

MENINGITE CRIPTOCÓCICA

Última revisão:16/10/2019
Estabelecido em:16/10/2019

Responsáveis / Unidade

Daniel de Assis Santos – Professor - Departamento de Microbiologia, ICB - UFMG
Glauciene Prado Alves - Infectologista - Hospital Eduardo de Menezes
Leonardo Soares Pereira – Infectologista – Hospital Eduardo de Menezes
Livia Fulgêncio da Cunha Melo – Infectologista - Hospital Eduardo de Menezes
Ludmila de Paula – Enfermeira - Hospital Eduardo de Menezes
Maria Rita Teixeira Dutra - Infectologista – Hospital Eduardo de Menezes
Vanessa Caroline Randi Magalhães, Farmacêutica-Bioquímica – Hospital Eduardo de Menezes

Colaboradores

Daniel de Assis Santos - UFMG

INTRODUÇÃO / RACIONAL

A criptococose é uma micose sistêmica, granulomatosa e invasiva, que afeta primordialmente os pulmões, atingindo subsequentemente o sistema nervoso central (SNC), provocando meningoencefalite. É causada por leveduras encapsuladas do gênero *Cryptococcus* spp., que se encontram globalmente distribuídas, sendo que duas espécies, *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, se destacam como agentes etiológicos mais comuns desta doença [1].

Antes de 1980, a infecção criptocócica era uma infecção sistêmica incomum, que ocorria em pacientes em terapia com corticóides ou diagnosticados com diabetes, doença de Hodgkin, lúpus eritematoso sistêmico, dentre outros [2]. Entretanto, com a ascensão da infecção pelo HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), a incidência da criptococose aumentou significativamente, sendo que a infecção por esse vírus esteve associada a mais de 80% de casos de criptococose em todo o mundo [3]. Já em 2009, o CDC (*Centers for Disease Control*) estimou que a neurocriptococose acometia em torno de 1 milhão de pessoas com HIV anualmente, resultando em aproximadamente 600 mil mortes. As estimativas foram recentemente atualizadas para 223.100 casos/ano de meningite criptocócica e mais de 81% de mortalidade [4, 5]. Em números absolutos, o número de mortes devido à criptococose classifica essa doença como a quinta doença infecciosa em termos de letalidade no mundo, atrás apenas de AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Humana), tuberculose, malária e diarreia (RODRIGUES, 2018). A meningite criptocócica, nos dias atuais, tem sido associada a 15% das mortes de pacientes com HIV [5]. A maioria dos casos diagnosticados ocorre na África, Ásia e nas Américas [1, 6]. No Brasil, a criptococose é a micose sistêmica que mais causou internações entre os anos de 2000-2007. Por ser considerada, principalmente, uma infecção oportunística, essa micose acompanha os casos de aumento da população de risco, que são pacientes com AIDS, em terapias contra leucemias e linfomas e que fazem uso de corticoides. Contudo, a infecção por *C. gattii* ocorre como infecção primária, não estando necessariamente associada com o aumento dessa população [7]. O Brasil é responsável pelo maior número de casos de criptococose na América Latina [8, 9], sendo que a doença é mais prevalente na região sudeste, provavelmente pelo maior número de casos de pacientes com HIV relatados. No contexto da FHEMIG, os pacientes infectados com HIV/AIDS representam cerca de 80% dos pacientes atendidos no ambulatório de infectologia do Hospital Eduardo de Menezes (HEM).

Condutas padronizadas para esses pacientes com meningite criptocócica objetivam oferecer uma melhor qualidade na prestação de serviço e também facilitar o treinamento de médicos residentes da instituição e de outras instituições conveniadas.

PALAVRAS CHAVE

Criptococose; meningite; assistência ao paciente; sistematização.

OBJETIVOS

Sistematizar o atendimento aos pacientes com meningite criptocócica.

POPULAÇÃO ALVO

Pacientes acometidos por meningite causada pelo fungo *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* atendidos em hospitais da rede fhemig.

UTILIZADORES POTENCIAIS

Médicos, enfermeiros, farmacêuticos e bioquímicos.

METODOLOGIA

Revisão da literatura contemplando ensaios clínicos, o consenso em criptococose – 2008, além do levantamento da evidência e adaptação local.

RECOMENDAÇÕES E PRINCIPAIS EVIDÊNCIAS

Na abordagem inicial do paciente com diagnóstico de meningite criptocócica, deve-se estabelecer uma sólida relação médico-paciente. O uso de uma linguagem acessível é fundamental para a compreensão dos aspectos essenciais da infecção, da avaliação clínico-laboratorial, da adesão e do tratamento. Na primeira abordagem do paciente, o mesmo pode se enquadrar em duas situações distintas: i) já foi diagnosticado com meningite criptocócica ou ii) ainda não foi diagnosticado. No primeiro caso o tratamento (descrito adiante) pode ser iniciado e seguirá com a avaliação clínica, porém no segundo caso, o paciente passa por exames para o diagnóstico. Por ser a criptococose um indicador de HIV, todos os pacientes realizarão sorologia para este vírus. Após o diagnóstico clínico e laboratorial, será definido o esquema terapêutico mais adequado para o paciente, bem como o manejo de possíveis complicações, conforme descrito adiante.

SIGLAS

AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Humana

CDC - *Centers for Disease Control*

EV – Via Endovenosa

HEM - Hospital Eduardo de Menezes

HIC - Hipertensão Intracraniana

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

LCR – Líquido cefalorraquidiano (Líquor)

mg/kg – miligramas por quilograma

PIC - Pressão Intracraniana

PL - Punção Lombar

SRI – Síndrome de Reconstituição Imune

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

SNC – Sistema Nervoso Central

TARV - Terapia Antirretroviral

VO – Via Oral

MATERIAL / PESSOAL NECESSÁRIO

1. Consultórios com uma sala de observação;
2. Serviços de Apoio: Infectologia, Cirurgia Geral, Neurologia, Enfermagem, Assistentes Administrativos;
3. Serviços de Apoio Diagnóstico: laboratório de hematologia, imunologia, sorologia, microbiologia, micologia, RX e USG;
4. Serviços Externos de Apoio Diagnóstico (Terceirizados): Patologia (Anatomia Patológica), Tomografia Computadorizada, Ressonância Magnética Nuclear, Quantificação;
5. Medicamentos Antifúngicos – fornecidos pelo Ministério da Saúde

ATIVIDADES ESSENCIAIS

1. Diagnóstico da meningite criptocócica: anamnese e exames complementares

O manejo inicial do paciente com suspeita de neurocriptococose consiste no exame clínico e neurológico rigoroso, com realização de fundo de olho e avaliação criteriosa da presença de sinais focais. O exame clínico consiste na observação de sinais meníngeos (náuseas, vômitos, rigidez de nuca); sinais de meningoencefalite (alterações de consciência, déficit de memória, linguagem e cognição); acometimento de pares cranianos [estrabismo, diplopia, ou paralisia facial (III, IV, VI e VII)]. Outros sinais neurológicos, tais como ataxia, alteração do sensório e afasia podem ser observados. Ainda, ao exame físico podem ser evidenciados sinais de irritação meníngea (Brudzinsky, Kernig e Laségue), sinais de hipertensão intracraniana (HIC), como o papiledema. Complicações como ventriculitefúngica, hidrocefalia obstrutiva por bloqueio sem meningite e, hidrocefalia por má absorção do líquido (LCR) pela meningite são frequentes. Porém, há pleomorfismo clínico na meningoencefalitecriptocócica podendo a demência ser a única manifestação da doença [10].

Considerando a elevada incidência de hipertensão intracraniana, ausência de sintomas clínicos preditivos e, a sua importância prognóstica, a punção lombar com raquimanometria é fundamental para todo paciente com suspeita de meningoencefalitecriptocócica. Preferencialmente deve ser precedida por exame de tomografia para afastar lesões expansivas intracerebrais e prevenir complicações. Entretanto, a tomografia cerebral pode ser normal em até 50% dos casos. Nos casos de dúvida do risco da punção líquórica deve-se solicitar a avaliação do neurologista [10].

O diagnóstico é complementado com a realização dos testes laboratoriais com o LCR e sangue. Ambos materiais devem ser enviados ao laboratório para os exames com tinta nanquim, cultivo em ágar Sabouraud e imunocromatografia para detecção de antígeno capsular criptocócico. As culturas de sítios extraneurais devem ser realizadas a fim de

diagnosticar a doença criptocócica e também de avaliar a extensão do acometimento. Sangue, lesões de pele, líquido pleural, urina, escarro, líquido prostático podem apresentar culturas positivas, particularmente nos pacientes com HIV. Vale salientar a recomendação de avaliação do SNC, em pacientes com identificação da doença criptocócica em sítios extraneurais. O laboratório realizará também a diferenciação das espécies *Cryptococcus neoformans* e *C. gattii* pelo cultivo do fungo isolado em meio CGB.

Antes de iniciar o tratamento, exames para avaliação da função hepática (ex. bilirrubina, fosfatase alcalina, aminotransferases) e função renal (creatinina e uréia) devem ser realizados para evitar toxicidade medicamentosa.

Todos os exames clínicos e laboratoriais, inclusive microbiológicos, são realizados também durante o tratamento a cada 72h ou em intervalos menores a depender da necessidade do paciente (ex. agravamento do caso). O exame negativo de liquor colhido duas semanas após o início da terapia é um importante indicador de sucesso terapêutico [11, 12, 13, 14, 15, 16,]. O laboratório manterá a cultura fúngica por quatro semanas para detecção de crescimento de levedura[17].

2. Tratamento da meningite criptocócica

O tratamento difere quanto à espécie isolada do material clínico (*C. neoformans* ou *C. gattii*), se o paciente é positivo ou negativo para HIV e se o paciente é transplantado. Este último caso não será descrito, pois este tipo de paciente não é referenciado para o HEM. Caso não seja possível identificar a espécie de *Cryptococcus*, devido a epidemiologia, tratar o paciente HIV + como *C. neoformans* e o paciente HIV negativo como *C. gattii*[11, 12, 13,].

Os medicamentos atualmente disponíveis no HEM são anfotericina B e fluconazol. A primeira está disponível nas formulações com desoxicolato, complexo lipídico e lipossomal. Entretanto as formulações lipídicas e lipossomais são utilizadas apenas em casos de insuficiência renal (*clearance* de creatinina ≤ 50 mL/min). Pacientes sabidamente nefropatas ou que piorem a função renal com o tratamento e apresentem um dos quatro critérios descritos a seguir deverão substituir a anfotericina desoxicolato pela Anfotericina lipossomal 3mg/kg/dia devido a sua menor nefrotoxicidade em relação as demais formulações [17, 18, 19, 20, 21, 22]. Na impossibilidade de usar Anfotericina B lipossomal, usar Anfotericina B Complexo Lipídico 5mg/kg para completar a mesma duração preconizada para Anfotericina B desoxicolato. Os seguintes critérios devem ser considerados:

- a) *Clearance* de creatinina menor que 50 mL/min
- b) Hipocalcemia associada a: acidose metabólica ou hipomagnesemia de aparecimento pós-tratamento não explicada por outro motivo que não uso de anfotericina B [12,13].
- c) Aumento de 1,5 (KDIGO1) a creatinina basal pré-tratamento
- d) Desenvolvimento de toxicidade cardíaca grave* com uso de anfotericina B desoxicolato [23].

*Toxicidade cardíaca evidenciada por exame de ecocardiograma, que evidencia fração de ejeção <40%, fibrilação atrial ou miocardiopatia dilatada.

O tratamento é dividido nas fases de indução, consolidação e manutenção. Doses e tempo de duração de cada fase dependem de situações específicas descritas adiante. A fase de indução objetiva a eliminação do patógeno de forma eficiente e, no HEM, é realizada com a combinação de anfotericina B e fluconazol. Espera-se, ao final da terapia de indução, a negativação da cultura do líquor e o paciente pode ter alta hospitalar caso não haja condições diferentes da criptococose. A fase de manutenção e consolidação é realizada com fluconazol.

2.1. Tratamento de pacientes HIV positivos diagnosticados com *C. neoformans*

Fase de indução: Anfotericinadesoxicolato 0,7-1mg/kg (máximo de 50mg/dia) (ou lipossomal dependendo de função renal, conforme supramencionado) + Fluconazol 800mg/dia VO ou EV durante no mínimo 14 dias. O tratamento pode durar 14 dias desde que a cultura de líquor para *Cryptococcus* colhida no 14º dia de tratamento ou após, revele resultado negativo.

A continuação da terapia de indução combinada além de duas semanas pode ser considerada se* [17]:

- (1) presença de criptocomas cerebrais evidenciados por exame de ressonância magnética – RMN (nesse caso a fase de indução será de 6 semanas);
- (2) o paciente está deteriorando clinicamente;
- (3) o paciente não melhorou e mantém pressão intracraniana (PIC) persistentemente elevada e sintomática ;
- (4) cultura do LCR para *Cryptococcus* obtida após duas semanas de terapia de indução permanece positiva;
- (5) o paciente está em coma.

* Esses pacientes podem necessitar de semanas adicionais (por exemplo, 1 a 6 semanas) da fase de indução do tratamento.

Se a cultura do LCR após duas semanas de tratamento for relatada como positiva após a descontinuação do regime de indução, pode ser considerada a reintrodução de pelo menos outro curso de indução de duas semanas [17].

Fase de consolidação: após a fase de indução - Fluconazol 800mg/dia VO durante oito semanas.

Fase de manutenção: Fluconazol 200mg – 400mg VO durante 12 meses, somente suspender após carga viral indetectável e dois resultados de CD4 > 100 com intervalo de três meses [17].

2.2. Tratamento de pacientes HIV negativos, não transplantados, diagnosticados com *C. neoformans*

Os pacientes HIV negativos com meningoencefalite criptocócica requerem um curso de tratamento mais prolongado devido a maior frequência de complicações e piores desfechos em comparação os pacientes HIV positivos.

Fase de indução: Anfotericina desoxicolato 0,7-1mg/kg (máximo de 50mg/dia) (ou lipossomal dependendo de função renal, conforme supramencionado) EV + Fluconazol 800mg/dia VO ou EV durante, no mínimo, quatro semanas. Em pacientes com baixo risco de falha terapêutica (com diagnóstico precoce, sem história de doença não controlada ou estado imunocomprometido, sem criptococoma na RMN de encéfalo e excelente resposta clínica ao esquema de combinação antifúngica inicial de 2 semanas), considerar a terapia de indução por apenas duas semanas. Se o paciente não apresentar baixo risco de falha terapêutica e não preencher os critérios para encurtar o tratamento deve-se colher nova cultura com duas semanas de tratamento e caso ela apresente resultado negativo, prolongar o tratamento por mais duas semanas. Caso a cultura de controle do 14º dia de tratamento tenha resultado positivo deve-se continuar a indução de duas semanas e proceder a coleta de líquor após 14 dias de tratamento até que ela seja negativa [13, 16]. A continuação da terapia de indução combinada além de quatro semanas pode ser considerada se*: [17]

- (1) presença de criptococomas cerebrais (indução de 6 semanas);
- (2) o paciente está deteriorando clinicamente;
- (3) o paciente não melhorou e mantém pressão intracraniana persistentemente elevada e sintomática;
- (4) cultura do LCR para *Cryptococcus* obtida após 2-4 semanas de terapia de indução permanece positiva;
- (5) o paciente está em coma.

* Esses pacientes podem necessitar de semanas adicionais (por exemplo, 1 a 6 semanas) da fase de indução do tratamento.

Fase de consolidação: após a fase de indução, Fluconazol 800mg/dia VO durante oito semanas.

Fase de manutenção: Fluconazol 200-400mg (3mg/kg) VO durante 6-18 meses. Avaliar prolongar nos casos de criptococoma [17].

2.3. Tratamento de pacientes HIV negativos diagnosticados com *C. gattii*

A meningoencefalite criptocócica causada por *C. gattii*, principalmente em pacientes HIV negativos, está associada à maior ocorrência de complicações neurológicas, demora na

resposta à terapia antifúngica, maior frequência tanto de criptococomas quanto de necessidades de intervenções neurocirúrgicas comparadas com *C. neoformans*. Além de relatos de várias cepas de *C. gattii* apresentarem susceptibilidade reduzida ao Fluconazol *in vitro* [17, 24, 25].

Fase de indução: Anfotericina desoxicolato 0,7-1mg/kg (máximo de 50mg/dia) (ou lipossomal dependendo de função renal, conforme supramencionado) EV +Fluconazol 800mg/dia VO ou EV durante seis semanas. Em pacientes com baixo risco de falha terapêutica (com diagnóstico precoce, sem história de doença não controlada ou estado imunocomprometido, sem criptococoma na RMN de encéfalo e excelente resposta clínica ao esquema de combinação antifúngica inicial de duas semanas), considerar a terapia de indução por apenas 4 semanas [13, 17].

Se o paciente não apresentar baixo risco de falha terapêutica e não preencher os critérios para encurtar o tratamento, deve-se colher nova cultura com duas semanas de tratamento e caso ela apresente resultado negativo, prolongar o tratamento por mais seis semanas. Caso a cultura de controle do 14º dia de tratamento tenha resultado positivo deve-se continuar a indução e proceder a coleta de líquor para cultura até que ela seja negativa [14, 17, 25]. A continuação da terapia de indução combinada além de quatro semanas pode ser considerada se* [17]

- (1) presença de criptococomas cerebrais (indução de 6 semanas);
- (2) o paciente está deteriorando clinicamente;
- (3) o paciente não melhorou e mantém pressão intracraniana persistentemente elevada e sintomática;
- (4) cultura do LCR para *Cryptococcus* obtida após 2-4 semanas de terapia de indução permanece positiva;
- (5) o paciente está em coma.

*Esses pacientes podem necessitar de semanas adicionais (por exemplo, 1 a 6 semanas) da fase de indução do tratamento.

Fase de consolidação: Fluconazol 800mg/dia VO durante oito semanas.

Fase de manutenção: Fluconazol 200-400mg (3mg/kg) VO durante 12-18 meses. Avaliar prolongar nos casos de criptococoma [17].

2.4. Tratamento de pacientes HIV positivos diagnosticados com *C. gattii*

De uma forma geral, a meningoencefalite por *C. gattii* em pacientes HIV positivos deve ser tratada de maneira semelhante à doença causada por *C. neoformans* [13, 16]. Atenção especial deve ser dada aos casos graves e complicados, que devem ser tratados como pacientes HIV negativos [26].

3. Manejo das complicações

3.1 Hipertensão Intracraniana

A hipertensão intracraniana é definida como a pressão líquórica inicial medida por raquimanometria. O controle da HIC está relacionado ao melhor desfecho e menor mortalidade. Caso a pressão de abertura esteja maior ou igual a 25 cm de liquor deve-se retirar liquor através da punção lombar de alívio (PL) para reduzir a pressão a valores normais (< 20 cm de liquor) ou, se não for possível atingir valores normais, pelo menos 50% do valor da pressão de abertura caso esta esteja extremamente alta. Deve ser retirado um valor mínimo de 20-30ml de liquor para que não seja necessário nova punção dentro de 24h [17, 18]. A PL de alívio deve ser repetida diariamente até a estabilização da PIC. Na presença de PIC normal em duas aferições consecutivas, só puncionar novamente se retorno ou piora dos sintomas neurológicos ou para avaliar o sucesso terapêutico. Se a PIC se mantiver persistentemente elevada após 7-10 dias de PL diária ou se o paciente precisar de mais de uma punção diária por tempo prolongado ultrapassando a fase de indução, considerar a abordagem neurocirúrgica para derivação líquórica (usualmente, derivação lombar externa ou lombo-peritoneal) [13, 16].

Os medicamentos manitol, acetazolamida e corticosteroides não devem ser utilizados rotineiramente no manejo de HIC secundária à criptococose. Corticosteróides podem ser usados para controle da HIC na meningoencefalite criptocócica se houver suspeita de Síndrome de Reconstituição Imune e no paciente HIV negativo e não transplantado com meningoencefalite criptocócica por *C. gattii*em piora neurológica no início da terapia de indução [14, 17, 25, 26, 27, 28].

3.2 Recidiva e Persistência

A persistência é caracterizada pela cultura de liquor persistentemente positiva após quatro semanas de terapia antifúngica. A recidiva é caracterizada pelo retorno de uma cultura positiva de um sítio previamente estéril após tratamento adequado da infecção, havendo importante recrudescimento de sinais e sintomas da criptococose. A maioria dos casos de recidiva é atribuída à terapia primária inadequada (dose e /ou duração) ou falha no cumprimento da consolidação ou manutenção da dose de fluconazol. A seguir encontram-se recomendações para condutas na persistência e recidiva.

Recomendações para Persistência e Recidivas[17]

- 1) Verificar se medidas adequadas foram tomadas para melhorar o estado imunológico (por exemplo, diminuir os imunossupressores e introduzir a terapia antirretroviral - TARV) e otimizar o manejo do aumento da pressão intracraniana;
- 2) procurar, por meio de exames de imagem (RMN encéfalo, TC de tórax e abdome) foco de persistência (criptocomas cerebrais e extracerebrais);

- 3) reinstaurar a fase de indução da terapia primária por mais tempo (4-10 semanas);
- 4) considerar aumentar a dose se a dose inicial da terapia de indução de Anfo B de 0,7mg/kg para 1mg/kg, em geral a terapia combinada é recomendada;
- 5) solicitar a realização de antifungograma para verificar resistência microbiológica;
- 6) usar gama INF para melhora na capacidade de esterilização líquórica;
- 7) não aumentar a dose de fluconazol e nem fazer anfotericina B intratecal ou intraventricular (este ponto apenas para a persistência).

3.3 Síndrome de Reconstituição Imune (SRI) e Início de Terapia antirretroviral (TARV)

A SRI é uma importante causa de morbidade e mortalidade na meningite criptocócica e pode ocorrer de duas formas: i) quando os sintomas de meningoencefalite surgem após o início da TARV e ii) durante o tratamento da meningoencefalite criptocócica e uso de TARV. Pode ocorrer em indivíduos transplantados e imunocompetentes. Caso ocorra suspeita de SRI e o paciente apresente complicações, deve-se iniciar terapia com corticóides. Para evitar o aparecimento da SRI, o início de TARV deve ser adiado, preferencialmente até o fim da fase de consolidação (10 semanas). Estudos mostraram maior mortalidade relacionada a SRI em pacientes com meningoencefalite criptocócica que iniciaram TARV dentro de duas semanas quando comparado a cinco semanas. Se não for possível adiar por 10 semanas (paciente apresentar outra doença oportunista que necessite de início precoce de TARV como criptosporidiose, por exemplo) tentar não iniciar na fase de indução (primeiros 14 dias) [28, 29].

3.4. Criptococomas Cerebrais

Os criptococomas são mais comuns nos pacientes HIV negativos do que no HIV positivos (14% vs 4%) e exigem tratamento prolongado. Todo paciente com evolução desfavorável deve ser investigado por RMN de encéfalo para avaliação da presença de criptococomas. Considerações sobre os criptococomas: [17]

- 1) Terapia de indução deve ser de, pelo menos, 6 semanas;
- 2) terapia de consolidação e manutenção com fluconazol (800 mg por dia por via oral) por 12 a 18 meses.
- 3) corticosteróides podem ajudar no efeito de massa e edema circundante e na SRI;
- 4) Cirurgia: para lesões grandes (lesões de 3 cm), acessíveis com efeito de massa, considerar drenagem e / ou remoção aberta ou guiada por estereotaxia; além disso, lesões aumentadas não explicadas pela SRI devem ser submetidas a biópsia para diagnóstico.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

O reconhecimento e tratamento rápido da meningite criptocócica podem melhorar a sobrevida e evitar complicações advindas da condição.

RISCOS POTENCIAIS

A utilização de ferramentas diagnósticas rápidas e mais sensíveis podem levar a um excesso de casos de suspeita criptococose, com maior utilização de antifúngicos, aumentos dos custos e da resistência fúngica.

ITENS DE CONTROLE

A meningite faz parte da Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória, de acordo com a Portaria nº 5, de 21 de fevereiro de 2006. É de responsabilidade de todo serviço de saúde notificar todo caso suspeito às autoridades municipais de saúde, que deverão providenciar, de forma imediata. Todos os profissionais de saúde das unidades públicas e privadas de ensino e de laboratórios públicos e privados são responsáveis pela notificação. Como a meningite criptocócica não é contemplada de forma específica durante a notificação, arquivos específicos para essa doença deverão ser criados para registro da condição e seus desfechos.

Número de óbitos pacientes HIV positivos com neurocriptococose/

Número de pacientes HIV positivos com neurocriptococose

REFERÊNCIA

1. CHEN, S. C. A.; KORMAN, T. M.; SLAVIN, M. A.; MARRIOTT, D.; BYTH, K.; BACK, N. Antifungal therapy and management of complications of cryptococcosis due to *Cryptococcus gattii*. **Clinical Infectious Diseases**, v. 22, p. 1-33, 2013.
2. LI LX, RAUTENGARTEN C, HEAZLEWOOD, J, DOERING T. Xylose donor transport is critical for fungal virulence. **Plos Pathogens**. 14(1):e1006765, 2018.
3. MITCHELL, T.G.; PERFECT, J.R. Cryptococcosis in the era of AIDS - 100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 8(4), p. 515-548, 1995.
4. HAJJEH, R. A. *et al.* Cryptococcosis: population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. Cryptococcal Active Surveillance Group. **J Infect Dis**, v. 179, n. 2, p. 449-54, 1999.
5. WILLIAMSON, P. R. *et al.* Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. **Nat Rev Neurol**, v. 13, n. 1, p. 13-24, 2017.
6. RAJASINGHAM, R. *et al.* Global Burden of Disease of HIV-Associated Cryptococcal Meningitis: An Updated Analysis. **Lancet Infect. Dis**, v. 3099, p. 1-9, 2017.
7. PARK, B. J. *et al.* Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. **AIDS**, v. 23, n. 4, p. 525-30, 2009.
8. CHATURVEDI, V.; CHATURVEDI, S. *Cryptococcus gattii*: a resurgent fungal pathogen. Review. **Trends in Microbiology**, v. 19, p. 564-571, 2011.
9. FIRACATIVE C. *et al.* The status of cryptococcosis in Latin America. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**. vol.113, n.7, e170554, 2018
10. Consenso em criptococose – 2008. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 41(5):524-544, set-out, 2008

11. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. Mitchell DH, Sorrell Clin Infect Dis. 1995;20(3):611
12. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. Speed B, Dunt D Clin Infect Dis. 1995;21(1):28
13. Epidemiology and host- and variety-dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand. Australasian Cryptococcal Study Group. AU Chen S, Sorrell T, Nimmo G, Speed B, Currie B, Ellis D, Marriott D, Pfeiffer T, Parr D, Byth K SO Clin Infect Dis. 2000;31(2):499.
14. Maziar, Cryptococcosis review Perfect Infect Dis Clin N Am 30 (2016) 179–206
15. Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. 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 1997.
16. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 1992
17. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America
18. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, 11/2018
19. Badia X, Meta- analysis on safety and efficacy of liposomal amphotericin B in the empirical treatment of febrile neutropenia. Med Clin 2004
20. Andrew J. Ullmann, Prospective Study of Amphotericin B Formulations in Immunocompromised Patients in 4 European. Clinical Infectious Diseases, 2006.
21. Falci DR, Comparison of nephrotoxicity associated to different lipid formulations of amphotericin B: a real-life study. Mycoses, 2015.
22. Sabra R1, Branch RA, Amphotericin B nephrotoxicity Review article Sabra R, et al. Drug Saf. 1990 Mar-Apr.
23. Sawaya BP, Briggs JP, Schnermann. Amphotericin B nephrotoxicity: the adverse consequences of altered membrane properties. J Am Soc Nephrol. 1995;6(2):154.
24. Ministério da Saúde, Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral, 2014
25. Paredes, F. Management of *Cryptococcus gattii* meningoencephalitis Lancet Infectious Diseases, 2015
26. Sharon C.A. Chen Antifungal Therapy and Management of Complications of Cryptococcosis due to *Cryptococcus gattii*
27. Anil A. Panackal, Paradoxical Immune Responses in Non-HIV Cryptococcal Meningitis 2014
28. PCDT Ministério da Saúde, Brasil. Tratamento do HIV em adultos e adolescentes, 2018
29. David R. Boulware, Timing of ART for Cryptococcal Meningitis NEJM 2014.

CONFLITO DE INTERESSES DOS AUTORES

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

