

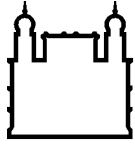
MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Mestrado em Medicina Tropical

ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA MENINGITE
CRIPTOCÓCICA EM PACIENTES HIV NEGATIVOS EM UM CENTRO
DE REFERENCIA NO PIAUÍ

JOSÉ NORONHA VIEIRA JÚNIOR

Teresina, Piauí
Novembro de 2015



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

JOSÉ NORONHA VIEIRA JÚNIOR

ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA MENINGITE CRIPTOCÓCICA EM
PACIENTES HIV NEGATIVOS EM UM CENTRO DE REFERENCIA NO PIAUÍ

Tese apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como
parte dos requisitos para obtenção do título de
Mestre em Medicina Tropical

Orientador (es): Prof. Dr. Bodo Wanke
Prof^a. Dr^a. Márcia dos Santos Lazera

Teresina, Piauí
Novembro de 2015

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

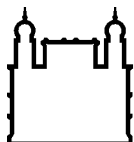
V658 Vieira Júnior, José Noronha

Estudo clínico-epidemiológico da meningite criptocócica em pacientes HIV negativos em um centro de referência no Piauí / José Noronha Vieira Júnior. – Teresina, 2015.
xiii, 82 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2015.
Bibliografia: f. 60-81

1. Criptococose. 2. Meningite criptocócica. 3. Imunocompetentes. I.
Título.

CDD 616.82



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

AUTOR: JOSÉ NORONHA VIEIRA JÚNIOR

**ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA MENINGITE CRIPTOCÓCICA EM
PACIENTES HIV NEGATIVOS EM UM CENTRO DE REFERENCIA NO PIAUÍ**

**ORIENTADOR (ES): Prof. Dr. Bodo Wanke
Prof^a. Dr^a. Márcia dos Santos Lazera**

Aprovada em: 16/11/2015

EXAMINADORES:

**Prof. Dr. Filipe Aníbal Carvalho Costa
Prof. Dr. Fabrício Pires de Moura do Amaral
Prof^a. Dr^a. Maria do Amparo Salmito Cavalcanti
Prof. Dr. Vladimir Costa Silva
Prof. Dr. Régis Bernardo Brandim Gomes**

Teresina, 16 de novembro de 2015

Dedico este trabalho a Anita, que mesmo antes de nascer já é o maior presente que recebi na minha vida, e à Moema, minha esposa, que ficou ao meu lado e me apoiou durante todas as provas e dificuldades.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado tantas graças, inclusive a oportunidade de realizar este mestrado;

Aos meus pais Elza e José Noronha pelo amor, apoio, compreensão, força e por serem exemplos de pais e profissionais que me fazem querer sempre melhorar;

À Moema, meu amor, por ter me encorajado a não desistir da prova de seleção e por todo o apoio e dedicação;

Aos professores Márcia, Amparo, Liliane, Filipe, Bodo e Kelsen que sempre me ajudaram com orientações científicas ou mesmo palavras amigas;

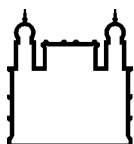
Aos colegas de mestrado pela companhia, troca de experiências e conselhos;

Aos meus padrinhos queridos Herion e Ângela por dividirem comigo os melhores e piores momentos sempre com um sorriso no rosto;

Ao Lucas pela ajuda com os mapas e à Klégea pelas orientações valiosas com a análise de dados;

Ao Leonardo pelo suporte durante a coleta;

A todos que de uma forma ou de outra me ajudaram a chegar até aqui;



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA MENINGITE CRIPTOCÓCICA EM PACIENTES HIV NEGATIVOS EM UM CENTRO DE REFERENCIA NO PIAUÍ

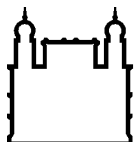
RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

José Noronha Vieira Júnior

Introdução: A criptococose é uma micose sistêmica causada por duas espécies de leveduras do gênero *Cryptococcus*, *C. gattii* acometendo hospedeiros imunocompetentes, e *C. neoformans*, atingindo principalmente indivíduos imunocomprometidos. Na forma sistêmica da doença o órgão mais acometido é o sistema nervoso central (SNC) com manifestações clínicas de síndromes meningoencefálicas sendo esta a forma mais diagnosticada no Brasil. **Objetivo:** Descrever o perfil clínico-epidemiológico da meningite criptocócica em indivíduos não portadores do HIV. **Metodologia:** Foi realizado um estudo do tipo série de casos com análise descritiva dos dados contidos em prontuários de pacientes com meningite criptocócica, admitidos no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella (IDTNP) no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2014, com ênfase na descrição dos aspectos clínico-epidemiológicos e terapêuticos da doença correlacionados com a letalidade e desenvolvimento de sequelas. **Resultados:** Detectamos uma letalidade de 27%, observamos que 33,33% (20/60) dos pacientes estavam na faixa etária abaixo de 20 anos (27,03% dos homens e 43,48% das mulheres), que 68.2% dos pacientes com medida de pressão do LCR realizada nas primeiras 48 horas tinha pressão líquórica acima de 25 cmH₂O e que 22.41% dos pacientes não apresentavam pleocitose líquórica. Os sintomas mais frequentes foram cefaleia (98,33%), hipertermia (71,67%), vômitos e rigidez de nuca (61,67% cada). **Conclusões:** a maioria dos indivíduos tinha menos de 20 anos de idade seguido pelo grupo na 6ª década de vida numa proporção de 1 mulher para 1.6 homens. Não foi observada a ocorrência de surtos. Os sintomas mais encontrados foram: cefaleia, hipertermia, vômitos e rigidez de nuca. Pacientes com alteração de nível de consciência e déficits neurológicos focais tinham maior risco de óbito enquanto que os que tinham alguma comorbidade, apresentassem crises convulsivas ou necessitassem de UTI tinham mais chances de desenvolver sequelas.

Palavras-chave: criptococose, meningite criptocócica, imunocompetentes;



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

CLINICAL EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF CRYPTOCOCCAL MENINGITIS IN HIV NEGATIVE PATIENTS IN A REFERENCE CENTER IN PIAUÍ

ABSTRACT

MASTER DISSERTATION THESIS IN MEDICINA TROPICAL

Jose Noronha Vieira Junior

Introduction: Cryptococcosis is a systemic mycosis caused by two species of *Cryptococcus* spp, *C. gattii* affecting immunocompetent hosts, and *C. neoformans*, mainly afflicting immunocompromised individuals. In the systemic form of the disease the most affected organ is the central nervous system (CNS) with clinical manifestations of meningoencephalitis being the form most commonly found in Brazil. **Objective:** To describe the clinical and epidemiological profile of cryptococcal meningitis in patients without HIV. **Methods:** We conducted a study of case series with descriptive analysis of data contained in records of patients with cryptococcal meningitis, admitted to the Natan Portella Institute of Tropical Diseases, emphasizing the description of the clinical-epidemiological and therapeutic aspects of the disease correlated with the lethality and development of sequelae. **Results:** We detected a mortality of 27%, we found that 33.33% (20/60) of patients were aged below 20 years (27.03% men and 43.48% women), that 68.2% of patients with CSF pressure measurement performed in the first 48 hours had CSF pressure above 25 cmH₂O and 22.41% of patients showed no CSF pleocytosis. The most common symptoms were headache (98.33%), hyperthermia (71.67%), vomiting and neck stiffness (61.67% each). Patients with altered level of consciousness and focal neurological deficits had increased risk of death while patients who already had some comorbidity, presented seizures or needed intensive care had a higher risk of developing sequelae. **Conclusions:** Most of the individuals were under 20 years of age followed by the group in the 6th decade of life in a 1 woman to 1.6 men ratio. Outbreaks weren't observed. The most common symptoms were: headache, fever, vomiting and neck stiffness. Patients with decreased consciousness levels and focal neurologic deficits had increased risk of death while those who had underlying physical conditions, presented seizures or needed ICU admission were more likely to develop sequelae.

Keywords: cryptococcosis, cryptococcal meningitis, HIV negative;

SUMÁRIO

RESUMO.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS	X
LISTA DE TABELAS	XI
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	XII
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	4
2.1 MICOSE SISTÊMICA.....	4
2.2 TAXONOMIA: C. NEOFORMANS E C. GATTII.....	5
2.2.1 Histórico.....	5
2.3 ECOLOGIA	8
2.4 EPIDEMIOLOGIA.....	10
2.5 PATOGÊNESE E FORMAS CLÍNICAS.....	12
2.5.1 <i>Criptococose pulmonar</i>	14
2.5.2 <i>Criptococose no SNC</i>	16
2.5.2.1 <i>Hipertensão Intracraniana</i>	19
2.6 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	25
2.7 DIAGNÓSTICO DE IMAGEM	26
2.8 TRATAMENTO.....	30
2.8.1 <i>Recomendações atuais para o tratamento</i>	30
2.8.2 <i>Preditores de gravidade e estratégias para reduzir mortalidade</i>	31
2.8.3 <i>Tratamento da meningite criptocócica</i>	32
3. OBJETIVOS.....	35
3.1 OBJETIVO GERAL.....	35
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
4. METODOLOGIA	36
4.1 DESENHO, ÁREA DO ESTUDO E CARACTERÍSTICAS REGIONAIS	36
4.2 ASPECTOS ÉTICOS	36
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	37
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	37
4.5 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS.....	38
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS:	39
5.3 DIAGNÓSTICO DE IMAGEM	47
5.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	49
5.5 TRATAMENTO.....	51
5.6 FATORES DE RISCO PREDITORES PARA DESENVOLVIMENTO DE SEQUELAS.....	54
5.7 LETALIDADE E SEUS PREDITORES.....	55
6. CONCLUSÕES	58
7. PERSPECTIVAS	59
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
APÊNDICE A.....	82

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Fonte ambiental: oco de tronco de Ficus:.....	9
Figura 2 – Radiografia de tórax: granuloma criptocócico em base pulmonar direita: 15	15
Figura 3 - Criptococose cutânea:.....	16
Figura 4 - Evolução clínica da doença:.....	18
Figura 5 - Paciente pós implante de DVE:.....	24
Figura 6 - Paciente realizando medida da pressão liquórica:.....	24
Figura 7 - Exames laboratoriais:	26
Figura 8 - Nódulo criptocócico cavitário em ápice pulmonar:	27
Figura 9 - Achados de RNM em paciente com Meningoencefalite Criptocócica:	28
Figura 10 - Achados de RNM em paciente com Meningoencefalite Criptocócica:	29
Figura 11 - Fluxograma de acompanhamento de pacientes com HIC associada a meningite criptocócica:.....	34
Figura 12 - Proporção entre pacientes do gênero masculino e feminino:.....	39
Figura 13 - Distribuição dos casos de meningite criptocócica nos municípios dos estados do Piauí, Maranhão, Ceará, Pará e Tocantins atendidos no IDTNP no período de janeiro 2006 a dezembro de 2014. Teresina, Piauí, 2015.	42
Figura 14 - Proporções entre as alterações radiográficas do tórax:	47
Figura 15 - Frequência de achados em tomografias (TC) de crânio:.....	48
Figura 16 – Frequência do tipo celular encontrado no LCR pelo número de pacientes:	50
Figura 17 - Frequência dos tipos de esquemas utilizados para indução:	52
Figura 18 – Dose média de Anfotericina B empregada na indução:	52
Figura 19 - Proporção dos pacientes de acordo com a evolução clínica:.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Condições possivelmente associadas com infecção por Cryptococcus:..	12
Tabela 2 - Tratamento em paciente HIV negativo para criptococose em sistema nervoso central.....	33
Tabela 3 – Tratamento em paciente HIV positivo e outras formas de imunodepressão: Tratamento da criptococose em sistema nervoso central ou doença disseminada.	33
Tabela 4 - Distribuição por faixa etária e gênero.....	40
Tabela 5 - Número de casos pela localização da moradia e a ocupação:	43
Tabela 6 - Número de casos ao ano por meses:	44
Tabela 7 - Frequência de comorbidades:.....	44
Tabela 8 - Tempo de sintomas:	45
Tabela 9 - Frequência de sinais e sintomas clínicos:	46
Tabela 10 - Frequência dos achados de RNM de Crânio:.....	48
Tabela 11 - Características do LCR dos pacientes estudados:	50
Tabela 12 – Tempo de tratamento médio:.....	53
Tabela 13 – Complicações durante a internação:	53
Tabela 14 – Frequência dos tipos de sequela apresentados:.....	54
Tabela 15 – Fatores de risco determinantes para o desenvolvimento de sequelas: .	54
Tabela 16 – Frequência dos tipos de efeitos adversos que determinaram a suspensão do tratamento:	55

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5FC – F-Flucitosina

Aids – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

AMB – Anfotericina B

BA – Bahia

C. gattii – *Cryptococcus gattii*

C. neoformans – *Cryptococcus neoformans*

CE – Ceará

cmH₂O – Unidade pressórica em centímetros de água

CrAg – Cryptococcal Antigen

dL – decilitros

DVE – Derivação Ventricular Externa

DVP – Derivação Ventrículo-peritoneal

ex – Exemplo

FLC – Fluconazol

GO – Goiás

HIC – Hipertensão Intracraniana

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

IC – Intervalo de Confiança

IDTNP – Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela

IL – Interleucina

INF γ – Interferon Gama

IC – Intervalo de Confiança

IRA – Injúria Renal Aguda

LCR – Líquido Cefalo-raquidiano

LFA – Lateral Flow Assay

MA – Maranhão

MC – Meningite criptocócica

mm³ – milímetros cúbicos

mmHg – Milímetros de mercúrio

MN – Meio Norte

MS – Mato Grosso do Sul

N – Norte

NE – Nordeste
NK – Natural Killer
°C – graus Célsius, unidade de temperatura
PA – Pará
PI – Piauí
RJ – Rio de Janeiro
RNM – Ressonância Nuclear Magnética
RR – Risco Relativo
RS – Rio Grande do Sul
RX – Radiografia de tórax
S – Sul
SE – Sudeste
SNC – Sistema Nervoso Central
SP – São Paulo
TC – Tomografia Computadorizada
TCC – Tomografia Computadorizada de Crânio
TNF α – Fator de Necrose Tumoral Alpha
TO – Tocantins
var. – Variedade
 μm – Micrômetro, a milésima parte de um milímetro

1. INTRODUÇÃO

A criptococose constitui uma micose sistêmica causada por duas espécies de leveduras do gênero *Cryptococcus* pertencentes à classe Basidiomicetos, família Tremellaceae. Na forma assexuada e em parasitismo apresentam-se como leveduras capsuladas incluindo *Cryptococcus neoformans* (sorotipos A e D) e *Cryptococcus gattii* (sorotipos B e C). A análise de 467 isolados de *C. neoformans* no Brasil, evidenciou predomínio do sorotipo A (78%), seguido por B (18%), AD (1,3%), D (0,5%), C (0,2%) e sorotipos não tipáveis (0,5%) (NISHIKAWA et al. 2003).

Anteriormente o início deste milênio *C. gattii* era denominado *C. neoformans* var. *gattii*, considerado uma variedade de *C. neoformans*, mas a análise filogenética de ambos, independente dos marcadores utilizados, demonstrou que as variedades *gattii* e *neoformans* constituíam grupos monofiléticos distintos (KWON-CHUNG et al., 2002). Estudos de polimorfismo de DNA confirmaram a separação das variedades em espécies (BOEKHOUT et al., 2001). Dessa forma, atualmente se identificam duas espécies distintas e oito genótipos predominantes: *Cryptococcus neoformans* (genótipos VNI, VNII, VNIII e VNIV) e *Cryptococcus gattii* (genótipos VGI, VGII, VGIII e VGIV) (KWON-CHUNG et al., 2002; MEYER et al., 2003). Assim sendo, atualmente, a classificação quanto aos sorotipos não é mais adotada sendo utilizada então a classificação através da genotipagem.

No Brasil, os agentes da criptococose exibem grande diversidade genética, ocorrendo em diversos ambientes, principalmente em ocos de diferentes gêneros de árvores e substratos de madeira decomposta, onde ambas as espécies e genótipos diferentes podem dividir o mesmo microambiente. A análise de 320 linhagens de *C. neoformans* e 123 de *C. gattii*, evidenciou dois padrões epidemiológicos que se destacam: genótipo VNI predominando em amostras isoladas das regiões Sul e Sudeste, principalmente associado ao HIV; genótipo VGII prevalecendo nas regiões Norte e Nordeste, em amostras de isolados ambientais e de espécimes clínicos de pacientes sem evidência de imunossupressão, com característica de endemicidade, abrangendo desde a Amazônia até o semi-árido (CAVALCANTI, 1998; MEYER et al., 2003; CASALLI et al., 2003; BARRETO DE OLIVEIRA et al., 2004; IGREJA et al., 2004; TRILLES et al., 2008).

Santos et al., 2008 demonstrou a ocorrência predominante de genótipos VGII

em indivíduos HIV negativos (65%) em Belém – PA, evidenciando ainda acometimento considerável em crianças. Tal achado se repetiu no Estado do Piauí onde MARTINS et al., 2011 descreveu *C. gattii* VGII em seis crianças aparentemente saudáveis e sete adultos jovens.

Dessa forma, no Brasil são observados dois perfis epidemiológicos distintos: criptococose primária, doença endêmica de regiões tropicais e subtropicais, acometendo indivíduos imunocompetentes, atribuída principalmente - mas não exclusivamente- a *C. gattii*; criptococose oportunista, doença cosmopolita associada a situações de imunodepressão (HIV/AIDS, uso prolongado de glicocorticóides, pacientes transplantados, portadores de neoplasias, diabetes mellitus, sarcoidose, doenças auto-imunes), associada ao *C. neoformans* (LAZERA et al., 2005; JOBBINS et al., 2010).

As principais manifestações da criptococose compreendem: infecções respiratórias, já que os pulmões são a porta de entrada do agente no hospedeiro através da inalação de propágulos presentes no ambiente sob a forma de leveduras desidratadas, e do sistema nervoso central, devido ao neurotropismo do fungo, não se limitando às meninges, mas podendo afetar também córtex cerebral, tronco cerebral e cerebelo na forma de criptococomas (GALANIS & MACDOUGALL 2010).

O padrão de acometimento da criptococose pulmonar, varia desde a simples colonização das vias aéreas, com o paciente assintomático, até a síndrome de angústia respiratória aguda, levando-o a quadros de insuficiência respiratória graves, principalmente nos doentes com deficiência na imunidade celular, já que na grande maioria dos hospedeiros imunocompetentes a infecção pulmonar tende à cura espontânea com regressão do quadro clínico e radiológico dentro de poucas semanas (HANSON e HILL, 1984; VILCHEZ et al., 2001).

A criptococose do sistema nervoso central (SNC) tem como manifestações mais conhecidas a meningite e meningoencefalite, sendo sua evolução geralmente subaguda ou crônica (GRAYBILL et al., 2000). Os sintomas mais comuns compreendem cefaleia, alteração do estado mental, náuseas e vômitos; valendo ressaltar que sintomas associados com uma resposta inflamatória mais agressiva como febre e rigidez de nuca são menos encontrados (DIAMOND, 2000; LACAZ et al., 2002).

Alguns pacientes com HIV podem apresentar-se oligossintomáticos devido a grau elevado de imunossupressão; porém, esse achado não diminui a elevada morbi-

mortalidade da doença que, independente da origem do agente etiológico, constitui infecção fatal sem um diagnóstico rápido e tratamento adequado, com o óbito podendo ocorrer num período de 2 dias a até meses do estabelecimento da doença (PERFECT; CASADEVALL et al., 2002).

Atualmente no Brasil a forma mais comum da criptococose é a meningoencefalite, refletindo uma precariedade para diagnóstico precoce e levando a um desfecho de alta letalidade ou sobrevida com presença de graves sequelas como alterações visuais e auditivas, rebaixamento do nível de consciência, paralisia de pares cranianos, que a doença pode causar (JARVIS et al., 2014). No Canadá, porém, devido a implantação de métodos mais agressivos de vigilância e triagem para busca de diagnóstico precoce, houve elevada detecção de formas pulmonares, proporcionando tempo para tratamento adequado antes que houvesse fungemia e disseminação para o SNC e evolução para meningoencefalite (HANG et al., 2004; KIDD et al., 2004).

A vasta maioria dos pacientes com criptococose sistêmica exibem algum tipo de imunossupressão concomitante, porém, cerca de 20% dos pacientes com criptococose sem infecção pelo HIV não apresentavam comorbidade ou fatores de risco concomitantes (PERFECT et al., 2010). Dentre os pacientes com meningite criptocócica que não apresentavam coinfeção pelo vírus HIV foi observada uma letalidade de 50% no Estado do Piauí (MARTINS et al., 2011).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Micose sistêmica

A criptococose constitui importante doença fúngica sistêmica, ameaçando a vida de humanos e animais, tendo como manifestações predominantes alterações pulmonares e de sistema nervoso central. A enfermidade é causada por duas espécies de *Cryptococcus* (*C. neoformans* e *C. gattii*) (KWON-CHUNG et al., 2002; MEYER et al., 2003). Análises posteriores revelaram que estas espécies se diferenciam em sua epidemiologia, distribuição geográfica, aspectos bioquímicos, virulência, manifestações clínicas e resposta terapêutica (KWON-CHUNG; VARMA 2006).

C. neoformans tem distribuição global e é importante causa de morbimortalidade em pacientes com comprometimento do sistema imune (portadores de AIDS, desordens imunoproliferativas, diabetes, usuários de glicocorticóides, gestantes e transplantados) (ROY; CHILLER, 2001).

No período entre 1980 e 2002, no Brasil, cerca de 5% dos mais de 215.000 pacientes com AIDS registrados tinham criptococose no momento do diagnóstico (UNAIDS Technical Update, 1998; MS NUCCI et al., 2010).

Até recentemente, infecções por *C. gattii* prevaleciam em áreas de clima tropical e subtropical acometendo principalmente indivíduos imunocompetentes (LAZERA et al., 2005). No entanto, este patógeno tem ocasionado surtos em regiões de clima temperado (Vancouver no Canadá e costa oeste dos Estados Unidos), demonstrando a capacidade adaptativa do fungo a novos ambientes (KIDD et al., 2004; BYRNES; HEITMAN, 2009; DIXIT et al., 2009). O aparecimento de um patógeno típico de áreas tropicais e subtropicais em regiões temperadas despertou atenção da comunidade científica e, deste então, a criptococose passou a ser doença de notificação compulsória no Canadá e foram propostos estudos de cooperação e vigilância da infecção por este agente (GALANIS; MACDOUGALL, 2010). O surto na ilha de Vancouver acometeu 38 humanos, entre 1999 e 2001, com letalidade de 10%. A maioria dos indivíduos era imunocompetente, do sexo masculino, apresentando principalmente lesões pulmonares e, em menor frequência, doença meníngea (KIDD et al., 2004; DIXIT et al., 2009).

No Brasil, estudos clínico-epidemiológicos de séries de casos evidenciam a importância da criptococose por *C. gattii* no SNC em crianças e adultos jovens, de ambos os sexos, nas regiões Norte e Nordeste, com elevadas morbidade e letalidade (CAVALCANTI et al., 1998; SANTOS et al., 2008; MARTINS et al., 2011;). Um aspecto interessante a ser destacado é que no Brasil, na maioria dos casos, é feito diagnóstico quando já existem exuberantes manifestações meníngeas, sem forma clínica mais branda pulmonar, indicando um diagnóstico tardio (CAVALCANTI et al., 1998; SANTOS et al., 2008; MARTINS et al., 2011; PERFECT, CASADEVALL et al., 2011).

2.2 Taxonomia: *C. neoformans* e *C. gattii*

O gênero *Cryptococcus* é composto por mais de 19 espécies, das quais *C. neoformans* e *C. gattii* têm potencial patogênico para humanos e animais, são caracterizados por produção de melanina, termotolerância a 35-37°C e produção de capsula polissacáride complexa. As demais espécies não apresentam produção de melanina e existem relatos ocasionais de algumas espécies não-*gattii* e não-*neoformans* causando infecção em humanos como *C. albidus* e *C. laurentii*.

C. neoformans e *C. gattii* são basidiomicetos, que na fase assexuada (anamórfica) apresentam células arredondadas, isoladas ou com brotamento, envolvidas por cápsula mucopolissacarídica, cujo principal componente é um polissacarídeo complexo de glucuronoxilomanana (GXM), importante fator de virulência. O ciclo sexuado (teleomórfico) não é observado no hospedeiro, sendo reproduzível *in vitro* a partir do cruzamento de cepas dos tipos sexuais α com **a** de *C. neoformans*, com produção de *Filobasidiella neoformans*. Da mesma forma, o cruzamento *in vitro* de cepas *C. gattii* dos tipos sexuais α com **a** produz *Filobasidiella bacillispora* (KWON-CHUNG; BENNET, 1992).

2.2.1 Histórico

O primeiro caso de criptococose foi relatado por dois alemães, Otto Busse e Abraham Buschke, que isolaram esta levedura em 1884 de uma lesão tibial de uma mulher com 31 anos. Na mesma época, San Felice isolou uma levedura capsulada do suco de pêssigo e comprovou sua patogenicidade em animais de laboratório,

denominando-a de *Saccharomyces neoformans*. Em seguida, Curtis em 1896, descreveu outro caso na França, denominando o agente de *Saccharomyces subcutaneous tumefaciens* (apud PERFECT; CASADEVALL, et al., 2011).

Vuillemin, em 1901, examinou várias dessas culturas e notou que as características de ascósporos de *Saccharomyces* não estavam presentes e, dessa forma, classificou-as como pertencentes ao gênero *Cryptococcus* (apud BOVERS et al., 2008).

Em 1905, Von Hansemann identificou a forma parasitária em casos de meningite e, Verse, em 1914, diagnosticou o primeiro caso de meningite criptocócica em uma mulher de 29 anos (KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; apud MITCHELL; PERFECT, 1995;).

A infecção causada por *C. neoformans* recebeu muitas denominações diferentes (algumas mais conhecidas são torulose, blastomicose europeia e doença de Busse-Buschke), o que gerou certa confusão na literatura médica até 1935, quando Benham concluiu, através de estudos morfofisiológicos e imunológicos de diversos isolados desse fungo, que se tratava de uma única espécie. Posteriormente, em 1950, o mesmo autor denominou a doença como criptococose e seu agente como *Cryptococcus neoformans* (apud KWON-CHUNG; BENNETT, 1992). Entretanto os isolados de complexo *Cryptococcus neoformans* e *C. gattii* continuam sob revisão taxonômica até os dias atuais.

O complexo *C. neoformans* compreendia inicialmente duas variedades: *neoformans* e *gattii*. Franzot, Salkin e Casadevall (1999) sugeriram uma terceira variedade, *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*, após identificarem diferenças genéticas significativas. Atualmente, no entanto, estas variedades são reconhecidas como duas espécies diferentes após a observação de características filogenéticas distintas: *Cryptococcus neoformans*, que abrange *C. neoformans* var. *grubii* e var. *neoformans* e *Cryptococcus gattii* (antigo *C. neoformans* var. *gattii*). Estas espécies apresentam diferenças bioquímicas, antigênicas, fenotípicas, genéticas, epidemiológicas e ecológicas (KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; DIAZ et al., 2000; BOEKHOUT et al., 2001; KWON-CHUNG et al., 2002; KWON-CHUNG; VARMA, 2006).

A classificação dos sorotipos é baseada nas diferenças sorológicas de antígenos capsulares observadas em teste de aglutinação Crypto Check (Iatron, Japão). Quatro sorotipos básicos (cepas haploides) são conhecidos conforme

antígenos capsulares produzidos: sorotipo A (*C. neoformans* var. *grubii*), o sorotipo D (*C. neoformans* var. *neoformans*), os sorotipos B e C (*C. gattii*). O sorotipo AD é considerado um híbrido ou recombinante do cruzamento dos sorotipos A e D (LENGELER; COX; HEITMAN, 2001). Esta classificação torna-se complicada, já que frequentemente observam-se divergências significativas a nível molecular entre os sorotipos (ABEGG et al., 2006), como o fato de seus limites não coincidirem totalmente com os grupos genéticos e, desta forma, a sorotipagem não é uma característica confiável para diferenciar as cepas (BOEKHOUT et al., 2001).

Com o desenvolvimento e aprimoramento das técnicas de biologia molecular como análise do polimorfismo de fragmentos de restrição através de RFLP do gene *URA5* (MEYER et al., 1999, 2003) foram identificados 8 tipos moleculares básicos (ou genótipos) de *C. neoformans* e *C. gattii*. Outras técnicas tais como polimorfismo de tamanho de fragmentos amplificados (AFLP), e seqüência de tipagem multi-locus (MLST) (FRASER et al., 2005; BOVERS et al., 2008; SIDRIM et al., 2010) apresentaram resultados correspondentes aos obtidos com a técnica de RFLP *URA5*. Atualmente, portanto temos a seguinte classificação: *C. neoformans* com os genótipos VNI (sorotipo A), VNII (sorotipo A), VNIII (sorotipo AD), VNIV (sorotipo D) e VNB (caso encontrado em Botswana); e *C. gattii* com os genótipos VGI, VGII, VGIII e VGIV, todos correspondentes aos sorotipos B ou C, indicando uma evolução independente e em paralelo (MEYER et al., 1999, 2003; LITVINTSEVA et al., 2005; NGAMSKULRUNGRO et al., 2009).

Estimativas de verossimilhança máxima com análise de relógio molecular demonstraram que as linhagens de *C. gattii* (12,5 milhões de anos atrás) evoluíram mais tardiamente do que as principais linhagens de *C. neoformans* (24,5 milhões de anos atrás), sugerindo eventos de recombinação mais recentes (NGAMSKULRUNGROJ et al., 2009). Relatórios que utilizam ambas as genealogias de genes mitocondriais e nucleares têm sugerido que os quatro tipos moleculares reconhecidos são suficientemente diferentes um do outro, que podem ser considerados não apenas como variedades individuais, mas táxons distintos (BOVERS et al., 2008; NGAMSKULRUNGROJ et al., 2009; XU; YAN; GUO, 2009). Até mesmo isolados dentro de um único tipo molecular podem ser altamente diversificados (BOVERS et al., 2008).

A frequência relativa e diversidade de tipos moleculares e de genótipos varia por região geográfica (CARTER; CAMPBELL; SAUL; KROCKENBERGER, 2011;

MEYER et al., 2011; MITCHELL; CASTANEDA; NIELSEN; WANKE; LAZERA, 2011; BARTLETT et al., 2011). A grande maioria dos isolados identificados nos surtos do Noroeste Pacífico Americano (NPA) e na Colúmbia Britânica (CB) são do tipo molecular VGII de *C. gattii*. No entanto, em contraste com a diversidade individual vista em isolados de *C. gattii* VGII, os isolados de surtos são representados principalmente por três linhagens clonais distintas (KIDD et al., 2004; BYRNES et al., 2009), designadas como subtipos VGIIa, para o 'major' genótipo (mais comum), VGIIb para o genótipo 'menor' (menos comum) (KIDD et al., 2004), e VGIIc para um genótipo emergente (BYRNES et al., 2009) isolado, até agora, somente a partir de pacientes no NPA (costa do Pacífico na América do Norte).

Os tipos VNI e VGI predominam no mundo como agentes de criptococose, no entanto, na América Latina, a distribuição e ocorrência de tipos moleculares de *C. gattii* mostrou-se bastante diferente (BOEKHOUT et al., 2001; MEYER et al., 2003; TRILLES et al., 2003; TRILLES et al., 2008). O genótipo VGII é o agente responsável pela maioria das infecções em indivíduos imunocompetentes nas regiões Norte (N) e Nordeste (NE) do Brasil (CAVALCANTI et al., 1998; SANTOS et al., 2008; MARTINS et al., 2011), sendo o tipo mais virulento e também foi o principal responsável pela epidemia em Vancouver, Canadá (95% das infecções) e Noroeste do Pacífico dos Estados Unidos (SHIH et al., 2000; KIDD et al., 2004; MACDOUGALL et al., 2007; BYRNES et al., 2010;). No Brasil, diferentemente das regiões N e NE, nas regiões Sul (S) e Sudeste (SE) a criptococose por *C. gattii* é esporádica e, quando diagnosticada, um grande número dos casos é de pacientes oriundos das regiões N e NE (SEVERO et al., 2009).

2.3 Ecologia

A espécie *C. neoformans* apresenta distribuição cosmopolita e está associada a diversos habitats ecológicos, principalmente excretas de pombos, os quais são ricos em compostos nitrogenados o que favorece a sobrevivência e multiplicação do fungo. Resiste bem à dessecação e sobrevive melhor protegido de altas temperaturas e sem exposição direta a luz solar (REOLON; PEREZ; MEZZARI, 2004). A umidade excessiva, entretanto, restringe sua multiplicação e aumenta a proliferação de bactérias que também acabam inibindo seu crescimento (PASSONI, 1994).

O fungo não causa infecção em aves, já que estas apresentam temperatura interna de 42°C, o que pode inibir a multiplicação fúngica (SORRELL; ELLIS, 1997). Diversos trabalhos descrevem isolamento de *Cryptococcus sp.* de excretas de aves, com frequência variando de 12,7% a 100% nas amostras analisadas, provenientes de diferentes ambientes como igrejas, instituições de saúde, armazéns, docas de portos, edifícios comerciais, faculdades, praças, poleiros, grades de gaiolas e viveiros de aves nas cidades de Campo Grande-MS, Porto Alegre-RS, Pelotas-RS, Santa Cruz do Sul-RS, Goiânia-GO, Santos-SP e Rio de Janeiro-RJ (PASSONI et al., 1998; FILIÚ et al., 2002; HORTA et al., 2002; REOLON; PEREZ; MEZZARI, 2004; KOBAYASHI et al., 2005; SOARES et al., 2005; BARONI et al., 2006; FARIA et al., 2010;).

Outras fontes ambientais (**Figura 1**), seja sob forma de microfocos ou habitats naturais, têm sido descritas como madeira em decomposição, habitat de morcego, detritos vegetais dentro de ocos de diversas arvores como *Syzyguim jambolanais* (LAZÉRA; WANKE; NISHIWAKA, 1993), *Cassia grandis*, *Senna multijuga*, *Ficus microcarpa* (LAZÉRA et al., 1996), *Persia gratissima* (PASSONI et al., 1998), *Senna siamea* (COSTA et al., 2009), *Laurus spp.*, *Pinus spp.* (ESCADÓN et al., 2006), em insetos (BARONI et al., 2006) e, inclusive em poeira domiciliar em habitações urbanas (BRITO-SANTOS et al., 2015).

Figura 1 – Fonte ambiental: oco de tronco de Ficus benjamina em Teresina - PI:



Fonte: Imagem cedida pela Dra. Amparo Salmito

As grandes cidades muitas vezes estão contaminadas com excretas de aves, por causa da boa adaptação dos pombos aos centros urbanos e com isso ocorre grande proliferação e dispersão do fungo, permitindo o seu isolamento de poeira doméstica. Assim, o próprio domicílio humano pode tornar-se microfoco para adquirir a infecção (PASSONI et al., 1998; SPRINGER; CHATUVERDI, 2010).

A literatura clássica documenta que *C. gattii* é prevalente em áreas tropicais e subtropicais (ELLIS; PFEIFFER, 1990; MITCHELL; PERFECT, 1995). No entanto, essa não é uma verdade absoluta, principalmente porque os relatos de casos e estudos se restringiam a estas regiões. Recentes isolamentos clínicos e ambientais em regiões de clima temperado, como ocorreu durante o surto em Vancouver (KIDD et al., 2004), têm mostrado uma capacidade de dispersão muito maior desta espécie, atingindo áreas temperadas, tornando-se praticamente cosmopolita (KIDD et al., 2007; SPRINGER; CHATUVERDI, 2010).

O primeiro isolamento ambiental de *C. gattii* foi obtido de material em decomposição associado a eucaliptos (*Eucalyptus camaldulensis*), sugerindo uma associação entre eucalipto e o fungo (ELLIS; PFEIFFER, 1990) e, conseqüentemente, a áreas rurais. Tais aspectos atualmente não são considerados absolutos na ecologia de *C. gattii*. Estudos com mais de 54 espécies de árvores com a presença do fungo, evidenciam que provavelmente o material vegetal em decomposição seja o seu nicho ecológico primário (LAZÉRA et al., 1998; SPRINGER; CHATUVERDI, 2010; HAGEN; BOEKHOUT, 2010), não havendo relação entre uma árvore específica e o fungo, mas há relação com madeira em decomposição.

2.4 Epidemiologia

A criptococose acomete de forma predominante indivíduos do sexo masculino, em torno de 78,0% (FERNANDES et al., 2000; LEAL et al., 2008) e principalmente adultos, o motivo ainda não está claro, porém especula-se que seja devido a uma possível maior exposição ambiental, influências hormonais ou mesmo a predisposição genética (DZOYEM et al., 2012; MUNIVENKATASWAMY et al., 2013; SOUZA et al., 2013). Todavia, em áreas endêmicas do Norte e Nordeste do Brasil, crianças também são vítimas da doença (CORRÊA et al., 1999; DARZÉ et al., 2000).

C. neoformans e *C. gattii* apresentam diferenças epidemiológicas que têm sido descritas em diferentes estudos. *C. neoformans* é a espécie mais frequentemente

isolada, independente de região geográfica e sítio de infecção (DROMER et al., 2004; FAVALESSA et al., 2009). Habitualmente acomete indivíduos imunodeprimidos, principalmente com HIV, apresentando-se como agente oportunista. Outras condições predisponentes têm sido descritas, incluindo tratamento com imunossuppressores, transplantes de órgãos, desordens linfoproliferativas e neoplasias (MITCHELL; PERFECT, 1995; PERFECT; CASADEVALL, 2002).

As melhores estimativas de taxas de incidência de criptococose nos Estados Unidos da América (EUA) na era pré-AIDS mostravam ocorrência de 0,8 caso/milhão de habitantes/ano. Em 1992, durante o auge da epidemia do vírus da AIDS nos EUA, a incidência chegou a aproximadamente 5 casos de criptococose/100.000 pessoas/ano em várias cidades. Em meados dos anos 90, antes da Terapia Antirretroviral de Alta Eficácia (HAART – Highly Active Antirretroviral Therapy), porém com o uso indiscriminado do Fluconazol para candidíase oral, as taxas de criptococose diminuíram e estabilizaram em aproximadamente 1 caso/100.000 pessoas/ano (MCNEIL; KAN, 1995; HAJJMAN; CONN; STEPHENS, 1999;). No início do século 21, com o advento da HAART em países desenvolvidos, a incidência da criptococose diminuiu e estabilizou (VAN ELDEN; WALENKAMP; LIPOVSKY, 2000).

Em países menos desenvolvidos com maior número de indivíduos HIV positivos, como a África sub-Saariana, a criptococose ainda alcança altos índices de prevalência. Apesar de não tão precisas, algumas fontes indicam que 15 a 45% dos indivíduos soropositivos em decurso de imunossupressão avançada sucumbem em decorrência de criptococose (CLUMECK, et al. 1984; VAN DE PERRE; LEPAGE; KESTELYN, 1984). Em estudo demográfico recente na população da África do Sul, os indivíduos virgens de tratamento antirretroviral exibiam taxas de infecção por *Cryptococcus* de 95 casos/100.000 habitantes, já os indivíduos com imunossupressão avançada apresentavam 14 casos/1.000 habitantes. (MCCARTHY, et al., 2006)

A criptococose representa a principal causa de meningite diagnosticada por isolamento em cultivo em vários centros médicos Africanos, ultrapassando inclusive as bactérias *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae* (HAKIM; GANGAIDZO; HEYDERMAN, 2000).

Dada a alta frequência com que é encontrada nos portadores de HIV, a criptococose representa uma das doenças definidoras de AIDS (CDC, 1999; WHO, 2007). Em geral, a taxa de letalidade associada é bastante elevada no Brasil, chegando a ser estimada em 55% (PARK et al., 2009), podendo variar de 33,0% a

62,5% dependendo da capacidade do centro de saúde envolvido em prover um diagnóstico precoce e tratamento adequado (BICANIC et al., 2006; DARZÉ et al., 2000; LINDENBERG et al., 2008; MICOL et al., 2007; MOREIRA et al., 2006; MARTINS et al., 2011; VIDAL et al., 2013).

Criptococose em pacientes HIV negativos também tem sido relatada. Entre estes, estão incluídos pacientes com outras morbidades, como indivíduos que fazem uso de imunossupressores, como os receptores de transplante de órgãos, portadores de doenças autoimunes e malignidades (**Tabela 1**). Neste grupo de pacientes as taxas de letalidade variam de 24,2% a 42,0% (HUSAIN; WAGENER; SINGH, 2001; BADDLEY et al., 2008; JONGWUTIWES; SUNGKANUPARPH; KIERTIBURANAKUL, 2008).

Tabela 1 - Condições possivelmente associadas com infecção por Cryptococcus:

Infecção pelo HIV	Lupus Eritematoso Sistêmico*
Desordens Linfoproliferativas	Linfocitopenia de célula T CD4 em HIV negativos
Sarcoidose	Diabetes Mellitus
Terapia com Glicocorticóides	Transplante de Órgãos
Síndrome Hiper-IgM	Diálise Peritoneal
Síndrome Hiper-IgE	Cirroze
Anticorpos Monoclonais (ex.: Infliximab, intercept, adalimumab, alemtuzumab)	

* Uso de terapia imunossupressora pode ser responsável pela predisposição;

(Fonte: CASADEVAL A, PERFECT JR, 1998)

Nos indivíduos sem fator imunodepressivo reconhecido, considerados imunocompetentes, a doença é causada mais frequentemente por *C. gattii* (VGII), podendo ser considerado um patógeno primário (KWON- CHUNG; BENNETT, 1992; MORGAN et al., 2006; MARTINS et al., 2011).

2.5 Patogênese e formas clínicas

A infecção em humanos ocorre pela inalação de propágulos infectantes, possivelmente leveduras acapsuladas dessecadas e/ou basidiósporos (medindo de 2 a 3 µm de diâmetro) depositados nos alvéolos pulmonares (SORREL; ELLIS, 1997;

PERFECT; CASADEVALL, 2002). Casos de criptococose primária adquirida por inoculação direta são pouco frequentes (BIVANCO; MACHADO; MARTINS, 2006; MORETTI et al., 2008; PAU et al., 2010).

Nos pulmões, os macrófagos alveolares iniciam a resposta celular por meio de uma reação inflamatória granulomatosa, com liberação de citocinas. A resposta é mediada por linfócitos T helper (CD4) e T citotóxicos (CD8), células “natural killer” (NK), neutrófilos, eosinófilos e as citocinas (padrão de linfócito T helper tipo 1), Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF α), Interleucina 12 (IL-12), Interleucina 18 (IL-18) e Interferon gama (IFN- γ) (BICANIC; HARRISON, 2004; PERFECT; CASADEVALL, 2002).

A cápsula do fungo é um importante fator de virulência, pois inibe a fagocitose, impede ligação de imunoglobulina G (IgG), bloqueia fixação de C3 e da via clássica do complemento e suprime a proliferação das moléculas de adesão. A parede celular e a produção de enzimas como urease, fosfolipases e proteases, além da termotolerância de crescimento a 37°C, também são consideradas fatores de virulência (MORETTI et al., 2008; SÁNCHEZ; ESCANDÓN; CASTAÑEDA, 2008).

Outro importante fator de virulência é a síntese de melanina por meio da enzima fenoloxidase utilizando compostos difenólicos. O fungo deposita a melanina na parede celular e age com antioxidante, protegendo-o das respostas oxidativas (radicais livres) do hospedeiro e pode funcionar também como imunomodulador no pulmão (MITCHELL; PERFECT, 1995).

A produção de manitol pela levedura também pode interferir na morte oxidativa realizada pelas células fagocíticas do hospedeiro e a produção de prostaglandinas pode modular a resposta imune (PERFECT; CASADEVALL, 2002).

A apresentação clínica depende do estado imunológico do hospedeiro (SORRELL, 2001). A maioria dos pacientes HIV positivos desenvolve a forma disseminada da doença, enquanto nos pacientes HIV negativos predominam as formas pulmonares (HOANG et al., 2004). Na prática, no entanto, devido ao subdiagnóstico das formas respiratórias, cerca de 90,0% dos casos pulmonares nos pacientes HIV negativos apresentam meningoencefalite no momento do diagnóstico.

2.5.1 Criptococose pulmonar

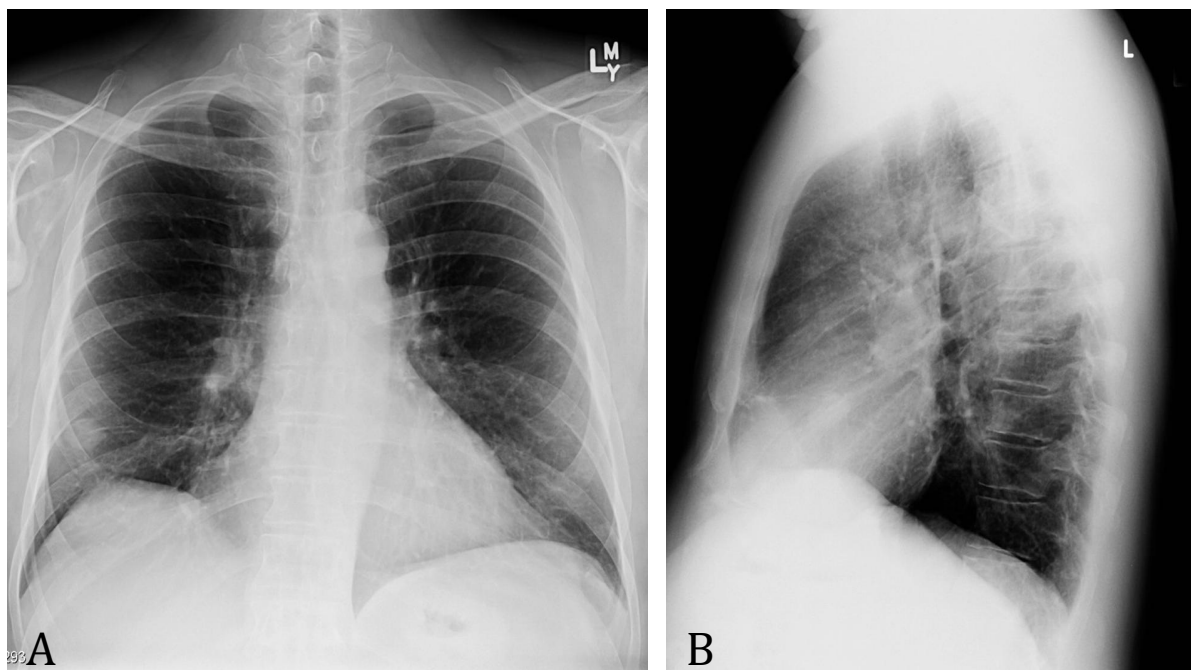
A infecção pulmonar pode ser assintomática ou sintomática, dependendo da resposta imune do hospedeiro, do tamanho do inoculo e da virulência do microrganismo e usualmente tem resolução espontânea (KAHN; ENGLAND; JONES, 1985). Em um terço dos pacientes imunocompetentes a infecção é assintomática ou oligossintomática, sendo detectada, casualmente, por alteração em exame radiológico de rotina. Por outro lado, alguns pacientes podem apresentar sintomas agudos de febre, dor torácica, tosse, perda de peso, e expectoração produtiva (WARR; BATES; STONE, 1968; MORETTI et al., 2008).

Algumas vezes pode mimetizar tuberculose pulmonar, com lesões nodulares sem calcificação e eventual cavitação. A forma pulmonar é a segunda mais frequente e acomete 35,7% dos pacientes HIV negativos (JONGWUTIWES; SUNGKANUPARPH; KIERTIBURANAKUL, 2008; MORETTI et al., 2008).

Além de mimetizar outras pneumopatias, a criptococose pulmonar pode ocorrer em conjunto com outros patógenos de via respiratória. Coinfecção com tuberculose, nocardiose, e equinococose já foram relatadas (KAHN; ENGLAND; JONES, 1985; RILEY; CAHAN, 1972; DALGLEISH, 1981). *C. neoformans* e *C. gattii* podem ser isolados do escarro repetidas vezes durante meses e até anos em pacientes com pneumopatias crônicas, mesmo sem evidência de imunossupressão ou de pneumonite parenquimatosa ativa e, com detecção de antígeno criptocócico negativa no soro, culturas para fungo negativas na urina e no LCR. Estes pacientes são considerados como portadores de colonização endobrônquica crônica.

Em portadores assintomáticos a radiografia de tórax geralmente evidencia nódulo único ou múltiplos nódulos (**Figura 2**), não calcificados e bem definidos. A apresentação inicial pode confundir com lesão única ou múltiplas lesões com características de malignidade; porém, evidenciando a infecção criptocócica através de amostras obtidas com biópsia. Outros achados radiográficos incluem infiltrados difusos inespecíficos, linfadenomegalia hilar, infiltrados lobares, e derrame pleural (FEIGIN, 1983).

Figura 2 – Radiografia de tórax: granuloma criptocócico em base pulmonar direita:



Fonte: cortesia do Dr Mahomed A. Osman, Radiopaedia.org, rID: 24211

Quando a infecção está limitada aos pulmões, a detecção do antígeno criptocócico no soro habitualmente é negativa, se a pesquisa de antígeno for positiva em paciente com criptococose pulmonar é indicado procurar outros sítios de infecção. Se *Cryptococcus* sp. for isolado de lesão pulmonar de indivíduo com fatores de risco para doença disseminada, a punção lombar deve ser realizada, mesmo sem sintomas neurológicos e a possibilidade de infecção do SNC não deve ser descartada, mesmo com pesquisa direta negativa (ABERG; MUNDY; POWDERLY, 1999; BADDLEY, 2008).

Em indivíduos imunocomprometidos, seja pelo HIV ou por uso prolongado de glicocorticóides, a pneumonia criptocócica pode progredir de forma mais rápida, evoluindo para forma grave em dias, ao invés de semanas. Ao contrário de pacientes imunocompetentes, os imunocomprometidos apresentam sintomas como febre, astenia, dor torácica, dispneia e perda de peso mais frequentemente. Estes pacientes podem evoluir para formas de insuficiência respiratória grave mesmo sem envolvimento da doença no SNC. No entanto, devido ao tropismo pelo SNC, esses pacientes podem vir a desenvolver forma neurológica concomitante (HENSON; HILL, 1984; KENT; LAYTON, 1962; MURRAY et al., 1988).

A infecção pode disseminar-se por via hematogênica, atingindo outros órgãos como olhos, ossos, pele (**Figura 3**), próstata, fígado, coração, adrenais, rins, linfonodos e articulações. O fungo apresenta tropismo pelo SNC e pode formar focos residuais que podem reativar após muitos anos (MITCHELL; PERFECT, 1995; MORETTI et al., 2008; PERFECT; CASADEVALL, 2002).

Figura 3 – Diversas formas de criptococose cutânea:



Fonte: Imagens A a C cedidas pela Dra. Amparo Salmito;
Imagem D retirada de: CDC 2012

2.5.2 Criptococose no SNC

A criptococcemia geralmente acomete pacientes com AIDS em fase avançada ou em uso de imunossupressores por tempo prolongado (PERFECT; CASADEVALL, 2002). A fungemia ocorre em 13,5% a 27,0% dos pacientes com criptococose oportunista (MOREIRA et al., 2006; BADDLEY et al., 2008).

A forma clínica mais comum da criptococose é a meningoencefalite (JONGWUTIWES; SUNGKANUPARPH; KIERTIBURANAKUL, 2008).

Em torno de 9,0% a 12,3% de todas as meningites estudadas em hospital de referência de Fortaleza, Ceará e do Rio de Janeiro (capital) são causadas por *Cryptococcus sp.* (MENEZES et al., 2002; ESCOSTEGUY et al., 2004).

Na pesquisa realizada por Darzé e colaboradores (2000) em um centro de referência de doenças infecciosas em Salvador/Bahia foram diagnosticados 104 pacientes com meningoencefalite criptocócica num período de 25 anos de estudo.

No entanto, na região Sudeste, a notificação pelo Centro de Vigilância Epidemiológica do estado do Rio de Janeiro, chegou a 696 casos de meningite criptocócica num período de 10 anos e, juntamente com os dados do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN), observaram AIDS em 426 destes casos (LEIMANN; KOIFMAN, 2008).

A base para o neurotropismo do *C. neoformans* e *C. gattii* tem sido objeto de muito estudo e especulações. A cápsula polissacarídica é o principal fator de virulência desses fungos e, sem sombra de dúvidas, contribui para a capacidade do *Cryptococcus* de estabelecer-se no SNC. A cápsula interfere com a capacidade fagocítica e, por consequência, fungicida de macrófagos e neutrófilos do hospedeiro. A atividade fagocítica é ainda mais prejudicada no SNC, já que os níveis de opsoninas, particularmente do complemento, são baixos (TRUELSEN; YOUNG; KOZEL, 1992). O principal componente capsular, a glucuronoxilomanana, liberada nas lesões durante a infecção, também inibe a função dos linfócitos T e contribui para elevar a pressão intracraniana, que geralmente acompanha esse tipo de meningite.

A síntese de melanina por *C. neoformans* e *C. gattii* é catalisada pela fenoloxidase, uma enzima específica para compostos difenólicos como L-DOPA e dopamina. Como o cérebro é rico nesses compostos, tem sido postulado que essa capacidade específica possa contribuir para propensão de organismos fenoloxidase-positivos, como os agentes da criptococose, invadirem o SNC (HOGAN; KLEIN; LEVITZ, 1996).

A contribuição para fatores de suscetibilidade específicos do hospedeiro na patologia da meningoencefalite criptocócica também influencia na evolução clínica, sendo melhor ilustrada pela piora acentuada no caso de alguns pacientes co-infectados com o HIV quando exibem a Síndrome de Reconstituição Imune Inflamatória (SRII) após início de terapia com antirretrovirais (LORTHOLARY et al., 2005).

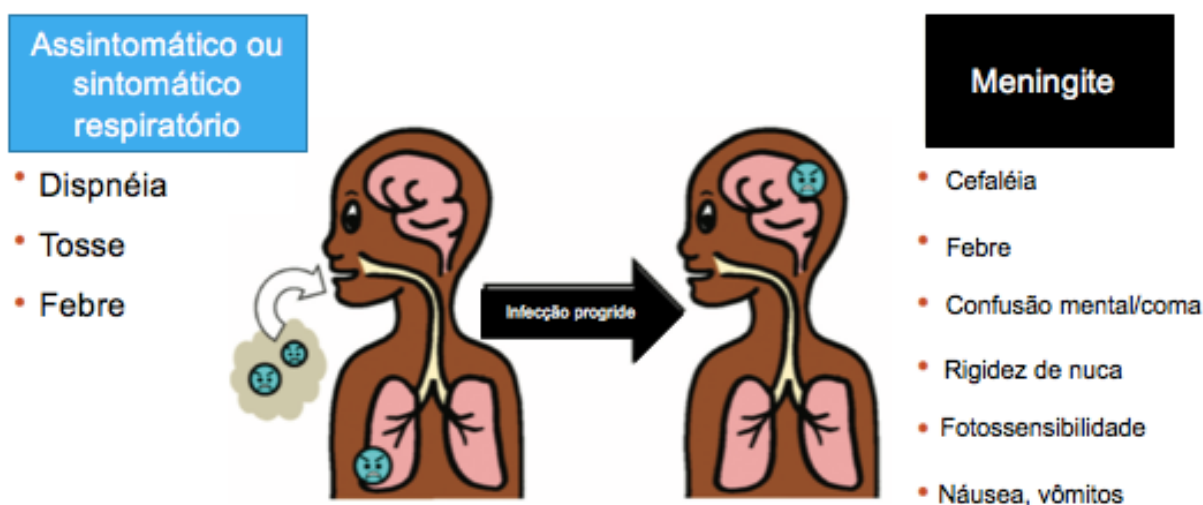
Independente dos fatores de virulência da levedura e fatores de suscetibilidade do hospedeiro que venham a contribuir para propensão do fungo em causar infecção neurológica, está claro que o primeiro passo para meningoencefalite criptocócica é o seu acesso ao SNC. O pré-requisito para invasão do SNC é a fungemia, presente em aproximadamente 50% de pacientes HIV positivos com criptococose (DROMMER et al., 2007). Estudos realizados com inoculação de *Cryptococcus* em ratos, mostraram

que na presença de fungemia todos os órgãos já mostravam a presença de leveduras dentro de 24h, inclusive o cérebro (LORTHOLARY et al., 1999).

Vale destacar também que *C. neoformans* e *C. gattii* conseguem ultrapassar a barreira hemato-encefálica por três mecanismos principais: através de um “Cavalo de Tróia” (macrófago infectado), penetração transcelular pelas células do endotélio microvascular cerebral, e invasão paracelular (KIM, 2008; CHARLIER et al., 2005). Vale destacar que somente *Cryptococcus* vivos podem atravessar a barreira hemato-encefálica (CHARLIER et al., 2005) e que nenhum desses mecanismos descritos é exclusivo (CHARLIER et al., 2009).

A maioria dos pacientes com criptococose cerebral apresenta sinais e sintomas de meningite ou meningoencefalite subaguda, como cefaleia, febre, letargia, perda de memória, mal-estar, paralisia de nervos cranianos, papiledema e até coma (PERFECT, 1989). Complicações podem ser comuns e incluem: hipertensão intracraniana, perda visual ou auditiva e, menos frequente, a diminuição cognitiva e ataxia em função da hidrocefalia (BICANIC; HARRISON, 2004; MITCHELL; PERFECT, 1995; MORETTI et al., 2008; PERFECT; CASADEVALL, 2002). Os sintomas podem ser atípicos e o paciente pode, inclusive, apresentar cefaleia aguda grave, cefaleia intermitente ou mesmo não apresentar cefaleia, porém com alteração de estado mental (**Figura 4**).

Figura 4 - Evolução clínica da doença:



Fonte: adaptado de CDC 2012

Pacientes co-infectados com retrovírus exibem algumas diferenças no cortejo clínico quando comparados a pacientes sem HIV. Entretanto, alguns sintomas podem ser proeminentes nos pacientes com retrovirose (PAPPAS et al., 2001). Primeiramente, a virulência da cepa geralmente é maior, o que pode refletir em títulos mais altos de antígenos polissacarídeos, esterilização mais lenta do LCR durante o tratamento e tendência a uma incidência maior de hipertensão intracraniana. Em segundo lugar, existe maior chance de encontrar leveduras em sítios extracranianos durante avaliação laboratorial inicial. Em terceiro lugar, a possibilidade de infecção do SNC por um segundo patógeno, como *Toxoplasma gondii*, ou desenvolvimento de linfoma primário. Além disso, o uso de HAART em pacientes com AIDS pode precipitar surgimento de SRII em infecções criptocócicas (WOODS et al., 1998).

Podem aparecer lesões focais cerebrais, simulando neoplasias. A formação de criptocomas em pacientes imunocompetentes pode estar associada com infecção por *C. gattii* (PERFECT; CASADEVALL, 2002). Aproximadamente 12,9% das complicações neurológicas em portadores do HIV são causados por *Cryptococcus* sp. (OLIVEIRA et al., 2006).

2.5.2.1 Hipertensão Intracraniana

Em mais de 50% dos casos de meningite criptocócica a pressão intracraniana está acima de 200 mm de H₂O (GRAYBILL, 2000), o que pode resultar em aumento de morbiletalidade. No estudo de VAN DER HORST et al., 1997 quase todas as mortes durante a fase inicial da doença (13 de 14) e 40% das mortes durante o período entre a terceira e décima semana de tratamento foram associadas com hipertensão intracraniana (HIC).

O líquido cefalorraquidiano (LCR) ocupa aproximadamente 10% do volume intracraniano e seu volume, no sistema nervoso como um todo, é de aproximadamente 150 ml, dos quais 20 a 30 mL estão no interior dos ventrículos e o restante nos espaços subaracnóides intracraniano e raquidiano. O LCR é produzido em um fluxo de 0,3 a 4,0 mL/min, principalmente nos plexos coróideos dos ventrículos laterais, responsáveis por 70% da produção, e em menor quantidade pela transudação de líquido através do epêndima (MILHORAT et al., 1971; VOGH; MAREN, 1975).

Após ser produzido, o LCR dos ventrículos laterais circula através dos forames de Monro para o terceiro e quarto ventrículos, através do aqueduto cerebral. Do quarto ventrículo, o LCR flui pelos forames de Luschka e Magendie, alcançando as cisternas basais. Pela via anterior, através das cisternas anteriores do tronco cerebral, após passar pela base dos lobos frontais e temporais, chega na convexidade do cérebro. Pela via posterior, o LCR que flui do quarto ventrículo circula pelas cisternas magna, supra-cerebelares, ambiens e cisternas do corpo caloso, atingindo então a convexidade cerebral. Ademais, o LCR circula em volta da medula no canal raquidiano, em um movimento de entrada e saída contínua na caixa craniana. A propagação da corrente líquórica é causada pelo efeito exercido pelas pulsações cardíacas arteriais do plexo coróideo, o qual desencadeia uma onda de pressão (BAKAY; WOOD, 1985; POLLAY, 1997).

A reabsorção líquórica ocorre, em sua maior parte, nas vilosidades aracnóideas, ao longo do seio sagital, por um mecanismo passivo como se fosse uma válvula unidirecional. Quando a pressão líquórica atinge 5mm/H₂O, mecanismos valvulares nos canalículos que unem o espaço subaracnóideo às veias que drenam para o seio sagital superior ocasionam sua abertura e permitem o escoamento do LCR para dentro do sistema venoso.

As alterações do LCR que levam à HIC, geralmente, são aquelas que causam obstrução da circulação líquórica em qualquer ponto de sua via e/ou dificuldade na reabsorção do LCR. Além destas, são de interesse para compreender a fisiopatologia da HIC na criptococose as alterações do parênquima.

O parênquima cerebral representa 85% do volume intracraniano (aproximadamente de 1.000 a 1.250 mL), sendo constituído pela substância branca, onde há predomínio de mielina e axônios, e substância cinzenta, onde há predomínio dos corpos celulares. A parte sólida representa 25% do parênquima enquanto os 75% restantes são constituídos por água, distribuída nos espaços intra e extracelulares (BAKAY; WOOD, 1985; POPP; BOURKE, 1977).

O aumento do volume cerebral pode se dar pelo crescimento anormal de um tecido (tumores), pelo aparecimento de uma resposta inflamatória em decorrência de um agente infeccioso (abscesso ou granulomas) ou pelo acúmulo de líquido nos espaços intersticial e/ou intracelular. Esse acúmulo é chamado de edema cerebral, e resulta do funcionamento inadequado dos mecanismos de transporte de água e eletrólitos entre os capilares e espaços intra e extracelular. De acordo com o seu

mecanismo de formação pode ser dividido em edemas vasogênico e citotóxico (POPP; BOURKE, 1977).

Com bases nestes conhecimentos de anatomia e fisiologia e dos estudos publicados até então, compreendemos que a base patofisiológica para a HIC na Neurocriptococose consiste muito provavelmente na obstrução ao fluxo de LCR por células fúngicas e restos de componentes polissacarídicos capsulares no nível das granulações aracnóideas (DENNING et al., 1991; MALESSA et al., 1994). Isto explicaria o porquê de os ventrículos destes pacientes não se apresentarem dilatados, já que não existe gradiente de pressão entre o LCR nos ventrículos e o LCR nas convexidades cerebrais. Em modelos de animais e de exemplares humanos in vitro, enquanto algumas partículas, incluindo leveduras de *Saccharomyces* (de 3 a 6 µm) e alguma proporção de células vermelhas, conseguiam passar pelas granulações aracnóideas, partículas maiores não conseguiam e, quando estas se apresentavam em alta concentração, impediam o fluxo do LCR através das granulações (GLIMCHER et al., 2008; KAPOOR et al., 2008; WELCH; POLLAY, 1961; YAMASHIMA, 1996). Numa pequena série de casos de análise *post-mortem* em pacientes que faleceram por meningite criptocócica, foi observado que um grande número de células fúngicas encontrava-se bastante concentrado nas granulações aracnóideas quando comparado com o resto do parênquima cerebral. Apesar deste estudo ter casuística pequena, a quantidade de organismos concentrada nas granulações se correlacionava com valores elevados de pressão líquórica *ante-mortem* (LOYSE et al., 2009).

Outros fatores que provavelmente influenciam na HIC causada pelo *Cryptococcus* incluem edema cerebral secundário a inflamação mediada por citocinas, aumento de permeabilidade vascular e um efeito osmótico causado por metabólitos produzido pelo fungo (COENJAERTS et al., 2004; DENNING et al., 1991; MEGSON et al., 1996.). O edema cerebral pode ser considerável em alguns casos, especialmente quando o paciente apresenta uma resposta inflamatória mais acentuada, como nos pacientes HIV negativos ou nos casos quando aparece precocemente na evolução natural da doença (SIDDIQUI et al., 2005.). Entretanto os exames tomográficos de pacientes com meningite criptocócica comumente não apresentam edema cerebral, pelo menos em indivíduos HIV positivos, população mais estudada (CHARLIER et al., 2008.). Sabemos também que uma carga fúngica considerável é necessária, porém não é suficiente para o desenvolvimento de

hipertensão intracraniana (BICANIC et al., 2009), o que sugere que outros fatores, como por exemplo o genótipo do *Cryptococcus* envolvido, deve ter importância (FRIES et al., 2005.). Vale destacar também que a hipertensão liquórica inicial e a medida no 14º dia de doença, embora ambas correlacionadas com a carga fúngica envolvida, não são fatores intercorrelacionados (BICANIC et al., 2009), o que pode significar o envolvimento de fatores extrínsecos no papel da fisiopatologia da hipertensão liquórica.

Dessa forma, se a obstrução ao fluxo do LCR é a raiz da fisiopatologia da hipertensão intracraniana na meningite criptocócica, a punção lombar com drenagem liquórica cuidadosa é, logicamente, uma opção terapêutica a ser considerada. A punção lombar de alívio é, geralmente, a opção mais eficaz na regressão de sintomas como a cefaleia e outros sinais clínicos de HIC. Apesar da ausência de estudos randomizados pertinentes ao tema, dada a correlação óbvia da hipertensão intracraniana com evolução desfavorável, especialistas recomendam punções lombares seriadas para pacientes com pressões liquóricas acima de 25 cm H₂O (GRAYBILL et al., 2000; SAAG et al., 2000.). A aceitação destas orientações mostrou correlação direta com desfechos mais favoráveis em um estudo Norte-Americano (SHOHAM et al., 2005.). Estudos realizados na Tailândia e na Cidade do Cabo, África do Sul, conseguiram reproduzir este achado utilizando cultivos seriados quantitativos do LCR dos pacientes envolvidos no intuito de observar a resposta à terapêutica instituída. Dessa forma, eram realizadas punções lombares de repetição (em média quatro por paciente) nos dias 03, 07 e 14 como parte do protocolo de estudo e, além disso, um número maior de punções diárias foi realizado em pacientes que apresentavam hipertensão liquórica persistente. Nesses estudos, não foi observada correlação estatisticamente significativa entre hipertensão liquórica e mortalidade, ao contrário de trabalhos anteriores, sugerindo aos autores que o protocolo de punções seriadas consegue “neutralizar” o efeito deletério exercido pela HIC (BICANIC et al., 2009.).

Protocolos da IDSA (Infectious Diseases Society of America) recomendam drenagem de volume liquórico suficiente de forma que resulte em diminuição em 50% do valor da pressão liquórica inicial (SAAG et al., 2000.). O limite seguro para retirada de LCR em uma única punção lombar ainda não está definido, no entanto muitos profissionais de saúde não ultrapassam o limite de 30 mL de LCR. A relação entre o volume de LCR drenado e a queda dos valores da pressão liquórica é geralmente

linear; no entanto, em certos pacientes a retirada de pequenos volumes pode resultar numa queda inesperada na pressão do LCR (BICANIC et al., 2009.). Dessa forma, é mais seguro repetir a mensuração da pressão liquórica a cada 10mL de LCR drenado, interrompendo o procedimento quando a pressão do LCR do paciente chegar a valores de menores ou iguais a 20 cm H₂O. Alguns especialistas recomendam, inclusive, realizar punção lombar com agulhas de maior calibre, de forma que, com a retirada desta, possa ser mantida uma “fístula” de escape dural pós-procedimento, se aproveitando do mecanismo fisiopatológico da cefaleia pós-raqui para permitir uma janela de tempo maior entre cada punção (SHERPELL et al., 2000).

Os valores pressóricos tendem a se estabilizar por volta da primeira semana de tratamento, em média, elevando-se novamente por volta do 14º dia (BICANIC et al., 2009.), sendo que hipertensão grave pode ocorrer em pacientes durante o tratamento, mesmo após esterilização do LCR. Assim sendo, todo clínico deve ter um grau elevado de suspeita nos pacientes que permaneçam sintomáticos, realizando punção para verificar a pressão liquórica por volta do 14º dia. Enquanto a punção de alívio diária é eficaz em controlar a HIC em vários pacientes, existem aqueles pacientes em que somente esse procedimento é ineficaz. Nesses casos, um sistema de derivação ventricular temporário pode ser utilizado no intuito de remover uma quantidade maior de LCR por dia (FESSLER et al., 1998; MACSWEEN et al., 2005; MANOSUTHI et al., 2008.). Tais procedimentos constituem rotina em centros neurocirúrgicos, onde são realizados por equipes devidamente treinadas, obtendo sucesso no controle da HIC nos pacientes com Neurocriptococose, mesmo nas situações mais desfavoráveis (MANOSUTHI et al., 2008.).

No caso da Derivação Ventricular Externa (DVE – **Figura 5**) para os pacientes com criptococose do SNC, o dispositivo pode ser programado ajustando a altura do manômetro coletor com o paciente em posição supina. Drenagens de 10 mL de LCR/h ou de 200 mL por dia não são infrequentes. O que não está claro é quanto tempo esses dispositivos podem ser mantidos de forma segura nos pacientes. Nos trabalhos que relatam seu uso, quando a retirada é feita após 7 dias, não se observou recorrência de HIC em valores muito altos. Na maior série de casos publicadas, na Tailândia, 7 dias foi a média geral utilizada nos pacientes, com o mínimo de 4 dias e o máximo de 10 dias (MANOSUTHI et al., 2008.). Nesse mesmo estudo, três dos 54 pacientes (6%) envolvidos, desenvolveram ventriculite, porém responderam bem ao tratamento e retirada do dispositivo de drenagem, um dos pacientes chegou a

desenvolver hematoma subdural bilateral pois se encontrava plaquetopênico. Após 3 meses dos procedimentos de derivação, 82% dos pacientes permaneciam vivos.

Figura 5 - Paciente pós implante de DVE com estrabismo convergente:



Fonte: imagem gentilmente cedida pela Dra. Amparo Salmito

Figura 6 - Paciente realizando medida da pressão liquórica:



Fonte: retirado de CDC 2012

Se o sistema temporário não estiver disponível, um sistema permanente ou sistema de *shunt* lombar também são eficazes (FESSLER et al., 1998; WOODWORTH; MCGIRT; WILLIAMS, RIGAMONTI, 2005). Outras intervenções médicas no intuito de controlar a hipertensão intracraniana incluem uso de glicocorticóides, manitol e acetazolamida, mas não são mais recomendadas. O uso de corticóides parece estar associado com desfecho desfavorável, apesar dos dados não serem provenientes de estudos controlados e randomizados (GRAYBILL et al., 2000); um estudo sobre o uso da acetazolamida foi interrompido precocemente por

conta de efeitos colaterais e falta de eficácia em controlar os sintomas de HIC (NEWTON et al., 2002).

Shunts ventriculares são necessários nos raros casos de pacientes que desenvolvem hidrocefalia verdadeira devido a uma obstrução da circulação do LCR. Esses achados são mais comuns em pacientes que não são portadores do vírus HIV, nos quais uma reação inflamatória maior se faz presente. Estes *shunts* não causam disseminação, nem previnem a cura da infecção. (PARK; HOSPENTHAL; BENNETT, 1999)

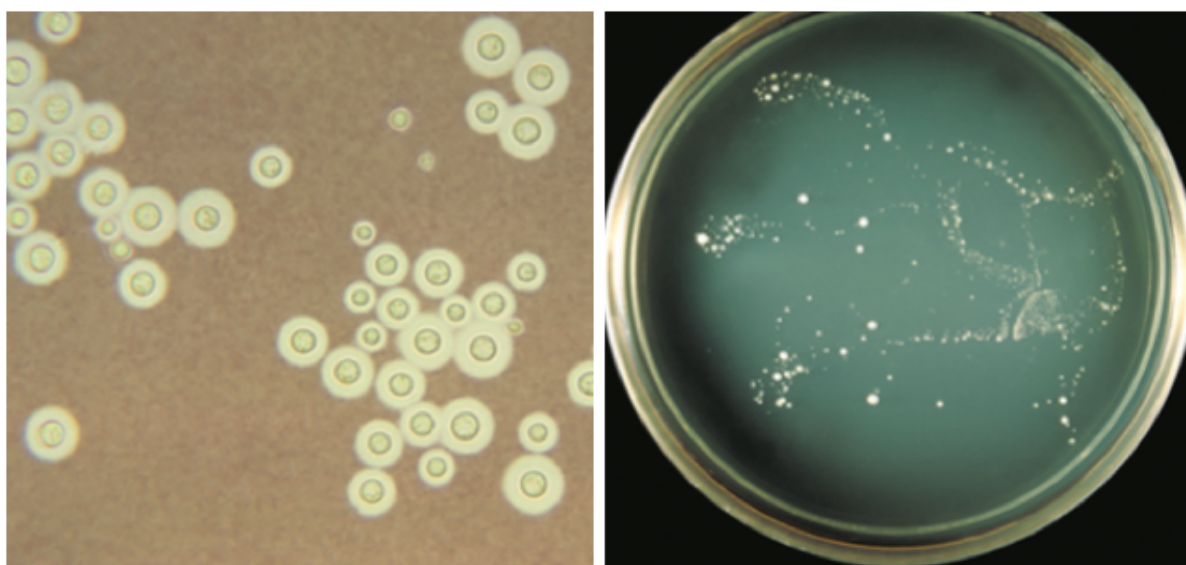
2.6 Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial rápido da criptococose consiste em detectar a presença de antígenos capsulares polissacarídeos nas amostras clínicas através de métodos sorológicos e/ou imunocromatográficos, que podem ser utilizados no início da infecção, quando os sintomas ainda são escassos ou inespecíficos. As principais metodologias sorológicas são os testes de aglutinação de partículas de látex e os imunoenzimáticos (ELISA) (FRANK et al., 1993; NEGRONI et al., 1995; MORETTI et al., 2008). No entanto, resultado falso negativo pode ocorrer em alguns casos de infecção por *Cryptococcus* sp. com pouca cápsula ou acapsulados (MORETTI et al., 2008; GAZZONI et al., 2010). Atualmente está disponível no mercado teste rápido de detecção do antígeno capsular polissacarídeo, utilizando método imunocromatográfico, altamente sensível e específico no diagnóstico da criptococose no líquor e no soro (Teste LFA, IMMY Lab). É recomendado no diagnóstico da criptococose, particularmente no screening de casos em pacientes com aids abaixo de 100 células/mm³ de CD4 (WHO 2011) mesmo assintomáticos ou sem suspeita clínica de criptococose.

Nos casos de fase avançada de doença, com alta carga parasitária, o diagnóstico laboratorial torna-se fácil devido à grande quantidade de estruturas fúngicas presentes no espécime clínico e pode ser realizado em praticamente todas as amostras biológicas como sangue, urina, secreções, biópsias, LCR, escarro, lavados, aspirados (PINTO JUNIOR et al., 2006). O exame microscópico direto do LCR, principalmente com nigrosina (tinta nanquim ou tinta da China), é de execução e leitura rápida (< 30 minutos), apresenta sensibilidade que varia de 50,0% a 80,0% dependendo de infecção ou não pelo HIV. A obtenção de isolado em cultivo é

considerado o método padrão ouro (PAPPALARDO; MELHEM, 2003) e apresenta positividade do LCR de 89,0% a 100,0% (MORETTI et al., 2008). O cultivo de espécimes clínicos em meios para isolamento dos agentes da criptococose, como Sabouraud 2%, deve ser usado de rotina. É importante utilizar meios sem actidiona (cicloheximida) devido à ação antifúngica inibidora do crescimento de *Cryptococcus* sp. Uma vez isolado o agente em cultivo, deve-se realizar testes fenotípicos para caracterização morfológica e bioquímica (KONEMAN et al., 2008; LARONE, 1995). Os agentes da criptococose são leveduras capsuladas, sem hifas ou pseudo-hifas, não-fermentadores, produtoras de melanina, urease positivo e lactose negativo. No entanto, testes comerciais e os automatizados de assimilação não distinguem *C. gattii* de *C. neoformans*, tornando-se necessário realizar o teste canavanina-glicina-bromotimol (CGB) para distinguir estas espécies (KWON-CHUNG et al., 1982; CANELO et al., 1999), positivo para *C. gattii* e negativo para *C. neoformans*.

Figura 7 - Exames laboratoriais: capsula não corada pela tinta nanquim pela microscopia direta (esquerda), cultivo de cryptococcus em meio Sabouraud (direita)



Fonte: retirado de CDC 2012

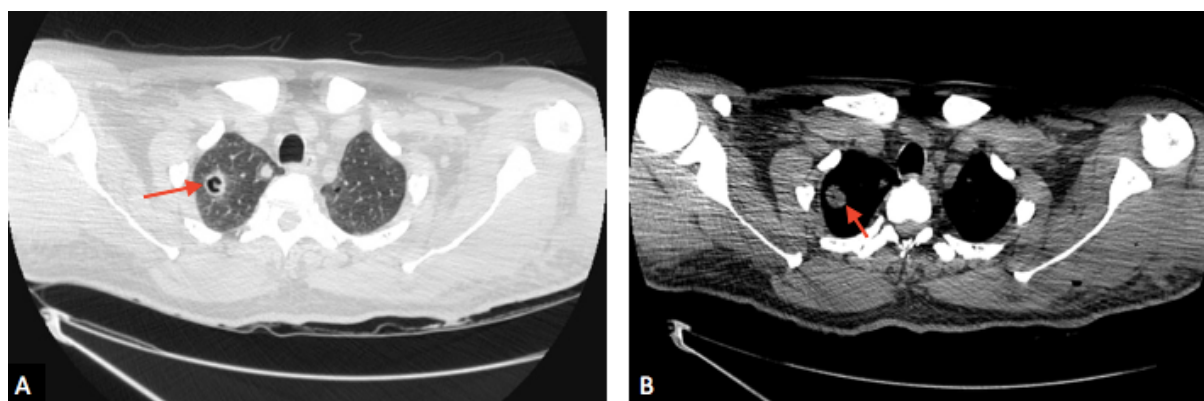
2.7 Diagnóstico de imagem

Os exames de imagem (radiografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética) devem ser avaliados juntamente com outros achados laboratoriais e clínicos. Quanto à forma pulmonar nos pacientes imunocompetentes predominam nódulos e massas (**Figura 8**), já nos imunodeprimidos predominam

infiltrados intersticiais e opacidades intersticiais difusas. A neurocriptococose pode apresentar lesões expansivas ou nódulos e, eventualmente, hidrocefalia (MORETTI et al., 2008).

A radiografia de tórax (RX) na criptococose pulmonar pode evidenciar inúmeros achados, como descrito anteriormente, incluindo infiltrados locais ou difusos, nódulos, linfadenomegalia hilar, cavitação e derrame pleural (HUNT; ENQUIST; BOWEN et al., 1976; KHOURY et al., 1984; MCALLISTER et al., 1984; YOUNG et al., 1980; ZLUPKO; FOCHLER; GOLDSCHMIDT, 1980). Nos pacientes com infecção pelo vírus do HIV, o infiltrado intersticial difuso pode ser confundido com infecção pelo *Pneumocystis jirovecii* (CLARK et al., 1990; MILLER; EDELMAN, 1990).

Figura 8 - Nódulo criptocócico cavitário em ápice pulmonar:



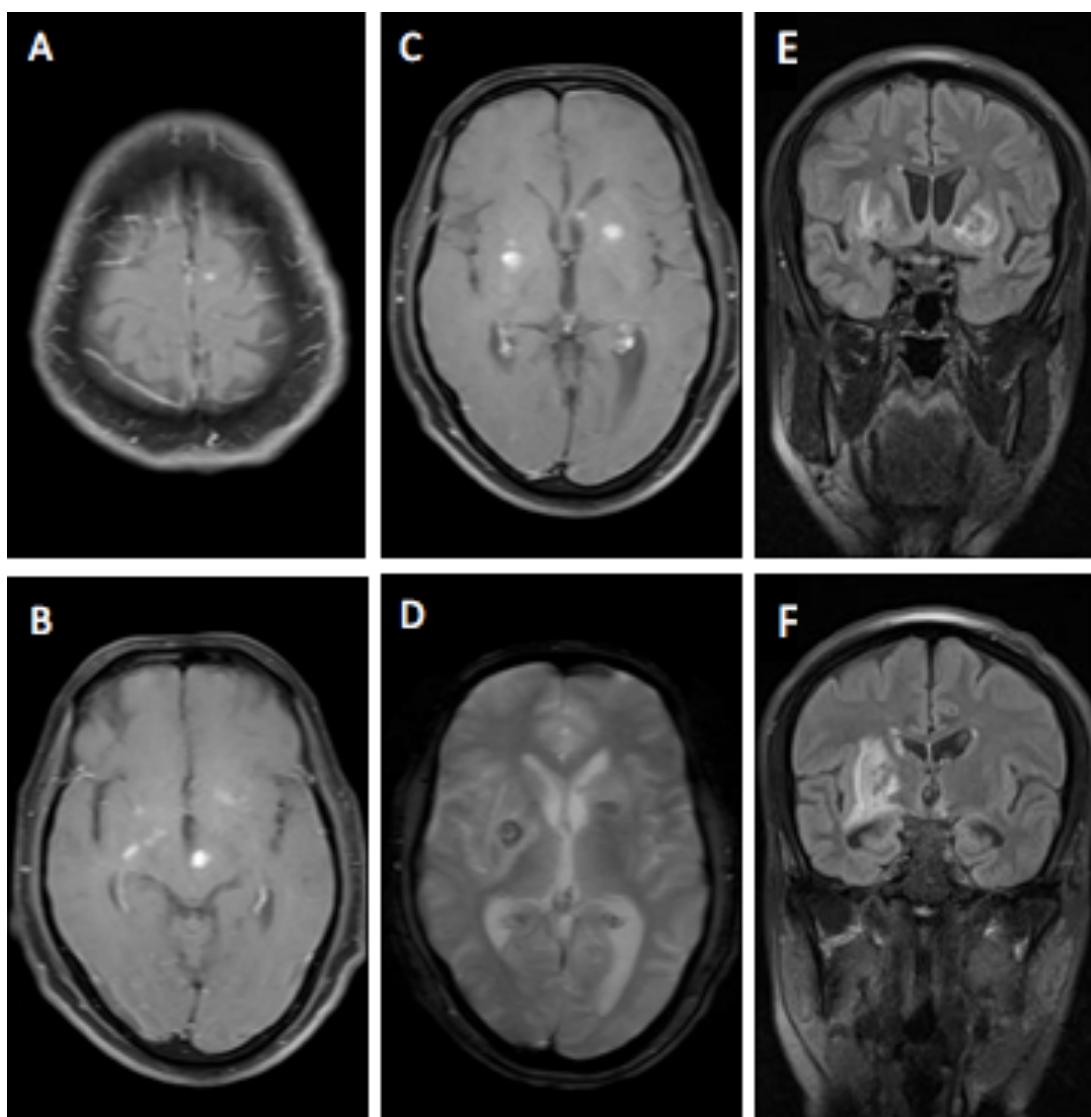
Fonte: cortesia do Dr Praveen Jha, Radiopaedia.org, rID: 18688

Figura 8: TC de tórax - A: janela para campos pulmonares; B: janela para mediastino;

Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Nuclear Magnética (RNM) do cérebro são frequentemente utilizadas no manejo da meningoencefalite criptocócica. Aproximadamente 50% das tomografias são normais na infecção do SNC. No entanto, a TC pode revelar hidrocefalia, realce nos giros, nódulo único ou múltiplos, que podem ou não ter realce pelo meio de contraste. Criptocomas podem ser únicos ou múltiplos e, em algumas populações infectadas por *C. gattii*, podem estar presentes em até 25% dos pacientes HIV negativos sem outras formas de imunossupressão documentadas. Nos pacientes portadores do HIV, os achados tomográficos diferem somente no fato de que aproximadamente 1/3 dos pacientes apresenta atrofia cortical devido a co-infecção pelo HIV. Exames de RNM são mais sensíveis que as tomografias para detectar anormalidades causadas pela criptococose (**Figura 9, Figura 10**). Seus achados incluem inúmeros focos agrupados

nos gânglios basais ou mesencéfalo que são hiperintensos em imagens ponderadas em T2 e não sofrem realce em imagens ponderadas em T1 pós contraste. Raramente podem aparecer múltiplos nódulos miliares realçados no parênquima e/ou nódulos leptomeníngeos. (LONG et al., 1980; CORNELL; JACOBY, 1982; TAN; KUAN, 1987; WHEN; HEINZ; BURGER, 1989; POPRICH; ARTHUR; HELMER, 1990).

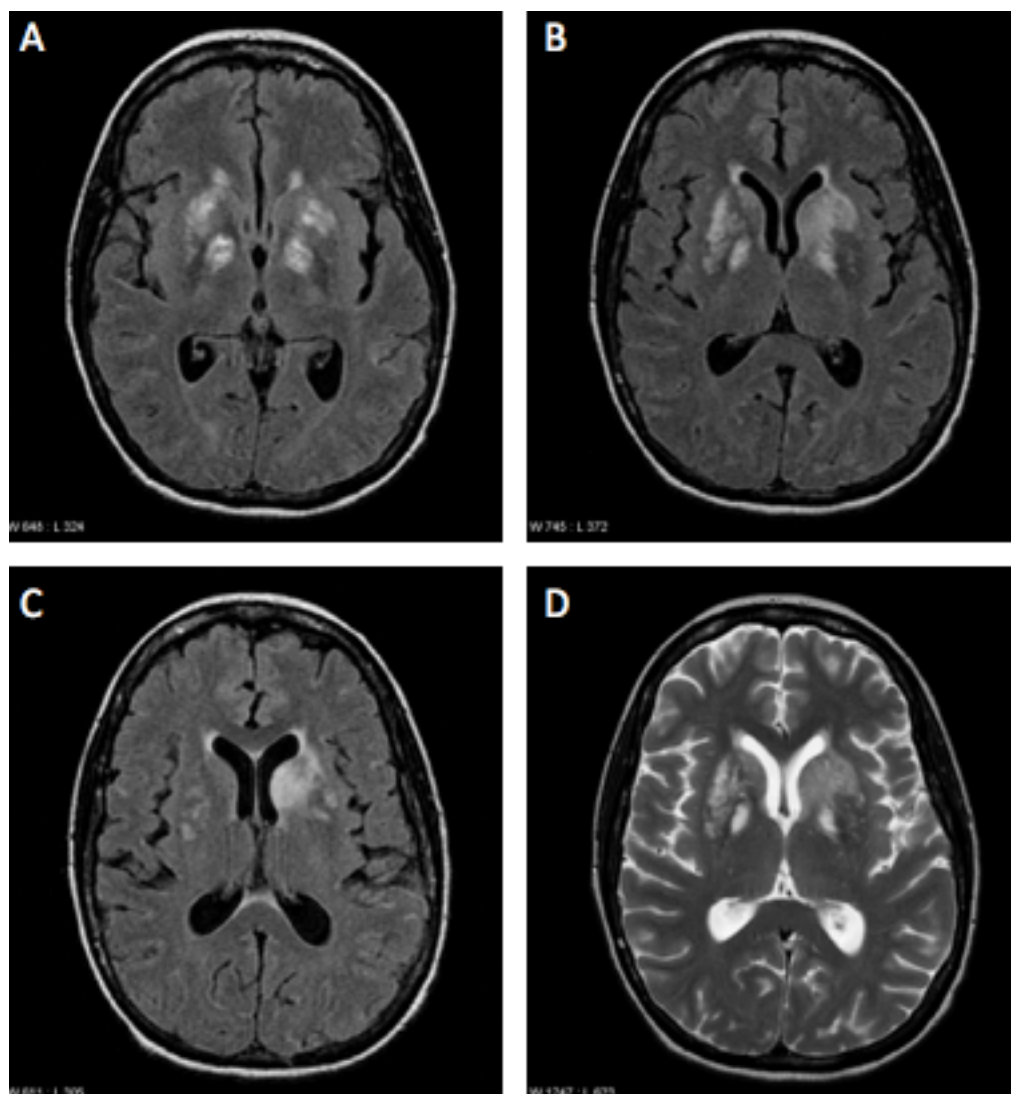
Figura 9 - Achados de RNM em paciente com Meningoencefalite Criptocócica:



Fonte: cortesia do Dr Vinay Shah, Radiopaedia.org, rID: 19980

Figura 9: Múltiplas lesões nodulares pequenas com reforço pelo meio de contraste ponderadas em T1 (A a C) e FLAIR (E, F), vistas em ambos os gânglios basais, mesencéfalo no lado esquerdo e no cerebelo bilateralmente. As lesões mostram-se hiperintensos nas imagens em Gradiente-eco (D), representando calcificação interna. Edema perilesional leve é observado em torno das lesões.

Figura 10 - Achados de RNM em paciente com Meningoencefalite Criptocócica:



Fonte: cortesia do Dr Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 5502\

Figura 10: Imagens hiperintensas em núcleos da base bilaterais ponderadas em FLAIR (A a C) e mudança de sinal em T2 (D).

Existem vários pontos a serem discutidos no que diz respeito aos achados radiológicos no SNC: 1) Não existe achado patognomônico e pacientes podem simplesmente apresentar hidrocefalia “idiopática” (INGRAM et al., 1993); 2) Nos pacientes com HIV, lesões parenquimatosas no SNC podem indicar linfoma ou infecção secundária por toxoplasmose ou nocardiose; 3) Imagens de controle podem mostrar progressão nas lesões como aumento das lesões existentes, novas lesões, persistência de criptococomas ou um realce leptomeníngeo ainda mais acentuado. Tais achados não são, necessariamente, sinais de falência terapêutica, simplesmente representam uma maior resposta inflamatória local devido a eliminação das leveduras

em cada foco determinado, especialmente após o uso da HAART nos pacientes soropositivos, com o potencial de evolução para SRII. Estes achados devem ser julgados com prudência, associados ao contexto clínico no qual o paciente se encontra e aos resultados de cultivos recentes do LCR, antes de decidir se correspondem apenas a resposta inflamatória causada pela morte das leveduras ou se corresponde a falha terapêutica. Lesões presentes em achados de RNM podem não diminuir em tamanho por meses ou até anos, independente da resolução do processo infeccioso. (HOSPENTHAL; BENNETT, 2000)

2.8 Tratamento

2.8.1 Recomendações atuais para o tratamento

Os desfechos do tratamento da meningite criptocócica relatados na comunidade científica tem sido os mais variados possíveis, de forma que devemos lembrar que existem diversos fatores intrínsecos e extrínsecos à doença que podem influenciar nas taxas de morbi-mortalidade.

Em países desenvolvidos a combinação de um acesso fácil a serviços hospitalares bem estruturados, com capacidade de realizar um diagnóstico precoce e acesso a um arsenal amplo de medicamentos antifúngicos resulta em uma mortalidade em 10 semanas de aproximadamente 10 a 26% (VAN DER HORST et al., 1997; LOTHORALY et al., 2006; ROBINSON et al., 1999).

Em países em desenvolvimento, nos quais o acesso aos recursos do sistema de saúde é mais limitado, as taxas de mortalidade geralmente são mais altas, variam de 19 a 43% em 10 semanas no Sudeste Asiático e na América Latina (BROUWER et al., 2004; DAMMERT et al., 2008; PITISUTTITHUM et al., 2001). Na África onde os recursos são ainda mais escassos a mortalidade em 10 semanas varia entre 24 a 95% (BICANIC et al., 2007; SCHAARS et al., 2006).

Devemos ressaltar ainda que, nos casos de pacientes portadores do HIV, antes do surgimento da HAART, a meningoencefalite criptocócica era geralmente um achado característico na evolução de pacientes que eram considerados de prognóstico reservado na época. Dessa forma, o manejo clínico consistia basicamente em medidas de tratamento paliativo nos países desenvolvidos (PANTHER & SANDE, 1990). Por sorte, o acesso aos antirretrovirais vem aumentando progressivamente nos

últimos anos e os programas de combate à AIDS em países em desenvolvimento tem obtido resultados de controle de infecção semelhante aos de países desenvolvidos (BEKKER et al., 2006).

O início da terapia antirretroviral, geralmente entre a 2ª e 10ª semanas de terapia antifúngica em pacientes portadores de HIV virgens de tratamento devido ao receio do desenvolvimento de SRII, não tem mostrado diminuir a mortalidade da meningite criptocócica (LOTHORALY et al., 2006). Entretanto a HAART tem transformado o prognóstico a longo prazo dos indivíduos portadores do HIV com criptococose (LOTHORALY et al., 2006; BICANIC et al., 2007). Dessa forma, percebemos a necessidade de estabelecer medidas terapêuticas mais eficazes no sentido de ter uma resposta otimizada e precoce.

2.8.2 Preditores de gravidade e estratégias para reduzir mortalidade

Antes da epidemia do HIV, os fatores de risco para um pior desfecho do quadro de meningite criptocócica eram: imunossupressão por doença crônica (distúrbios hematológicos, câncer, uso de glicocorticóides, distúrbios de autoimunidade/doenças autoimunes, etc), ausência de cefaleia, alteração de nível neurológico, alta carga fúngica (através da microscopia com tinta da China, ou altos títulos de antígeno criptocócico), pouca resposta inflamatória do hospedeiro (LCR com menos de 20 células por ml) e elevada pressão liquórica de abertura (DIAMOND & BENNET, 1974; DENNING et al., 1991).

Em pacientes HIV negativos, após a introdução do fluconazol, os fatores de risco para alta mortalidade passaram a ser associados com doença renal crônica, insuficiência hepática ou distúrbios hematológicos, ausência de cefaleia, gênero masculino e alteração de nível de consciência (PAPPAS et al., 2001). Nos pacientes HIV positivos, alteração de nível de consciência e alta carga fúngica ou altos títulos de antígeno criptocócico foram os fatores que se correlacionaram de maneira mais consistente com o aumento da mortalidade (BICANIC et al., 2009; BROUWER et al., 2004, SAAG et al., 1992); alterações no exame neurológico e de neuroimagem, hipertensão intracraniana e baixa resposta inflamatória no LCR do hospedeiro também foram correlacionados com pior prognóstico (DROMMER et al., 2007, GROLL et al., 2000).

Além da carga fúngica, observou-se que a resposta micológica inicial ao tratamento também tem efeito impactante no desfecho. Em análise multivariada, o resultado da cultura do LCR após duas semanas de tratamento mostrou-se como fator mais importante para determinar o desfecho durante a 10ª semana de evolução (sobrevivência com cultura negativa) (ROBINSON et al., 1999). Além disso, numa coorte combinada de 250 pacientes cuja resposta ao tratamento foi avaliada por cultivos quantitativos de LCR seriadas, mostrou que a velocidade de “clearance” da infecção nas primeiras 2 semanas de tratamento mostrou-se um terceiro fator associado com a sobrevivência na 10ª semana, independente da alteração de nível neurológico e da carga fúngica no hospedeiro (BICANIC et al., 2009).

Segundo VIDAL e colaboradores, nos países em desenvolvimento, devido a problemas socioeconômicos ainda é grande a quantidade de pacientes com diagnóstico tardio de HIV e, muitas vezes, tais pacientes já apresentam a meningite criptocócica como patologia inicial quando do descobrimento da sorologia positiva para o HIV. Além disso reconhece também a precariedade dos laboratórios em reconhecer o fungo como agente etiológico e as dificuldades de otimizar a terapêutica com mais de uma droga anti-criptocócica. Dessa forma, as principais estratégias para reduzir mortalidade em nosso meio, compreenderiam: 1) diagnóstico e tratamento precoce para indivíduos com o vírus HIV; 2) estabelecer um screening eficaz e tratamento preemptivo para criptococose subclínica; 3) otimizar laboratórios regionais para fornecer um diagnóstico de certeza precoce; 4) otimizar a terapêutica empregada (VIDAL et al., 2000; WHO 2011).

2.8.3 Tratamento da meningite criptocócica

A criptococose deve sempre ser tratada com antifúngicos nos pacientes sintomáticos, com cultura ou antígeno criptocócico positivos, doença disseminada e presença de imunossupressão. De acordo com consenso de especialistas, a terapia antifúngica pode ser dividida em três fases: indução, consolidação e manutenção (MORETTI et al., 2008; PERFECT et al., 2010).

Os antifúngicos utilizados atualmente no tratamento da meningite criptocócica são: anfotericina B (AMB) e suas formulações lipídicas, 5-flucitosina (5FC) e fluconazol (FLC). As doses variam de acordo com o estado imunológico do paciente conforme podemos observar na **Tabela 2** e na **Tabela 3** (MORETTI et al., 2008).

Tabela 2 - Tratamento em paciente HIV negativo para criptococose em sistema nervoso central.

Indução	Consolidação
Anfotericina B: 0,7 a 1 mg/kg/dia IV + 5-Fluocitosina: 100mg/kg/dia VO ÷ 4 doses; por 2 semanas	Fluconazol 400mg/dia VO por 6 a 10 semanas
Anfotericina B: 0,7 a 1mg/kg/dia IV + 5FC: 100mg/kg/dia VO por 6 a 10 semanas	
Anfotericina B: 0,7 a 1mg/kg/dia IV por 6 a 10 semanas	
Casos refratários ou intolerância à anfotericina B:	
Anfotericina B lipossomal: 3 a 6mg/kg/dia por 6 a 10 semanas	
Anfotericina B complexo lipídico: 5mg/kg/dose (diário por 2 semanas e 3X/semana por 4 semanas; dose média acumulativa = 3g)	

Fonte: adaptado de MORETTI et al., 2008

Tabela 3 – Tratamento em paciente HIV positivo e outras formas de imunodepressão: Tratamento da criptococose em sistema nervoso central ou doença disseminada.

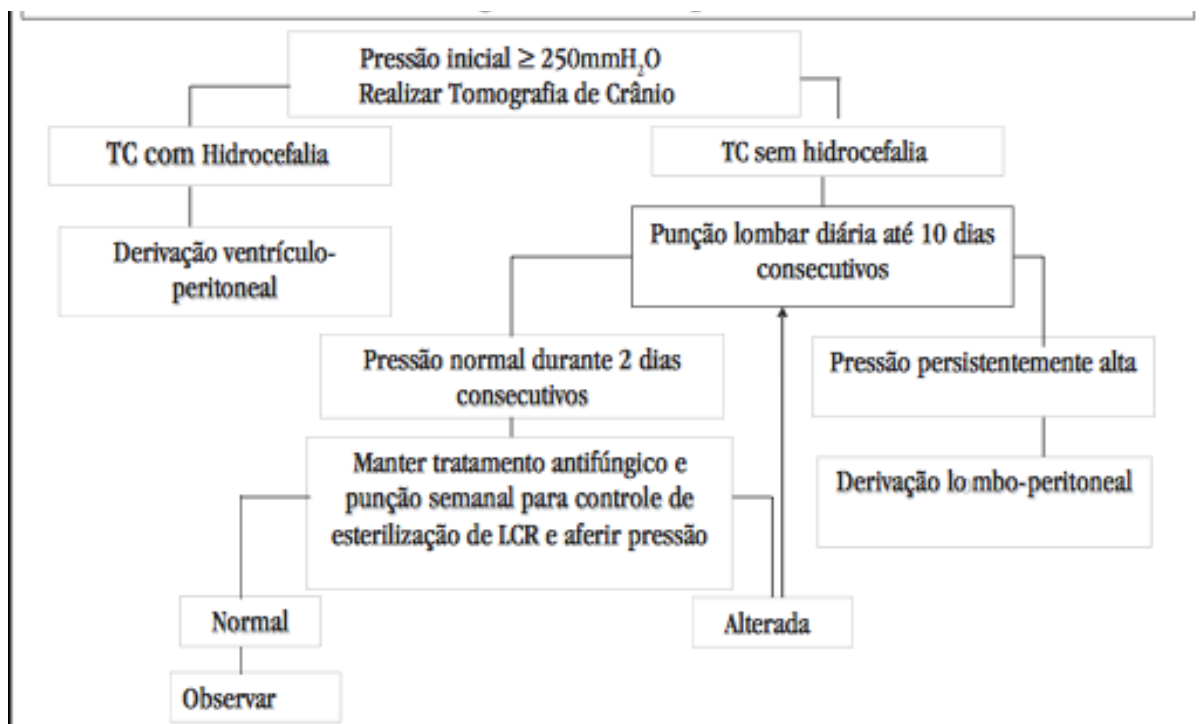
Indução	Consolidação
Anfotericina B: 0,7 a 1mg/kg/dia + 5-Fluocitosina: 100mg/kg/dia ÷ 4 doses VO por 2 semanas	fluconazol: 400mg/dia VO por 10 semanas
Esquemas alternativos	
anfotericina B: 0,7 a 1mg/kg/dia por 6 a 10 semanas	
anfotericina B lipossomal 4 a 6mg/kg/dia por 6 a 10 semanas	
anfotericina B complexo lipídico 4 a 5 mg/Kg/dia por 6 a 10 semanas	
Em casos de intolerância ou impossibilidade de uso de anfotericina B e suas formulações lipídicas	
fluconazol: 800 a 1600mg /dia associado 5 FC 100mg/Kg/dia ÷ 4 doses VO, ou fluconazol: 1600 a 2000mg/dia por dia por 6 a 10 semanas ou fluconazol: 400 a 800mg/dia por 10 a 12 semanas	
*Manutenção 12 a 24 meses	
fluconazol: 200 a 400mg/dia, 1x dia, VO	
itraconazol: 200mg/dia 1X, VO	

Fonte: MORETTI et al., 2008

Além do tratamento medicamentoso, foi observado que os pacientes com meningite criptocócica que tinham pressão liquórica de abertura (no momento da punção lombar, antes de drenar qualquer quantidade de LCR) acima de 25 cmH₂O eram distintos dos demais por apresentarem títulos mais altos de antígeno capsular criptocócico no LCR, mais frequentemente desenvolviam cefaleia, meningismo, papiledema, perda auditiva e presença de reflexos patológicos (MACSWEEN et al., 2005; MALESSA et al., 1994).

Foi verificado ainda que os pacientes com pressão de abertura inicial menor que 25 cmH₂O tinham maior sobrevivência a curto prazo que os outros. A partir de então vários outros trabalhos têm mostrado a relação entre aumento de mortalidade e HIC (VEDIA et al., 2013; GRAYBILL et al., 2000; Johnston et al., 1992). Dessa forma, passou a fazer parte dos consensos de tratamento para meningite criptocócica a punção lombar de alívio quando a pressão de abertura no LCR for maior que 25 cmH₂O e, quando necessária, a indicação de derivação ventricular externa (DVE) ou derivação ventrículo-peritoneal (DVP), para casos refratários (**Figura 11**) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Figura 11 - Fluxograma de acompanhamento de pacientes com HIC associada a meningite criptocócica:



Fonte: MORETTI et al., 2008.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O presente estudo visa descrever as características clínicas e epidemiológicas da meningite criptocócica em pacientes HIV negativos internados no IDTNP no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2014.

3.2 Objetivos Específicos

1. Verificar a ocorrência de surtos;
2. Mensurar a frequência de manifestações clínicas, presença de infecções secundárias;
3. Verificar se houve necessidade de internação em Unidades de Terapia Intensiva – UTI;
4. Investigar o tratamento empregado, listando tipos de anfotericina B utilizados, dose total média e quantidade de dias de tratamento;
5. Verificar a presença de sequelas e os fatores que as determinaram;
6. Quantificar a letalidade e verificar possíveis fatores preditores;

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho, área do Estudo e características regionais

Foi realizado um estudo retrospectivo do tipo série de casos com análise descritiva dos dados contidos em prontuários de pacientes internados no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella (IDTNP) com diagnóstico etiológico confirmado de meningite criptocócica no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2014.

O IDTNP é o centro de referências para doenças infecto-parasitárias no Estado do Piauí, zona de transição climática entre a Amazônia úmida e o semiárido Nordeste. Além disso, por ter uma configuração “vertical” e localizar-se na parte mais ocidental do Nordeste, a região sul do Estado mergulha nas condições características do planalto brasileiro, onde predomina a vegetação de cerrado. Geógrafos insistem em que os Estados do Piauí e do Maranhão estariam situados numa zona mais apropriadamente denominada de Meio- Norte. Estar situado, portanto, nessa zona de contato entre os três principais biomas brasileiros – o cerrado, a caatinga e a floresta amazônica – significa situar-se numa zona de transição balanceada, sem os rigores climáticos que caracterizam cada uma separadamente. Assim, o Piauí não sofre inteiramente a semiaridez excessiva do Nordeste central, nem os excessos de umidade e pluviosidade da Amazônia.

Em função de sua situação geográfica entre os três grandes biomas brasileiros – o Nordeste semiárido, a Amazônia úmida e os cerrados brasileiros – o Piauí, apresenta diferenças climáticas entre suas regiões: clima quente e úmido, nas regiões norte, sul e sudoeste do Estado, e clima semiárido, nas regiões leste, centro sul e sudeste. (Secretaria de Estado do Meio Ambiente e Recursos Hídricos, 2005)

Teresina, capital piauiense, por sua vez é considerada um “Pólo de saúde” cuja definição compreende uma região que agrega serviço de alta complexidade e atrai usuários de outras áreas em busca de tratamento especializado, como é o caso do IDTNP. (Portal da Transparência, 2015)

4.2 Aspectos Éticos

A pesquisa foi iniciada após a aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos-CEP/FACIME através da Plataforma Brasil, tendo por referência as diretrizes da Norma 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto de pesquisa,

intitulado “ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA MENINGITE CRIPTOCÓCICA EM PACIENTES HIV NEGATIVOS EM UM CENTRO DE REFERENCIA NO PIAUÍ”, foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Piauí, credenciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) – Conselho Nacional de Saúde (CNS) / Ministério da Saúde (MS) para análise quanto aos princípios éticos. Seguiram-se as normas da ética para estudos clínicos com seres humanos, de acordo com a norma nº 466/16 do CNS. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Piauí sob CAAE nº 45506815.0.0000.5209.

Não foi coletado material clínico dos pacientes envolvidos, o estudo foi realizado apenas com dados de prontuários de pacientes hospitalizados com meningite criptocócica no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2014. Os resultados de análises laboratoriais descritos foram aqueles obtidos nos prontuários.

4.3 Critérios de Inclusão

Foram incluídos os prontuários de pacientes com diagnóstico de “meningite criptocócica” ou “meningite fúngica” comprovada pelo exame de líquido céfalo-raquidiano (LCR) com achado de *Cryptococcus* sp. em exame microscópico direto com tinta Nanquim, ou pela detecção de antígeno capsular polissacáride com teste de aglutinação de látex positivo, cultivo positivo ou pesquisa de antígeno capsular criptocócico pelo teste imunocromatográfico CrAg positivo em sangue ou urina (dosagem deste começou a ser utilizada no hospital em 2014).

4.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos os prontuários de pacientes com sorologia ou dois testes rápidos para HIV positivos e os que não tinham anexados exame confirmatório para *Cryptococcus* sp. e/ou exames sorológicos para HIV.

Em caso de mais de uma internação de um mesmo paciente no período de tempo verificado foi levado em conta apenas a primeira internação hospitalar.

4.5 Instrumento de Coleta de dados clínico-epidemiológicos

Os dados foram coletados a partir da análise dos prontuários médicos, dos pacientes identificados como casos novos, através de ficha de coleta de dados (**APÊNDICE A**). Durante todo o trabalho foi mantida a confidencialidade sobre os dados e identidade dos pacientes.

Foram transcritas as seguintes variáveis quantitativas: idade, tempo de sintomatologia prévia à internação, exame do LCR com contagem de celularidade, glicorraquia, proteinorraquia, raquimanometria, realizadas nas primeiras 48h, tempo de tratamento de indução e dose total de Anfotericina B empregada. As variáveis qualitativas analisadas foram: gênero, profissão, procedência, época de início dos sintomas (mês), manifestações clínicas (presença de cefaléia, febre, vômitos, rigidez de nuca, sinais de irritação meníngea, cegueira, diplopia, visão turva, surdez, déficit motor, sonolência, rebaixamento do nível de consciência crises convulsivas), e evolução do caso (presença de sequelas neurológicas, se o paciente teve alta hospitalar ou faleceu).

4.6 Análise Estatística

Os dados clínicos e epidemiológicos coletados dos prontuários dos pacientes do estudo foram processados pelo programa estatístico Epi Info, versão 7.1, e os resultados apresentados na forma de gráficos e tabelas de frequências produzidos no Microsoft Excel versão 2016.

Para se verificar associação estatística entre variáveis dicotômicas, foram utilizados o Teste de Associação do Qui-quadrado e, para frequências esperadas menores que cinco, o Teste Exato de Fisher, com nível de significância de 5%. As estimativas de risco foram calculadas a partir do qui-quadrado. Para variáveis contínuas, utilizou-se o teste ANOVA para amostras normalizadas e o teste de Kruskal-Wallis para amostras que não tendem a normalidade.

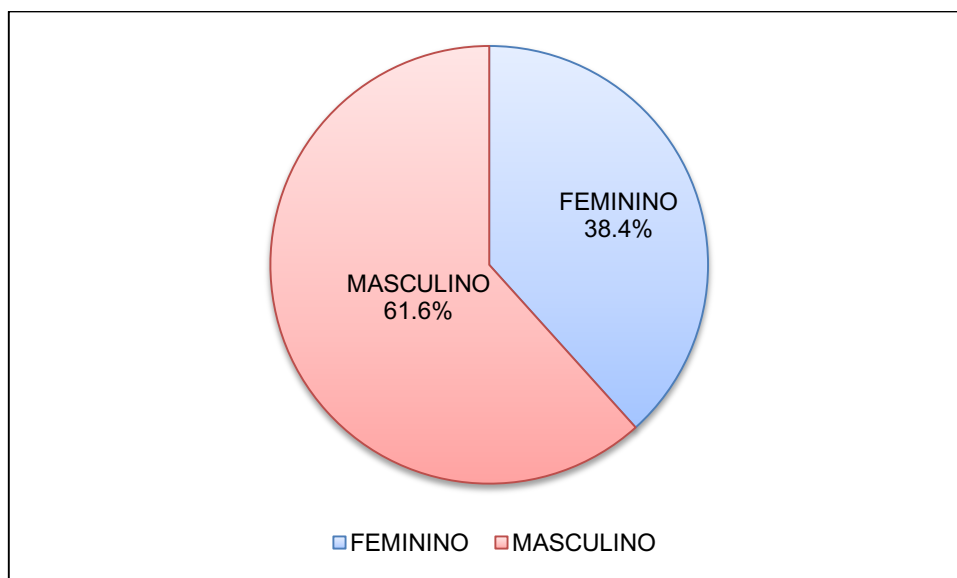
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após investigação dos prontuários de pacientes internados com diagnóstico de “meningite criptocócica” ou “meningite fúngica”, foi observado que 60 atenderam às exigências dos critérios de inclusão e exclusão.

5.1 Características clínicas e epidemiológicas:

Quanto ao gênero, 37/60 (61.6%) dos pacientes eram homens e 23 (38.4%) eram mulheres (**Figura 12**), mostrando uma proporção de 1 mulher para 1.60 homens acometidos, seguindo, portanto, o padrão descrito na literatura mundial (TAY et al., 2010; LINDENBERG et al., 2008; DINIZ et al., 2005; COLOM et al., 2001; DIAZ et al., 2005; MIRZA et al., 2003). Isso pode refletir a diferença de exposição em vez da suscetibilidade do hospedeiro. De acordo com alguns autores, a razão da predominância de homens não é totalmente conhecida, apesar da maior exposição ambiental sugerida, influências hormonais ou predisposição genética dos pacientes também foram postuladas como fatores contribuintes para tal (DZOYEM et al., 2012; MUNIVENKATASWAMY et.al., 2013; SOUZA et al., 2013).

Figura 12 - Proporção entre pacientes do gênero masculino e feminino:



Fonte: Prontuários – IDTNP

A idade dos pacientes variou de 6 a 73 anos (divididos por faixa etária na **Tabela 4**) com média de 27.9 anos para mulheres e 39 anos para os homens, mediana de 22 anos para mulheres e 42 anos para homens e desvio padrão de 17.34 para

mulheres e 21.57 para homens. Tais achados foram compatíveis com a literatura (MACDOUGALL et al., 2007; MONACO et al. 2008; SANTOS et al., 2008; GALLANIS et al., 2010; MARTINS et al., 2011).

Tabela 4 - Distribuição por faixa etária e gênero

FAIXA ETÁRIA	GÊNERO			
	MASCULINO		FEMININO	
	N	%	N	%
≤ 20	10	27,03	10	43,48
21-30	3	8,11	4	17,39
31-40	4	10,81	3	13,04
41-50	5	13,51	2	8,70
51-60	9	24,32	4	17,39
61-70	4	10,81	0	0,00
> 70	2	5,41	0	0,00
TOTAL	37	100	23	100

¹Kruskal-Wallis test: $p = 0,0855$, diferença significativa ao nível de 10%.

Fonte: Prontuários – IDTNP

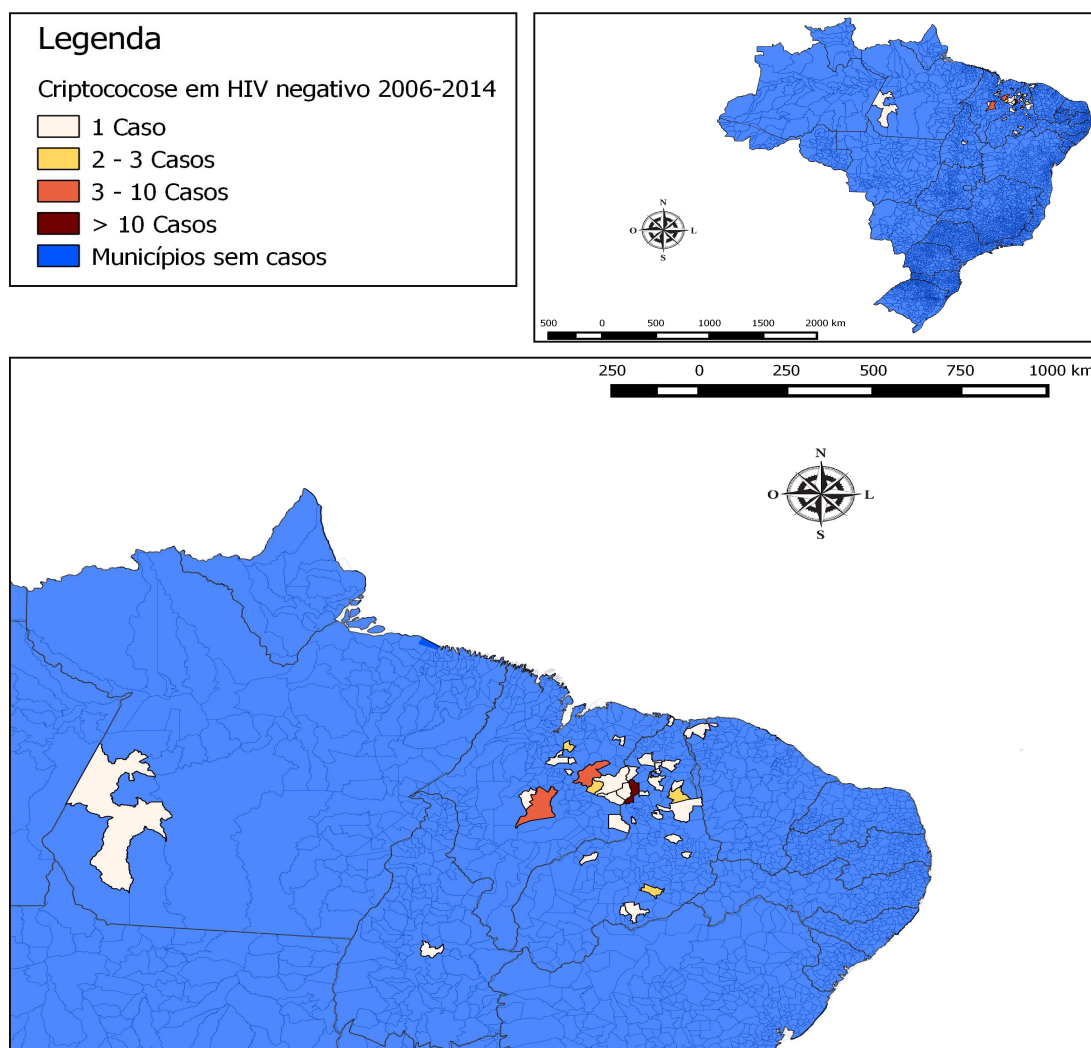
Observamos que em ambos os gêneros a doença foi mais frequente na faixa etária dos menores de 20 anos com 27,03% deles em indivíduos do gênero masculino e 43,48% em indivíduos do gênero feminino, a seguir o grupo mais acometido foi de pacientes na 6ª década de vida compreendendo 24,32% dos homens e 17,39% das mulheres, sendo que, estas também tiveram frequência de acometimento igual na 3ª década de vida. Dessa forma, ao contrário do que alguns autores afirmam (TAY et al., 2010; HUANG et al., 2010), confirmamos os achados em trabalhos anteriores nas regiões N e NE onde foram descritos acometimentos meníngeos em crianças e adultos jovens (SANTOS et al., 2008; MARTINS et al., 2011; PAPPAS 2013), sendo que, se observarmos somente os indivíduos com 12 anos ou menos (definição de criança pelo ECA – Estatuto da Criança e do Adolescente - 1990), temos 21,67% dos pacientes estudados e uma idade média de 8,46 anos, a mesma encontrada em estudo recente na Colombia (LIZARAZO et al., 2015). Alguns autores afirmam que a predominância da criptococose na terceira e quarta décadas de vida coincide com a faixa etária em que o HIV é mais frequente (LINDENBERG et al., 2008), o que talvez seja a causa da divergência de nossos achados devido ao fato de estarmos avaliando apenas pacientes HIV negativos. Em revisão de literatura recente de 2013 Pappas

encontrou uma idade média de 56 anos para indivíduos não imunocomprometidos com criptococose sem discriminar por gênero, compatível com o que encontramos já que a sexta década de vida foi a mais frequente em nosso estudo quando excluimos pacientes com menos de 20 anos.

Com relação à distribuição espacial, observamos casos em 5 Estados: Piauí com 37 casos (61,67%), Maranhão em segundo lugar com 20 casos (33,33%) e em seguida Ceará, Pará e Tocantins com um caso cada (**Figura 13**). Tal achado está relacionado com o fato de Teresina ser considerada um polo de saúde da região Meio-Norte. Os municípios mais acometidos foram de Teresina/PI com 14 casos (23,33%), Codó/MA e Barra do Corda/MA ambos com 4 casos (6,67% cada) e Matões/MA com 3 casos (5%).

Observamos ainda que quanto aos aspectos de moradia (**Tabela 5**), houve uma distribuição dos casos equilibrada com predomínio sutil em pacientes provenientes de zona urbana. No entanto não pudemos tirar conclusões a respeito dos dados de moradia e profissão devido ao baixo número amostral.

Figura 13 - Distribuição dos casos de meningite criptocócica nos municípios dos estados do Piauí, Maranhão, Ceará, Pará e Tocantins atendidos no IDTNP no período de janeiro 2006 a dezembro de 2014. Teresina, Piauí, 2015.



Fonte: Prontuários – IDTNP

Figura 3: Destacando os Municípios com maior número de casos:

Teresina/PI com 14 casos na área mais escura;

Nas áreas alaranjadas: Barra do Corda e Codó/MA com 4 casos cada uma, Matões/MA com 3 casos,

Nas áreas amarelas: Castelo do Piauí e São João do Piauí/PI com 2 casos e São João do Soter/MA com 2 casos;

Demais municípios em cinza com 1 caso cada;

Tabela 5 - Número de casos pela localização da moradia e a ocupação:

MORADIA	OCUPAÇÃO	N	%
RURAL	Do lar	1	1,67
	Encarregado	1	1,67
	Estudante	10	16,67
	Garimpeiro	1	1,67
	Lavrador	12	20,00
	Motorista	1	1,67
TOTAL		26	43,33
URBANA	Aposentado	1	1,67
	Autônomo	1	1,67
	Auxiliar operacional	1	1,67
	Carpinteiro	1	1,67
	Costureira	1	1,67
	Do lar	6	10,00
	Estivador	1	1,67
	Estudante	9	15,00
	Lavrador	3	5,00
	Marceneiro	1	1,67
	Pedreiro	3	5,00
	Professora	1	1,67
	Serviços gerais	1	1,67
	Vendedora	1	1,67
	Vigilante	3	5,00
TOTAL		34	56,67

Fonte: Prontuários – IDTNP

No que diz respeito a distribuição temporal dos casos, pudemos observar que, durante os anos avaliados, os meses mais frequentes de internação foram Outubro com 10 casos (16,66%), janeiro com 7 casos (11,67%), maio e julho ambos com 6 casos cada (10%) como podemos observar na **Tabela 6**. Infelizmente devido ao tamanho da amostra não temos como inferir aspecto de sazonalidade. Não foi verificada a ocorrência de surtos.

Tabela 6 - Número de casos ao ano por meses:

MÊS	ANO										TOTAL
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014		
JAN	0	0	3	0	2	0	2	0	0	7	
FEV	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	
MAR	2	0	0	0	1	0	0	0	0	3	
ABR	1	0	1	0	0	3	0	0	0	5	
MAI	0	0	0	0	2	1	1	1	1	6	
JUN	0	1	0	1	1	1	0	1	0	5	
JUL	0	2	0	0	0	2	0	1	1	6	
AGO	0	0	1	0	0	0	2	0	1	4	
SET	0	0	1	0	2	0	0	1	1	5	
OUT	0	4	2	0	0	2	1	1	0	10	
NOV	0	1	1	0	1	0	0	0	0	3	
DEZ	2	1	1	0	0	0	0	0	0	4	
TOTAL	5	9	10	1	10	9	6	5	5	60	

Fonte: Prontuários – IDTNP

Dos 60 pacientes avaliados, 49 (83,05%) eram previamente hígidos e 10 (16,95%) eram portadores de condições que levam a imunodeficiência (**Tabela 7**) que prejudicam o sistema imune, conforme já descrito por CASADEVAL e colaboradores em 1998.

Tabela 7 - Frequência de condições relacionadas a imunodeficiência:

COMORBIDADES	N	%
Alcoolismo	1	1,67%
Uso crônico de glicocorticoide	2	3,33%
Diabetes	1	1,67%
Gravidez	1	1,67%
Hanseníase	1	1,67%
Insuficiência valvar mitral	1	1,67%
Neoplasia	2	3,33%
Tuberculose	1	1,67%
TOTAL GERAL	10	16,67%

Fonte: Prontuários – IDTNP

Quanto ao tempo de sintomas antes da internação, percebemos que 15 pacientes (25%) apresentaram sintomatologia antecedente à internação durante sete dias ou menos (**Tabela 8**), condizente com uma revisão de 104 casos realizada em Salvador, Bahia (DARZÉ et al., 2000), o que nos permite questionar os conceitos

prévios que consideram a meningite criptocócica como doença de evolução subaguda ou crônica (EDWARDS; SUTHERLAND; TYRER, 1970; GIORGI et al., 1974; REIS-FILHO et al., 1985).

Tabela 8 - Tempo de sintomas:

TEMPO DE SINTOMAS	N	%
≤7 dias	15	25.00%
8 a 15 dias	14	23.33%
16 a 30 dias	18	30.00%
>30 dias	13	21.67%
TOTAL	60	100%

Fonte: Prontuários – IDTNP

Quando questionados a respeito da presença de sintomas respiratórios à época da internação, 11 pacientes (18,33%) referiram algum tipo de queixa. Destes, seis (54,54%) referiram tosse, metade deles produtiva e dois (18,18%) referiram dispneia; oito (72,72%) tinham alterações ao na radiografia de tórax, um deles já havia chegado ao pronto-atendimento portando um RX evidenciando derrame pleural.

Ao analisar os sinais e sintomas clínicos apresentados (**Tabela 9**) observamos que cefaleia foi a manifestação mais comum, acometendo 98.33% dos pacientes, em seguida as mais frequentes foram: febre (71,67%), vômitos e rigidez de nuca (cada um com 61,67%). Apesar de rigidez de nuca ser uma manifestação relativamente frequente, sinais de irritação meníngea (sinais de Kernig e Brudzinski) foram descritos em apenas 20% dos pacientes. Dos sintomas neurológicos, 24 pacientes (40%) tiveram alteração de nível de consciência, 21 (35%) apresentaram déficits neurológicos focais e 14 (23,33%) apresentaram crises convulsivas; 10 pacientes (16,67%) se queixaram de turvação visual, diplopia e estrabismo foram infrequentes (5,08% e 1,67% respectivamente), um paciente apresentou cegueira e três (5%) desenvolveram surdez;

Tais achados coincidem com a literatura atual, caracterizando a cefaleia como sintoma mais frequente seguida por febre, vômitos e rigidez de nuca, em diferentes

proporções, dependendo da população em estudo (PAPPALARDO et al., 2002; ATINORI et al., 2013).

Quanto ao perfil hemodinâmico, nove pacientes (15%) apresentavam hipertensão arterial, apenas um paciente apresentou hipotensão na admissão, 12 pacientes (20%) encontravam-se taquicárdicos e cinco (8.33%) apresentaram bradicardia. O único paciente hipotenso apresentava também taquicardia e sinais de sepse; dos cinco pacientes com bradicardia, três também apresentaram hipertensão arterial, sendo que dois deles estavam com rebaixamento do nível de consciência e descritos como apresentando a Tríade de Cushing (hipertensão arterial sistêmica, bradicardia e bradipnéia em decorrência de hipertensão intracraniana).

Linfadenomegalias e visceromegalias foram achados incomuns (3.33% e 1.67%), um paciente que tinha histórico de uso crônico de glicocorticóides devido a poli-artrite migratória apresentava lesões de pele eritemato-descamativas difusas que não foram biopsiadas devido a evolução rápida ao óbito.

Tabela 9 - Frequência de sinais e sintomas clínicos:

SINAIS E SINTOMAS	N	%
FEBRE	43	71.67%
CEFALÉIA	59	98.33%
VÔMITOS	37	61.67%
RIGIDEZ DE NUCA	37	61.67%
SINAIS MENÍNGEOS*	12	20.00%
DIPLOPIA	3	5.08%
ESTRABISMO	1	1.67%
CEGUEIRA	1	1.67%
VISÃO TURVA	10	16.67%
SURDEZ	3	5.00%
ALT. DE CONSCIÊNCIA	24	40.00%
CONVULSÕES	14	23.33%
DÉFICIT FOCAL	21	35.00%
ADENOMEGALIA	2	3.33%
VISCEROMEGALIA	1	1.67%
HIPERTENSÃO	9	15.00%
HIPOTENSÃO	1	1.67%
TAQUICARDIA	12	20.00%
BRADICARDIA	5	8.33%

* Sinal de Kernig e/ou Brudzinski presentes

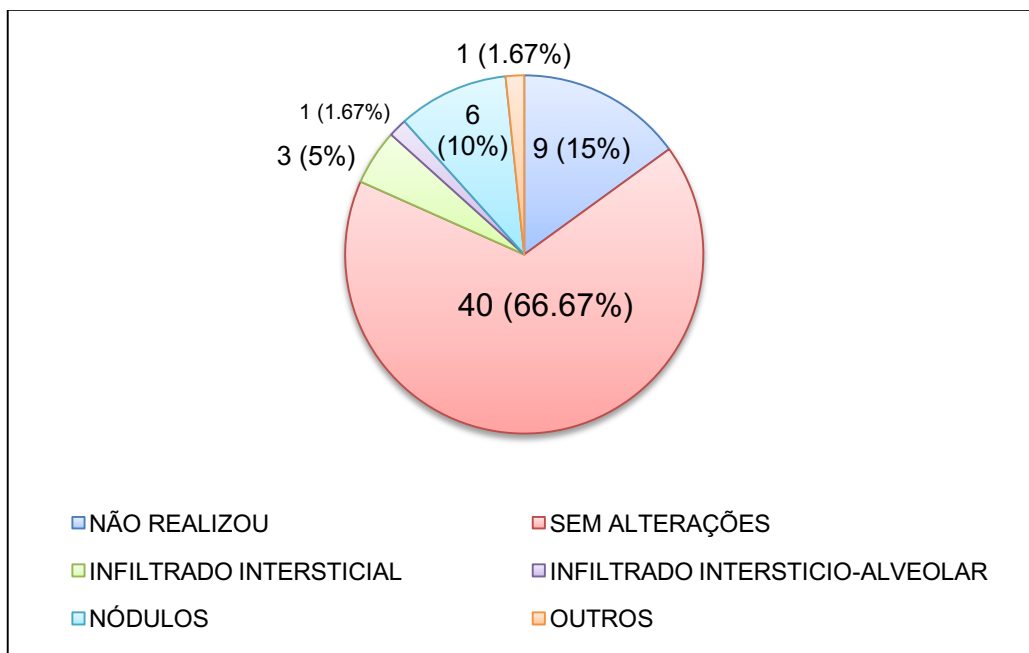
Fonte: Prontuários – IDTNP

5.3 Diagnóstico de imagem

No que diz respeito à presença de alterações radiológicas, 11/60 (18,33%) pacientes apresentavam alterações à radiografia de tórax, 24/60 (40%) apresentavam alterações na TC de crânio e três (5%) apresentavam alguma alteração na RNM de crânio.

Nove dos 60 pacientes (15%) não tinham laudo do RX de tórax anexados no prontuário médico, 40/60 (66,67%) tinham RX sem alterações, seis (10%) com nódulos pulmonares, três (5%) apresentavam infiltrado intersticial, um (1,67%) paciente com infiltrado interstício-alveolar difuso e um (1,67%) paciente com derrame pleural e algumas áreas de atelectasia (**Figura 14**), todos achados compatíveis com a literatura (KHOURY et al., 1984; MCALLISTER et al., 1984; YOUNG et al., 1980).

Figura 14 - Proporções entre as alterações radiográficas do tórax:



Fonte: Prontuários – IDTNP

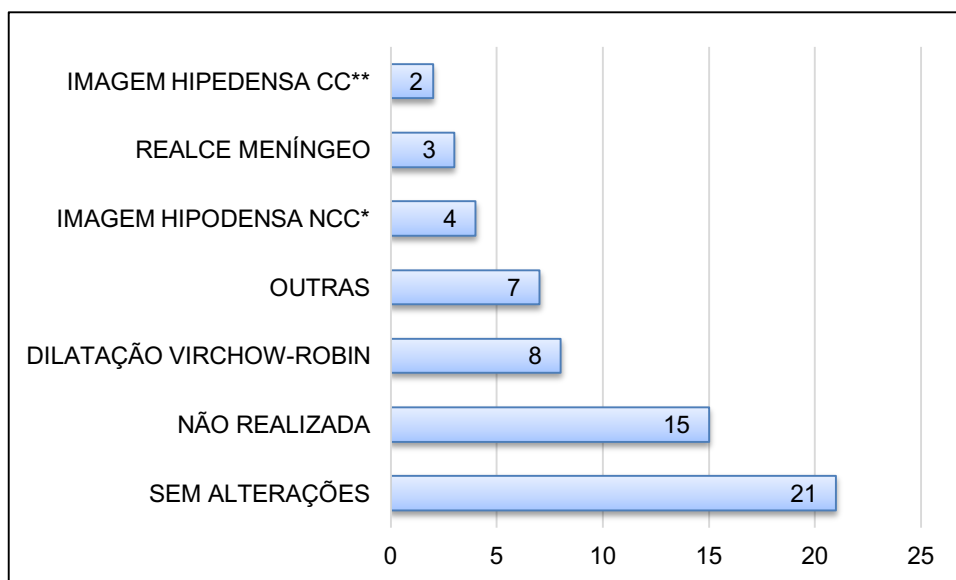
Em relação aos achados tomográficos (**Figura 15**), pudemos observar que 15/60 (25%) pacientes não tinham laudo de TC de Crânio (Tomografia Computadorizada de Crânio) no prontuário ou menção de ter realizado, 21/60 (35%) pacientes tinham TC sem alterações, oito (13,33%) apresentavam sinais compatíveis com dilatação dos ductos de Virchow-Robin, quatro (6,67%) apresentavam imagens hipodensas não captantes de contraste, três (5%) apresentavam apenas realce

leptomeníngeo, dois (3,33%) apresentavam imagens hipodensas captantes de contraste e sete (11,67%) apresentavam outras alterações como redução volumétrica encefálica e áreas de gliose.

Somente 5% dos pacientes realizaram RNM de crânio (**Tabela 10**), destes, dois apresentavam imagens hipoatenuantes no mesencéfalo e um paciente apresentava sinais compatíveis com dilatação dos espaços de Virchow-Robin.

Quando comparamos tais achados com a literatura, observamos uma menor frequência de “tomografias normais” do que o descrito por alguns autores, porém a maioria dos achados de neuroimagem tanto na TC quanto na RNM são compatíveis com achados já descritos (INGRAM et al., 1993).

Figura 15 - Frequência de achados em tomografias (TC) de crânio:



Fonte: Prontuários – IDTNP

*NCC: Não captante de contraste
**CC: Captante de contraste

Tabela 10 - Frequência dos achados de RNM de Crânio:

ACHADOS NA RNM DE CRÂNIO	N (%)
NÃO REALIZADA	57 (95,00%)
IMAGENS HIPOATENUANTES NO MESENCÉFALO	2 (3,33%)
DILATAÇÃO ESPAÇOS DE VIRCHOW-ROBIN	1 (1,67%)
Total Geral	60 (100,00%)

Fonte: Prontuários – IDTNP

5.4 Diagnóstico Laboratorial

A análise inicial do LCR obtido dos pacientes estudados (**Tabela 11**) revelou celularidade média de 216 céls./mm³, com mínimo de zero células e máximo de 1536 células e moda de zero células (resultado encontrado em seis dos pacientes avaliados). Quando observamos as frequências dos valores de celularidade no LCR, vimos que 18,97% dos pacientes apresentavam menos de cinco células no exame inicial, e 22,41% dos pacientes apresentavam menos de 10 células, ressaltando a importância de realizar o exame direto com nanquim mesmo em pacientes com celularidade “normal”. Foi observada tendência a hiperproteiorraquia discreta com média de 69 mg/dL, porém, estes valores variaram de 15 até 206 mg/dL; em relação à glicorraquia a média foi de 53 mg/dL com valores variando de 4 a 288 mg/dL, porém sem determinar a glicose sérica ou capilar no momento da punção. As diferenciações dos tipos celulares predominantes evidenciaram uma maior tendência a pleocitose linfomonocitária do que neutrofílica (**Figura 16**). Estes valores estão de acordo com a literatura vigente no que diz respeito à análise do LCR, em que a maioria dos pacientes com meningite criptocócica apresenta uma pleocitose linfocítica, hiperproteiorraquia leve ou moderada e hipoglicorraquia pelo consumo de glicose (ARIAS et al., 2011; LINDENBERG et al., 2008).

No tocante à medida da pressão liquórica (raquimanometria) observamos uma pressão de abertura média de 46,80 cmH₂O, portanto bem acima do limite para iniciar o protocolo de punções de alívio, sendo encontrados valores de até 102 cmH₂O sendo encontrados. Além disso, ao observarmos as frequências dos valores pressóricos obtidos, verificamos que 68,2% dos pacientes apresentavam valores acima de 25 cmH₂O de pressão de abertura, reforçando a necessidade e a obrigatoriedade médica de aferir o valor da pressão liquórica através da raquimanometria, no ato da realização da punção lombar.

Tabela 11 - Características do LCR dos pacientes estudados:

EXAME	MÉDIA	MÍNIMO	MÁXIMO	MODA	DP
CELULARIDADE*	216	0	1536	0	332,29
PROTEINORRAQUIA**	69	15	206	41	41,95
GLICORRAQUIA**	53	4	288	60	39,38
RAQUI INICIAL***	46.80	10	102	14	26,58
RAQUI FINAL***	19.47	10	32.6	20	5,41

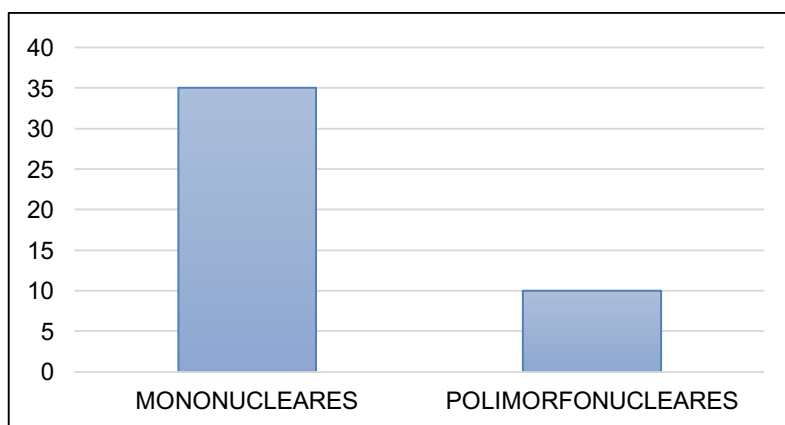
Fonte: Prontuários – IDTNP

* expresso em células por mm³

** expresso em mg/dL

*** expresso em cmH₂O

Figura 16 – Frequência do tipo celular encontrado no LCR pelo número de pacientes:



Fonte: Prontuários – IDTNP

Com relação aos exames diagnósticos micológicos observamos que 56 (93,33%) pacientes apresentavam exame microscópico direto com tinta Nanquim positivo, três (5%) tinham exame negativo e um paciente não realizou o exame direto pois já tinha diagnóstico histopatológico por biópsia de criptococoma cerebral. Analisando os cultivos do LCR, 26 (43,33%) apresentavam cultura positiva para *Cryptococcus* sp., 16 (26,67%) apresentavam culturas negativas e 18 (30%) pacientes não apresentavam resultado de cultura anexado no prontuário. Se considerarmos apenas os pacientes com resultados anexados, observamos positividade de 61,9%, bem abaixo do esperado para o padrão ouro de detecção, porém devemos esclarecer que dos 16 pacientes com culturas negativas, 12 realizaram coleta após início do tratamento antifúngico. Os três pacientes com exame direto negativo tiveram culturas

positivas para *Cryptococcus* sp, nenhum deles tinha dosagem de Antígeno anexada no prontuário.

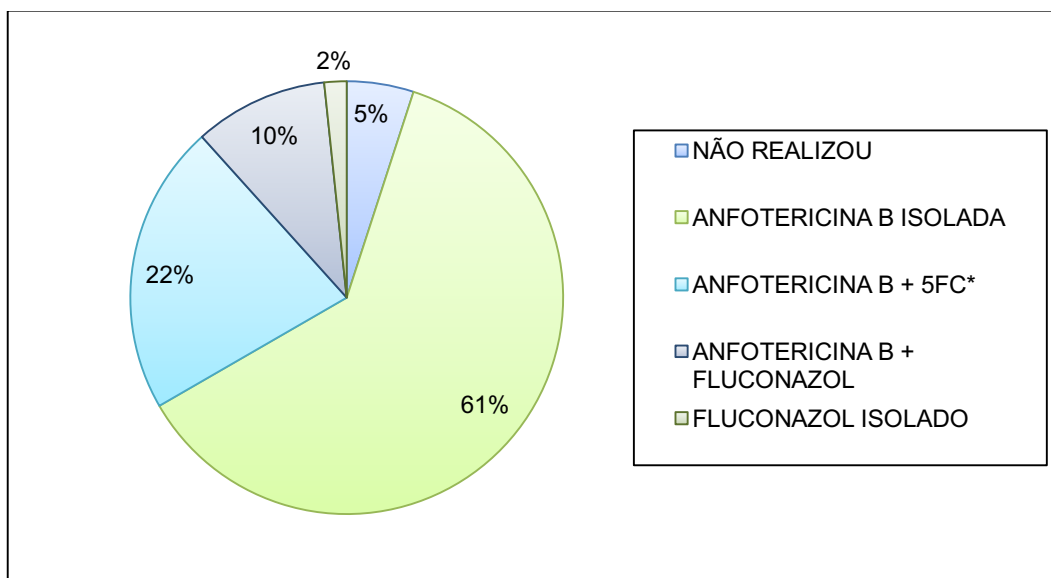
No período de tempo avaliado o kit para detecção de antígeno criptocócico por LFA ainda não era padronizado no Hospital, sendo realizada a detecção de antígeno em laboratórios terceirizados. Dessa forma 53 (88,33%) pacientes não apresentavam resultado no prontuário, seis (10%) apresentavam resultado positivo e um paciente apresentava resultado negativo com 144 células/mm³ e predomínio de mononucleares.

5.5 Tratamento

Quando avaliamos o tipo de tratamento empregado, observamos que 37 pacientes (61%) utilizaram Anfotericina B como droga única na indução (**Figura 17**); 13 pacientes (22%) utilizaram Anfotericina B junto com 5-Flucitosina, seis (10%) pacientes utilizaram esquema combinado de Anfotericina B e Fluconazol e, um (2%) paciente utilizou Fluconazol isolado em altas doses. Observamos ainda que três (5%) pacientes não realizaram terapia de indução: um paciente foi diagnosticado tardiamente por resultado de detecção de antígeno após ter tido transferência para outro Hospital onde realizou o tratamento, uma paciente foi a óbito após 24h de internação, portanto antes de iniciar o esquema de indução e outro paciente, que já havia vindo de outra instituição com queixa de cefaleia, melhorou após 48h de internação com Fluconazol oral.

Com relação à dose total de Anfotericina empregada no tratamento (**Figura 18**), observamos que a dose média total foi de 1.219 mg para o Desoxicolato, variando de 20 mg (pacientes que foram a óbito precocemente) até 4.100 mg; para a Anfotericina B Lipossomal a dose total média foi de 3.068 mg, variando de 525 mg (óbito precoce) até 5.200 mg e, para as formulações em Complexo Lipídico a dose média total foi de 3.632 mg variando de 1.400 mg até 7.490 mg. Tais achados são esperados, devido a própria posologia descrita para cada formulação de Anfotericina, com as formulações lipídicas podendo ser aplicadas em dosagem consideravelmente maior que a formulação em Desoxicolato – 3 a 6 mg/Kg para Lipossomal e 5 mg/Kg para Complexo Lipídico contra 0.7 a 1 mg/Kg do Desoxicolato (MORETTI et al., 2008).

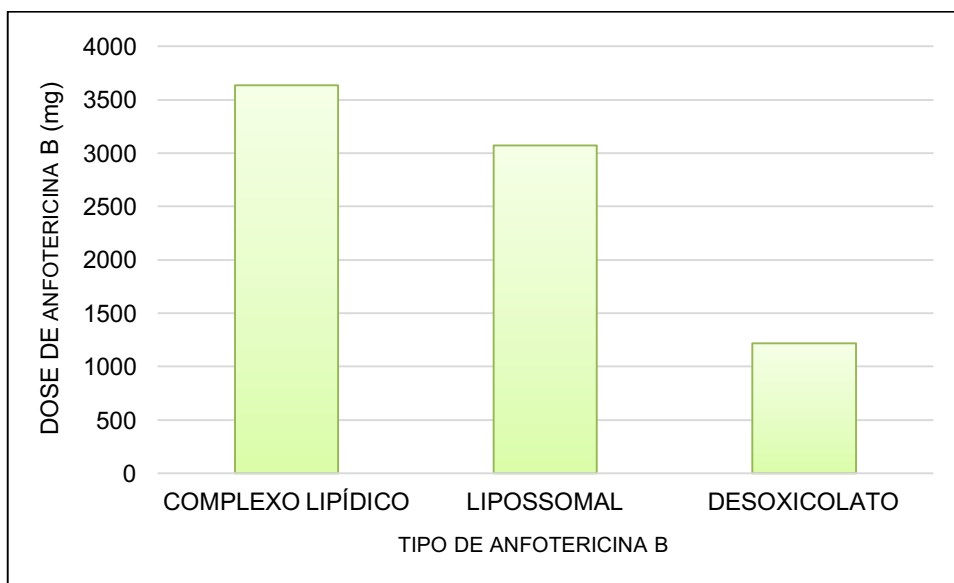
Figura 17 - Frequência dos tipos de esquemas utilizados para indução:



Fonte: Prontuários – IDTNP

*5FC: 5-Flucitosina

Figura 18 – Dose média de Anfotericina B empregada na indução:



Fonte: Prontuários – IDTNP

¹ANOVA test: p = 0,00001.

Ao avaliarmos o período de tempo compreendido do início ao fim do tratamento de indução dos pacientes estudados (**Tabela 12**), observamos que dos 56 pacientes que fizeram o tratamento de indução com Anfotericina B, os que utilizaram Anfotericina B Lipossomal receberam tratamento em média por 25.5 dias, período de tempo consideravelmente menor do que os demais, que variou de 31.9 dias para Anfotericina B Desoxicolato e 35.8 dias para o Complexo Lipídico.

Tabela 12 – Tempo médio de duração da terapia de indução:

TIPOS DE ANFOTERICINA B	N	TEMPO DE TRATAMENTO MÉDIO
COMPLEXO LIPÍDICO	7	35,8 dias
LIPOSSOMAL	6	25,5 dias
DESOXICOLATO	43	31,9 dias
Total Geral	56	31,8 dias

Fonte: Prontuários – IDTNP

Foram ainda observados alguns aspectos em relação a complicações, descritas na **Tabela 13**: 23 (38,33%) pacientes receberam tratamentos antimicrobianos diversos devido a infecções secundárias apresentadas durante a internação hospitalar; 14 (23,33%) necessitaram de internação em UTI; três (5%) necessitaram implantar sistema de DVE devido a HIC; quatro (6,67%) necessitaram implantar DVP, dos quais apenas um realizou o implante de DVP como único procedimento neurocirúrgico, e os demais realizaram implante de DVE e, após o insucesso do mesmo, implantaram o sistema de DVP.

Tabela 13 – Complicações durante a internação:

COMPLICAÇÕES	N	%
INFECÇÃO SECUNDÁRIA	23	38,33%
INTERNAÇÃO EM UTI	14	23,33%
DVE	3	5,00%
DVP	4	6,67%
SEQUELA	9	21,43%
SUSPENSÃO DO TRATAMENTO	7	12,28%

Fonte: Prontuários – IDTNP

Ainda na **Tabela 13** observamos que nove (21,43%) pacientes desenvolveram sequelas, dos quais quatro (44,44%) apresentaram perdas de campo visual; um (11,11%) apresentava alteração cognitiva e, quatro (44,44%) apresentaram mais de

uma seqüela: um paciente teve alta com perda visual completa e afasia, um paciente apresentou alteração cognitiva e crises convulsivas de repetição e outros dois apresentavam diplopia e alterações cognitivas (**Tabela 14**).

5.6 Fatores de risco preditores para desenvolvimento de seqüelas

Observamos que três variáveis tiveram significância estatística como fatores de risco para desenvolver seqüelas: presença de comorbidade, crise convulsiva e admissão em UTI (**Tabela 15**).

Tabela 14 – Frequência dos tipos de seqüela apresentados:

TIPO DE SEQUELA	N	%
PERDA VISUAL	4	44,44%
ALTERAÇÃO COGNITIVA	1	11,11%
MÚLTIPLAS	4	44,44%

Fonte: Prontuários – IDTNP

Tabela 15 – Fatores de risco determinantes para o desenvolvimento de seqüelas:

FATORES DE RISCO	QUI-QUADRADO (YATES)	RR*	IC 95%**
COMORBIDADES	p=0.019	2.57	0,82 a 8,03
CRISE CONVULSIVA	p=0.018	1.97	0,94 a 4,14
ADMISSÃO EM UTI	p=0.043	2.00	0,84 a 4,75

Fonte: Prontuários – IDTNP

*RR= Risco Relativo **IC= Intervalo de Confiança

Sete pacientes (12,28%) tiveram que suspender o tratamento com Anfotericina B por causa de efeitos colaterais da medicação. Desses, dois pacientes estavam utilizando Complexo Lipídico, dois usavam Lipossomal e três estavam em uso de Desoxicolato. Na **Tabela 16** observamos que um paciente apresentou hipocalcemia persistente com $K^+ < 2$ mg/dL, cinco apresentaram injúria renal aguda (IRA) com creatinina sérica acima de 3 mg/dL e um paciente apresentou injúria renal aguda e hipocalcemia.

Tabela 16 – Frequência dos tipos de efeitos adversos que determinaram a suspensão do tratamento:

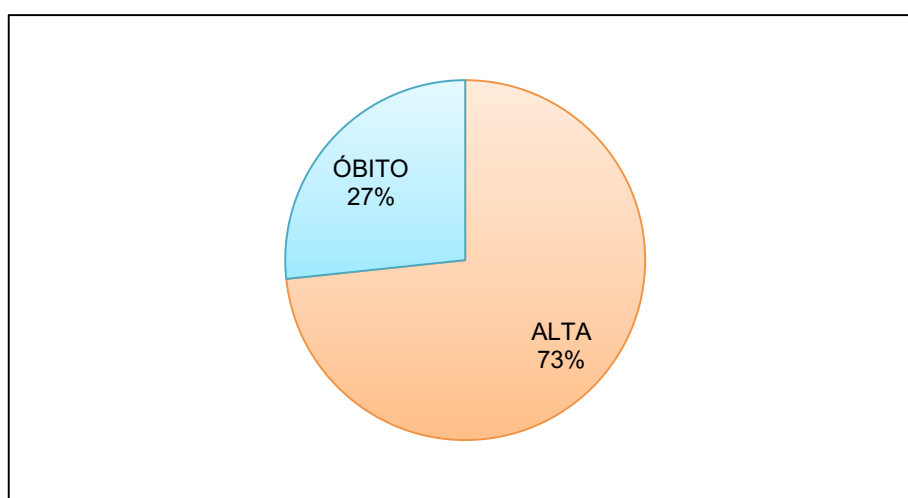
MOTIVO DA SUSPENSÃO	N	%
HIPOCALEMIA	1	14,29%
IRA	5	71,43%
IRA + HIPOCALEMIA	1	14,29%

Fonte: Prontuários – IDTNP

5.7 Letalidade e seus preditores

Ao observarmos a evolução dos casos, verificamos que 44 (73,33%) pacientes tiveram alta hospitalar com melhora clínica e 16 (26,67%) faleceram (**Figura 19**). Esse valor de letalidade encontra-se abaixo do esperado de acordo com a maioria dos estudos (DARZÉ et al., 2000; LINDENBERG et al., 2008; MÓNACO et al., 2008; MARTINS et al., 2011), ainda assim, foi maior que os 13,6% encontrados por SHIH em 2000, indicando possivelmente uma resposta melhor dos pacientes a novas formas de tratamento adjuvante empregadas no serviço em questão, como o manejo da hipertensão intracraniana por punções de alívio ou mesmo, cirurgicamente.

Figura 19 - Proporção dos pacientes de acordo com a evolução clínica – Teresina/PI 2006 a 2014:



Fonte: Prontuários – IDTNP

Seis características se correlacionaram estatisticamente com maior chance de o paciente evoluir a óbito: apresentar rigidez de nuca ($p=0.085$), alteração do nível de consciência ($p=0.006$), déficit neurológico focal ($p=0.007$); menor dose total média de Anfotericina B (740 mg x 2.077 mg, $p=0.002$); proteinorraquia não elevada no LCR (52 mg/dL x 75 mg/dL, $p=0.077$) e menor tempo de internação (16.6 dias x 49 dias, $p=0.0002$). Alguns autores relatam que o fator preditivo mais importante para óbito precoce é a condição mental no momento do diagnóstico, o que condiz com nossos achados (rebaixamento do nível de consciência e crise convulsiva ambos com $p < 1\%$). Outros fatores eventualmente também são correlacionados ao óbito como: título de antígeno no LCR >1.024 ; celularidade do líquido < 20 céls/mm³ e idade <35 anos (PAPPALARDO & MELHEM, 2003; SATISCHANDRA et al., 2007; ASLAN & CHANDRASEKHARA, 2009; ANTINORI et al., 2013), além do que foi observado neste estudo. Devemos destacar ainda que a baixa dose total média de Anfotericina B e o curto tempo de internação hospitalar não são Preditores de letalidade e sim consequência da gravidade do quadro clínico dos pacientes estudados.

Pacientes provenientes de moradias rurais apresentaram menos chance de evoluir a óbito do que pacientes provenientes de moradias urbanas (15,38% x 35,29%) ($p=0.083$). Apesar de não ter tido significância estatística, devemos destacar que dos sete pacientes que realizaram algum tipo de derivação (DVE ou DVP) apenas um faleceu. Talvez o implante de dispositivo de drenagem ventricular possua valor terapêutico para HIC superior à punção seriada em alguns pacientes, porém não tivemos amostra grande o suficiente para verificar isso.

Observamos ainda que 14 (23,3%) pacientes apresentaram diagnóstico de meningite criptocócica tardio, ou seja, após a terceira punção lombar diagnóstica no serviço, porém esse achado não teve correlação estatística com nenhum dos desfechos estudados.

Dos 13 pacientes com celularidade abaixo de 10 céls/mm³, 6/13 (46,15%) faleceram contra 10/47 (21,27%) dos que conseguiram elevar a celularidade, a diferença foi marcante, porém sem significância estatística ($p=0,17$).

Infecções fúngicas causadas por *Cryptococcus* sp. tem sido estudadas em todo o mundo, principalmente com relação ao aspecto eco-epidemiológico e quanto a diferenciação de tipos e subtipos de genótipos via análise molecular, porém ainda precisamos compreender melhor os aspectos clínicos da doença que, no Brasil ainda

tem diagnóstico tardio na grande maioria dos casos e ainda apresenta elevada morbiletalidade.

Este estudo fornece novas informações que, utilizadas de maneira adequada, poderão colaborar na prática clínica diária para o manejo da meningite criptocócica. Por outro lado, admitimos que novos estudos de caráter analítico ainda são necessários para procurarmos superar as limitações encontradas e solucionar as dúvidas aqui levantadas.

6. CONCLUSÕES

Através deste estudo observamos que a maioria dos indivíduos com meningite criptocócica tinha menos de 20 anos de idade, seguidos por indivíduos na 6ª década de vida, em uma proporção de 1 mulher para 1,6 homens. A distribuição de casos de acordo com a zona de moradia foi equilibrada com 43,33% dos pacientes provenientes de zona rural e 56,67% de zona urbana. Não pudemos observar a ocorrência de surtos.

Os sintomas mais frequentemente encontrados foram cefaleia, hipertermia, vômitos e rigidez de nuca. Os pacientes que apresentavam alteração de nível de consciência e déficits neurológicos focais tinham maior risco de evoluir a óbito enquanto que os pacientes que já tinham alguma comorbidade, apresentassem crises convulsivas ou necessitassem de cuidados intensivos tiveram maior risco de desenvolver sequelas.

A letalidade encontrada foi de 26,67% dos casos, o que é um valor abaixo da maioria dos trabalhos divulgados; 68,2% dos pacientes com medida de pressão do LCR nas primeiras 48 horas necessitava entrar no protocolo de punções seriadas e que 22,41% dos pacientes com *Cryptococcus* spp no LCR não apresentavam pleocitose, isto é não apresentavam celularidade acima dos limites laboratoriais “normais”.

Levantamos ainda duas questões importantes como a necessidade de revisar a caracterização da meningite criptocócica como doença de evolução subaguda ou crônica já que 25% dos nossos pacientes tiveram 7 dias ou menos de sintomas e, o possível impacto de medidas terapêuticas mais agressivas na morbi letalidade dos pacientes.

7. PERSPECTIVAS

Reconhecemos as limitações do estudo devido às dificuldades estruturais do próprio serviço, no entanto, grandes avanços foram feitos no sentido de prover melhores métodos de diagnóstico locais após o estabelecimento de novas rotinas investigativas para meningoencefalites no Estado do PI, implementadas durante o ano de 2014.

Há um fluxograma bem estabelecido para os exames de cultura e de detecção de antígeno criptocócico (CrAg) na própria instituição, possibilitando maior sensibilidade diagnóstica no intuito de prover um diagnóstico “precoce” mais fácil nos casos suspeitos.

Dessa forma novos estudos podem ser realizados no futuro para superar as limitações encontradas por este e contribuir para o melhor conhecimento de uma doença tão grave.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abegg MA, Cella FL, Faganello J, Valente P, Schrank A, Vainstein MH. 2006. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* isolated from the excreta of Psittaciformes in a Southern Brazilian Zoological Garden. *Mycopathologia*: 161: 83-91.
2. Tay ST, Rohani MY, Hoo TS, Hamimah H. 2010. Epidemiology of cryptococcosis in Malaysia. *Mycoses*. Nov;53(6):509-14. doi: 10.1111/j.1439-0507.2009.01750.x. PMID: 19627508
3. Aslan SMS, Chandrasekhara P. 2009. Study of cryptococcal meningitis in HIV seropositive patients in a Tertiary Care Center. *JACM*; 10:110-115.
4. Huang KY, Huang YC, Hung IJ, Lin TY 2010. Cryptococcosis in nonhuman immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Neurol* 42: 267-270.
5. Aberg JA, Mundy LM, Powderly WG. 1999. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection. *Chest*: 115:734-740.
6. Antinori S. 2013. Review Article: New Insights into HIV/Aids – Associated Cryptococcosis. Hindawi Publishing Corporation. ISRN AIDS. Article ID 471363, 22 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/471363>
7. Arias BB, Montero LAZ. 2011. Criptococosis meníngea: características clínicas y de laboratorio. *Acta Neurol Colomb* Vol. 27; No. 1; Março.
8. Baddley JW, Perfect JR, Oster RA, Larsen RA, Pankey GA, Henderson H, et al. 2008. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection: factors associated with disseminated disease. *Eur J Clin Microbiol*. 27: 937-943.
9. Bakay E. & Wood JH. 1985. Pathophysiology of cerebrospinal fluid in trauma. In: BECKER D & POVLISHOCK J: Central nervous system trauma status report. National Institute of Health, New York, p. 89-137.
10. Baroni FA, Paula CR, Silva EG, Viani FC, Rivera ING, Oliveira MTB, et al. 2006. *Cryptococcus neoformans* strains isolated from church towers in Rio de Janeiro city, RJ, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 48 (2): 71-75.

11. Barreto de Oliveira, MT., et.al. 2004. *Cryptococcus neoformans* shows a remarkable genotypic diversity in Brazil. *J Clin Microbiol.* 42: 1356-1359.
12. Bartlett K, Byrnes EJr, Duncan C, *et al.* 2011. The Emergence of *Cryptococcus gattii* Infections on Vancouver Island and expansion in the Pacific Northwest. In: Heitman J, Kozel TR, Kwon-Chung J, Perfect J, Casadevall A, (eds). *Cryptococcus: From Pathogen to Model Yeast.* Washington, DC: ASM Press: 313–326.
13. Bekker LG, Meyer L, Orrell C, Lawn S, and Wood R. 2006. Rapids scale-up of a community based HIV treatment service: programme performance over 3 consecutive years in Guguletu, South Africa. *S. Afr. Med. J.* 96: 315-320.
14. Bicanic T, Brouwer AE, Meintjes G, Rebe K, Limmathurotsakul D, Chierakul W, Teparrakkul P, Loyse A, White NJ, Wood R, Jaffar S, and Harrison T. 2009. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures. *AIDS* 23:701-706
15. Bicanic T, Harrison T, Niepieklo A, Dyakopu N, Meintjes G. 2006. Symptomatic relapse of HIV-associated cryptococcal meningitis after initial fluconazole monotherapy: the role of fluconazole resistance and immune reconstitution. *Clin Infect Dis.* 43: 1069- 1073.
16. Bicanic T, Harrison TS. 2004. Cryptococcal meningitis. *Br Med Bull.* 72: 99-118.
17. Bicanic T, Meintjes G, Wood R, Hayes M, Rebe K, Bekker LG, and Harrison T. 2007. Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral-naïve or antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. *Clin. Infect. Dis.* 45:76-80.
18. Bicanic T, Muzoora C, Brouwer E, Meintjes G, Longley N, Taseera K, Rebe K, Loyse A, Jarvis J, Bekker LG, Wood R, Limmathurotsakul D, Chierakul W, Stepniwska K, White NJ, Jaffar S, and Harrison TS. 2009. Independent association between rate of clearance of infection and clinical outcome of HIV-associated cryptococcal meningitis: analysis of a combined cohort of 262 patients. *Clin. Infect. Dis.* 49:702-709.
19. Bivanco FC, Machado CAS, Martins EL. 2006. Criptococose cutânea. *Arq Med ABC.* 31 (2): 102-109.

20. Boekhout T, et.al. 2001. Hybrid genotypes in the pathogenic yeast *Cryptococcus neoformans*. *Microbiology*, v.147, n. Pt4, p. 891-907.
21. Bovers M, et.al. 2008. Diversity of the *Cryptococcus neoformans* *Cryptococcus gattii* species complex. *Rev Iberoam Micol*, v.25, n.1, p.S4-12, Mar.
22. Bovers M, Hagen F, Kuramae EE, Boekhout T. 2008. Six monophyletic lineages identified within *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* by multi-locus sequence typing. *Fungal Genet Biol*; **45**: 400–421.
23. Brito-Santos F, Barbosa GG, Trilles L, Nishikawa MM, Wanke B, Meyer W, et al. 2015. Environmental Isolation of *Cryptococcus gattii* VGII from Indoor Dust from Typical Wooden Houses in the Deep Amazonas of the Rio Negro Basin. *PLoS ONE* 10(2): e0115866. doi:10.1371/journal.pone.0115866
24. Brouwer AE, Rajanuwong A, Cheikarul W, Griffin GE, Larsen RA, White NJ, and Harrison TS. 2004. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomized trial. *Lancet* 363:1764-1767.
25. Byrnes EJ 3rd, Bildfell RJ, Frank SA, et al. 2009. Molecular evidence that the range of the Vancouver Island outbreak of *Cryptococcus gattii* infection has expanded into the Pacific Northwest in the United States. *J Infect Dis*: 199: 1081–1086.
26. Byrnes EJ, et.al. 2010. Emergence and pathogenicity of highly virulent *Cryptococcus gattii* genotypes in the northwest United States. *PLoS Pathog*, v.6, n.4, p.e1000850, Apr.
27. Byrnes EJ, Heitman J. 2009. *Cryptococcus gattii* outbreak expands into Northwestern United States with fatal consequences. *F1000 Biol Rep*, v. 1.
28. Canelo C, Navarro A, Guevara M, Urcia F, Zurita S & Casquero J. 1999. Determinación de la Variedad de Cepas de *Cryptococcus neoformans* Aisladas de Pacientes con SIDA. *Rev Med Exp*, XV (1-2).
29. Carter D, Campbell LT, Saul N, Krockenberger M. 2011. Sexual reproduction of *Cryptococcus gattii*: a population genetics perspective. In: Heitman J, Kozel TR, Kwon-Chung J, Perfect J, Casadevall A (eds). *Cryptococcus: From Pathogen to Model Yeast*. Washington, DC: ASM Press; 299–312.

30. Casa Civil P da R. Estatuto da Criança e do Adolescente - ECA. Art. 2º, Lei nº8.069, de 13 de Julho de 1990. [Internet][cited 2015 Oct 16]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8069.htm
31. Casalli AK, et.al. 2003. Molecular typing of clinical and environmental *Cryptococcus neoformans* isolates in the Brazilian state of Rio Grande do Sul. FEMS Yeast Res. 3: 405-415.
32. Cavalcanti MAS. 1998. Criptococose e seu gente no Meio-Norte, estados do Piauí e Maranhão, Brasil. 154pp. Tese de Doutorado, Fundação Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro) e Universidade Federal do Piauí, Teresina.
33. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 1999. Guidelines for national human immunodeficiency virus case surveillance, including monitoring for human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. MMWR Recomm Rep. Dec 10;48(RR-13):1-27, 29-31.
34. Charlier C, Chretien F, Baudrimont M, Mordelet E, Lortholary O, and Drommer F. 2005. Capsule structure changes associated with *Cryptococcus neoformans* crossing of the blood-brain barrier. Am. J. Pathol. 166: 421-432.
35. Charlier C, Dromer F, Leveque C, Chartier L, Cordoliani YS, Fontanete A, Launay O, and Lortholary O. 2008. Cryptococcal neuroradiological lesions correlate with severity during cryptococcal meningoencephalitis in HIV-positive patients in the HAART era. PLoS ONE 3 e19-50.
36. Charlier C, Nielsen K, Daou S, Brigitte M, Chretien F, and Drommer F. 2009. Evidence of a role for monocytes and dissemination in brain invasion by *Cryptococcus neoformans*. Infect. Immun. 77: 120-127.
37. Clark RA, Greer DL, Valainis GT, et al. 1990. *Cryptococcus neoformans* pulmonary infection in HIV-1-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 3:480-485.
38. Clumeck N, Sonnet J, Taelman H, et al. 1984. Acquired immunodeficiency syndrome in African patients. N Engl J Med. 310:492-497.
39. Coenjaerts FE, van der Flier M, Nwinzi PN, Brouwer AE, Scharringa J, Chaka WS, Aartes M, Rajanuwong A, van de Vijver DA, Harrison TS, and Hoepelman

- Al. 2004. Intrathecal production and secretion of vascular endothelial growth factor during cryptococcal meningitis. *J. Infect. Dis.* 190:1310-1317.
40. Colom MF, et al. 2001. Epidemiological study of cryptococcosis in Spain: first results. *Rev Iberoam Micol. Sep*;18(3):99-104.
41. Cornell SH, Jacoby CG. 1982. The varied computed tomographic appearance of intracranial cryptococcosis. *Radiology.* 143:703-707.
42. Correa MP, et al. 1999. Cryptococcosis in children in the State of Pará, Brazil. *Rec Soc Bras Med Trop.*, v.32, p. 505-8.
43. Costa SPSE, Lazéra MS, Santos WRA, Morales BP, Bezerra CCF, Nishiwaka MM, et al. 2009. First isolation of *Cryptococcus gattii* molecular type VGII and *Cryptococcus neoformans* molecular type VNI from environmental sources in the city Belém, Pará, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 104 (4): 662-664.
44. Cushing H. 1903. The blood pressure reaction of acute cerebral compression, illustrated by cases of intracranial hemorrhage. *Am J Sci.* 125:1017-1044.
45. Dalglish AG. 1981. Concurrent hydatid disease and cryptococcosis in a 16-year-old girl. *Med J Aust.* 2:144-145.
46. Dammert P, Bustamante B, Ticona E, LlanosCuentas A, Huaroto L, Chavez VM, and Campos PE. 2008. Treatment of cryptococcal meningitis in Peruvian AIDS patients using amphotericin B and fluconazole. *J. Infect.* 57:260-265.
47. Darzé C, et.al. 2000. Características clínicas laboratoriais de 104 casos de meningoencefalite criptocócica. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 33, n.1, p.21-26, Jan-Feb.
48. Denning DW, Armstrong RW, Lewis BH, and Stevens DA. 1991. Elevated cerebrospinal fluid pressures in patients with cryptococcal meningitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Med.* 91: 267-272.
49. Diamond RD, and Bennet JE. 1974. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. *Ann. Intern. Med.* 80: 176-181.
50. Diamond RD. 2000. *Cryptococcus neoformans*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dollin R (ed). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th edition. Pennsylvania: Churchill Livingstone, p. 2331-2340.
51. Diaz MR, Boekhout T, Theelen B, Fell JW. 2000. Molecular sequence analyses

- of the intergenic spacer (IGS) associated with rDNA of the two varieties of the pathogenic yeast, *Cryptococcus neoformans* [abstract]. Syst Appl Microbiol. 23 (4): 535- 545.
52. Diniz RS, et al. 2005. Criptococose: revisão sistemática dos casos ocorridos no Brasil entre 1995-2005. Rev. Ci. Med. Biol. v. 4, p. 236-241.
53. Dixit A, et.al. 2009. *Cryptococcus gattii*: An Emerging Cause of Fungal Disease in North America. Interdiscip Perspect Infect Dis, p.840452.
54. Drommer F, Mathoulin-Pelissier S, Launay O, and Lortholary O. 2007. Determinants of disease presentation in outcome during cryptococcosis: the CryptoAD study. PLoS Med. 4: e21.
55. Drommer F, Mathoulin-Pélssier S, Fontanet A, Ronin O, Dupont B, Lortholary O, et al. 2004. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985-2001): comparison of the pre- and post- HAART eras. AIDS. 18: 555-562.
56. Dzoyem JP, Kechia FA, Ngaba GP, Lunga PK, Lohoue PJ. 2012. Prevalence of cryptococcosis among HIV – infected patients in Yaounde, Cameroon. African Health Sciences. Vol 12. Nº 2. June.
57. Ellis DH, Pfeiffer TJ. 1990. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans var. gattii*. J Clin Microbiol. 28 (7): 1642-1644.
58. Escadón P, Sánchez A, Martínez M, Meyer W, Castañeda E. 2006. Molecular epidemiology of clinical and environmental isolates of the *Cryptococcus neoformans* species complex reveals a high genetic diversity and the presence of the molecular type VGII mating type in Colombia. FEMS Yeast Res. 625-635.
59. Escosteguy CC, Medronho RA, Madruga R, Dias HG, Braga RC, Azevedo OP. 2004. Vigilância epidemiológica e avaliação da assistência às meningites. Rev Saúde Pública. 38 (5): 657-663.
60. Faria RO, Nascente PS, Meinerz ARM, Cleff MB, Antunes TA, Silverira ES, et al. 2010. Ocorrência de *Cryptococcus neoformans* em excretas de pombos na cidade de Pelotas, estado do Rio Grande do Sul. Rev Soc Bras Med Trop. 43(2):198-200.
61. Favalessa OC, Ribeiro LC, Tadano T, Fontes CJF, Dias FB, Coelho BPA, et al. 2009. Primeira descrição da caracterização fenotípica e susceptibilidade in vitro

- a drogas de leveduras do gênero *Cryptococcus* spp isoladas de pacientes HIV positivos e negativos, estado de Mato Grosso. Rev Soc Bras Med Trop. 42 (6): 661-665.
62. Feigin DS. 1983. Pulmonary cryptococcosis: Radiologic-pathologic correlates of its three forms. AJR Am J Roentgenol. 141:1263-1272.
 63. Fernandes OFL, Costa TR, Costa MR, Soares AJ, Pereira AJSC, Silva MRR. 2000. *Cryptococcus neoformans* isolados de pacientes com AIDS. Rev Soc Bras Med Trop. 33 (1): 75-78.
 64. Fessler RD, Sobel J, Guyot L, Crane L, Vazquez J, Szuba MJ, and Diaz FG. 1998. Management of elevated intracranial pressure in patients with cryptococcal meningitis. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol. 17:137-142.
 65. Filiú WFO, Wanke B, Agüena SM, Vilela VO, Macedo RCL, Lazéra M. 2002. Cativoiro de aves como fonte de *Cryptococcus neoformans* na cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 35: 591-595.
 66. Frank UK, Nishimura SL, Li NC, Sugai K, Yajko DM, Hadley WK et al. 1993. Evaluation of an enzyme immunoassay for detection of cryptococcal capsular polysaccharide antigen in serum and cerebrospinal fluid. J Clin Microbiol. 31: 97-101.
 67. Franzot SP, Salkin IF, Casadevall A. 1999. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*: separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates. J Clin Microbiol. 37 (3): 838-840.
 68. Fraser JA, Giles SS, Wenink EC, et al. 2005. Same-sex mating and the origin of the Vancouver Island *Cryptococcus gattii* outbreak. *Nature* 437: 1360–1364.
 69. Fries BC, Lee SC, Kennan R, Zhao W, Casadevall A, and Goldman DL. 2005. Phenotypic switching of *Cryptococcus neoformans* can produce variants that elicit increased intracranial pressure in a rat model of cryptococcal meningoencephalitis. Infect. Immun. 73:1779-1787.
 70. Galanis E, Macdougall L. 2010. Epidemiology of *Cryptococcus gattii*, British Columbia, Canada, 1999-2007. Emerg Infect Dis, v.16, n.2, p. 251-257, Feb.

71. Gazzoni AF, Oliveira FM, Salles EF, Mayayo E, Guarro J, Capilla J, et al. 2010. Unusual morphologies of *Cryptococcus* spp. In tissue specimens: report of 10 cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 52 (3): 145-149.
72. Glimcher SA, Holman DW, Lubow M, and Grzybowski DM. 2008. Ex vivo model of cerebrospinal fluid outflow across human arachnoid granulations. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 49: 4721-4728.
73. Graybill JR, et.al. 2000. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycosis Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis*. 30: 47-54.
74. Groll AH, Giri N, Petraitis V, Petraitiene R, Candelario M, Bacher JS, Piscitelli SC, and Walsh TJ. 2000. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system. *J. Infect. Dis*. 182: 274-282.
75. Hagen F, Boekhout T. The search for the natural habitat of *Cryptococcus gattii*. *Mycopathologia*. 2010.doi: 10.1007/s11046-010-9313-6.
76. Hajjman A, Conn LA, Stephens DS. 1999. Cryptococcosis: Population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. Cryptococcal Active Surveillance Group. *J Infect Dis*. 179:449-454.
77. Hakim JG, Gangaidzo IT, Heyderman RS. 2000. Impact of HIV infection on meningitis in Harare, Zimbabwe: A prospective study of 406 predominantly adult patients. *AIDS*. 14:1401-1407.
78. Hang IM, et.al. 2004. *Cryptococcus neoformans* infections at Vancouver Hospital and Health Sciences Centre (1997-2002): epidemiology, microbiology and histopathology. *J Med Microbiol*. 53: 935-940.
79. Hanson DJ, Hill AR. 1984. Cryptococcal pneumonia: a fulminant presentation. *Am J Med Sci*. 288: 221-222.
80. Hoang LMN, Maguire JA, Doyle P, Fyfe M, Roscoe DL. 2004. *Cryptococcus neoformans* infections at Vancouver Hospital and Health Sciences Centre (1997-2002): epidemiology, microbiology and histopathology. *J Medical*

- Microbiol. 53: 935- 940.
81. Hogan LH, Klein BS, and Levitz SM. 1996. Virulence factors of medically important fungi. Clin. Microbiol. Rev. 9: 469-488.
 82. Horta JA, Staats CC, Casali AK, Ribeiro AM, Schrank IS, Schrank A, et al. 2002. Epidemiological aspects of clinical and environmental *Cryptococcus neoformans* isolates in the Brazilian state Rio Grande do Sul. Med Mycol. 40: 565-571.
 83. Hospenthal D, Bennett JE. 2000. Persistence of cryptococcomas on neuroimaging. Clin Infect Dis. 31:1303-1306.
 84. Hunt KKJr, Enquist RW, Bowen TE. 1976. Multiple pulmonary nodules with central cavitation. Chest. 69:529-530.
 85. Husain S, Wagener MM, Singh N. 2001. Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. Emerg Infect Dis. 7 (3): 375-379.
 86. Igreja RP, et.al. 2004. Molecular epidemiology of *Cryptococcus neoformans* isolates from AIDS patients of the Brazilian city, Rio de Janeiro. Med Mycol. 42: 229-238.
 87. Ingram CW, Haywood HB, Morris VM, et al. 1993. Cryptococcal ventricular peritoneal shunt infection: Clinical and epidemiological evaluation of two closely associated cases. Infect Immun. 14:719-722.
 88. Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A, et al., 2014. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated Cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes. Clin. Infect. Dis., 58, pp. 736–745
 89. Jobbins SE, Hill CJ, D'Souza-Basseal JM, Padula MP, Herbert BR, Krockenberger MB 2010. Immunoproteomic approach to elucidating the pathogenesis of cryptococcosis caused by *Cryptococcus gattii*. J Proteome Res 9: 3832-3841.
 90. Johnston EL. 1992. Raised intracranial pressure and visual complications in AIDS patients with cryptococcal meningitis. Journal of Infection v.24, n.2, March, Pages 185–189.

91. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 2008. HIV-related opportunistic diseases: UNAIDS technical update. UNAIDS Web site 1998 October; Best Practice Collection:1–9. <http://www.unaids.org>. Accessed 11 June.
92. Jongwutiwes U, Sungkanuparph S, Kiertiburanakul S. 2008. Comparison of clinical features and survival between cryptococcosis in Human Immunodeficiency Virus (HIV)- positive and HIV-negative patients. *Jpn J Infect Dis.* 61: 111-115.
93. Kahn FW, England DM, Jones JM. 1985. Solitary pulmonary nodule due to *Cryptococcus neoformans* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Med.* 78:677-681.
94. Kapoor KG, Katz SE, Grzybowski DM, and Lubow M. 2008. Cerebrospinal fluid outflow: and evolving perspective. *Brain Res. Bull.* 77: 327-334.
95. Kent TH, Layton JM. 1962. Massive pulmonary cryptococcosis. *Am J Clin Pathol.* 38:596-604.
96. Khoury MB, Godwin JD, Ravin CE, et al. 1984. Thoracic cryptococcosis: Immunologic competence and radiologic appearance. *AJR Am J Roentgenol.* 141:893-896.
97. Kidd SE, Chow Y, Mak S, Bach PJ, Chen H, Hingston AO, et al. 2007. Characterization of environmental sources of the human and animal pathogen *Cryptococcus gattii* in British Columbia, Canada, and the Pacific Northwest of the United States. *Appl Environ Microbiol.* 73 (5): 1433-1443.
98. Kidd SE, et.al. 2004. A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada). *PNAS* 101: 17258-17263.
99. Kim KS. 2008. Mechanisms of microbial traversal of the blood-brain barrier. *Int. J. Parasitol.* 36: 607-614.
100. Kobayashi CCBA, Souza LKH, Fernandes OFL, Brito SCA, Sila AC, et al. 2005. Characterization of *Cryptococcus neoformans* isolated from urban environmental sources in Goiânia, Goiás state, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 47 (4): 203-207.

101. Koneman EW, Winn Jr.W, Allen S, Janda W, Procop G, Schereckenberger P, et al. 2008. Micologia. In: Diagnóstico microbiológico texto e atlas colorido. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p.1145-1236.
102. Kwon-Chung KJ, Polacheck I, & Bennett J. 1982. Improved Diagnostic Medium for Separation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (Serotypes A and D) and *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (Serotypes B and C). *J Clin Microbiol*, 15 (3):535-537.
103. Kwon-Chung KJ, Varma A. 2006. Do major species concept suportos ne, two or more species within *Cryptococcus neoformans*? *FEMS Yeast Re.*, v.6, n.4, p. 574-587, Jun.
104. Kwong-Chung KJ, Bennet JE. 1992. Cryptococcosis. In: Medical Mycology; pp. 397-446. Lea & Febiger, Philadelphia, PA.
105. Kwong-Chung KJ, et al. 2002. Proposal to converse the name *Cryptococcus gattii* against *C. hondurians* and *C. baciccliporus* (Basidiomycota, Hymenomycetes, Tremellomycetidae). *Taxon*, n.51, p.804-806.
106. Lacaz CS, et.al. 2002. Criptococose. In: Lacaz, CS et.al. (ed.) *Tratado de Micologia Médica Lacaz*. São Paulo: Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda., p: 416-440.
107. Larone DH. 1995. Medical Important Fungi: a guide to identification. 3 ed. Washigton: American Society for Microbiology.
108. Lazera MS, Cavalcanti MA, Trilles L, Nishiwaka MM, Wanke B. 1998. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* – evidence for a natural habitat related to decaying wood in a porttery tree hollow. *Med Mycol*. 36 (2): 119-122.
109. Lazera MS, Gutierrez-Galhardo MC, Cavalcanti MAS, Wanke B 2005. Criptococose. In JR Coura (org), *Dinâmica das Doenças Infeciosas e Parasitárias*, Vol. II, 1st ed., Guanabara Koogam, Rio de Janeiro, p. 1223-1235.
110. Lazera MS, Pires DA, Camillo-Coura L, Nishiwaka MM, Bezerra CCF, Trilles L, et al. 1996. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* in decaying wood forming hollows in living trees. *J Vet Med Mycol*. 34: 127-131.

111. Lazera MS, Wanke B, Nishiwaka MM. 1993. Isolation of both varieties of *Cryptococcus neoformans* from saprophytic in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *J Vet Med Mycol.* 31: 449-454.
112. Leal AL, Faganello J, Fuentefria AM, Boldo JT, Bassanessi MC, Vainstein MH. 2008. Epidemiological of cryptococcal meningitis patientes in Rio Grande do Sul, Brazil. *Mycopathologia.* 166 (2): 71-75.
113. Leimann BCQ, Koifman RJ. 2008. Cryptococcal meningitis in Rio de Janeiro State, Brazil, 1994-2004. *Cad Saúde Pública.* 24 (11): 2582-2592.
114. Lengeler KB, Cox GM, Heitman J. 2001. Serotype AD strains of *Cryptococcus neoformans* are diploid or aneuploid and are heterozygous at the mating-type locus. *Infect Immun.* 69 (1): 115-122.
115. Lindenberg ASC, Chang MR, Paniago AMM, Lazéra MS, Moncada PMF, Bonfim GF, Nogueira SA, & Wanke B. 2008. Clinical and epidemiological features of 123 cases of cryptococcosis in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo,* 50(2): 75-78.
116. Litvintseva AP, et.al. 2005. Comparative analysis of environmental and clinical populations of *Cryptococcus neoformans*. *J Clin Microbiol,* v.43, n.2, p. 556-564, Feb.
117. Lizarazo J, Escandón P, Agudelo CI CE. 2014. Cryptococcosis in Colombian children and literature review. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio Janeiro* [Internet]. [cited 2015 Nov 2]; 109(6):797–804. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/mioc/v109n6/0074-0276-mioc-109-6-0797.pdf>
118. Long JA, Herdt JR, DiChiro G, et al. 1980. Cerebral mass lesions in torulosis demonstrated by computed tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 4:766-769.
119. Lortholary O, Fontanet A, Memain N, Martin A, Sitbon K, and Drommer F. 2005. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV associated cryptococcosis in France. *AIDS* 19: 1043-1049.

120. Lortholary O, Improvise L, Nicholas M, Provost F, Dupont B, and Drommer F. 1999. Fungemia during murine cryptococcosis sheds some light on pathophysiology. *Med. Mycol.* 37: 169-174.
121. Lortholary O, Pozait G, Zeller V, Neuville S, Boibieux A, Alvarez M, Dellamonica P, Botterel F, Dromer F, and Chene G. 2006. Long-term outcome of AIDS associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 20:2183-2191.
122. Loyse A, Wainwright H, Jarvis J, Bicanic T, Rebe K, Meintjes G, and Harrison T. 2009. Histopathology of the arachnoid granulations and brain in HIV associated cryptococcal meningitis: correlation with cerebrospinal fluid pressure. *AIDS* 24:405-410.
123. Macdougall L, et al. 2007. Spread of *Cryptococcus gattii* in British Columbia, Canada and detection in the Pacific Northwest, USA. *Emerg Infect Dis*, v.13, n.1, p.42-50, Jan.
124. Macsween FK, Bicanic T, Brouwer AE, Marsh H, Macalllan DC, Harrison TS. 2005. Lumbar drainage for control of raised cerebrospinal fluid pressure in cryptococcal meningitis: case report and review. *Journal of Infection* 51:221-224.
125. Malessa R, Krams M, Hengge U, Weiller C, Reinhardt V, Volbracht L, Rauhut F, Brockmeyer NH. 1994. Elevation of intracranial pressure in acute AIDS-related cryptococcal meningitis. *Clinical Investigation*. 72:1020-1026.
126. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Chottanapund S, Tanshuphaswadikul S, Chumsuntorn S, Limpanadusadee P, and Pappas PG. 2008. Temporary external lumbar drainage for reducing elevated intracranial pressure in HIV infected patients with cryptococcal meningitis. *Int. J. STD AIDS* 19:268-271.
127. Martins LMS, et al. 2011. Genotypes of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* as agents of endemic cryptococcosis in Teresina, Piauí (northeastern Brazil). *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, Vol. 106(6): 725-730, September.
128. McAllister CK, Davis CE Jr, Ognibene AJ, et al. 1984. Cryptococcal pleuro-pulmonary disease: Infection of the pleural fluid in the absence of disseminated cryptococcosis—case report. *Milit Med.* 149:684-686.

129. McCarthy KM, Morgan J, Wannemuehler KA, et al. 2006. Population-based surveillance for cryptococcosis in an antiretroviral-naive South African province with a high HIV seroprevalence. *AIDS*. 20:2199-2206.
130. McNeil JI, Kan VL. 1995. Decline in the incidence of cryptococcosis among HIV-related patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*: 9:206-208.
131. Megson GM, Stevens DA, Hamilton JR, and Denning DW. 1996. D-mannitol in cerebrospinal fluid of patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *J. Clin. Microbiol.* 34:218 – 221.
132. Menezes EA, Monteiro MNR, Angelo MRF, Santos D, Freire CCF, Cunha FA. 2002. *Cryptococcus neoformans* causing meningitis in AIDS patients. *Rev Soc Bras Med Trop.* 35 (5): 537-539.
133. Meyer W, et al. 2003. Molecular typing of Ibero American *Cryptococcus neoformans* isolates. *Emerg Infect Dis.* 9: 189-195.
134. Meyer W, Gilgado F, Ngamskulrungraj P, et al. 2011. Molecular typing of the *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii* species complex. In: Heitman J, Kozel TR, Kwon-Chung J, Perfect J, Casadevall A (eds). *Cryptococcus: From Pathogen to Model Yeast*. Washington, DC: ASM Press; 327–358.
135. Meyer W, Marszewska K, Amirmostofian M, Igreja RP, Hardtke C, Methling K, et al. 1999. Molecular typing of global isolates of *Cryptococcus neoformans var. neoformans* by polymerase chain reaction fingerprinting and randomly amplified polymorphic DNA - pilot study to standardize techniques on which to base a detailed epidemiological survey. *Electrophoresis.* 20 (8): 1790-1799.
136. Micol R, Lortholary O, Sar B, Laureillard D, Ngeth C, Dousset JP, et al. 2007. Prevalence determinants of positivity, and clinical utility of cryptococcal antigenemia in Cambodian HIV-infected patients. *Acquir Immune Defic Syndr.* 45 (5): 555- 559.
137. Milhorat TH, et al. 1971. Cerebrospinal fluid production by the choroid plexus and brain. *Science* 173: 330-332.

138. Miller WT, Edelman JM. 1990. Cryptococcal pulmonary infection in patients with AIDS: Radiographic appearance. *Radiology*. 175:725-728.
139. Mitchell TG, Castaneda E, Nielsen K, Wanke B, Lazera M. 2011. Environmental niches for *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. In: Heitman J, Kozel TR, Kwon-Chung J, Perfect J, Casadevall A (eds). *Cryptococcus: From Pathogen to Model Yeast*. Washington, DC: ASM Press; 237–260.
140. Mitchell TG, Perfect JR. 1995. Cryptococcosis in the era of AIDS – 100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev*. v.8, n.4, p.515-548, Oct.
141. Moreira TA, Ferreira MS, Ribas RM, Borges AS. 2006. Cryptococcosis: clinical epidemiological laboratorial study and fungi varieties in 96 patients. *Rev Soc Bras Med Trop*. 39 (3): 255-258.
142. Moretti ML, Resende MR, Lazera MS, Colombo AL, Shikanai-Yasuda MA. Guidelines in cryptococcosis. 2008. *Rev Soc Bras Med Trop*; 41:524-544.
143. Morgan J, McCarthy KM, Gould S, Fan K, Arthington-Skaggs B, Iqbal N, et al. 2006. *Cryptococcus gattii* infection: characteristics and epidemiology of cases identified in a South African province with high HIV seroprevalence, 2002-2004. *Clin Infect Dis*. 43: 1077-1080.
144. Munivenkataswamy R, Gopp A, Usman SM, Jagadeesh. 2013. Human Immunodeficiency Virus Associated Cryptococcal Meningitis at a Tertiary Care Center: Diagnosotic Tools and Antifungal Suscetibility Testing. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. Aug. vol-7(8): 1623-1625.
145. Murray RJ, Becker P, Furth P, et al. 1988. Recovery from cryptococemia and the adult respiratory distress syndrome in the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest*. 93:1304-1307.
146. Negroni R, Cendoya C, Arechavala AI, Robles AM, Bianchi M, Bava AJ, et al. 1995. Detection of *Cryptococcus neoformans* capsular polysaccharide antigen asymptomatic HIV-infected patients. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 37 (5): 385-389.

147. Newton PN, Thai LH, Tip NQ, Short JM, Chierakul W, Rajanuwong A, Pitisuttithum P, Chasombat S, Phonrat B, Maek-A-Nantawat W, Teaunadi R, Lallo DG, and White NJ. 2002. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of acetazolamide for the treatment of elevated intracranial pressure in cryptococcal meningitis. *Clin. Infect. Dis.* 35:769-772.
148. Ngamskulrunroj P, Gilgado F, Faganello J, *et al.* 2009. Genetic diversity of the *Cryptococcus* species complex suggests that *Cryptococcus gattii* deserves to have varieties. *PLoS One*; 4: e5862.
149. Nishikawa MM, *et al.* 2003. Serotyping of 467 *Cryptococcus neoformans* isolates from clinical and environmental sources in Brazil: analysis of host and regional patterns. *J Clin Microbiol.*, v.41, n.1, p. 73-7, Jan.
150. Oliveira JF, Greco DB, Oliveira GC, Christo PP, Guimarães MDC, Corrêa-Oliveira R. 2006. Neurological disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: a Brazilian experience. *Rev Soc Bras Med Trop.* 39 (2): 146-151.
151. Panther LA, and Sande MA. 1990. Cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Semin. Respir. Infect.* 5: 138-145.
152. Pappalardo CSM, Melhem MSC. 2003. Cryptococcosis: a review of the Brazilian experience for the disease. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 45 (6): 299-305.
153. Pappalardo MCSM. 2002. Criptococose em Aids: estudo clínico e microbiológico em 35 pacientes acompanhados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo, entre 1995 a 1997. São Paulo. (Dissertação de Mestrado – Coordenação dos Institutos de Pesquisa da Secretaria da Saúde de São Paulo).
154. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, *et al.* 2001. Cryptococcosis in HIV-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis.* 33:690-699.
155. Pappas PG. 2013. Cryptococcal infections in non-HIV-infected patients. *Trans Am Clin Climatol Assoc* [Internet]. Jan [cited 2015 Oct 4]; 124:61–79. Available at:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3715903&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>

156. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. 2009. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS* [Internet]. 23(4). Available at: http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2009/02200/Estimation_of_the_current_global_burden_of.12.aspx
157. Park MK, Hospenthal DR, and Bennett JE. 1999. Treatment of hydrocephalus secondary to cryptococcal meningitis by use shunting. *Clin. Infect. Dis.* 28:629-633.
158. Passoni LFC, Wanke B, Nishiwaka MM, Lazéra MS. 1998. *Cryptococcus neoformans* isolated from human dwellings in Rio de Janeiro, Brazil: an analysis of the domestic environment of AIDS patients with and without cryptococcosis. *Med Mycol.* 36: 305-311.
159. Pau M, Lallai C, Aste N, Aste, Atzori L. 2010. Primary cutaneous cryptococcosis in an immunocompetent host. *Mycoses.* 53 (3): 256-258.
160. Perfect JR, Casadevall A. 2002. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 16: 837-874.
161. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. 2010. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 50: 291-322.
162. Perfect JR. 1989. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 3:77-102.
163. Pinto Junior VL, Galhardo MCG, Lazéra M, Wanke B, Reis RS, Perez M. 2006. Criptococose associada à AIDS: a importância do cultivo da urina no seu diagnóstico. *Rev Soc Bras Med Trop.* 39 (2): 20-232.
164. Pitisuttithum P, Tansuphasawadikul S, Simpson AJ, Howe PA, and White NJ. 2001. A prospective study of AIDS-associated cryptococcal meningitis in Thailand treated with high-dose amphotericin B. *J. Infect.* 43:223-233.

165. Pollay M. 1997. Review of spinal fluid physiology: Production and absorption in relation to pressure. *Clin Neurosurg* 24: 254-269.
166. Popp J & Bourke RS. 1977. Cerebral edema: etiology, pathophysiology and therapeutic considerations. *Contemp Neurosurg* 1: 1-6.
167. Poprich MJ, Arthur RH, Helmer E. 1990. CT of intracranial cryptococcosis. *AJR Am J Roentgenol.* 154:603-606.
168. Portal da transparência. 2015. "Teresina Agenda 2015 – Diagnósticos e cenários – Polo de Saúde". Available at: <http://www.teresina.pi.gov.br/portalmpt/orgao/SEMPLAN/doc/20080924-160-600-D.pdf>
169. Reolon A, Perez LRR, Mezzari A. 2004. Prevalência de *Cryptococcus neoformans* nos pombos urbanos da cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. *J Bras Patol Med Lab.* 40 (5): 293-298.
170. Riley E, Cahan WG. 1972. Pulmonary cryptococcosis followed by pulmonary tuberculosis: A case report. *Am Rev Respir Dis.* 106:594-599.
171. Robinson PA, Bauer M, Leal MA, Evans SG, Holtom PD, Diamond DA, Leedom JM, and Larsen RA. 1999. Early mycological treatment failure in AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin. Infect. Dis.* 28:82-92.
172. Roy ME, Chiller T. 2001. Preventing deaths from Cryptococcal meningitis: from bench to bedside. *Expert Rev Anti Infect Ther*, v. 9, n. 9, p. 715-7, Sep.
173. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, Sobel JD, and Dismukes WE. 2000. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 30:710-718.
174. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, Robinson P, Grieco MH, Sharkey PK, Thompson SE, Sugar AM, Tuazon CU, Fisher JF, et al. 1992. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. The NIAID Mycosis Study Group and the AIDS Clinical Trials Group. *N. Engl. J. Med.* 326: 83-89.
175. Sánchez A, Escandón P, Castañeda E. 2008. Determinación in vitro de

- la actividad de los factores asociados com la virulência de aislamientos clínicos del complejo *Cryptococcus neoformans*. *Rev Iberoam Micol.* 25: 145-149.
176. Santos WR, et al. 2008. Primary endemic *Cryptococcosis gattii* by molecular type VGII in the state of Para, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 103, n.8, p. 813-8, Dec.
 177. Satishchandra P, Mathew T, Gadre G, Nagarathna S, Chandramukhi A, Mahadevan A, Shankar SK. Cryptococcal meningitis: Clinical, diagnostic and therapeutic overviews. *Neurol India* [serial online] 2007;55:226-32. Available from: <http://www.neurologyindia.com/text.asp?2007/55/226/35683>.
 178. Schaars CF, Meintjes GA, Morroni C, Post FA, and Maartens G. 2006. Outcome of AIDS associated cryptococcal meningitis initially treated with 200mg/day or 400mg/day of fluconazole. *BMC Infect. Dis.* 6: 118.
 179. Secretaria de Estado do Meio Ambiente e Recursos Hídricos. 2005. "Panorama da Desertificação no Estado do Piauí". Available at: http://www.mma.gov.br/estruturas/sedr_desertif/_arquivos/panorama_piaui.pdf
 180. Serpell MG, Rawal N. 2000. Headaches after diagnostic dural punctures : Smaller, atraumatic needles and protocols for early treatment should reduce morbidity. *BMJ : British Medical Journal.* 321(7267):973-974.
 181. Severo CB, Xavier MO, Gazzoni AF, Severo LC. 2009. Cryptococcosis in children. *Pediatr Respir Rev*, v.10, n.1, p. 166-171, Dec.
 182. Shih CC, Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. 2000. Cryptococcal meningitis in non-HIV- infected patients. *Q I Med* 93: 245-251.
 183. Shoham S, Cover C, Donegan N, Fulnecky E, and Kumar P. 2005. *Cryptococcus neoformans* meningitis at 2 hospitals in Washington, D.C.: adherence of health care providers to published practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin. Infect. Dis.* 40:477 – 479.
 184. Siddiqui AA, Brouwer AE, Wuthiekanun V, Jaffar S, Shattock R, Irving D, Sheldon J, Chierakul W, Peacock S, Day N, White NJ, and Harrison TS. 2005. IFN-gamma at the site of infection determines rate of clearance of infection in cryptococcal meningitis. *J. Immunol.* 174:1746-1750.

185. Sidrim JJ, Costa AK, Cordeiro RA, *et al.* 2010. Molecular methods for the diagnosis and characterization of *Cryptococcus*: a review. *Can J Microbiol* 56: 445–458.
186. Soares MCB, Paula CR, Dias ALT, Caseiro MM, Costa SOP. 2005. Environmental strains of *Cryptococcus neoformans* variety *grubii* in the city of Santos, SP, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 47 (1): 31-36.
187. Sorrell TC, Ellis DH. 1997. Ecology of *Cryptococcus neoformans*. *Rev Iberoam Micol.* 14: 42-43.
188. Sorrell TC. 2001. *Cryptococcus neoformans* variety *gattii*. *Med Mycol.* 39: 155-168.
189. Souza LKH, Costa CR, Fernandes OFL, Abrão FY, Silva TC, Treméa CM, Silva MRR. 2013. Clinical and microbiological features of cryptococcal meningitis. *Rev. Soc Bras Med Trop* 46(3):343-347, May-Jun.
190. Springer DJ, Chatuverdi V. 2010. Projecting global occurrence of *Cryptococcus gattii*. *Emerg Infect Dis.* 16 (1): 14-20.
191. Tan CT, Kuan BB. 1987. Cryptococcus meningitis, clinical–CT scan considerations. *Neuroradiology.* 29:43-46.
192. Trilles L, *et al.* 2003. Genetic characterization of environmental isolates of the *Cryptococcus neoformans* species complex from Brazil. *Med. Mycol.*, v.41, n.5, p. 383-390, Oct.
193. Trilles L, *et al.* 2008. Regional pattern of the molecular types of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v.103, n.5, p. 455-462, Aug.
194. Truelsen K, Young T, and Kozel TR. 1992 *in vivo* complement activation and binding of C3 to encapsulated *Cryptococcus neoformans*. *Infect. Immun.* 60: 3937-3939.
195. van de Perre P, Lepage P, Kestelyn P. 1984. Acquired immunodeficiency syndrome in Rwanda. *Lancet.* 2:62-65.
196. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, Johnson PC, Tuazon CU, Kerkering T, Moskovitz BL, Powderly WG and Dismukes WE. 1997. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the

- acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N. Engl. J. Med.* 337:15-21.
197. van Elden LJ, Walenkamp AM, Lipovsky MM. 2000. Declining number of patients with cryptococcosis in the Netherlands in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 14:2787-2788.
 198. Vedia L, et al. 2013. Relevance of intracranial hypertension control in the management of *Cryptococcus neoformans* meningitis related to AIDS. *Infection.* 14 Oct.
 199. Vidal JE, Penalva de Oliveira AC, Dauar RF, Boulware DR. 2013. Strategies to reduce mortality and morbidity due to AIDS-related cryptococcal meningitis in Latin America. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases.* 17(3):353-362. doi:10.1016/j.bjid.2012.10.020.
 200. Vilchez RA, et al. 2001. Acute respiratory failure associated with pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients. *Chest.* 119: 1865-1869.
 201. Vogh BP & Maren TH. 1975. Sodium, chloride and bicarbonate movement from plasma to cerebrospinal fluid in cats. *Am J Physiol* 228: 673-683.
 202. Warr W, Bates JH, Stone A. 1968. The spectrum of pulmonary cryptococcosis. *Ann Intern Med.* 69:1109-1116.
 203. Wehn SM, Heinz R, Burger PC. 1989. Dilated Virchow-Robin spaces in cryptococcal meningitis associated with AIDS: CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr.* 13:756-762.
 204. Welch K & Pollay M. 1961. Perfusion of particles through arachnoid villi of the monkey. *Am. J. Physiol.* 201: 651-654.
 205. Woods ML, MacGinley R, Eisen DP, et al. 1998. HIV combination therapy: Partial immune restitution unmasking latent cryptococcal infection. *AIDS.* 12:1491-1494.
 206. Woodworth GF, McGirt MJ, Williams MA, and Rigamonti D. 2005. The use of ventriculoperitoneal shunts for uncontrollable intracranial hypertension

- without ventriculomegally secondary to HIV associated cryptococcal meningitis. *Surg. Neurol.* 63:529-531; discussion 531-532.
207. World Health Organization (WHO). 2007. WHO Case Definitions of HIV for Surveillance and Revised Clinical Staging and Immunological Classification of HIV-Related Disease in Adults and Children.
208. World Health Organization (WHO). 2011. "Rapid advice: Diagnosis, Prevention, and Management of Cryptococcal Disease in HIV-Infected Adults, Adolescents, and Children". Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44786/1/9789241502979_eng.pdf
209. Xu J, Yan Z, Guo H. 2009. Divergence, hybridization, and recombination in the mitochondrial genome of the human pathogenic yeast *Cryptococcus gattii*. *Mol Ecol* 18: 2628–2642.
210. Yamashima T. 1996. Ultrastructural study of the final cerebrospinal fluid pathway in human arachnoid villi. *Brain Res.* 384:68-76
211. Young EJ, Hirsh DD, Fainstein V, et al. 1980. Pleural effusions due to *Cryptococcus neoformans*: A review of the literature and report of two cases with cryptococcal antigen determinations. *Am Rev Respir Dis.* 121:743-746.
212. Zlupko GM, Fochler FJ, Goldschmidt ZH. 1980. Pulmonary cryptococcosis presenting with multiple pulmonary nodules. *Chest.* 77:575.

APÊNDICE A

Estudo Clínico Epidemiológico da Meningite Criptocócica em Hospital de Referência no Estado do Piauí

CRIPTOCOCOSE

Bloco 01 - Identificação					
Unidade de Origem:		Registro:		Data de internação:	
Nome:				Gênero: () M () F	
Naturalidade:		Nascimento: ___/___/___	Idade:	Cor: ()B ()N ()P ()V ()A ()IGN	
Endereço:					
Bairro:			Cidade*:		Tel.:
Bloco 02 – Dados epidemiológicos					
Doença de base*: ()AIDS ()Diabetes ()Neoplasia ()Corticosteróide ()Alcolismo ()TB ()Gravidez ()N ()IGN ()Outro:					
Área de moradia: ()Urbana ()Rural			Local de nascimento:		
Ocupação atual:			Ocupação anterior:		
Viagens (locais):			Existem casos na família? () sim () não		
Bloco 03 – Episódio* [] data ___/___/___					
Início das manifestações*: ___/___/___			Data do diagnóstico*: ___/___/___		
() Febre	() Cefaléia	() Vômitos	() Convulsão	() Déficts focais	
() Visão dupla	() Estrabismo	() Alt. consciência	() Rigidez de nuca	() Visceromegalias	
() Tax.:	() PA	() FC	() Kerning/ Brudzinski	() Adenomegalias	
Outras manifestações:			Relato de pneumonia ou gripe recente? () sim () não		
Lesão Pulmonar(descrever):					
Lesão Cerebral(descrever):					
Punção Lombar*:() realizada () não realizada Raquimanometria: P. abertura: _____ P. oclusão: _____					
Data: ___/___/___		Registro no laboratório: _____		Aspecto: ()Claro ()Turvo ()Hemorrágico ()Xantocômico	
Celularidade	PMN	MONO	Glicose	Proteína	Hemácias
Exames micológicos e sorológicos			Dados complementares		
Hemocultura	()P ()N ()NR		Sorologia para HIV	()P ()N ()NR	
LCR Cultivo	()P ()N ()NR		Genótipo da amostra:		Espécie:
LCR Nanquim	()P ()N ()NR		Infecção secundária: ()sim ()não		Internação em UTI: ()S ()N
Pesquisa de antígeno	()P ()N ()NR		Realizou derivação: ()DVE ()DVP ()N		Tempo de int. em dias: _____
Tratamento e desfecho*:					
Início da indução: ___/___/___	Droga: ()AMB () Fluconazol	Suspensão: ()Sim ()Não	Motivo:	Data: ___/___/___	Dose total de AMB:
Tipo de AMB: ()Lipossomal ()Complexo lipídico ()Desoxicolato					
Início da consolidação: ___/___/___	Droga: ()Fluconazol ()Outra:				
Evolução: ()Alta hospitalar (___/___/___) ()Óbito (___/___/___) ()Perda de seguimento ambulatorial		Causa do óbito: ()Cripto ()Outra	Remissão dos sintomas clínicos(data): ___/___/___		
Sequelas: ()Perda total ou parcial da visão ()Hidrocefalia ()Dificuldade de marcha ()Défict motor ()Alt. Cognitiva ()Outra:					