresentaram significativamente mais recidivas, mais efeitos adversos e mais complicações infecciosas bacterianas. O índice de recaída foi de 2% com o fluconazol versus 17% com anfotericina B (Powerdely *et al*, 1992). Em outro estudo, o uso do fluconazol mostrou-se superior ao itraconazol na profilaxia secundária, com 4% de recidiva entre os pacientes recebendo fluconazol (200 mg/dia) e 24% entre os pacientes que receberam itraconazol (200 mg/dia) (Saag *et al*, 1999). Cetoconazol não é efetivo como terapia de manutenção (Saag *et al*, 2000).

A segurança de suspender a profilaxia secundária em pacientes com história prévia de criptococose, com aumento de células T CD4+ na vigência de HAART foi discutida pela primeira vez por Sheng et al (Sheng *et al*, 2002). Estes autores descreveram sete casos que apresentavam uma média de 236 células T CD4+ no momento da suspensão da profilaxia antifúngica, com nenhum caso de recidiva da doença em 9 meses de seguimento. A seguir, Aberg *et al* (2002) relataram outros seis pacientes com história de criptococose disseminada que haviam recebido terapia antifúngica por pelo menos 12 meses, assintomáticos e com contagem de CD4 ≥ 150 cels/mm³ em uso de HAART para os quais também foi suspenso fluconazol sem nenhum caso de recidiva em 24 meses. Em 2003 foi publicado um estudo prospectivo, randomizado, envolvendo 42 pacientes infectados pelo HIV que foram adequadamente tratados para meningoencefalite criptocócica aguda, em uso regular de HAART e terapia supressiva. Os casos eram randomizados para continuar ou descontinuar a profilaxia secundária com contagem de CD4 ≥ 100 cels/ mm³ com carga viral indetectável e estável por três meses. Até 48 semanas após a randomização também não houve recidiva da doença criptocócica nos dois grupos (Vibhangoon *et al*, 2003). Outro estudo retrospectivo avaliou 100 pacientes com aids e passado de meningoencefalite criptocócica, em uso de terapia anti-retroviral e CD4 ≥ 100 cels/ mm³. Durante 28,4 meses de seguimento, os autores relataram a ocorrência de dois casos de meningoencefalite criptocócica e dois casos de doença criptocócica extra-meníngea, o que corresponde a uma incidência de recaída de 1,53 por 100 pessoas-ano (IC_{95%} = 0,42-3,92 casos por 100 pessoas-ano; $p = 0,08$ comparativamente ao período quando os pacientes recebiam terapia profilática) (Mussini

et al, 2004). Finalmente em 2005 o Consenso de Tratamento de Infecções Oportunistas em Adultos e Adolescentes com aids da Sociedade Americana de Infectologia recomendou que a terapia supressiva pode ser suspensa em pacientes com tratamento adequado da doença criptocócica aguda, com remissão dos sintomas e aumento sustentado de células T CD4+ para > 100-200 por pelo menos 6 meses após início do HAART (Recomendação AIII) (Benson *et al*, 2005).

Entretanto, é importante ressaltar que recidivas podem ocorrer mesmo na vigência de terapia supressiva adequada. Isto pode acontecer em razão da persistência do fungo em particular no tecido prostático de pacientes do sexo masculino (Mitchell & Perfect, 1995; Powerdely *et al*, 2000) e decorrente do desenvolvimento de resistência aos azoles pelo uso crônico de terapia antifúngica (Edelstein *et al*, 1994; Birley *et al*, 1995; Viard *et al*, 1995; Armengou *et al*, 1996; Posio *et al*, 1996).

Outro ponto a ser considerado é a síndrome da reconstituição imune pós HAART. Neste aspecto, tem sido cada vez mais freqüentes relatos de casos de pacientes que, mesmo e apesar do tratamento adequado da doença criptocócica aguda e da terapia supressiva, evoluem com recorrência ou piora dos sintomas meningoencefálicos concomitantemente com um aumento da celularidade apesar de culturas negativas e declínio de antígenos criptocócicos no LCR. A pressão intracraniana pode elevar-se, sendo comumente necessárias repetidas punções liquóricas de alívio ou cirurgia de derivação. Os exames neuroradiológicos que frequentemente não evidenciam alterações características durante o período de meningoencefalite aguda podem apresentar realce de contraste ou criptococomas (Woods *et al*, 1998; Cinti *et al*, 2001; King *et al*, 2002;

Breton *et al*, 2002; Shelbourne & Hamill, 2003; Cattelan *et al*, 2004). A patogênese dessas reações não é clara, mas pode ser devida a um aumento da resposta específica de linfócitos a antígenos microbianos latentes ou inativos e até mortos (Shelbourne & Hamill, 2003). A apresentação clínica destas infecções é frequentemente atípica, e o diagnóstico difícil, uma vez que as culturas são geralmente negativas. O tratamento requer terapia antimicrobiana específica e, ocasionalmente, drogas anti-inflamatórias (Woods *et al*, 1998; Cinti *et al*, 2001; King *et al*, 2002; Breton *et al*, 2002; Shelbourne & Hamill, 2003; Cattelan *et al*, 2004).

11) Hipertensão intracraniana

A hipertensão intracraniana (HIC) ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com neurocriptococose, contribuindo para significativo aumento da morbi-mortalidade da doença (Saag *et al*, 2000).

Define-se HIC como a pressão líquórica inicial medida por raquimanometria ≥ 200 mmH₂O com o paciente em decúbito lateral. Por esta definição, aproximadamente 3/4 dos 221 pacientes infectados pelo HIV incluídos em um estudo americano apresentavam HIC na admissão, sendo que destes 25% apresentavam pressão líquórica inicial > 350 mmH₂O (Graybill *et al*, 1997). Van der Horst *et al* (1997), analisando 381 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids, randomizados para receber anfotericina B associada ou não à flucitosina, demonstraram que, independente do tratamento utilizado, aqueles pacientes que mantinham culturas positivas ao término da segunda semana de tratamento apresentavam pressão inicial média de 280 mmH₂O. Dos 14 óbitos ocorridos neste estudo antes de completada a terapêutica, treze apresentavam pressão > 250 mmH₂O na última aferição (Van der Horst *et al*, 1997).

O exato mecanismo de patogênese da HIC na meningoencefalite criptocócica ainda não está claro (Malessa *et al*, 1994). As explicações prováveis são explicitadas a seguir:

1. *Aumento da formação de LCR* pela elevação de AMP cíclico no epitélio do plexo coróide dependente da quantidade de *C. neoformans* ativos no LCR (Malessa *et al*, 1994);

2. *Aumento da osmolaridade do LCR* e conseqüente expansão de volume de líquido no espaço subaracnóide (Malessa *et al*, 1994);
3. *Diminuição da absorção de LCR* decorrente da elevação da sua viscosidade e obstrução do fluxo pelo acúmulo de antígenos polissacárides (Malessa *et al*, 1994);
4. *Aracnoidite* secundária à resposta inflamatória exacerbada típica de pacientes imunocompetentes com meningoencefalite criptocócica (Malessa *et al*, 1994);
5. *Produção e secreção intratecal de fator de crescimento endotelial*, com conseqüente quebra de barreira hematoencefálica, favorecendo o desenvolvimento de HIC (Coenjaerts *et al*, 2004).

Clinicamente, os pacientes com HIC podem se apresentar com sinais e sintomas característicos como hipertensão arterial sistêmica, diminuição do sensório, alteração dos nervos cranianos, diminuição da acuidade visual e auditiva, papiledema, alteração dos reflexos e cefaléia intensa (Mitchell & Perfect, 1995). Entretanto, estes achados podem estar ausentes. Desta forma, considerando a elevada ocorrência da HIC e as sua importância prognóstica, uma punção lombar com raquimanometria é imprescindível para todo paciente com suspeita de meningoencefalite criptocócica e preferencialmente deve ser precedida por exame de imagem para afastar lesões expansivas intracerebrais e prevenir complicações (Fessler *et al*, 1998; Graybill *et al*, 2000).

Uma vez diagnosticada, o manejo agressivo da HIC é um fatores mais importantes na redução da morbi-mortalidade da meningoencefalite criptocócica (Van der Horst *et*

al, 1997; Powerdely *et al*, 2000; Saag *et al*, 2000; Pappas *et al*, 2005; Shoham *et al*, 2005). Existem várias opções terapêuticas disponíveis, no entanto os estudos não são consistentes em garantir qual a melhor alternativa. Dentre as opções incluem-se: drenagens liquóricas intermitentes por punções liquóricas sequenciais; inserção de um dispositivo para punções (Reservatório de Onmaya) ou colocação de um shunt ventrículo ou lombo-peritoneal. Medidas farmacológicas incluindo o uso de corticosteróides, acetazolamida ou manitol não tem se mostrado efetivos sendo até contra-indicados em determinadas situações (Saag *et al*, 2000; Newton *et al*, 2002).

A principal intervenção descrita até o momento para reduzir a HIC é a punção lombar intermitente, descrita na literatura desde 1994 (Malessa *et al*, 1994; Fessler *et al*, 1998; Graybill *et al*, 2000; Saag *et al*, 2000; Pappas *et al*, 2005; Shoham *et al*, 2005).

Entretanto, quando as punções sequenciais falham em controlar os níveis pressóricos e os sinais, sintomas ou déficits neurológicos persistem ou são progressivos, uma cirurgia de derivação ou *shunt* está indicada. As exceções se fazem para os pacientes que se apresentam já inicialmente com HIC e hidrocefalia para os quais está indicada derivação ventrículo-peritoneal precocemente (Park *et al*, 1999). Para os casos que não apresentam condições clínicas para a realização de derivação permanente, a utilização de derivação ventricular externa é uma alternativa emergencial até que seja possível realizar o procedimento definitivo (Fessler *et al*; 1998; Park *et al*, 1999; Po-Chou *et al*, 2003; Woodworth *et al*, 2005; Shoham *et al*, 2005; Pappas *et al*, 2005).

O uso de manitol não traz benefícios e pode ser deletério. Diversos estudos revelaram maior risco de morte associado à administração de corticosteróides e, portanto

seu uso não deve ser indicado (Saag *et al*, 2000). A administração de acetazolamida está formalmente contra-indicada em pacientes com aids pelo risco de acidose metabólica grave (Newton *et al*, 2002).

OBJETIVOS

Objetivo geral:

Descrever e analisar as principais características da hipertensão intracraniana em pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids.

Objetivos específicos:

1. Descrever e comparar as características clínicas, epidemiológicas, laboratoriais e evolutivas associadas à presença de hipertensão intracraniana em pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids.
2. Identificar fatores associados à evolução para óbito em pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids.

CASUÍSTICA E MÉTODOS:

Desenho: Estudo de coorte prospectivo

Casuística:

Local e período:

- O estudo foi realizado no período de janeiro de 2003 a março de 2004, no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo, Brasil.
- O Instituto de Infectologia Emílio Ribas é um hospital público de referência terciária para o atendimento de casos de doenças infecciosas, com 250 leitos, onde aproximadamente 60% dos pacientes são soropositivos para HIV.

Definição de caso:

- Pacientes soropositivos para o HIV com história clínica compatível com meningoencefalite criptocócica e cultura de líquido positiva para *C. neoformans*.

Critérios de inclusão:

- Foram incluídos neste estudo pacientes soropositivos para o HIV maiores de 18 anos de idade, com primeiro episódio de meningoencefalite criptocócica, admitidos no Instituto de Infectologia Emílio Ribas no período estudado.

Todos os pacientes tinham diagnóstico de infecção pelo HIV confirmado por dois métodos sorológicos diferentes ELISA e *Western Blot* de acordo com os critérios da coordenação Nacional de DST AIDS.

A participação dos pacientes foi voluntária e estes foram incluídos após leitura, explicação e assinatura do termo de consentimento informado, aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do Instituto de Infectologia Emílio Ribas e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Quando os pacientes não apresentaram condições clínicas para assinatura do consentimento, seus familiares ou representantes legais cumpriram este requerimento.

Critérios de exclusão:

- Menores de 18 anos;
- Pacientes com meningoencefalite criptocócica sem infecção pelo HIV;
- Pacientes com recidiva de meningoencefalite criptocócica ou previamente tratados em outro serviço;
- Pacientes com outra doença neurológica em atividade no momento do diagnóstico da meningoencefalite criptocócica;
- Pacientes com lesões neurológicas focais à tomografia computadorizada de crânio atribuídas à outra doença neurológica ativa;
- Pacientes com distúrbios da coagulação sanguínea tais como plaquetopenia \leq 50.000 e INR \geq 1,5 que contra-indicasse punção lombar;
- Não consentimento em participar do estudo.

Outras definições:

- Hipertensão intracraniana: Pressão liquórica inicial medida por raquimanometria ≥ 200 mmH₂O com o paciente em decúbito lateral.
- Hipertensão intracraniana à admissão: hipertensão intracraniana diagnosticada na primeira medida de pressão liquórica.
- Hipertensão intracraniana em qualquer momento da evolução: hipertensão intracraniana diagnosticada na primeira medida de pressão liquórica e/ou em qualquer outra medida.
- Óbito associado à meningoencefalite criptocócica: a causa do óbito foi diretamente associada à doença do paciente.
- Óbito por infecção hospitalar: a presença de uma infecção de origem nosocomial diagnosticada após 48 horas de internação foi atribuída como causa do óbito.
- Doença disseminada: isolamento de *C. neoformans* em amostras de sangue.

Grupos de estudo:

- Pacientes sem hipertensão intracraniana
- Pacientes com hipertensão intracraniana

Tratamento

Pacientes sem HIC:

- Receberam tratamento anti-fúngico com anfotericina B 0,8 mg/kg/dia por 6 a 10 semanas ou anfotericina B 0,8 mg/kg/dia por 2 semanas seguido de fluconazol 800 mg/dia por 10 a 12 semanas e até negatificação de duas culturas de LCR consecutivas;
- Foram submetidos à punções liquóricas semanais com raquimanometria e exame citoquímico e microbiológico do LCR, excetuando-se os casos para os quais o procedimento se mostrou necessário mais precocemente, sobretudo por piora clínica. Os casos que apresentaram pressão liquórica > 200 mmH₂O durante a evolução foram seguidos conforme o grupo com HIC.

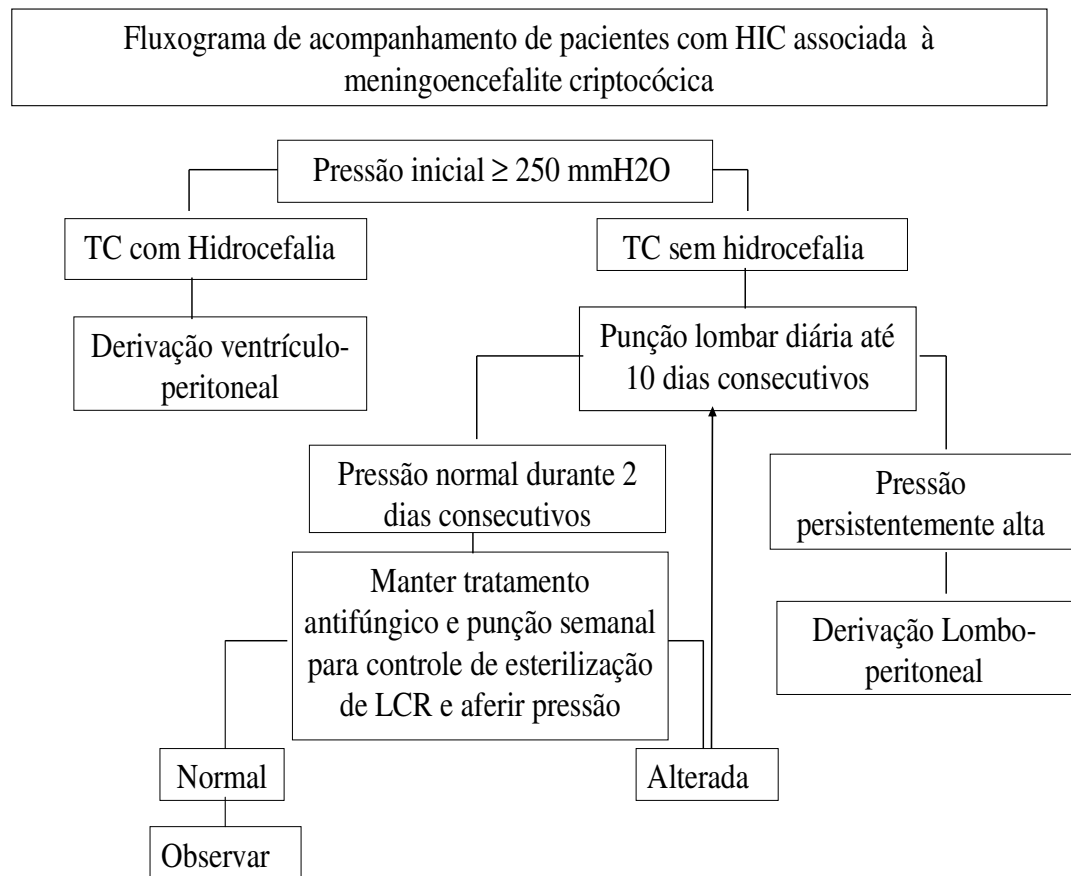
Pacientes com HIC:

- Receberam tratamento anti-fúngico com anfotericina B 0,8 mg/kg/dia por 6 a 10 semanas ou anfotericina B 0,8 mg/kg/dia por duas semanas seguido de fluconazol 800 mg/dia por 10 a 12 semanas e até negatificação de duas culturas de LCR consecutivas;
- Pacientes com pressão intracraniana inicial compreendida entre 200-250 mmH₂O foram submetidos à punções liquóricas semanais com raquimanometria e exame citoquímico e microbiológico do LCR, excetuando-se os casos para os quais o procedimento se mostrou necessário mais precocemente, sobretudo por piora clínica. Os casos que apresentaram pressão líquórica inicial ≥ 250 mmH₂O em alguma medida, foram seguidos conforme o algoritmo que será descrito a seguir;
- Pacientes com pressão intracraniana ≥ 250 mmH₂O foram incluídos no algoritmo da Figura 1. De acordo com o fluxograma proposto, pacientes que se apresentaram com hidrocefalia à TC de crânio foram submetidos diretamente à cirurgia de derivação ventrículo peritoneal. Aqueles casos sem hidrocefalia foram submetidos à punções diárias de alívio por até 10 dias. Foi preconizado retirar o volume de LCR necessário para normalizar a pressão ou reduzi-la à metade do valor inicial. Nos casos em que a pressão se manteve ≤ 200 mmH₂O por dois dias consecutivos, as punções diárias foram interrompidas e realizadas semanalmente para controle microbiológico e da HIC. Nas ocasiões em que a pressão novamente

elevou-se, as punções sequenciais foram reiniciadas. Aqueles pacientes que não apresentaram melhora da HIC após 10 dias de punções diárias de alívio foram submetidos a uma cirurgia de derivação lombo-peritoneal.

- Não foi recomendado o uso de corticosteróide ou acetazolamida.

Figura 1 - Fluxograma de acompanhamento de pacientes com HIC associada à meningoencefalite criptocócica.



Seguimento clínico

Os pacientes foram seguidos durante o período de internação para avaliação da hipertensão intracraniana e evolução ou não para óbito.

Coleta dos dados:

Entrevista e questionário:

Os dados demográficos, clínicos e epidemiológicos dos pacientes foram coletados em questionário próprio (Anexo 1) que contemplava informações sobre:

- Gênero;
- Idade;
- Raça;
- Contagem de células T CD4;
- Presença de infecções oportunistas prévias;
- Seguimento clínico e uso de medicações anti-retrovirais,
- Sinais e sintomas clínicos apresentados bem como o tempo decorrente desde o início dos mesmos até o diagnóstico da meningoencefalite criptocócica.
- Exame físico e neurológico

Os dados que não foram conseguidos pela entrevista com o paciente foram buscados através de pesquisa aos prontuários médicos.

Exames solicitados:

Foram solicitados para todos os pacientes exames de:

- Contagem de células T CD4, medida por citometria de fluxo;
- Exame de fundo de olho realizado sempre por um único médico oftalmologista para a detecção de papiledema ou lesões oculares fúngicas;
- Hemocultura e urocultura para fungos;
- Tomografia computadorizada de encéfalo;
- Exame de LCR com respectivas análises:
 - Exame citoquímico;
 - Exame direto pela Tinta da China;
 - Contagem de células de *C. neoformans* realizada em câmara de Fucs Rosenthal;
 - Pesquisa de antígenos polissacáride fúngico pela reação de aglutinação com soro imune adsorvido em partículas de látex (Immuno-Mycologies Inc., OK, USA);
 - Cultura para *C. neoformans*, cultivado em agar Sabouraud com cloranfenicol (100 µg /ml), incubado a 37°C por até 14 dias.

As amostras de LCR foram colhidas com o paciente em decúbito lateral, utilizando agulhas descartáveis para anestesia espinal, com bisel tipo Quincke, tamanho 0,53x88mm.

Medida da pressão intracraniana:

A medida da pressão líquórica foi realizada em todas as punções, a maioria delas por um único profissional. Foi utilizado um raquimanômetro da marca Riester, graduado em cmHg, de uso exclusivo para a pesquisa.

A medida da pressão intracraniana à admissão foi realizada por ocasião da primeira punção líquórica ou no máximo até 48 horas da admissão hospitalar.

A conversão do valor encontrado para mmH₂O foi feito utilizando a fórmula de conversão:

- 1 mmHg = 1 torr = 133,32 Pa
- 1 mmH₂O = 9,86 Pa
- 1 mmHg = 13,5 mmH₂O
- 1 cmHg = 1,35 mmH₂O

Análise estatística

A análise estatística dos dados foi realizada através de tabelas cruzadas ou tabelas resumo, a primeira com as frequências absolutas e relativas, a segunda, com estatísticas de resumo tais como média, mínimo, máximo, mediana, desvio padrão (DP) e erro padrão da média (EPM).

Sempre que o objetivo foi relacionar uma variável qualitativa com a presença ou não de HIC, foi usado o teste Qui-Quadrado ou o Exato de Fisher

Quando o objetivo foi avaliar a relação entre uma variável quantitativa com a presença ou não de HIC ou óbito foram utilizados testes não paramétricos de Mann-Whitney.

Para avaliar as variáveis de um mesmo paciente em diferentes tempos, foram utilizadas equações de estimação generalizadas (EEG), com informação sobre a matriz de correlação entre os tempos. Foi avaliado o efeito do tempo (semanas) para cada uma das variáveis de interesse, que foram: células e número de células fúngicas (contagens que foram consideradas com distribuição de Poisson) e proteína (considerada com distribuição Gama).

Foi utilizado o software SPSS for Windows versão 12.0 e SAS versão 8.02.

RESULTADOS

Durante o período estudado foram admitidos 61 pacientes com meningoencefalite criptocócica no Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Vinte e sete (44,2%) foram excluídos do estudo pelos seguintes motivos: três haviam iniciado tratamento em outro serviço, oito apresentaram outra doença do SNC em atividade ou seqüela neurológica no momento do diagnóstico da meningoencefalite criptocócica, quatro referiram história prévia de criptococose, em sete não foi aplicado o protocolo determinado de punções diárias de alívio, dois não consentiram participar do estudo, dois eram soronegativos para o HIV e um era menor de 18 anos de idade.

Trinta e quatro pacientes foram incluídos no estudo. Destes, 26 (76,5%) eram homens e oito (23,5%) eram mulheres.

A idade média foi de 35,4 anos (variação 25 a 51 anos).

A contagem de células T CD4+ variou de 1 a 102 células/ mm³, com média de 28,5 e mediana de 23.

Treze pacientes (38,2%) referiram infecções oportunistas prévias e 21 (61,8%) apresentaram a criptococose como doença definidora de aids. Sete pacientes (20,6%) souberam da situação de soropositividade para o HIV a partir do diagnóstico da meningoencefalite criptocócica. As infecções oportunistas prévias mais frequentes foram: micobacteriose (26,5%); candidíase (14,7%); toxoplasmose cerebral (11,8%); pneumocistose (5,9%) e citomegalovirose (2,9%). Vinte pacientes (58,8%) referiram realizar acompanhamento ambulatorial, entretanto, dos dezesseis pacientes que

relataram uso de ARV, dois pacientes (12,5%) referiram uso regular e 14 (87,5%), irregular.

O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico da meningoencefalite criptocócica variou de 1 a 90 dias, com média e mediana de 23 e 15, respectivamente.

Os sinais e sintomas iniciais mais encontrados estão listados na Tabela 1.

Tabela 1 - Sinais e sintomas à admissão de 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids.

SINAIS E SINTOMAS	N (%)
Cefaléia	33 (97,1%)
Vômitos	20 (50,8%)
Febre	17 (50,0%)
Alteração mental	16 (47,0%)
Turvação visual	10 (29,4%)
Diplopia	09 (36,5%)
Papiledema	08 (23,5%)
Convulsões	08 (23,5%)
Rigidez de nuca	08 (23,5%)
Alteração de nervos cranianos	07 (20,6%)
Disartria	06 (17,6%)
Bradycardia	04 (11,8%)
Hipertensão arterial sistêmica	04 (11,8%)
Déficit motor	03 (8,8%)
Anisocoria	02 (5,9%)

A medida da pressão liquórica à admissão variou de sete à ≥ 750 mmH₂O, com média de 28 e mediana de 21. Vinte pacientes (58,8%) apresentaram HIC. A celularidade variou de 0 a 580 células/mm³ (média = 53 e mediana = 4,5), com predomínio linfomonocitário em 32 pacientes (94,1%). A média e mediana dos valores

de proteinorraquia foram de 124 e 83,5 g/dl respectivamente, com extremos de 21 a 610 e os de glicorraquia de 45,5 e 37,5 mg/dl, com extremos de nove a 210. Observou-se uma grande variação no número de células fúngicas, com valores de dois a 18.800 células fúngicas/ mm³ com média de 1448 e mediana de 405 (Tabela 2).

Tabela 2 – Resultados do exame de LCR à admissão de 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids.

	MÉDIA	MEDIANA	VARIAÇÃO
Celularidade (céls/mm ³)	53	4,5	0 - 158
Proteínas (g/dl)	124	83,5	21 - 610
Glicose (mg/dl)	45,5	37,5	9 - 210
Células fúngicas(céls/mm ³)	1448	405	2 - 18.800
Pressão inicial (mmH ₂ O)	280	210	70 - ≥ 750

A tinta da China foi positiva para todos os casos, assim como a cultura (critério de inclusão). O látex não foi realizado para dois pacientes por problemas de falta de kit, mas foi positivo em 100% dos casos realizados. Não foi possível realizar a titulação de antígenos em todas as amostras estudadas. Entretanto, naqueles casos em que foi possível realizar a titulação no LCR inicial (N=13), o título médio foi de 1:512, com variação de 1: 8 a 1: 2048.

Dezoito pacientes (52,9%) apresentaram-se com doença fúngica disseminada definida pelo isolamento de *C. neoformans* em cultura de sangue. Destes, em três casos o fungo foi isolado em mielocultura, em um caso também em biópsia de gânglio e em um paciente com história de hematúria recorrente, o fungo foi isolado na urina.

Vinte e um pacientes apresentaram alterações à TC de encéfalo: oito pacientes (38%) apresentaram atrofia cortico-subcortical, edema cerebral foi visto em seis casos (28,6%), cistos mucinosos em três (14,3%), hidrocefalia em dois (9,5%), calcificações residuais foram encontradas em um paciente (4,7%) e um paciente apresentou área de isquemia frontal esquerda (4,7%).

Todos os pacientes receberam anfotericina B como tratamento inicial, com dose total média de 1545,3 mg e mediana de 1093 mg, com posterior orientação de finalização do tratamento com fluconazol.

Vinte pacientes (58,9%) apresentaram HIC à admissão hospitalar. Adicionalmente, cinco pacientes que não apresentaram HIC inicialmente, a desenvolveram posteriormente. Desta forma, considerando os casos que se apresentaram com hipertensão intracraniana desde a primeira medida e aqueles que a desenvolveram em qualquer momento da evolução clínica, inferimos que esta esteve presente em 73,52% dos pacientes incluídos neste estudo.

O gênero não foi estatisticamente associado à presença de HIC à admissão ou em qualquer momento da evolução clínica. Entretanto, dos oito pacientes do sexo feminino incluídos no estudo, sete apresentaram HIC à admissão. Também não foi encontrada diferença estatisticamente significante entre a contagem de células TCD4+, tempo de início dos sintomas e idade dos pacientes entre os grupos com e sem HIC à admissão, ou em qualquer momento da evolução clínica (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3 - Distribuição quanto ao gênero em 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids comparada com a presença ou não de HIC à admissão e/ou em qualquer momento da evolução clínica.

HIC À ADMISSÃO			
	Sim	Não	P
N TOTAL	20	14	
Masculino	13	13	
%	65,0%	92,90%	
Feminino	7	1	0,10 *
%	35,0%	7,10%	

* Teste Exato de Fisher

Tabela 4 - Contagem de células T CD4+, tempo de início dos sintomas e idade comparados com a presença ou não de HIC à admissão.

	HIC À	N	MEDIANA	MÉDIA	D.P.	P
ADMISSÃO						
CD4*	sim	19	24,0	29,00	21,50	0,34***
	não	14	10,5	27,93	32,55	
ΔT sint	sim	20	20,0	24,50	22,80	0,64***
	não	14	15,0	21,64	21,53	
Idade	sim	20	32,5	34,45	7,64	0,23***
	não	14	34,5	36,79	6,65	

*Exame realizado para 33 pacientes

*** Mann-Whitney

N: número total

DP: desvio padrão

ΔT sint: tempo de início dos sintomas até o diagnóstico da meningoencefalite

Tabela 5 - Contagem de células T CD4+, tempo de início dos sintomas e idade comparados com a presença ou não de HIC em qualquer momento da evolução clínica.

	HIC	N	MEDIANA	MÉDIA	D.P.	P
CD4*	sim	24	23,5	26,83	20,64	0,68***
	não	9	10,0	33,11	38,81	
ΔT sint	sim	25	15,0	22,00	21,00	0,42***
	não	9	20,0	28,00	25,00	
Idade	sim	25	35,0	36,00	8,00	0,85***
	não	9	33,0	35,00	7,00	

*Exame realizado para 33 pacientes

*** Mann-Whitney

N: número total

DP: desvio padrão

ΔT sint: tempo de início dos sintomas até o diagnóstico da meningoencefalite

Os sinais e sintomas clínicos estatisticamente associados à presença de HIC à admissão foram turvação visual e alteração de nervos cranianos (Tabela 6).

Tabela 6 - Sinais e sintomas clínicos presentes à admissão de 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids e com e sem HIC à admissão.

Sinais e sintomas (%)	HIC À ADMISSÃO		P
	Sim N=20 (100%)	Não N=14 (100%)	
Cefaléia	20 (100%)	13 (93%)	0,41 *
Vômitos	14 (70%)	6 (30%)	0,11**
Diplopia	5 (25,0%)	4 (28,6%)	>0,99*
Turvação visual	9 (45,0%)	1 (7,1%)	0,02*
Anisocoria	1 (5,0%)	1 (7,1%)	>0,99*
Febre	8 (40,0%)	9 (64,3%)	0,16**
Alteração de nervos cranianos	7 (36,8%)	0 (0%)	0,03*
Rigidez de nuca	6 (30,0%)	2 (14,3%)	0,42*
Alteração do estado mental	10 (50%)	6 (42,9%)	0,68**
HAS	3 (15,0%)	1 (7,10%)	0,62*
Papiledema	7 (35,0%)	1 (7,1%)	0,10*
Bradycardia	2 (10,0%)	2 (14,3%)	>0,99*
Déficit motor	3 (15,%)	0 (0%)	0,23*
Emagrecimento	11 (55%)	6 (42,9%)	0,48**
Convulsão	6 (30%)	2 (14,3%)	0,42*
Disartria	3 (15,0%)	3 (21,4%)	>0,99*

*Teste Exato de Fisher

**Teste Qui-Quadrado

Positividade de hemocultura não foi estatisticamente associada ao diagnóstico de HIC à admissão ou em qualquer momento da evolução, conforme demonstrado na Tabela 7.

Tabela 7 - Positividade de hemocultura em 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids comparada com a presença ou não de HIC à admissão e/ou em qualquer momento da evolução clínica.

	HIC INICIAL			HIC EM QUALQUER MOMENTO DA EVOLUÇÃO		
	Sim	Não	P	Sim	Não	P
	12	14		25	9	
Hemocultura	12	6	0,32**	16	2	0,052*
positiva	60,0%	42,9%		64,0%	22,2%	

*Teste Exato de Fisher

**Teste Qui-Quadrado

Apenas número de número de células fúngicas elevado no LCR inicial foi associado à presença de HIC à admissão (P = 0,03) e em qualquer momento da evolução clínica (P = 0,002). Esta associação foi mantida quando o número de número de células fúngicas foi categorizado em maior ou menor de 100 células fúngicas/ mm³ tanto para HIC inicial (P = 0,036) e quanto para HIC em qualquer momento da evolução clínica (P = 0,04). Não houve diferença quanto à celularidade, glicorraquia e proteinorraquia no líquido inicial entre os grupos com e sem HIC à admissão (Tabelas 8-10 e Figura 2).

Tabela 8 - Alterações liquóricas em 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids comparadas com a presença ou ausência de HIC à admissão.

	HIC	N	MEDIANA	MÉDIA	D.P.	P
INICIAL						
Célula	sim	20	6,0	56,65	128,98	0,96***
	não	14	3,5	50,07	88,59	
Glicose	sim	20	42	52,15	42,93	0,17***
	não	14	35	36,21	13,62	
Proteína	sim	20	88	141,70	149,63	0,80***
	não	14	77	99,86	56,92	
Células fúngicas	sim	20	928	1297,55	1247,55	0,03***
	não	14	58,5	1664,21	4975,49	

*** Mann-Whitney

N: número total

DP: desvio padrão

Tabela 9 - Alterações líquóricas entre pacientes com e sem HIC à admissão em 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids – número de células fúngicas

		CÉLULAS FÚNGICAS			
			< 100	≥100	TOTAL
HIC	Sim	N	4	16	20
		%	20,0%	80,0%	100%
	Não	N	8	6	14
		%	57,1%	42,9%	100%
TOTAL		N	12	22	34
		%	35,3%	64,7%	100%

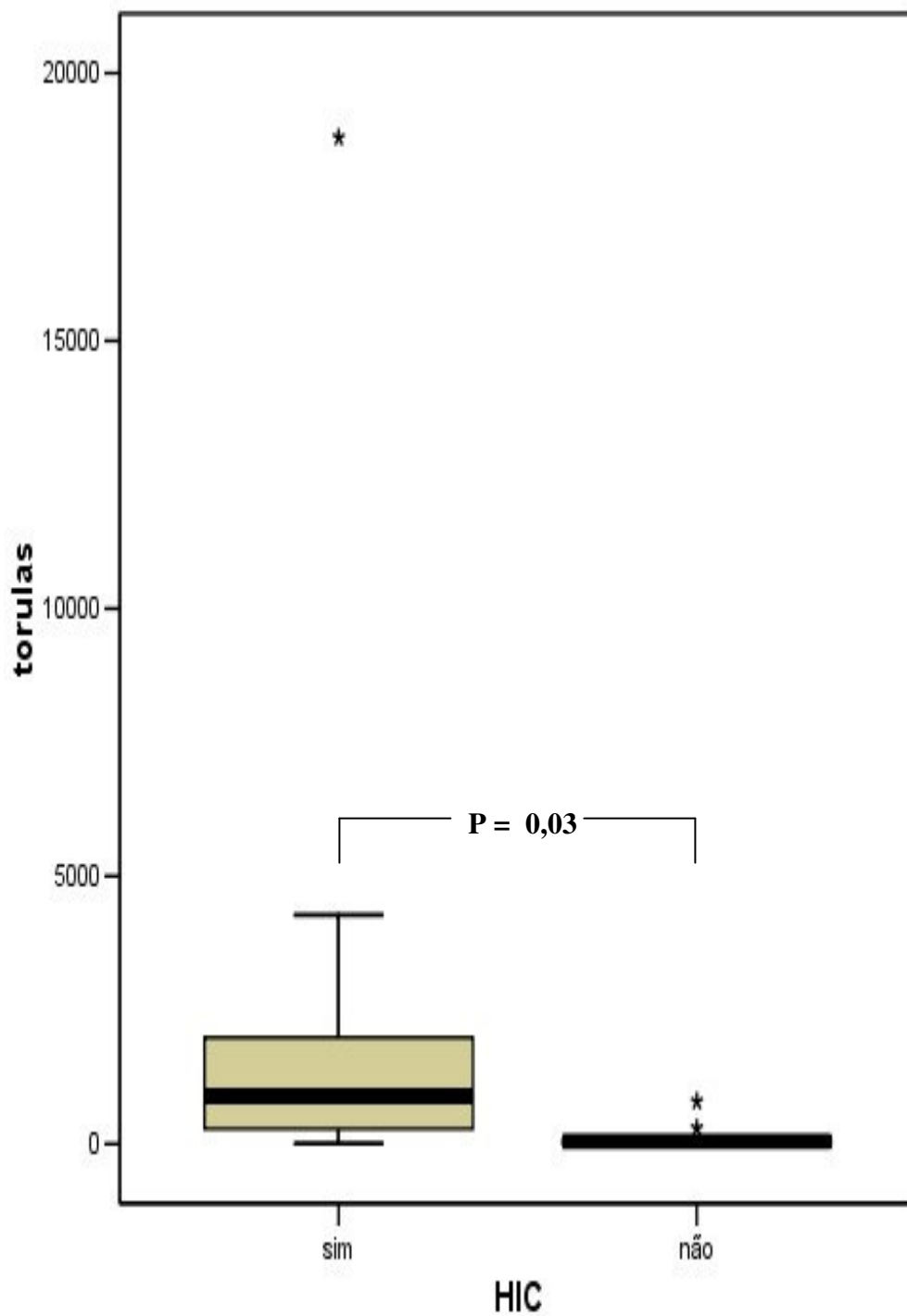
P = 0,036 – Teste qui-quadrado

Tabela 10 - Alterações líquóricas entre pacientes com e sem HIC em 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids comparadas com a presença ou ausência de HIC em qualquer momento da evolução clínica – número de células fúngicas

		CÉLULAS FÚNGICAS			
			< 100	≥100	TOTAL
HIC em	Sim	N	05	20	25
		%	20,0%	80,0%	100%
	Não	N	7	2	9
		%	77,8%	22,2%	100%
TOTAL		N	18	22	34
		%	35,3%	64,7%	100%

P = 0,019 – Teste Qui-quadrado

Figura 2 - Distribuição do número de células fúngicas no LCR inicial entre os grupos com e sem HIC à admissão em 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids.



Pacientes com número de células fúngicas no LCR ≥ 500 cels/mm³ apresentaram-se na maioria das vezes com positividade em hemocultura (Tabela 11).

Tabela 11 - Relação entre número de células fúngicas no LCR inicial e positividade para *C. neoformans* em hemocultura em 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids.

		CÉLULAS FÚNGICAS			
			< 500	≥ 500	TOTAL
Hemocultura	Positiva	N	5	13	18
		%	27,80%	72,20%	100%
	Negativa	N	13	3	16
		%	81,30%	18,80%	100%
TOTAL		N	18	16	34
		%	52,90%	47,10%	100%

P valor: 0,002 – Teste Qui-quadrado

A seguir apresentamos as características liquóricas ao longo do tempo, categorizadas em semanas e relacionadas à presença ou ausência de HIC em qualquer momento da evolução clínica.

A celularidade no LCR apresenta variação ao longo do tempo, entretanto não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem HIC em qualquer momento da evolução clínica (Tabelas 12-14; Figuras 3 e 4).

Tabela 12 - Número de células no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica ao longo do tempo (semanas).

	N	MEDIANA	MÉDIA	D.P.
Semana 1	34	4,5	52,26	112,39
Semana 2	31	6	34,13	52,92
Semana 3	30	10	33,07	74,86
Semana 4	30	7,5	18,67	27,09
Semana 5	26	3	17,15	23,63
Semana 6	15	11	21,07	26,80
Semana 7	10	8	10,30	9,10
Semana 8	6	12,5	26,67	32,65

DP: desvio padrão

Figura 3 - Número de células no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica ao longo do tempo (semanas).

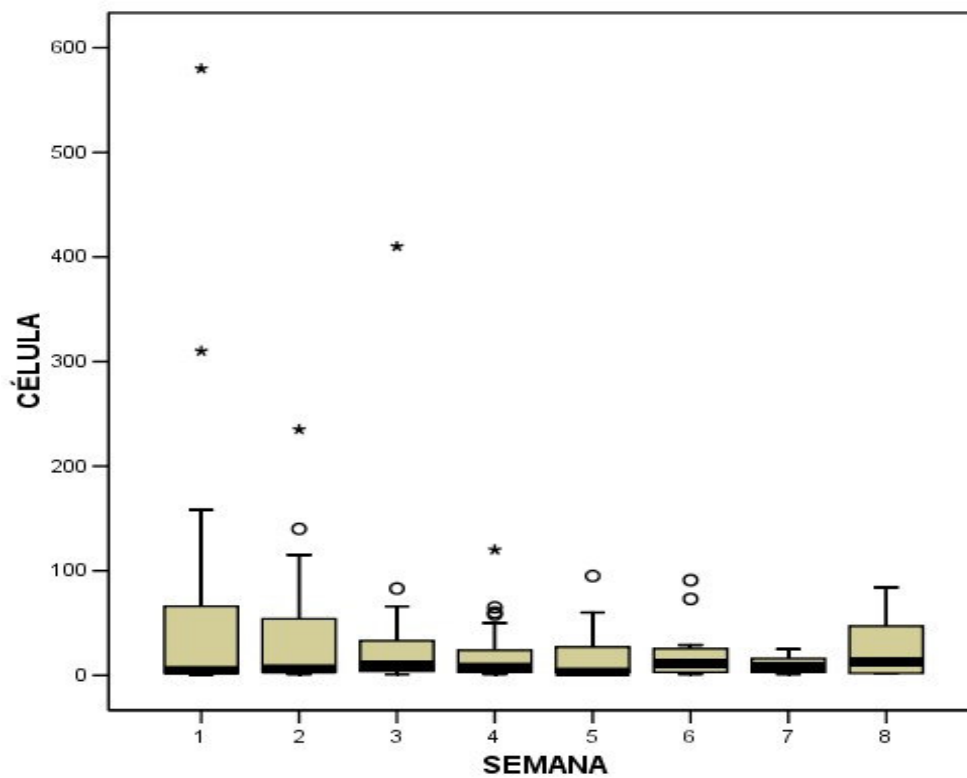


Tabela 13 - Número de células no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica ao longo do tempo (semanas), nos grupos com e sem HIC em qualquer momento da evolução clínica.

	HIC	CELULARIDADE			
		N	Mediana	Média	D.P.
Semana 1	sem	9	4	65,11	107,58
	com	25	5	47,64	115,87
Semana 2	sem	8	7,5	35,38	48,43
	com	23	5	33,70	55,43
Semana 3	sem	8	11	17,00	16,75
	com	22	9,5	38,91	86,67
Semana 4	sem	8	9,5	29,38	41,09
	com	22	6	14,77	19,77
Semana 5	sem	7	3	12,43	18,39
	com	19	4	18,89	25,52
Semana 6	sem	2	7	7,00	5,66
	com	13	18	23,23	28,24
Semana 7	sem	1	2	2,00	-
	com	9	13	11,22	9,15
Semana 8	sem	1	2	2,00	-
	com	5	15	31,60	33,92

DP: desvio padrão

Figura 4 - Número de células no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica ao longo do tempo (semanas), nos grupos com e sem HIC em qualquer momento da evolução clínica.

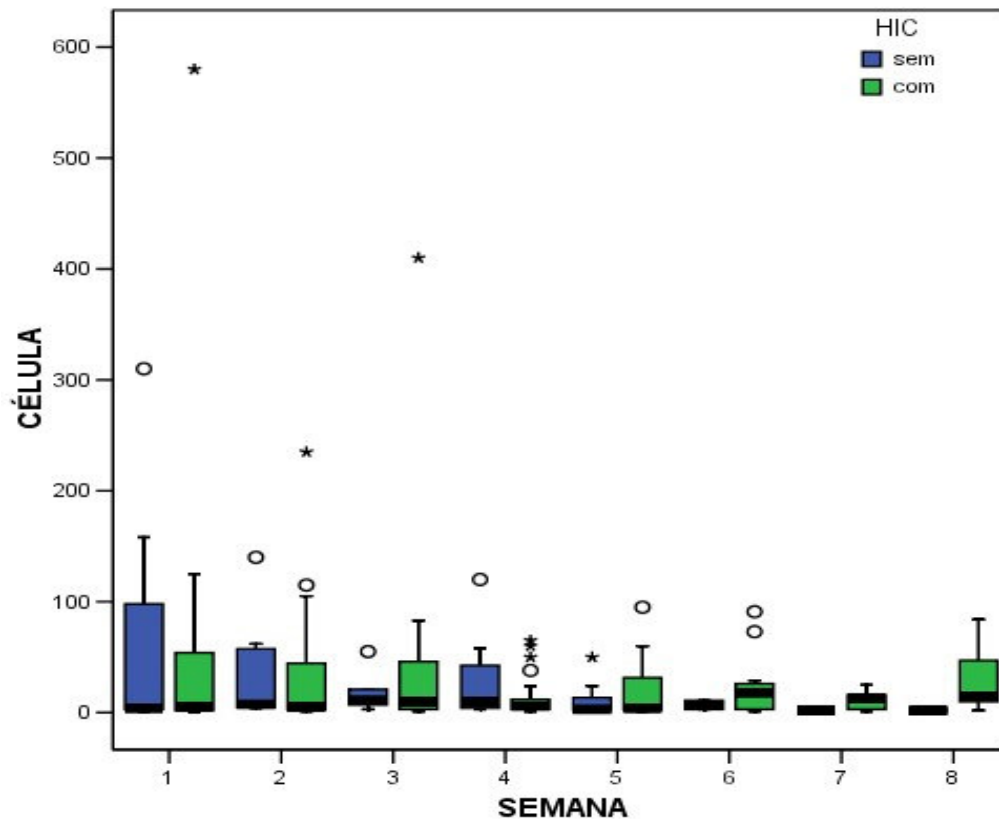


Tabela 14 - Variação da celularidade no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids ao longo do tempo (semanas) nos grupos com e sem HIC em qualquer momento da evolução clínica.

	DIFERENÇA MÉDIA	EP DA	P
		DIFERENÇA	
Semana 1: com HIC - sem HIC	-10,29	46,85	0,826
Semana 2: com HIC - sem HIC	0,26	22,57	0,991
Semana 3: com HIC - sem HIC	27,03	26,67	0,311
Semana 4: com HIC - sem HIC	-19,23	14,57	0,187
Semana 5: com HIC - sem HIC	-2,15	7,69	0,780
Semana 6: com HIC - sem HIC	12,07	10,19	0,236
Semana 7: com HIC - sem HIC	5,80	4,96	0,242
Semana 8: com HIC - sem HIC	27,53	18,99	0,147

EP: erro padrão

HIC: hipertensão intracraniana

Quanto aos valores de proteinorraquia, embora também exista uma variação ao longo do tempo, não existe diferença estatisticamente significativa com relação aos grupos com e sem HIC (Tabelas 15-17 e Figuras 5 e 6).

Tabela 15 - Quantidade de proteínas no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica ao longo do tempo (semanas).

	PROTEÍNA			
	N	Mediana	Média	D.P.
Semana 1	34	85	123,38	121,58
Semana 2	31	82	121,55	134,26
Semana 3	30	71	88,20	60,99
Semana 4	30	70,5	88,57	66,35
Semana 5	26	69	84,85	44,78
Semana 6	15	77	98,27	83,27
Semana 7	10	79,5	173,30	201,80
Semana 8	6	104	171,67	143,02

DP: desvio padrão

Figura 5 - Quantidade de proteína no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica ao longo do tempo (semanas).

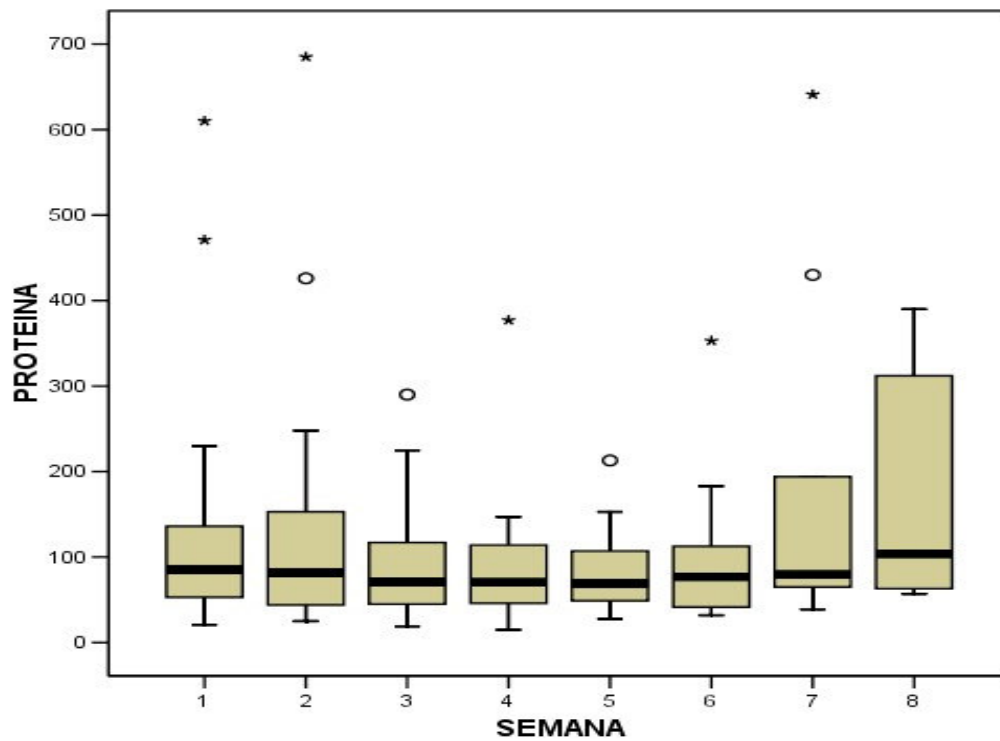


Tabela 16 - Quantidade de proteína no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica ao longo do tempo (semanas), nos grupos com e sem HIC em qualquer momento da evolução clínica.

PROTEÍNA					
	HIC	N	Mediana	Média	D.P.
Semana 1	sem	9	76	103,56	60,78
	com	25	89	130,52	137,46
Semana 2	sem	8	114	121,13	65,04
	com	23	76	121,70	152,42
Semana 3	sem	8	67,5	73,50	32,70
	com	22	73	93,55	68,32
Semana 4	sem	8	97	89,25	40,53
	com	22	68,5	88,32	74,37
Semana 5	sem	7	85	87,43	49,76
	com	19	67	83,89	44,23
Semana 6	sem	2	126	126,00	29,70
	com	13	61	94,00	88,71
Semana 7	sem	1	90	90,00	-
	com	9	72	182,56	211,78
Semana 8	sem	1	84	84,00	-
	com	5	124	189,20	152,52

DP: desvio padrão

Figura 6 - Quantidade de proteína no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica ao longo do tempo (semanas), nos grupos com e sem HIC em qualquer momento da evolução clínica.

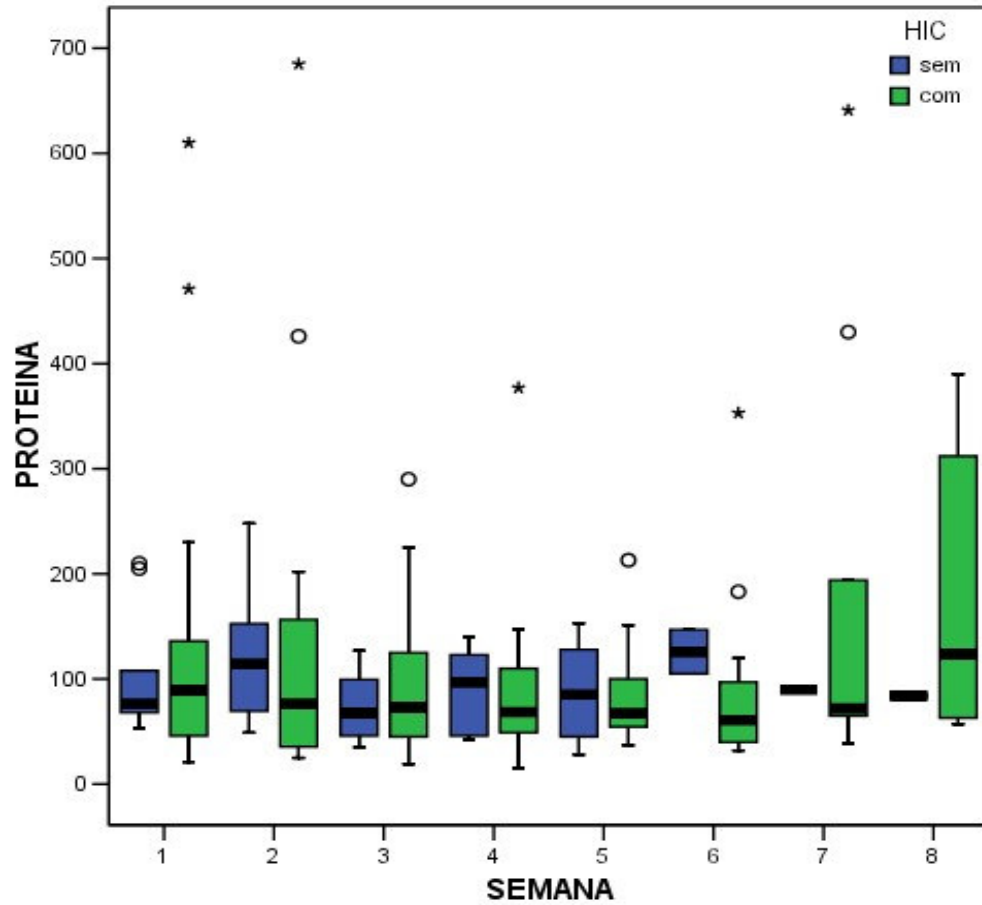


Tabela 17 - Variação de proteinorraquia no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids ao longo do tempo (semanas) nos grupos com e sem HIC em qualquer momento da evolução clínica.

	DIFERENÇA	EP DA	P
	MÉDIA	DIFERENÇA	
Semana 1: com HIC - sem HIC	27,15	33,79	0,422
Semana 2: com HIC - sem HIC	0,55	38,77	0,989
Semana 3: com HIC - sem HIC	22,67	20,02	0,258
Semana 4: com HIC - sem HIC	2,10	18,28	0,909
Semana 5: com HIC - sem HIC	-5,93	19,16	0,757
Semana 6: com HIC - sem HIC	-27,29	27,76	0,326
Semana 7: com HIC - sem HIC	82,73	62,53	0,186
Semana 8: com HIC - sem HIC	79,20	46,07	0,086

EP: erro padrão

HIC: hipertensão intracraniana

Os pacientes com HIC apresentaram maior número de células fúngicas no LCR quando comparados àqueles sem HIC, com uma nítida queda até a quarta semana de evolução. (Tabelas 18 e 19 e Figuras 7 e 8). Observa-se que a esta diferença entre pacientes com e sem HIC se mantém ao longo do tempo.

Tabela 18 - Número de células fúngicas no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica ao longo do tempo (semanas).

	N	Mediana	Média	D.P.
Semana 1	34	405	1456,06	3280,33
Semana 2	31	150	875,71	2042,98
Semana 3	30	22,5	313,23	814,19
Semana 4	30	6,5	135,90	311,41
Semana 5	26	4	99,69	227,59
Semana 6	15	7	86,13	169,85
Semana 7	10	18,5	52,80	69,23
Semana 8	6	1,5	14,33	32,18

Figura 7 - Número de células fúngicas no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica ao longo do tempo (semanas).

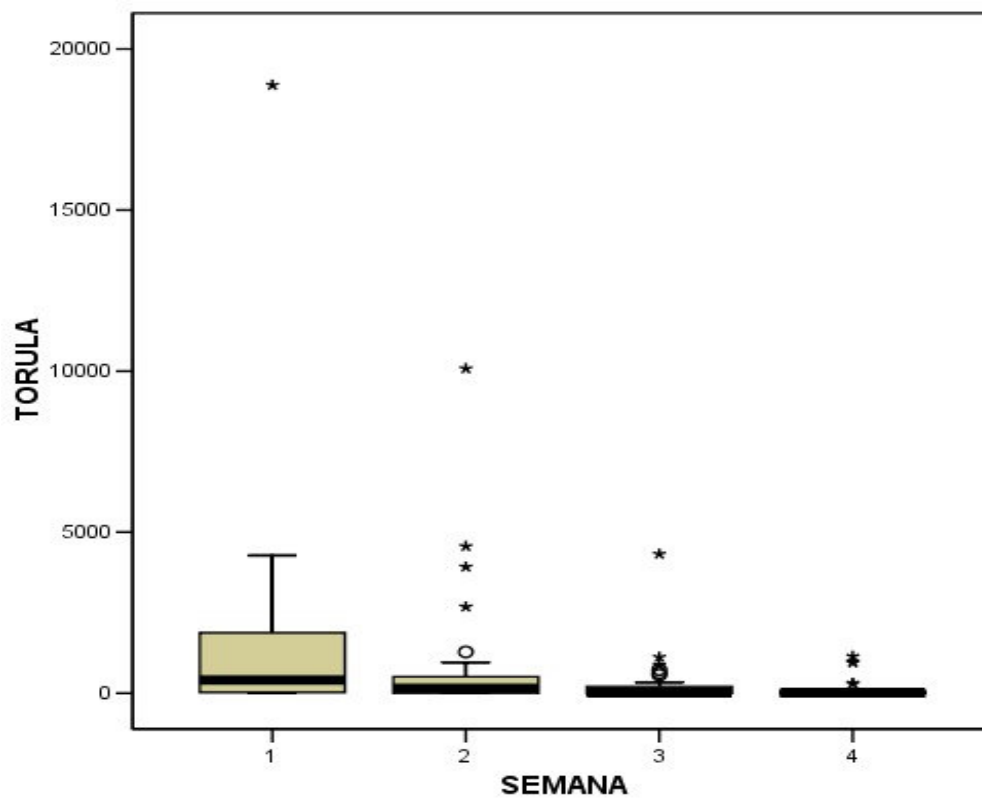
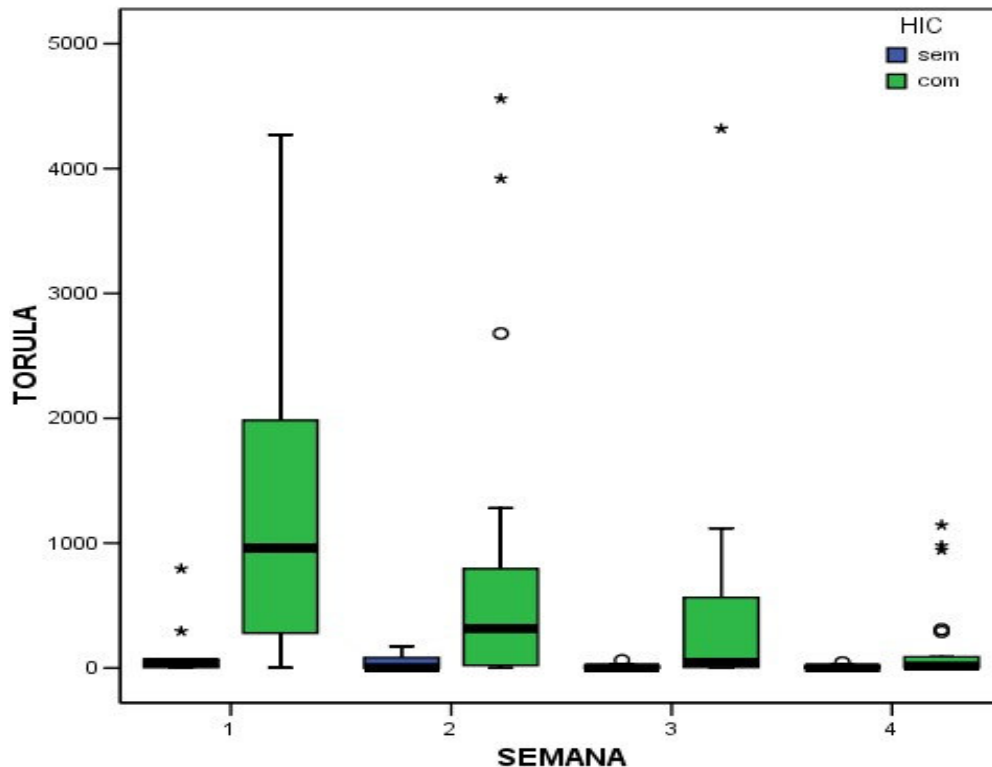


Tabela 19 - Número de células fúngicas no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica ao longo do tempo (semanas), nos grupos com e sem HIC em qualquer momento da evolução clínica.

CÉLULAS FÚNGICAS					
	HIC	N	Mediana	Média	D.P.
Semana 1	sem	9	45	141,44	261,78
	com	25	960	1929,32	3727,14
Semana 2	sem	8	1	43,13	78,36
	com	23	318	1165,30	2312,97
Semana 3	sem	8	1	12,25	22,91
	com	22	46,5	422,68	931,78
Semana 4	sem	8	1,5	10,00	16,84
	com	22	14	181,68	354,38
Semana 5	sem	7	2	9,71	16,51
	com	19	6	132,84	259,88
Semana 6	sem	2	1	1,00	0,00
	com	13	23	99,23	179,63
Semana 7	sem	1	0	0,00	-
	com	9	25	58,67	70,74
Semana 8	sem	1	0	0,00	-
	com	5	2	17,20	35,11

Figura 8 - Número de células fúngicas no LCR de pacientes com meningoencefalite criptocócica ao longo do tempo (semanas), nos grupos com e sem HIC em qualquer momento da evolução clínica.



Vinte e um pacientes com HIC (84%) foram submetidos à punções diárias de alívio (os outros quatro casos apresentaram níveis pressóricos menores que os indicados pelo algoritmo proposto). Elas foram eficazes em controlar a HIC em 13 casos (62%). Cirurgia de derivação foi realizada em seis pacientes (24% dos pacientes com HIC), uma vez que dois pacientes faleceram antes que fosse realizado o procedimento. Dois casos, em função da urgência dos casos, foram submetidos inicialmente à derivação ventricular externa (DVE) e posteriormente derivação ventricular permanente (DVP). Os outros quatro pacientes foram submetidos à derivação lombo-peritoneal (DLP).

Nove pacientes (26,5%) faleceram durante a internação, quatro deles com menos de duas semanas de início da terapia antifúngica. Um destes pacientes, procedente de outro serviço, faleceu em decorrência de infecção hospitalar e não apresentou HIC, entretanto, os outros três pacientes apresentaram HIC. A causa do óbito dos cinco pacientes que faleceram após duas semanas de início da terapia antifúngica foi associada à infecção nosocomial. Entre os pacientes que faleceram por IH (N=6), dois permaneceram em unidade de terapia intensiva (UTI), e os focos prováveis de infecção foram: abdominal em dois pacientes, pulmonar em três casos e infecção primária da corrente sanguínea em um caso. Dos seis pacientes submetidos à derivação, três faleceram por infecção intra-hospitalar (Tabelas 20 e 21).

Tabela 20 - Pacientes com meningoencefalite criptocócica com evolução para óbito durante o período de internação.

PACIENTE	SEXO	T INT	HIC	DERIVAÇÃO	OBITO		IH
					< 2 sem	≥ 2 sem	
2	F	43	Sim	sim	não	sim	sim
6	F	1	Sim	não	sim	não	não
8	M	23	Sim	não	não	sim	sim
17	M	8	Não	não	sim	não	sim
19	M	94	Sim	sim	não	sim	sim
23	M	4	Sim	não	sim	não	sim
25	M	32	Sim	não	não	sim	não
29	M	11	sim	sim	sim	não	não
34	M	98	sim	sim	não	sim	sim

T int: tempo de internação

IH: infecção hospitalar

M: masculino

F: feminino

Tabela 21 - Pacientes com meningoencefalite criptocócica com evolução para óbito durante o período de internação por infecção hospitalar.

PACIENTE	FOCO PROVÁVEL	INTERNAÇÃO EM UTI (DIAS)	CVC (DIAS)	SVD (DIAS)	VM (DIAS)	AGENTE ISOLADO/ SÍTIO
2	abdominal	sim	3	3	3	nenhum
8	bacteremia primária	não	0	0	0	<i>Staphylococcus aureus/</i> sangue
17	pulmonar	não	0	0	0	nenhum
19	abdominal	não	0	0	0	nenhum
23	pulmonar	não	0	0	0	nenhum
34	pulmonar	sim	33	30	30	nenhum

UTI: unidade de terapia intensiva
SVD: sonda vesical de demora
VM: ventilação mecânica

O tempo de esterilização do líquido variou de 9 a 140 dias, com média de 34,4 dias, não relacionado à presença de HIC em qualquer momento da evolução clínica (P = 0,681).

Os sinais e sintomas clínicos presente à admissão que foram estatisticamente relacionados a óbito na análise univariada foram: hipertensão arterial sistêmica (P = 0,048), déficit motor (P = 0,014) e coma (P = 0,048). (Tabela 22).

Tabela 22 - Sinais e sintomas clínicos associados à evolução para óbito em 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids.

SINAIS E SINTOMAS	ÓBITO		
	SIM (N=9)	NÃO (N=25)	P
	N (%)	N (%)	
Cefaléia	9 (100%)	24 (96%)	>0,999*
Vômitos	4 (44%)	16 (64%)	0,435*
Diplopia	3 (33,3%)	6 (24%)	0,670*
Turvação visual	5 (55,6%)	5 (20%)	0,085*
Anisocoria	2 (22,2%)	0 (0%)	0,064*
Febre	2 (22,2%)	15 (60%)	0,118*
Alteração de nervos cranianos	3 (33,3%)	4 (16%)	0,348*
Rigidez de nuca	7 (77,7%)	9 (36%)	0,649*
Alteração do estado mental	7 (77,7%)	9 (36%)	0,052*
HAS	3 (33,3%)	1 (4%)	0,048*
Papiledema	3 (33,3%)	5 (20%)	0,649*
Bradycardia	1 (11,1%)	3 (12%)	>0,999*
Deficit motor	3 (33,3%)	0 (0%)	0,014*
Disartria	3 (33,3%)	3 (12%)	0,306*
Convulsão	3 (33,3%)	5 (20%)	0,649
Coma	3 (33,3%)	1 (4%)	0,048*

*Teste Exato de Fisher

Contagem de células T CD4+, tempo de início dos sintomas, tempo de internação, e tempo de esterilização de LCR não foram associados à evolução para o óbito na amostra estudada (Tabela 23).

Tabela 23 - Contagem de células T CD4+, tempo de início dos sintomas, tempo de internação e tempo de esterilização de LCR entre pacientes que evoluíram ou não para óbito em 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids.

	ÓBITO	N	MEDIANA	MÉDIA	D.P.	P
Contagem de células T CD4	sim	8	18	19,38	13,60	0,470***
	não	25	23	31,48	28,81	
Tempo de inicio de sintomas	sim	9	20	31,00	31,11	0,565***
	não	25	15	20,56	17,69	
T internação	sim	7	38	46,86	35,77	0,688***
	não	24	33	35,71	14,02	
Tempo de esterilização de LCR	sim	3	33	28,00	10,44	0,936***
	não	23	22	33,78	30,05	

*** Mann-Whitney

T internação: tempo de internação

Hemocultura positiva para *C. neoformans* e presença de HIC não foram associadas estatisticamente à evolução para óbito no presente estudo. Entretanto, 66,7% dos pacientes que faleceram apresentaram fungemia e 88,9% apresentaram HIC em qualquer momento da evolução clínica (Tabela 24).

Tabela 24 - Relação entre positividade em hemocultura e HIC em qualquer momento da evolução clínica com evolução para óbito em 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids.

	ÓBITO		
	SIM	NÃO	P
	N=9 (100%)	N=25 (100%)	
Hemocultura positiva	6 (66,7%)	12 (48%)	0,448*
Presença de HIC	8 (88,9%)	17 (68%)	0,386*

*Teste Exato de Fisher

Quando analisadas as alterações liquóricas à admissão, apenas o número elevado de células fúngicas no LCR esteve associado à evolução para óbito (P = 0,03) (Tabela 25).

Tabela 25 - Alterações líquóricas à admissão e associação com evolução para óbito em 34 pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids.

	ÓBITO	N	MEDIANA	MÉDIA	D.P.	P
Célula	Sim	9	14	117,11	201,64	0,739
	Não	25	4	31,20	42,99	
Glicose	Sim	9	45	57,78	60,97	0,682
	Não	25	37	41,20	18,22	
Proteína	Sim	9	87	188,00	211,81	0,755
	Não	25	80	101,60	55,38	
Células fúngicas	Sim	9	1230	1550,56	1157,06	0,030
	Não	25	295	1411,80	3773,05	

DISCUSSÃO

Apesar da introdução do HAART, a criptococose ainda ocupa importante papel entre as infecções oportunistas do SNC em pacientes com aids em países desenvolvidos e subdesenvolvidos (Manzardo *et al*, 2005; Shankar *et al*, 2005; Teja *et al*, 2005) e no Brasil representa a segunda infecção oportunista do SNC mais freqüente (Vidal *et al*, 2005 e Oliveira *et al*, 2006). É uma doença grave, associada à elevada morbimortalidade (Darras-Joly *et al*, 1996; Antinori *et al*, 2001; Pitisuttithum *et al*, 2001). A importância da hipertensão intracraniana no prognóstico destes pacientes é bastante conhecida (Graybill, 1997; Van der Horst *et al*, 1997; Saag *et al*, 2000), porém existem controvérsias quanto à melhor abordagem terapêutica a ser instituída (Pappas, 2005). Por este motivo, novos estudos sobre o tema são fundamentais.

O presente estudo avaliou prospectivamente 34 pacientes soropositivos para o HIV com primeiro episódio de meningoencefalite criptocócica admitidos no Instituto de Infectologia Emílio Ribas em um período de 14 meses.

A maioria dos casos (76,5%) foi de pacientes do sexo masculino. Esse achado é consistente com outros estudos que demonstram a predominância de homens entre pacientes com criptococose e aids (Chen *et al*, 2000; Antinori *et al*, 2001; French *et al*, 2002; Mirza *et al*, 2003; Dromer *et al*, 2004). Mirza *et al* (2003) descreveram que pacientes do sexo masculino representam 84% dos casos de criptococose e aids diagnosticados em duas regiões metropolitanas dos Estados Unidos. Dromer *et al*, 2004 acrescenta que esta diferença de incidência entre os gêneros varia entre pacientes HIV positivos e negativos (proporção homem-mulher com infecção pelo HIV = 6,8; *versus*

1,7 entre pacientes soronegativos $P < 0,001$), o que também foi demonstrado por Chen *et al* (2000) (proporção homem-mulher = 15,4:1 entre pacientes com aids *versus* 1,2:1 entre pacientes sem aids; $P < 0,001$).

A média de idade dos pacientes do presente estudo foi de 35,4 anos. No estudo de Antinori, *et al* (2001) a mediana foi 32 anos. Estudo de Dromer *et al* (2004) demonstrou que existe diferença de idade entre pacientes com criptococose com e sem aids. Entre pacientes soropositivos para o HIV, os autores descrevem uma média de idade de 36 anos *versus* 52 anos para os pacientes soronegativos ($P < 0,001$). Entre pacientes soropositivos para o HIV, esses mesmos autores ressaltam que há também diferença na idade dos pacientes quando são comparados os períodos pré e pós HAART, com predomínio de pacientes maiores de 35 anos após a introdução do HAART na França, possivelmente justificado pelo aumento da sobrevivência após o advento desta terapia (Dromer *et al*, 2004).

A população do nosso estudo é constituída predominantemente de pacientes com imunodepressão grave. A média de células T CD4+ foi de 28,4 células/ mm³, e apenas um paciente apresentou medida superior a 100 células/ mm³, coincidindo com o demonstrado em diversos trabalhos (Shelburne *et al*, 2005; Dromer *et al*, 2004; Mussini *et al*, 2004; Vibhangoon *et al*, 2003; Mirza *et al*, 2003; French *et al*, 2002; Antinori *et al*, 2001; Darras Joly *et al*, 1996).

A meningoencefalite criptocócica se apresentou como primeira doença definidora de aids em 61,8% dos casos do presente estudo e 20,6% dos pacientes souberam do diagnóstico da infecção pelo HIV a partir da criptococose. No estudo de

Mirza *et al* (2003), a criptococose foi doença definidora de aids em 39% da amostra estudada. A presença de percentuais maiores no nosso meio pode refletir importante perda de oportunidades diagnósticas da infecção pelo HIV, o que permite que os pacientes apresentem doenças que precisam de imunossupressão severa como a criptococose. Dos pacientes incluídos no estudo de Adeyemi *et al* (2004), 30% souberam da situação de soropositividade para o HIV à partir da criptococose. Dromer *et al* (2004) demonstraram que a apresentação da criptococose como primeira manifestação da infecção pelo HIV ($P = 0,035$) ou como primeira doença definidora de aids ($p = 0,008$), são variáveis independentes associadas à era pós-HAART.

A maioria dos pacientes da nossa casuística apresentou-se à admissão com sinais e sintomas de meningoencefalite, tais como cefaléia, vômitos e febre. Entretanto, foi alta a ocorrência de alteração da consciência (47%), turvação visual (29,4%), papiledema e convulsões (23%), o que pode sugerir maior gravidade dos casos apresentados. Dismukes (1988) descreve a ocorrência de alteração da consciência em 20% e convulsões em 10% dos casos de meningoencefalite criptocócica e aids. No estudo de Antinori *et al* (2001), convulsões ocorreram em apenas 4,3% dos casos. Alteração do estado mental é descrita como um dos principais indicadores de mau prognóstico na meningoencefalite criptocócica, associadamente à ocorrência de HIC (Tjoei *et al*, 1985; Graybill *et al*, 2000). No nosso estudo, essa manifestação não se mostrou estatisticamente relacionada à HIC ou óbito, entretanto, dos nove pacientes que faleceram, sete apresentaram-se com alteração da consciência à admissão, o que pode sugerir alguma associação provavelmente não manifesta em função do tamanho da

amostra. Turvação visual foi associada à ocorrência de HIC na nossa casuística ($P = 0,02$), entretanto não foi associada a evolução para óbito na amostra estudada.

O exame do LCR é fundamental para o diagnóstico da meningoencefalite criptocócica. Aproximadamente 63% dos pacientes estudados apresentaram celularidade menor que 20 células/ mm^3 no LCR inicial. No estudo de Antinori *et al* (2001) a celularidade foi > 20 em apenas 25,6%. A baixa contagem de células no LCR dos pacientes avaliados pode ser considerada outro indicador de gravidade dos casos, conforme demonstrado em estudos que avaliam prognóstico (Diamond & Bennett, 1974; Saag *et al*, 1992). Entretanto, a celularidade no LCR não se mostrou estatisticamente associada à evolução para óbito na nossa casuística, provavelmente justificada pela homogeneidade da amostra, sempre com muito baixo número de células. A média e mediana dos valores de proteinorraquia foram elevados, o que em sete casos foi interpretado como provável neurotuberculose associada. Porém, todos os pacientes do presente estudo apresentaram cultura de LCR negativa para *Micobacterium tuberculosis*. O número de células fúngicas no LCR inicial apresentou grande variação (2 a 18.800 céls/ mm^3) e foi estatisticamente associado à presença de doença disseminada, hipertensão intracraniana à admissão ou em qualquer momento da evolução clínica e evolução para óbito. Esses dados são de extrema relevância na prática clínica diária, uma vez que o elevado número de células fúngicas pode chamar a atenção do médico assistente para a possibilidade de ocorrência destes agravos. Em apenas um estudo foi sugerida a possível relação entre o maior número de células fúngicas no LCR e a

presença de HIC em pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids (Graybill, 2000). Entretanto, novos estudos são necessários confirmar estes achados.

A tinta da china foi positiva em todos os casos incluídos no nosso estudo. A pesquisa de antígenos por aglutinação pelo látex também foi positiva em 100% das amostras de LCR estudadas. Em contrapartida, no estudo de Antinori *et al* (2001) a tinta da China foi positiva em 86% dos pacientes com meningoencefalite e aids e o teste de aglutinação pelo látex em 98,4%. A alta positividade da tinta da China na nossa casuística pode ser explicada, em parte, pelo grande número de células fúngicas no LCR dos pacientes estudados.

Aproximadamente 53% dos pacientes da nossa casuística apresentaram-se com fungemia, semelhante aos 54,5% encontrados por Antinori *et al* (2001) e mais elevado que os 25,5% descritos por Van der Horst *et al* (1997). Este é outro fator associado à potencial gravidade dos pacientes deste estudo, conforme já descrito por Diamond & Bennett (1974). Apesar da positividade em hemocultura não ter sido estatisticamente associada à evolução para óbito nem à presença de HIC no presente estudo, os dados sugerem que possa haver alguma relação. Entre os 18 pacientes com fungemia detectada, 16 apresentaram HIC em algum momento da evolução clínica e entre os nove casos de óbito, seis apresentaram hemocultura positiva para *C. neoformans*.

No presente estudo, 58,9% dos pacientes apresentaram HIC à admissão, um número menor que os 74% encontrados por Graybill *et al* (2000). Entretanto, cinco pacientes que não mostraram HIC inicialmente, evoluíram com essa complicação posteriormente, totalizando 73,5% de HIC na população estudada. Tal resultado revela a

importância da aferição da pressão líquórica não só no líquido de admissão de pacientes com meningoencefalite criptocócica, mas também nas coletas subseqüentes. Esta recomendação se justifica, sobretudo pela relevância da HIC no prognóstico da meningoencefalite criptocócica e a importância da intervenção oportuna na redução da morbi-mortalidade associada. Embora Graybill *et al* (2000) tenham encontrado associação entre a presença de HIC e a ocorrência de meningismo, reflexos patológicos, cefaléia recorrente, alteração de nervos cranianos, papiledema e diminuição da acuidade auditiva, no presente estudo apenas turvação visual e alteração de nervos cranianos foram estatisticamente associados à presença de HIC à admissão. Por outro lado, a presença de papiledema também parece estar associada à presença de HIC à admissão no nosso estudo, uma vez que dos oito pacientes que apresentavam papiledema no exame físico inicial, sete apresentavam também HIC. O mesmo parece ser verdadeiro para a presença de coma, haja vista que entre os quatro pacientes com coma à admissão, todos também apresentaram HIC. Possivelmente estas ocorrências devam estar associadas mais uma vez ao tamanho da amostra. Entretanto um estudo reforçou que a ausência destes sinais e sintomas clínicos não exclui a possibilidade da existência de HIC, sendo imprescindível a realização da raquimanometria (Graybill *et al*, 2000). Desta forma, não é recomendada a determinação da necessidade de punções de alívio com base nas manifestações clínicas apresentadas pelo paciente (Pappas, 2005).

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa quanto ao gênero entre pacientes com ou sem HIC à admissão ou em qualquer momento da evolução clínica no presente estudo. Entretanto, parece haver alguma relação entre a ocorrência de HIC e o gênero feminino, uma vez que de oito pacientes do sexo feminino incluídas no estudo,

sete apresentaram HIC. Também não foi observada relação estatisticamente significativa entre a contagem de células T CD4+ , tempo de início dos sintomas e idade com a presença de HIC à admissão ou em qualquer momento da evolução clínica, o que está de acordo com os achados de Graybill *et al* (2000). Os dados do nosso estudo sugerem uma tendência de correlação entre a presença de HIC em qualquer momento da evolução clínica e a ocorrência de doença disseminada ($P = 0,052$). Outro resultado relevante foi a associação entre número elevado número de células fúngicas no LCR inicial e a ocorrência de HIC. Observamos que essa diferença se manteve ao longo do tempo, entretanto sem valor estatístico ao nível de significância de 5%, mas presente ao nível de 10%, o que pode ser atribuído ao tamanho da amostra. Outros parâmetros no LCR inicial, tais como celularidade, glicorraquia e proteinorraquia não mostraram associação estatística com a presença de HIC à admissão, conforme apresentado anteriormente por Graybill *et al* (2000).

Diante da inexistência de um algoritmo definido na literatura para o manejo da HIC em pacientes com meningoencefalite criptocócica, foi proposto um fluxograma que recomendou punções liquóricas diárias para pacientes sem hidrocefalia à tomografia de encéfalo e com pressão liquórica inicial ≥ 250 mmH₂O, independente da presença de sinais e sintomas associados. Alguns autores (Harrison, 1995; Shoham *et al*, 2005) preconizam que as punções de alívio sejam realizadas em pacientes com níveis pressóricos mais elevados (≥ 350 mmH₂O). Entretanto, foi optado pela intervenção mais precoce conforme sugerido por Saag *et al* (2000) e Graybil *et al* (2000).

Dois pacientes do nosso estudo que se apresentaram com HIC e hidrocefalia foram submetidos precocemente a uma cirurgia de derivação ventrículo-peritoneal (DVP). A presença de hidrocefalia é associada a elevada morbi-mortalidade (Park *et al*, 1999) e por esta razão, a maioria dos autores preconiza que a cirurgia de derivação seja realizada precocemente com o objetivo de se evitar complicações neurológicas irreversíveis (Tang, 1990; Park *et al*, 1999).

Punções diárias de alívio foram realizadas em 21 pacientes (84%) com HIC no presente estudo, uma vez que não foi prevista intervenção para pacientes com valores de pressão intracraniana compreendidos entre 200 e 250 mmH₂O.

A recomendação no início deste estudo foi retirar em cada punção de alívio a quantidade de LCR suficiente para reduzir a pressão inicial para menos de 200 mmH₂O ou em casos de pressão muito elevada, reduzi-la à metade (Saag *et al*, 2000). Entretanto foi observado que mesmo com a retirada de pequenos volumes de LCR ocorria queda expressiva da pressão liquórica, possivelmente atribuída à baixa complacência cerebral. Desta forma esse fato nos levou concordar com os autores que preconizam a retirada lenta de grandes e definidos volumes de LCR (20-30ml), se necessário, até mais de uma vez ao dia. Esta conduta tem se mostrado efetiva na redução da HIC, sem risco de herniação de amígdalas cerebrais ou outras complicações (Graybill *et al*, 2000; Portegies *et al*, 2004).

Os casos que não apresentaram melhora da HIC com as punções de alívio após 10 dias de punções de alívio foram submetidos a uma cirurgia de derivação. O momento ideal para a colocação do dispositivo de derivação liquórica é controverso na literatura. Graybill *et al* (2000), recomendam que a cirurgia seja realizada após quatro a sete dias

de persistência da HIC apesar das punções de alívio. Já Pappas (2005), sugere que a cirurgia deva ser indicada após quatro semanas de tratamento anti-fúngico e de punções diárias, recomendação que consideramos tardia, tendo em vista a elevada morbimortalidade associada à HIC persistente. Adicionalmente, após longo período de punções lombares repetidas, ocorre uma fibrose dos espaços intervertebrais o que tecnicamente dificulta a realização do procedimento e resulta em considerável desconforto para o paciente.

Após duas medidas consecutivas com pressão menor de 200 mmH₂O, as punções seriadas foram interrompidas, mas os pacientes foram submetidos semanalmente a novas punções líquóricas para análise quimio citológica e microbiológica do LCR, bem como para aferição da pressão intracraniana, conforme preconizado por Shoham *et al* (2005) e Pappas (2005). Os casos que apresentaram recidiva da HIC foram novamente incluídos no algoritmo de punções de alívio. As punções semanais foram também realizadas para o grupo de pacientes sem HIC, com o objetivo de verificar melhora líquórica (citoquímica e microbiológica) e se excluir a possibilidade de um caso não reconhecido de HIC, conforme sugerido por Pappas (2005).

Na nossa casuística, cinco pacientes que não apresentaram HIC na primeira medida, a desenvolveram nas medidas subseqüentes. Entre aqueles que alcançaram valores normais de pressão líquórica, 16 apresentaram novos episódios de hipertensão. As punções diárias foram eficazes em controlar a pressão em 62% casos e a cirurgia de derivação foi necessária em seis casos (dois pacientes faleceram antes do procedimento). Dois pacientes, em decorrência da urgência dos casos e presença de hidrocefalia, foram submetidos à derivação ventricular externa, segundo as recomendações de Fessler *et al*

(1998). Destes, um faleceu e o outro foi submetido posteriormente à derivação lombo-peritoneal (DLP). Os outros quatro pacientes foram submetidos diretamente à DLP, que foi a via de drenagem de eleição do estudo, já que a grande parte dos pacientes com meningoencefalite criptocócica não apresentam hidrocefalia (Fessler *et al*, 1998).

A cirurgia de derivação tanto lombo como ventrículo-peritoneal tem se mostrado segura e eficaz em reduzir a morbi-mortalidade relacionada à HIC em pacientes infectados ou não pelo HIV, conforme demonstrado por Fessler, *et al* (1998); Park *et al* (1998); Woodworth *et al* (2005). O risco de disseminação da doença fúngica para o peritônio ou sangue bem como de adesão do fungo ao material do cateter de derivação dificultando sua erradicação é baixo, se paralelamente for instituída terapia antifúngica efetiva (Park, 1998; Pappas, 2005). Na nossa casuística, dos seis casos submetidos à cirurgia de derivação, quatro evoluíram para óbito e apenas um deles com menos de duas semanas de internação. Em três destes casos a causa do óbito foi atribuída à infecção de origem hospitalar. Entretanto estes foram considerados de alta gravidade, com período de internação prolongado (média = 78,3).

Todos os pacientes do presente estudo receberam tratamento antifúngico padronizado, com dose alta de anfotericina B, por no mínimo duas semanas, seguido de fluconazol 800 mg/dia, conforme recomendado por Larsen *et al* (1994); Van der Horst *et al* (1997); Saag *et al* (2000) e Portegies *et al* (2004). Não foi utilizada flucitosina associada à anfotericina B por indisponibilidade da droga no Brasil. Também não se recomendou o uso de corticóide e acetazolamida para o tratamento coadjuvante da HIC, pelo maior risco de morte associado ao uso do corticóide e risco de acidose metabólica

grave associada ao uso da acetazolamida em pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids. (Graybill *et al*, 2000; Newton *et al*, 2002).

No presente estudo, 26,5% dos pacientes faleceram durante a internação, com 88,2% de sobrevida em duas semanas e 79,4% em 10 semanas, respectivamente. Esse índice pode ser justificado pela gravidade dos casos incluídos neste estudo, todos pacientes admitidos no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, centro de referência no tratamento de doenças infecciosas e parasitárias. Dados semelhantes foram encontrados por Antinori *et al*, que relatou 89,5% de sobrevida em duas semanas e 72,8% em 10 semanas, porém sem avaliação da presença da HIC, o principal fator prognóstico da meningoencefalite criptocócica (Antinori, *et al*, 2001). Entretanto, 66,6% dos óbitos do nosso estudo não foram atribuídos diretamente à criptococose, mas à infecção de origem nosocomial, a maioria broncopneumonia. Diversos estudos descrevem elevada mortalidade associada à IH em pacientes com aids. Tumbarello *et al* (2001) descreveram que a incidência de pneumonia nosocomial na população soropositiva para o HIV é de 10,8 por 10.000 pacientes-dia, estatisticamente associada à pacientes com infecções oportunistas do SNC. Entretanto, estes autores também descrevem importante impacto do HAART na diminuição de sua ocorrência (1994-1996: 13.9 por 10.000 pacientes-dia *versus* 1997-1998: 5.6 por 10.000 pacientes-dia (P = 0,01), porém ainda com elevada mortalidade (29%) (Tumbarello *et al*, 2001). Petrosillo *et al* (2002) descreveram que a incidência de infecção de corrente sanguínea em pacientes com aids é de 2,45 por 1000 pacientes-dia, diretamente relacionada com o tempo de internação hospitalar, uso de CVC e Karnofsky < 40. A mortalidade associada à infecção de corrente sanguínea neste estudo foi de 24,6% (Petrosillo *et al*, 2002).

Os sinais e sintomas clínicos presentes à admissão estatisticamente associados à evolução para óbito na amostra estudada foram: presença hipertensão arterial sistêmica (P = 0,048), déficit motor (P = 0,014) e coma (P=0,048). Laboratorialmente, número elevado de células fúngicas no LCR à admissão (P = 0,03) mostrou associação estatística com má evolução, achado ainda não descrito na literatura. Presença de doença disseminada, embora não estatisticamente significativa, parece ter alguma relação com evolução para o óbito no nosso estudo, conforme descrito por Diamond & Bennett (1974). Entretanto, a ausência de significância estatística provavelmente se deve ao tamanho da amostra. Da mesma forma, a presença da HIC não mostrou associação com óbito na nossa casuística. Este fato pode ser justificado também pela amostragem, mas postulamos o papel benéfico da abordagem com punções de alívio e/ou cirurgia de derivação no controle da HIC e a conseqüente redução do seu impacto no prognóstico de pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids.

CONCLUSÕES

A maioria dos pacientes com meningoencefalite criptocócica e aids do presente estudo foram jovens do sexo masculino, que apresentaram imunodepressão grave e não se beneficiaram do uso regular da terapia anti-retroviral. Conseqüentemente, a doença fúngica foi a primeira doença definidora de aids na maioria deles.

O quadro clínico foi similar ao descrito na literatura, predominando a cefaléia, náuseas e/ou vômitos.

Fungemia esteve presente na metade dos casos e foi associada a número de células fúngicas no LCR ≥ 500 céls/ mm³.

Hipertensão intracraniana ocorreu em aproximadamente metade dos casos à admissão e em praticamente três quartos dos pacientes quando foi analisado todo o período de evolução clínica.

Os fatores estatisticamente associados à presença de HIC foram: presença de turvação visual, alteração de nervos cranianos à admissão e elevado número de células fúngicas no LCR. Número de células fúngicas maior ou igual a 100 células no LCR de admissão foi associado à ocorrência de HIC à admissão e em qualquer momento da evolução clínica.

A mortalidade geral foi de 26,5% e aproximadamente dois terços dos óbitos foram diretamente associados à infecção hospitalar.

Os fatores estatisticamente associados à evolução para óbito foram: presença de hipertensão arterial, déficit motor, coma e elevado número de células fúngicas no LCR à admissão.

ANEXO 1

HIPERTENSÃO INTRACRANIANA NA NEUROCRIOCOSE

Data: __/__/__

Data da admissão hospitalar: __/__/__

1.0) IDENTIFICAÇÃO:

Paciente número: _____ RG: _____
Sexo: _____ Idade: _____ Cor: _____
Nome: _____
Endereço: _____

2.0) COM RELAÇÃO À INFECÇÃO PELO HIV:

1. HIV positivo? () Sim () Não Peso atual: _____
Se sim:
2. Data do diagnóstico: _____
3. Criptococose como diagnóstico do HIV? () Sim () Não
4. Criptococose como primeira doença definidora de AIDS? () Sim () Não
3. Classificação do CDC antes do episódio de NCC: _____
4. Contagem de CD4 anterior (quando houver): _____ data: __/__/__
5. Contagem de CD4 na ocasião da NCC: _____ data: __/__/__
6. Carga viral anterior (quando houver): _____ data: __/__/__
7. Carga viral na ocasião da NCC: _____ data: __/__/__
8. Infecções oportunistas prévias:
() Sim () Não
Se sim, quais:
Critério CDC:

- () Candidíase (esôfago, traquéia, brônquios e pulmão)
- () Citomegalovírus
- () Câncer cervical invasivo
- () Criptosporidiose
- () Herpes simples (muco-cutâneo >1 mês, esôfago, brônquios, pulmão)
- () Histoplasmose disseminada

- () LEMP
- () Linfoma não Hodgkin
- () Linfoma primário do cérebro
- () Micobacteriose disseminada TB? Mac?
- () PCP
- () Samonelose
- () NTX
- () Isosporíase

9. Faz acompanhamento ambulatorial? () Sim () Não
Se sim, onde? () IIER () Outro
Especificar _____

10. Está em uso de ARV? () Sim () Não
Se sim: Regularmente? () Sim () Não
Quais drogas?() AZT () DDI () 3TC () D4T
() ABC () SQV () IDV () RTV () NFV

3.0) PASSADO DE NEUROCRÍPTOCOCOSE?

() Sim () Não

Se sim:

1. Há quanto tempo? _____

2. Tratamento utilizado: () Anfotericina B - DT _____ mg.

() Fluconazol - _____ dias.

Por quanto tempo: _____

3. Foi aferida pressão líquórica? () sim () não

4. Havia HIC? () sim () não () não sabe

Se sim:

Tratamento:

() Punções diárias de alívio

() Reservatório de Ommaya

() Shunt ventrículo ou lombo peritoneal

() Corticóide

() Acetazolamida

5. Houve cura? () sim () não

Se sim, quais critérios: () clínico

() líquido

() líquido + clínico

6. Apresentou algum tipo de sequela relacionada? () Sim () Não

Se sim, qual tipo?

() Cognitiva

() Visual

() Auditiva

() Motora

4.0) QUADRO ATUAL

1. Recidiva? () Sim () Não

2. Data do início dos sintomas: ____/____/____
À contar do primeiro atendimento: _____

3. Sinais e sintomas:

- () Cefaléia () Vômitos () Diplopia () Turvação visual
() Anisocoria () Febre () Emagrecimento () Bradicardia
() Alteração de nervos cranianos () Rigidez de nuca () HAS
() Deficit motor () Disartria () Convulsão () Papiledema
() Tonteira () Letargia () Confusão mental () Coma

Glasgow: **AO:** 5 – 4 – 3 – 2 – 1 / **RV:** 5 – 4 – 3 – 2 – 1 / **RM:** 5 – 4 – 3 – 2 – 1 /
TOTAL: _____

4. Hemocultura para *Criptococcus*:
() Positiva () Negativa () Não realizada

5. Urocultura para *Criptococcus*:
() Positiva () Negativa () Não realizada

6. Fundo de olho:

7. Tomografia de crânio:
() Normal () Alterada () Não realizada
Se alterada, descrição:

8. Ressonância Nuclear Magnética:
() Normal () Alterada () Não realizada
Se alterada, descrição:

9. Ecocardiograma:
() Normal () Alterado () Não realizado
Se alterada, descrição:

5.0) TRATAMENTO:

1. Antifúngico: () Anfo B - DT: _____ mg.
() Anfo B lipossomal – DT _____ mg.
() Fluconazol - _____ dias.

OBS: 1. EC que contra-indicaram o uso de Anfo B?
() Sim () Não

Se sim, quais:

- () Hipocalemia
() Insuficiência Renal
() Miocardiotoxicidade

2. A droga chegou a ser substituída em algum momento:
() Sim () Não

3. Foi reintroduzida posteriormente?
() Sim () Não

2. Da HIC (se houver):

1. Corticóide? () Sim () Não

2. Punção de alívio? () Sim () Não

Se sim:

- Melhora? () sim () não
- Realizada durante quantos dias? _____

3. Foi necessário Shunt? () Sim () Não

Se sim:

Data a partir do primeiro atendimento: _____/_____/_____

6.0 EVOLUÇÃO:

1. Tempo de internação: _____ dias
2. Data da alta: ____/____/____.
3. Óbito: () sim () não
 Se sim: () Menos de 2 semanas
 () Mais de 2 semanas
 Atribuído a outra causa que não à Criptococose?
 () Sim () Não
 Se sim, qual(is): _____
4. Cura: () sim () não
 Tempo de tratamento: _____
 Tempo para esterilização do Líquor: _____
 Exame de imagem pós tratamento
 () TC () RNM
 Descrição: _____

3. Sequela/complicações: () Sim () Não
 Se sim, quais:
 () Cognitiva
 () Auditiva
 () Visual
 () Motora
4. Foi instituída profilaxia? () sim () não
 Qual droga? _____ Dose: _____
5. Recidiva? () Sim () Não
 Re-internado? _____ (fazer nova ficha)

Referências Bibliográficas:

Aberg, JA; Price, RW; Heeren, DM; Bredt, B. A pilot study of the discontinuation of antifungal therapy for disseminated cryptococcal disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome, following immunologic response to antiretroviral therapy. *The Journal of Infectious Diseases*. 2002; 185:1179-82.

Adeyemi, O; Pulvirenti, J; Perumal, S; Mupiddi, U; Kohl, B; Jezisek, T. Cryptococcosis in HIV-infected individuals. *AIDS*. 2004; 18:2218-19.

Ammasari, A; Linzalone, A; Murri, R; Marasca, G; Morace, G; Antinori, A. Fluconazole for primary prophylaxis of AIDS-associated cryptococcosis: a case control study. *Scandinavian J Infectious Diseases*. 1995; 27:235-7.

Angstwurm, K; Sokolowska-Koehler, W; Stadelmann, C; Schielke, E; Weber, JR. Fulminant cryptococcal meningitis as presenting feature in a patient with AIDS. *European Journal of Neurology*. 2004; 11:353-5.

Antinori, S; Radice, A; Galimberti, L; Magni, C; Fasan, M; Parravicini, C. The role of cryptococcal antigen assay in diagnosis and monitoring of cryptococcal meningitis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005; 43:5828-5829.

Antinori S; Galimberti, L; Magni, C *et al.* *Cryptococcus neoformans* infection in a cohort of Italian AIDS patients: natural history, early prognostic parameters, and autopsy findings. *European Journal Clinical Microbiology Infectious Diseases*. 2001; 20:711-7.

Antinori, S; Ridolfo, AL; Gianlelli, E; Piazza, M; Gervasoni, C; Monforte, AA. The role of lumbar puncture in the management of elevated intracranial pressure in patients with AIDS associated cryptococcal meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2000; 31:1309-10.

Armengou, A; Porcar, C; Mascaró, J; Garcia-Bragado, F. Possible development of resistance to fluconazole during suppressive therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 1996;22:322-8.

Benson, CA; Kaplan, JE; Masur, H; Pau, A; Holmes, KH. Treating oportunic infection among HIV infected adults and adolescents. Recommendations from CDC, The National Institute of Health and HIV medicine Association/ IDSA. *Clinical Infectious Diseases*. 2005; 40:S131-235.

Berg, J; Calncy, CJ; Nguyen, MH. The hidden danger of primary fluconazole prophylaxis for patients with AIDS. *Clinical Infectious Diseases*. 1998; 26:186-7.

Birley, HDL; Johnson, EM. Azole drug resistance as a cause of clinical relapse in AIDS patients with cryptococcal meningitis. *International Journal of STD & AIDS*. 1995; 6:353-5.

Brasil, Ministério da Saúde, MS/PN-DST e AIDS, 2005. Boletim Epidemiológico de AIDS. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>

Breton, G; Seihean, D; Chérin, P; Herson, S; Benveniste, O. Paradoxical Intracranial cryptococcoma in a human immunodeficiency virus infected man being treated with

combination antiretroviral therapy. *The American Journal of Medicine*. 2002; 113:155-7.

Brummer, E. Human defenses against *C. neoformans*: an update. *Mycopathologia*. 1999; 143:121-5.

Buchanan, KL; Murphy, JW. What makes *Cryptococcus neoformans* a pathogen? *Emerging Infectious Diseases*. 1998; 4:71-83.

Casadevall, A; Rosas, AL; Nosanchuk. Melanin and virulence in *Cryptococcus neoformans*. *Current Opinion Microbiology*. 2000; 3:354-8.

Cattelan, AM; Trevenzoli, M; Sasset, L; et al. Multiple cerebral cryptococcomas associated with immune reconstitution in HIV-1 infection. *AIDS*. 2004;18:349-363.

Chan, KH; Mann, KS; Yue, CP. Neurosurgical Aspects of Cerebral Cryptococcosis. *Neurosurgery*.1989; 25:44-7.

Chen, S; Sorrell, T; Nimmo, G; Speed, B; Currie, B; Ellis, D; Marriot, D; Pfeiffer, T; Parr, D; Byth, K. Epidemiology and host and variety dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand. *Clinical Infectious Diseases*. 2000; 31:499-508.

Chetchotisakd, P; Sungkanuparph, S; Thinkhamrop, B; Mootsikapun, P; Boonyaprawit, P. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of primary Cryptococcal meningitis prophylaxis in HIV-infected patients with severe immune deficiency. *HIV Medicine*. 2004; 5:140-3.

Cinti, SK; Armstrong, WS; Kauffman, CA. Case Report: Recurrence of increased intracranial pressure with antiretroviral therapy in an AIDS patient with cryptococcal meningitis. *Mycoses*. 2001; 44:497-501.

Coenjaerts, FEJ; Van der Flier, M; Mwinzi, ONM; Brouwer, AE; Scharringa, J; Chaka, WS; Aarts, M; Rajanuwong, A; Van de Vijver, DA; Harrison, TS; Hoepelman, AIM. Intrathecal production and secretion of vascular endothelial growth factor during cryptococcal meningitis. *The Journal of Infectious Diseases*. 2004; 190:1310-7

Cornell, SH; Jacoby, CG. The varied computed tomographic appearance of intracranial cryptococcosis. *Radiology*. 1982;143:703-7.

Cox, GM; Perfect, JR. *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* and *gatti* and trichosporon species in *Medical Mycology*; Topley's and Wilson. 1998; Vol.4, 9ª edição: 461-473.

Darras-Joly, C; Chevret, S; Wolff, M; Matheron, S; Longuet, P; Casalino, E; Joly, V; Chochillon, C; Bédos, JP. *Cryptococcus neoformans* infection in France: Epidemiologic features of early prognostic parameters for 76 patients who were infected with human immunodeficiency virus. *Clinical Infectious Diseases*. 1996; 23:369-376.

Denning, DW; Armstrong, RW; Lewis, BH; Stevens, DA. Elevated cerebrospinal fluid pressures in patients with cryptococcal meningitis and acquired immunodeficiency syndrome. *The American Journal of Medicine*; 1991; 91:267-72.

Diamond, RD; Bennett,JE. Prognostic Factors in Cryptococcal Meningitis. *Annals of Internal Medicine*;1974;80:176-181.

Diamond; RD. Cryptococcus neoformans in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Mandell, Douglas, Bennets. 2000; Vol.2; 5ª edição:2707-2717.

Dismukes,WE. Cryptococcal Meningitis in Patients with AIDS. *The Journal of Infectious Diseases*; 1988; 157:624-8.

Dismukes, WE; Cloud, GA; Gallis, AH; Kerkering, TM; Medoff, G; Craven, PC; Kaplowitz, LG; Fisher, JF; Gregg, CR; Bowles, CA. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. *New England Journal of Medicine*. 1987; 317:34-341.

Dromer, F; Mathoulin, S; Dupont, B; Letenneur, L; Ronin, O. Individual and environmental factors associated with infection due to *Cryptococcus neoformans* serotype D. *Clinical Infectious Diseases*. 1996;23:91-6.

Dromer, F; Mathoulin-Pélissier, S; Fontanet, A; Ronin, O; Dupont, B; Lortholary, O. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985-2001): comparison of the pré and post-HAART eras. *AIDS*. 2004; 18:555-562.

Edelstein, H. Increased fluconazole resistance of *Cryptococcus neoformans* isolated from a patient with AIDS and recurrent meningitis. *Clinical Infectious Diseases*; 1994;19:975-6.

Ellis, DH; Pfeiffer, TJ. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gatti*. *J Clin Microbiol*. 28:1642-4.

Feldmesser, M; Harris, C; Reichberg, S; Khan, S; Casadevall, A. Serum cryptococcal antigen in patients with AIDS. *Clinical Infectious Diseases*. 1996; 23:827-830.

Fessler, RD; Sobel, J; Guyot, L; Crane, L; Vazquez, J; Szuba, MJ; Diaz, FG. Management of elevated intracranial pressure in patients with cryptococcal meningitis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*. 1998; 17:137-142.

Fleuridor, R; Lyles, RH; Pirofski, L. Quantitative and qualitative differences in the serum antibody profiles of human immunodeficiency virus infected persons with and without *Cryptococcus neoformans* meningitis. *The Journal of Infectious Diseases*. 1999; 180:1526-35.

French, N; Gray, K; Watera, C; Nakiyingi; Lugada, E; Moore, M; Laloo, D; Whitworth, JAG; Gilks, CF. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1 infected Ugandan adults. *AIDS*. 2002; 16:1031-8.

Franzot, SP; Hamdan, JS; Currie, BP; Casadevall, A. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates. *Journal of Clinical Microbiology*. 1999; 37:838-40.

Fromtling, RA; Shadomy, HJ; Jacobson, ES. Decreased virulence in stable, acapsular mutants of *Cryptococcus neoformans*. *Mycopathology*. 1982; 79:23-29.

Goujard, C; Lebrun L; Doucet-Populaire, F; Vincent, V; Nirdmann, P. The hidden danger of primary fluconazole prophylaxis for patients with AIDS. *Clinical Infectious Diseases*. 1998; 26:186-7.

Graybill, JR; Sobel, J; Saag, M; et al. Cerebrospinal fluid hypertension patients With AIDS and cryptococcal meningitis [abstract I-153]. In: Program and abstracts of 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto, ON, Canada). Washington, DC: American Society for microbiology, 1997.

Graybill, JR; Sobel, J; saag, M; Horst, C; Powderly W; Cloud, G; Riser, L; Hamill, R; Dismukes, W. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2000; 30:47-54.

Hajjeh, RA; Conn, LA; Stephens, DS, *et al*. Cryptococcosis: Population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. *The Journal of Infectious Diseases*. 1999; 179:449-54

Hamill, RJ. Cryptococcal Meningitis. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*; 2001,3:129-136.

Hamilton, JR; Noble, A; Denning, DW; Stevens, DA. Performance of Cryptococcus antigen latex agglutination kits on serum and cerebrospinal fluid specimens of AIDS patients before and after pronase treatment. *Journal of Clinical Microbiology*. 1993; 29:333-9.

Harrison, MJG; et al. AIDS and Neurology – *Clinical Neurology and Neurosurgery Monographs*. Churchill Living-stone, 1995.

Hospenthal, DR; Bennett, JE. Flucytosine Monotherapy for *Cryptococcosis*. *Clinical Infectious Diseases*. 1998; 27:260-4.

Hospenthal, DR; Bennett JE. Persistence of cryptococcomas on neuroimaging. *Clinical Infectious Diseases*; 2000; 31:1303-6.

Juffermans, NP; Verbon, A; Van der Poll, T. Diabets Insipidus as a complication of cryptococcal meningitis in an HIV-infected patients. *Scandinavian Journal Infectious Diseases*. 2002; 34:397-8.

John, L; Nelson, M. Primary prophylaxis for cryptococcal meningitis. *HIV Medicine*. 2004; 5:131-2.

Kanyama, C. Cryptococcal meningitis in Africa. *HIV Infection and the Central Nervous System: Developed and Resource Limited Settings*. Frascati, Italy, 2005.

King, MD; Perlino, CA; Cinnamon, J; Jernigan, JA. Paradoxical recurrent meningitis following therapy of cryptococcal meningitis: an immune reconstitution syndrome after initiation of highly active antiretroviral therapy. *International Journal of STD & AIDS*. 2002; 13:724-6.

Klepser, ME; Wolfe, EJ; Pfaller, MA. Antifungal pharmacodynamic characteristics of fluconazole and amphotericin B against *Cryptococcus neoformans*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1998; 41:397-401.

Kovacs, AA; Polis, M; Wright, WC; Gill VJ; Tuazon, CU; Gelmann, EP; Lane, HC; Longfield, R; Overturf, G; Macher, AM; Fauci, AS; Parrilo, JE; Bennett, JE; Masur, H. Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1985; 103:533-8.

Kwon-Chung, KJ. Bennett, JE. Epidemiologic differences between the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Am J Epidemiol*; 1984; 120:123-40.

Larsen, RA; Bozzete, SA; Jones, BE; et al. Fluconazole combined with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clinical Infectious Diseases*. 1994; 14:741-7.

Larussa, D; Lorenzini, P; Cingolani, A; Giancola, ML; Grisetti, S; Bossolasco, S; Bongiovanni, M; Finazzi, MG; Vigo, B; Moretti, F; Pedale, R; Egidi, M; Corsi, P; Foresti, S; Mussini, C; Amassari, A; Monforte, AA; Cinque, P; Antinori, A. *HIV Infection and the Central Nervous System: Developed and Resource Limited Settings*. Frascati, Italy, 2005.

Leite, AGB; Vidal, JE; Filho, FB; Nogueira, RS; Penalva de Oliveira, AC. Cerebral Infarction related to cryptococcal meningitis in an HIV-infected patient: Case report and literature review. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2004; 8(2):175-9.

Laurenson IF, Ross JD, Milne LJ. Microscopy and latex antigen negative cryptococcal meningitis. *Journal of Infection*. 1998; 36:329-31.

Leenders, AC; Reiss, P; Portegies, Clezy, K; Hop, WCJ; Hoy, J; Borleffs, JCC; Allworth, T; Kauffmann, RH; Jones, P; Kroon, FP; Verbrugh, HA; Marie, S.

Liposomal amphotericin B (Ambisome) compared with amphotericin B Both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS*. 1997; 11:1463-71.

Malessa, R; Krams, M; Hengge, U; Weiller, C; Reinhardt, V; Volbracht, L; Rauhut, F; Brockmeyer, NH. Elevation of intracranial pressure in acute AIDS related cryptococcal meningitis. *Clinical Investigation*, 1994; 72:1020-6.

Manzardo, C; Mar Ortega; MSued, O; Gracia, F; Moreno, A; Miro, JM. Central nervous system opportunistic infections in developed countries in the highly active antiretroviral therapy era. *Journal of Neurovirology*. 2005; 11(S3):72-82.

Meyer, W; Castañeda, A; Jackson, S; Huynh, M; Castañeda, E. Molecular Typing of Ibero American *Cryptococcus neoformans* Isolates. *Emerging Infectious Diseases*. 2003; 9:189-195.

Mirza, SA; Phelan, M; Rimland, D; Graviss, E; Hamill, R; Brandt, ME *et al.* The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clinical Infectious Diseases*. 2003; 36:789-94.

Mitchell, DH; Sorrel, TC; Allworth, AM and cols. Cryptococcal Disease of the CNS in Immunocompetent hosts: Influence of Cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. *Clinical Infectious Disease*; 1995; 20:611-6

Mitchell, TG; Perfect, JR. Cryptococcosis in the Era of AIDS-100 years after the Discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clinical Microbiology Review*; 1995; 8:515-548.

Mok, CC; Lau, CS; Yuen, KY. Cryptococcal meningitis presenting concurrently with systemic lupus erythematosus. *Clinical Experimental Rheumatology*. 1998, 16:169-171.

Monforte, ADA; Cinque, P; Mocroft, A; Goebel, FD; Antunes, F; Katlama, C; Justesen, US; Vella, S; Kirk, O; Lundgren, J. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Annals Neurology*. 2004; 55:320-8.

Mussini, Cristina; Pezzoti, Patrizio; Miró, JM; Martinez, E; Bernaldo de Queiroz, JCL; Cinque P; Borghi, V; Bedini, A; Domingo, P; Cahn, P; Bossi, P; De Luca, A; Monforte, AA; Nelson, M; Nwokolo, N; Helou, S; Negroni, R; Jacchetti, G; Antinori, S; Lazzarin, A; Cozzariza, A; Espósito, R; Antinori, A; Aberg, JA. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 38:565-571.

Newton, PN; Thai, LH; Tip, ND; et al. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of acetazolamide for the treatment of elevated intracranial pressure in cryptococcal meningitis. *Clinical Infectious Diseases*; 2002. 35:769-72.

Nosanchuck, JD; Rosas, AL; Lee, SC; Casadevall, A. Melanisation of *Cryptococcus neoformans* in human brain tissue. *Lancet*. 2000; 355:2049-2050.

Ohkusu, M; Tangonan, N; takeo, K; Kishida, E; Ohkubo, M; Aoki, S; Nakamura, K; Fujii, T; Siqueira, I; Maciel, EAP; Sakabe, S; Almeida, GMD; M.Heins-Vaccari, E; Lacaz, CS. Serotype, mating type and ploidy of *Cryptococcus neoformans* strains isolated from patients in Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2002; 44(6):299-302.

Oliveira, JF; Greco, DB; Oliveira, GC; Christo, PP; Guimarães, MDC; Corrêa-Oliveira, Rodrigo. Neurological disease in HIV infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: a Brazilian experience. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2006; 39:146-151.

Orni-Wasserlauf, R; Izhakov, E; Siegman-Igra, Y; Bash, E; Polacheck, I; Giladi, M. Fluconazole-resistant *Cryptococcus neoformans* isolated from an immunocompetent patient without prior exposure to fluconazole. *Clinical Infectious Diseases*. 1999; 29:1592-3.

Oursler K, Moore R, Chaisson R. Risk factors for cryptococcal meningitis in HIV-infected patients. *AIDS Research Human Retrovirology*. 1999; 15: 625-31

Park MK Tam, CT. Intracranial hypertension causing visual failure in cryptococcus meningitis. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*; 1998; 51:944-946

Park MK, Hospenthal, DR; Bennett, JE. Treatment of Hydrocephalus Secondary to Cryptococcal Meningitis by Use of Shunting. *Clinical Infectious Diseases*. 1999; 28: 629-33.

Paschoal, RC; Hirata, MH; Hirata, RC; Melhem, MSC; Dias, ALT; Paula, CR. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2004; 46:203-7.

Pappas, PG. Managing cryptococcal meningitis is about handling the pressure. *Clinical Infectious Diseases*. 2005; 40:480-2

Penalva de Oliveira, AC; Annes M; Casseb, J. Manifestações Neurológicas na Aids in *Retroviroses Humanas – HIV/ AIDS*, Veronesi, R; Focaccia, R; Lomar, AV. 2000; 211-235.

Petrosillo, N; Viale, P; Nicastrì, E; Arici, C; Bombana, E; Casella, A; Cristini, F; De Gennaro, M; Dodi, F; Gabbuti, A; Gattuso, G; Irato, L; Maggi, P; Pallavicini, F; Pan, A; Pantaleoni, M; Ippolito, G. Nosocomial bloodstream infections among human immunodeficiency virus-infected patients: incidence and risk factors. *Clinical Infectious Diseases*. 2002; 34:677-85

Perfect, JR; Casadevall, A. Cryptococcosis. *Infectious Diseases Clinics North America*. 2002; 15:837-874.

Pierotti, C; Zabulon, Y; Ayo, H; Opira, C; Drileba, P; Lazzarin, A; Cinque, P. A prospective study on prevalence of neuro-aids complications in an ugandan rural hospital. *HIV Infection and the Central Nervous System: Developed and Resource Limited Settings*. Frascati, Italy, 2005.

Pitissuttithum, P; Tansuphasawadikul, S; Simpson, AJH; Howe, PA; White, NJ. A prospective study of AIDS associated cryptococcal meningitis in Thailand treated with high dose amphotericin B. *Journal of Infection*. 2001; 43:226-233.

Po-Chou, L; Cheng-Loong, L; Wen-Neng, C; Han-Jung, C; Thung-Ming, S; Kang, L; Cheng-Hsien, L. Shunt surgery for hydrocephalus complicating cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus negative patients. *Clinical Infectious Diseases*; 200337:673-8.

Poprich MJ; Arthur, RH; Helmer, E. CT of intracranial cryptococcosis. *American Journal Roentgenol.* 1990; 154:603-6.

Portegies, P. Solod, L; Cinque, P; Chaudhuri, A; Begovav, J; Everall, I; Weber, T; Bojar, M; Martinez-Martin, P; Kennedy, PGE. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *European Journal of Neurology.* 2004; 11:297-304.

Posio, E; Guarino, A; Pignata, C; Morales, MAG. Possible development of resistance to fluconazole during suppressive therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clinical Infectious Diseases.* 1996; 23:1337-1338.

Powerdely, WG. Cryptococcal Meningites in HIV Infected Patients. *Current Infectious Disease Reports;* 2000; 2:352-7.

Powerdely, WG; Claud, GA; Dismukes, WE; Saag, MS. Measument of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: Value in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clinical Infectious Diseases;* 1994; 18:789-92.

Powerdely, WG; Saag, MS; Cloud, GA; et al. A controlled trial of Fluconazol or Amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *New England Journal of Medicine.* 1992; 326:793-8.

Quagliarello, VJ; Viscoli, C; Horwitz, RI. Primary prevention of cryptococcal meningitis by fluconazole in HIV-infected patients. *The Lancet.* 1995; 345:548-552.

Razavi, B; O'Toole, J; Schilling, M; Razavi, M. Cryptococcal meningitis, an endocrine emergency? *The Lancet*. 2000; 355:1426.

Rosas, AL; MacGill, RS; Nosanchuck, JD; Kozel, TR; Casadevall, A. Activation of the alternative complement pathway by fungal melanins. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 2002; 9:144-8.

Saag, MS; Powderly, WG; Cloud, GA, *et al*. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. *New England Journal of Medicine*. 1992; 326:83-9.

Saag, MS; Cloud, GC; Graybill, JR; *et al*. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;28:291-6.

Saag, MS; Graybill, RV; Larsen, RA; Pappas, PG; Perfect, JR; Powderly, WG; Sobel, JD; Dismukes, WE. Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease. *Clinical Infectious Disease*. 2000; 30:710-8.

Sacktor, N. The epidemiology of Human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy; 2002. *Journal of Neurovirology*; 8(suppl. 2):115-121.

Semaille, CH; Downs, AM; A, J; Le Strat, Y; Hamers, FF. Trends in diseases of the central nervous system as AIDS-defining conditions in western Europe in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *XIV International AIDS Conference*, July 7-12, 2002.

Shadomy, RY; Wood-Helie, S; Shadomy,S; Dismukes, WE; Chau, RY. Biochemical serogrouping of clinical isolates of *C.neoformans*. *Diagnostic Microbiology Infectious Diseases*. 1987; 6:131-8.

Shankar, SK; Mahadevan, A; Satishchandra, P; Kumar, RU; Yasha, TC; Santosh, V; Chandramuki, A; Ravi, V; Nath, A. Neuropathology of HIV/ AIDS with an overview of the Indian scene. *Indian Journal Medical Research* . 2005; 121:468-488.

Shelburne, SA; Hamill, RJ. The Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *AIDS Reiewrs*. 2003.5:67-79.

Sheng, WH; Hung, CC; Chen, MY; Hsirh, SM; Chang, SC. Succesful discontinuation of fluconazole as secondary prophylaxis for cryptococcosis in AIDS patient responding to highly active antiretroviral therapy. *International Journal of STD & AIDS*. 2002; 13:702-5.

Shibuya, K; Coulson, WF; Wollman, JS; Wakayama, M; Ando, T; Oharaseki, T; Takahashi, K; Naoe, S. Histopathology of cryptococcosis and other fungal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *International Journal of Infectious Diseases*. 2001; 5: 78-85.

Tumbarello, M; Tacconelli, E; de Gaetano Donati, K; Bertagnolio, S; Cataldo, M; Pirroni, T; Ardito, F; Cauda, R. Nosocomial bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus infected subjects: incidence, risk factors and outcome. *European Respiratory Journal*. 2001;17:636-40.

Shoham, S; Cover, C; Donegam N; Fulnecky E; Kumar, P. Cryptococcus neoformans meningitis at 2 hospital in Washington, DC: Adherence of health care providers to published guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2005; 40:477-9

Soeckli, TC; Burman, WJ. Inactivated pronase as the cause of false-positive results of serum cryptococcal antigen tests. *Clinical Infectious Diseases*. 2001; 32:836-7.

Speed, B; Dunt, D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clinical Infectious Diseases*. 1995; 21:28-34.

Supparatpinyo, K. HIV infection and central nervous system in Thailand. *HIV Infection and the Central Nervous System: Developed and Resource Limited Settings*. Frascati, Italy, 2005.

Tan, CT; Kuan, BB. Cryptocococcus meningitis, clinical-CT scan considerations. *Neuroradiology*. 1987; 29:43-6.

Tanner, DC; Weinstein, MP; Fedorciw, B; Joho, KL; Thorpe, JJ; Reller, LB. Comparison of commercial kits for detection of cryptococcal antigen. *Journal Clinical Microbiology*. 1994; 32:1680-4

Tang, LM. Ventriculoperitoneal shunt in Cryptococcal meningitis with hydrocephalus. *Surgery Neurology*. 1990; 33:314-9.

Teja, VD; Talasila, SR; Vemu, LV. Neurologic manifestations of HIV infection: an indian hospital based study. *The AIDS Reader*. 2005; 15:139-145.

Tjoei, LT; Yew, KY; Chai, BT. Cryptococcal meningitis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1985; 48:853-8.

Tien RD; Chu, PK; Hesselink, JR; Duberg, A; Wiley, C. Intracranial cryptococcosis in immunocompromised patients. CT and MR findings in 29 cases. *American Journal Roentgenol*. 1991; 156:1245-1251.

UNAIDS. Joint United Program on HIV/ AIDS. AIDS epidemic update 2005 - www.unaids.org.

Van der Horst, CM; Saag, MS; Cloud, GA; Hamill, RJ; Graybill, R; Sobel, JD; Johnson, PC; Tuazon, CU; Kerkering, T; Moskovitz, BL; Powderly, WG; Dismukes, W. Treatment of Cryptococcal Meningitis associated with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *New England Journal of Medicine*; 1997;337:15-21.

Van Duin, D; Casadevall, A; Nosanchuck, J. Melanization of *Cryptococcus neoformans* and *Histoplasma capsulatum* reduces their susceptibilities to Amphotericin B and Caspofungin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002; 46: 3394-3400.

Venkateswarlu, K; Taylor, M; Manning, NJ; Rinaldi, MG; Kelly, SL. Fluconazole Tolerance in Clinical Isolates of *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1997; 41:748-751.

Viard, J; Hennequin, C; Fortineau, N; Pertuiset, N; Rothschild, C; Zylberberg, H. Fulminant cryptococcal infections in HIV- infected patients on oral fluconazole. *The Lancet*. 1995; 346:118.

Vibhangool, A; Sungkanuparph, S; Mootsikapun; Chetchotisakd, P; Tansuphaawaswadikul,S; Bowonwanuwong, C; Ingsathit, A. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: A prospective, multicenter, randomized study. *Clinical Infectious Diseases*. 2003; 36:1329-1331.

Tumbarello, M; Tacconelli, E; Gaetano Donati, K; Bertagnolio, S; Cataldo, M; Pirroni, T; Ardito, F; Cauda, R. Nosocomial bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus infected subjects: incidence, risk factors and outcome. *European Respiratory Journal*. 2001; 17:636-640.

Vidal JE, Hernández AV, Penalva AC, Dauar RF, Barbosa Jr. SP, Marques da Silva PR, Focaccia, R. HIV Infection and the Central Nervous System: Developed and Resource Limited Settings. Frascati, Italy, 2005: 47.

Yulin W; Casadevall, A. Susceptibility of melanized and non-melanized *Cryptococcus neoformans* to the melanin-binding compounds trifluoperazine and cloroquine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1996; 40:541-45.

Yulin W; Aisen, P; Casadevall, A. Cryptococcus neoformans melanin and virulence. *Infection and immunity*. 1995; 63:3131-36.

Wang, CY; WU, HD; Hsueh, PR. Nosocomial transmission of cryptococcosis. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 352:1271-72.

Whittier, S; Hopfer, RL; Gilligan, PH. Elimination of false-positive serum reactivity in latex agglutination test for cryptococcal antigen in human immunodeficiency virus-infected population. *Journal Clinical Microbiology*. 1994; 32:2158-2161.

Woods, NL; MacGinley, R; Eisen, DP; Allworth, AM. HIV combination therapy: partial immune restitution unmasking latent cryptococcal infection. 1998. *AIDS*; 12:1491-4.

Woodworth, GF; McGirt, MJ; Williams, MA; Rigamonti, D. The use of ventriculoperitoneal shunts for uncontrollable intracranial hypertension without ventriculomegaly secondary to HIV-associated cryptococcal meningitis. *Surgical Neurology*. 2005; 63:529-532.

Zuger, A/ Louie, E; Holzman, RS; Simberkoff, MS; Rahal, JJ. Cryptococcal disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Diagnostic features and outcome of treatment. *Annals Internal Medicine*. 1986; 104:234-40.