Neurologia
Edição VII
Diagnósticos, Tratamentos e Cirurgias

Capítulo 8

MENINGOENCEFALITE POR CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS: PANORAMA CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO

LAURA MOREIRA DE MEDEIROS[2]
AUGUSTO NICARETTA[1]
BRUNO DE OLIVEIRA DE MARCHI[1]
DENILSON DONCATTO FILHO[1]
EDUARDA SOUZA DE OLIVEIRA[1]
GEORGE OCTÁVIO DA COSTA SALECKER[1]
ISABELLA NAOMI WATANABE DI GESU[1]
LEONARDO VACCARO DE FRAGA[1]
MABEL BARBARO CHRISTENSEN[3]
PEDRO ANGST MACIEL[1]
RODRIGO SILVEIRA SEGANFREDO[1]
VALENTINA MEINHARDT RONCHETTI[1]
WENDEL MAKENZIE VIEIRA SOUZA[1]

[1]Discente - Universidade Federal do Rio Grande do Sul
[2]Discente – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
[3]Discente – Universidade do Vale do Rio dos Sinos

Palavras-chave: *Meningoencefalite; Cryptococcus Neoformans; Imunossupressão*

DOI 10.59290/978-65-6029-205-5.8

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A meningoencefalite por *Cryptococcus neoformans* é uma infecção fúngica oportunista, especialmente em pacientes imunossuprimidos, que atinge os pulmões e o sistema nervoso central (SNC). Este fungo encapsulado, encontrado amplamente no ambiente, é transmitido por inalação de esporos presentes em fezes de pássaros, solo contaminado e água. Uma vez inalados, os esporos podem atingir o SNC, resultando em meningoencefalite, uma condição grave caracterizada por inflamação das meninges e do tecido cerebral. É caracterizada como infecção oportunista pois acomete principalmente indivíduos imunocomprometidos, como infectados pelo vírus HIV e usuários de drogas imunossupressoras. Previamente ao vírus da imunodeficiência humana, a maior parte dos casos descritos era em pacientes transplantados. Entretanto, a partir de 1993, a meningite criptocócica se tornou uma infecção definidora de AIDS, com aumento expressivo no número de casos, especialmente na África Subsaariana (ZHOU *et al*, 2024; BOYER-CHAMMARD *et al*., 2019).

A história da doença se dá, inicialmente, pela inalação dos esporos e consequente infecção pulmonar, pela qual o fungo se disseminada pela corrente sanguínea, atravessa a barreira hematoencefálica e causa meningite. Essa condição afeta principalmente o sistema neurológico, mas pode também afetar a pele, ossos, olhos, próstata e trato geniturinário (AL-HUTHAIFI *et al*., 2024).

Essa revisão tem como objetivo explorar o panorama clínico e epidemiológico da meningoencefalite por *Cryptococcus neoformans*, abordando sua patogênese, manifestações clínicas, fatores de risco e avanços no diagnóstico e tratamento, bem como os desafios enfrentados no manejo dessa condição em diversos contextos de saúde pública.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa realizada no período de janeiro de 2025, a partir da busca de artigos científicos nas principais bases de dados disponíveis, como PubMed, SCIELO, LILACS e *Web of Science*, através dos descritores "meningoencefalite", "criptococcose", "*Cryptococcus neoformans"* e "imunocomprometimento". Foram selecionados os artigos recentes mais relevantes sobre o tema, com enfoque nos panoramas clínico e epidemiológico da criptococose. Os critérios de seleção foram artigos nos idiomas português e inglês, publicados entre os anos de 2000 e 2025, de acesso aberto e que abordavam a temática proposta pela pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia e Distribuição Geográfica

Apesar de tratar-se de uma espécie ubíqua, o fungo *Cryptococcus neoformans* muito raramente é patogênico em indivíduos imunocompetentes. Cerca de 90% dos casos ocorrem em indivíduos imunocomprometidos, a maioria dos quais são portadores de HIV em estágios avançados (AIDS) com contagens linfocitárias de <100 células CD4/microL. Nessa última população, são responsáveis por cerca de 15-20% da mortalidade geral - e ⅔ da mortalidade anual por meningite criptocócica em pacientes com AIDS ocorre na África. A prevalência desta infecção, portanto, acompanha a prevalência da infecção por HIV. Uma estimativa recente (2023) coloca o número de casos no continente africano em cerca de 82.000 ao ano. Já na América do Sul e Central, o número fica em cerca de 12.000 ao ano. Dados sobre a epidemiologia brasileira são

inespecíficos, uma vez que não há monitoramento por parte das autoridades competentes quanto ao número de casos de meningite com esta etiologia específica "as micoses sistêmicas não integram a lista nacional de doenças de notificação compulsória no Brasil. Elas também não são objeto de vigilância epidemiológica de rotina, com exceção dos estados brasileiros que instituíram essa noti-ficação de iniciativa do seu âmbito de gestão" (MS) (TUGUME *et al*, 2023; RAJASINGHAM *et al*, 2022).

Desta forma, podemos afirmar que a meningite criptocócica está intimamente relacionada com a pobreza e escassez de recursos. Em países mais desenvolvidos, tanto a incidência da meningite criptocócica é reduzida (devido ao melhor acesso a terapias antirretrovirais [TARV] e ao screening de CrAg) quanto a mortalidade (graças a drogas antifúngicas eficazes, como a anfotericina B, flucitosina e fluconazol). Historicamente, e como ainda é o caso em locais de intensa vulnerabilidade, a meningite criptocócica era uma das formas de apresentação inicial da AIDS. Tão recentemente quanto 2020, ainda foram registradas cerca de 112.000 mortes pela doença associada à AIDS, com a mortalidade atingindo 50% ou mais em países subdesenvolvidos e cerca de 20% em países desenvolvidos (TUGUME *et al*, 2023; RAJASINGHAM *et al*, 2022).

A prevalência da doença quando não associada à AIDS, estimada em 10% do total de casos de meningoencefalite criptocócica, apesar de não bem descrita, está inequivocamente em ascensão. Isso se deve ao aumento do uso de terapias que levam a um estado imunossuprimido, como quimioterapias agressivas e corticoides, especialmente em populações que estão envelhecendo, além do aumento do número de transplantados, pessoas com doenças autoimunes, doenças hematológicas e até mesmo diabetes mellitus, dentre outros (TUGUME *et al*, 2023; RAJASINGHAM *et al*, 2022).

Há ainda o subgrupo dos pacientes aparentemente imunocompetentes, correspondendo a cerca de 20% dos casos de meningoencefalite criptocócica em pacientes não infectados pelo HIV. Esta porcentagem é maior na Ásia, onde cerca de 80% dos casos de meningoencefalite criptocócica não associada ao HIV ocorre em pacientes aparentemente imunocompetentes, o que gera uma discussão quanto a causa: há uma vulnerabilidade populacional genética ou maior virulência na população de Cryptococcus local? Diversos estudos buscam responder essa questão, porém ainda não há consenso. Dentre estes pacientes, a infecção pela outra espécie do mesmo gênero, C. gattii, é de maior prevalência (TUGUME *et al*, 2023; RAJASINGHAM *et al*, 2022).

Aspectos Patológicos e Fisiopatologia

Cryptococcus é um gênero de fungos patogênicos que inclui as espécies *Cryptococcus neoformans* (Cn) e *Cryptococcus gattii* (Cg). Enquanto o Cg afeta frequentemente indivíduos saudáveis, o Cn acomete principalmente pessoas imunocomprometidas, como portadores de HIV, transplantados ou pacientes em uso prolongado de imunossupressores (ALHUTHAIFI *et al*., 2024).

A infecção ocorre pela inalação de esporos ou leveduras do ambiente, podendo causar infecção pulmonar e disseminar-se para o sistema nervoso central (SNC) através da barreira hematoencefálica (BHE), resultando em meningite (ALHUTHAIFI *et al*., 2024).

Os *Cryptococos* são inalados e, após entrar no trato respiratório, geralmente infectam os pulmões ou o sistema nervoso central (SNC), mas podem se acumular em outras partes do corpo, utilizando múltiplas vias para atingir o

cérebro, como pela barreira hematoencefálica (BHE), barreira do plexo coroide ou nervos cranianos. As partículas infecciosas incluem leveduras e esporos, sendo que os esporos apresentam maior carga fúngica no cérebro em estudos com modelos animais. Eles podem germinar em leveduras dentro de macrófagos alveolares e se disseminar (AL-HUTHAIFI *et al*., 2024).

A meningite criptocócica geralmente ocorre pela disseminação hematopoiética, com os criptococos colonizando os pulmões e atravessando a barreira hematoencefálica (BHE) para alcançar o cérebro, seja de forma direta (via transcitose ou via paracelular) ou indireta (mecanismo do cavalo de Troia). Estudos com modelos animais demonstram que, após atravessar a BHE, os criptococos formam microabscessos paravasculares no cérebro, espalhando-se para as meninges. Há debate sobre se os criptococos cruzam a BHE como células livres ou dentro de fagócitos. O HIV aumenta o risco de meningite criptocócica ao estimular a ligação dos criptococos a células endoteliais cerebrais e facilitar sua entrada no cérebro, além de promover a fagocitose mediada por receptores específicos (AL-HUTHAIFI *et al*., 2024).

Manifestações Clínicas e Diagnóstico

As infecções criptocócicas frequentemente apresentam manifestações clínicas que envolvem o sistema nervoso central (SNC), como meningite ou meningoencefalite. Outra manifestação típica no cérebro é o desenvolvimento de criptococomas, lesões em massa causadas pela infecção do tecido focal, mais comuns em indivíduos com sistema imunológico funcional. Além da infecção do SNC, o C. neoformans pode ocasionar pneumonia, criptococose cutânea e infecção secundária devido à disseminação criptocócica (ZHAO *et al*, 2023).

Os sintomas gerais mais comuns em pacientes com infecções criptocócicas incluem febre, cefaleia e vômitos. Entre as manifestações menos frequentes estão alteração do estado mental, tosse, sonolência ou fadiga. No exame físico, também são observados perda de peso e fraqueza nos membros. A taxa de mortalidade é elevada, chegando a 34%, mesmo com o uso de tratamento antifúngico sistêmico. Mais da metade dos óbitos está relacionada a infecções do SNC (ZHAO *et al*, 2023).

Os métodos atuais para diagnosticar meningite criptocócica (MC) incluem microscopia com tinta da China, cultura de líquido cefalorraquidiano (LCR) e detecção de antígeno criptocócico. A microscopia com tinta da China é amplamente utilizada como principal ferramenta para identificar o Cryptococcus no LCR. Contudo, apresenta sensibilidade limitada, variando entre 70% e 90% (BOWLWARE *et al*, 2014).

A cultura fúngica do LCR é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de MC, e um resultado positivo geralmente indica infecção criptocócica ativa. Contudo, como ocorre com a microscopia com tinta da China, ela pode apresentar resultados falso-negativos em casos de baixa carga fúngica. Além disso, a cultura quantitativa do LCR possui desvantagens intrínsecas, como o crescimento lento do fungo. Por isso, os resultados podem demorar semanas, e parte das células pode não ser cultivada com sucesso. Apesar dessas limitações, a cultura fúngica quantitativa do LCR continua sendo essencial para o diagnóstico definitivo de MC (ZHAO *et al*, 2023).

A detecção de antígenos criptocócicos no soro ou no LCR é uma ferramenta diagnóstica crucial. Este método é altamente sensível, específico e eficaz, permitindo a identificação precoce da infecção, antes do surgimento dos sintomas e do avanço da doença para um quadro

grave de MC. Porém, os testes de antígenos exigem infraestrutura laboratorial adequada e profissionais capacitados. Além disso, os testes imunológicos costumam ser caros, dificultando seu uso em regiões com recursos limitados (ZHAO *et al*, 2023).

Conforme as diretrizes da OMS de 2022, a abordagem diagnóstica recomendada é a realização imediata de punção lombar (LP) com medição da pressão de abertura do LCR e o teste rápido de antígeno criptocócico. Como alternativa, a microscopia com tinta da China pode ser usada, mas apenas em situações em que os testes de antígeno criptocócico não estejam disponíveis ou não possam fornecer resultados rápidos (*GDPMCDA* HIV, 2022).

Nos casos de MC em indivíduos imunocompetentes ou não infectados pelo HIV, o diagnóstico pode ser mais difícil devido à baixa carga fúngica inicial, o que reduz a sensibilidade dos métodos como cultura fúngica e testes de antígenos (ZHAO *et al*, 2023).

Tratamento e Manejo Clínico

É possível dividir este tópico em grupos de pacientes: o tratamento da meningoencefalite em indivíduos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV); transplantados de órgãos sólidos; e com nenhuma das duas características. Muitos dos estudos utilizados pelos guidelines atuais são baseados em população portadora do HIV e as orientações de tratamento para os outros grupos acabam por ser extrapolações dos resultados obtidos. Considerando a alta mortalidade nos casos de meningoencefalite por Cryptococcus (CHANG *et al*, 2024), é de devida importância instaurar um tratamento adequado contra a infecção.

A base terapêutica, compartilhada entre os grupos de pacientes, vai se dar por terapia antifúngica prolongada, seguindo as fases de indução, consolidação e manutenção. As drogas utilizadas tipicamente consistem em anfotericina B, flucitosina ou fluconazol (COX *et al*, 2024a). A terapia conjunta de anfotericina e flucitosina é indicada em razão de sua ação antifúngica mais eficiente em comparação à monoterapia ou à combinação anfotericina e fluconazol ou à terapia tripla (BROUWER *et al*, 2004).

Além disso, parte do manejo envolve intervenções para sintomas como o aumento da pressão intracraniana, a modulação da imunossupressão (quando presente) e o controle sobre a síndrome inflamatória de reconstituição imune (CHANG *et al*, 2024; COX *et al*, 2024a).

Pessoa vivendo com HIV: este grupo, considerado de risco para infecção por *Cryptococcus neoformans*, tem como regime medicamentoso indicado a indução com anfotericina B lipossomal 3-4 mg/kg/dia somada à flucitosina 25 mg/kg, quatro vezes ao dia; ou, ainda, se país de baixa renda, dose única de anfotericina B lipossomal 10 mg/kg, duas semanas do esquema de flucitosina e fluconazol 1200 mg diariamente (CHANG *et al*, 2024).

A fase de indução deve durar o mínimo de duas semanas entre esses pacientes, com a determinação para a mudança para a próxima fase do tratamento podendo ser conforme a clínica do paciente ou a coleta de líquido cefalorraquidiano (LCR). Nos pacientes com o esquema medicamentoso com menor duração de anfotericina, recomenda-se a cultura do líquido que, se positiva, indica novo curso de indução (COX *et al*, 2024a).

A fase de consolidação se constitui pelo uso de fluconazol, com dose de 400 a 800 mg ao dia, por, no mínimo, oito semanas (CHANG *et al*, 2024). Após isto, a manutenção seguirá com fluconazol 200 mg, pelo período mínimo de doze meses (CHANG *et al*, 2024). A última etapa do tratamento poderá ser cessada, após este intervalo de tempo, entre os pacientes em uso de terapia antirretroviral (TARV), com conta-

gem de células CD4 ≥100 células/mm³ e carga viral indetectável por mais de três meses (CHANG *et al*, 2024). Há controvérsias em relação ao início ideal da TARV em pacientes com criptococose e algumas fontes sugerem a introdução entre duas e dez semanas do início da terapia antifúngica (COX *et al*, 2024b). Estudos demonstram que o início mais tardio da TARV pode ser melhor, com menor mortalidade e menor risco para desenvolver a síndrome inflamatória de reconstituição imune (BOULWARE *et al*, 2014).

Transplantado de órgão sólido*:* conforme comentado, este é um dos grupos que não tem estudos específicos desenvolvidos para o tratamento de meningoencefalite criptocócica. Os esquemas e as dosagens seguem, então, similares ao grupo anteriormente descrito.

A mudança para a terapia de consolidação em pacientes transplantados pode depender do resultado do exame de cultura do LCR. No entanto, pacientes com boa evolução clínica, com provável exame de cultura negativo, podem progredir para a terapia de consolidação (CHANG *et al*, 2024; COX *et al*, 2024).

Pessoa não transplantada e sem infecção por HIV: este grupo, não formado pelas particularidades citadas previamente, é heterogêneo. Ele abrange desde pessoas aparentemente imunocompetentes, até pacientes com alguma forma de imunossupressão que não as anteriores. A fase de indução segue as mesmas recomendações medicamentosas por um período mínimo de duas semanas, podendo ser prolongado conforme resultado de cultura de LCR ou a clínica do paciente (CHANG *et al*, 2024; COX *et al*, 2024). Pacientes não imunocomprometidos, sem sintomas iniciais graves, podem não precisar de nova cultura de LCR para passarem para a fase de consolidação, enquanto pacientes com sintomas persistentes pelo período de indução podem precisar prolongar a fase (COX *et al*, 2024).

Outros grupos:

Gestantes: A infecção por Cryptococcus em gestantes pode ter alta mortalidade e o seu tratamento ocorrerá conforme o estágio da gestação (COX *et al*, 2024). A flucitosina é uma droga que não deve ser recomendada para as pacientes, especialmente durante o 1º trimestre (COX *et al*, 2024). assim como o fluconazol deve ser evitado, com riscos como de malformações (PURSLEY *et al*, 1996). Desta forma, a fase inicial de terapia será constituída por anfotericina B na forma lipossomal ou desoxicolato (CHANG *et al*, 2024).

Pediátricos: Assim como outros grupos de pacientes, as recomendações de tratamento são extrapoladas devido à falta de estudos específicos. A terapia para o acometimento do SNC é por meio da anfotericina B - com doses variadas conforme sua formulação - e da flucitosina - 25 mg/kg quatro vezes ao dia. Após a indução por duas semanas, prossegue-se para a consolidação com fluconazol 10-12 mg/kg por dia, por pelo menos oito semanas (CHANG *et al*, 2024).

Aumento da pressão intracraniana: O manejo deste sintoma está relacionado ao prognóstico do paciente com meningoencefalite. A punção lombar terapêutica pode melhorar a sobrevida do indivíduo e pode ser realizada no paciente com sintomas clínicos referentes à hipertensão e pressão de LCR persistentemente elevada (CHANG *et al*, 2024; ROLFES *et al*, 2014).

Síndrome inflamatória de reconstituição imune: esta síndrome se define pela piora do processo infeccioso paradoxalmente à melhora da função imunológica. Pode ocorrer em pacientes com HIV, normalmente entre duas e 36 semanas a partir do início da TARV (CHANG *et al*, 2024), em pacientes transplantados, em torno de seis semanas após o início

da terapia antifúngica (SINGH *et al*, 2005), ou em redução de imunossupressores (CHANG *et al*, 2024). Sintomas podem ser como os de meningite, febre, linfadenite e síndrome do desconforto respiratório agudo (COX *et al*, 2024b).

Prognóstico e Desafios em Saúde Pública

Apesar de significativos avanços nos tratamentos disponíveis, a meningoencefalite criptocócica ainda é uma doença de altíssima letalidade. Mesmo no contexto de países desenvolvidos, a mortalidade beira os 20% - em países subdesenvolvidos, pode ultrapassar os 50%. Além disso, um estudo de 2020 demonstrou que a meningoencefalite criptocócica ainda é responsável por cerca de 19% de todas as mortes associadas ao HIV, número que está estagnado em comparação à 2014, mesmo com a maior disseminação da TARV. (TUGUME *et al*, 2023; RAJASINGHAM *et al*, 2022)

Dentre os fatores de risco para uma evolução desfavorável, há o início de TARV nos pacientes HIV+ sem tratamento regular que estejam infectados pelo *Cryptococcus*, mesmo sem a meningoencefalite criptocócica estabelecida *per se*. A síndrome de reconstituição do sistema imune, uma forma de reação imune paradoxal, é uma entidade bem descrita que acomete estes pacientes quando a TARV é iniciada depois do estabelecimento da doença ou até mesmo em pacientescom infecções subclínicas pelo *Cryptococcus*, e estudos demonstram que a taxa de mortalidade pode dobrar se a TARV é iniciada até duas semanas antes do diagnóstico de meningoencefalite criptocócica. Curiosamente, não há diferença de mortalidade nos pacientes HIV+ que desenvolvem a meningoencefalite criptocócica dentre os que estejam ou não tomando TARV ao momento do diagnóstico. (TUGUME *et al*, 2023; RAJASINGHAM *et al*, 2022)

Os preditores de mortalidade mais relevantes ao diagnóstico foram a presença de estado mental alterado e a carga fúngica, estimada por meio do CrAg (antígeno do criptococo), ao passo que a taxa de *clearance* fúngica do líquido cefalorraquidiano está inversamente relacionada à mortalidade, o que orienta a filosofia do tratamento clínico atual, focando nos tratamentos antifúngicos mais eficazes (TUGUME *et al*, 2023; RAJASINGHAM *et al*, 2022).

Pacientes que desenvolvem meningoencefalite criptocócica sem estarem infectados pelo HIV parecem possuir um pior prognóstico. Parte disso está relacionado à baixa suspeição, haja vista a maior raridade destes casos. (TUGUME *et al*, 2023; RAJASINGHAM *et al*, 2022)

Infelizmente, mesmo dentre os sobreviventes, há uma significativa perda de qualidade de vida, atribuível às importantes sequelas neurológicas da infecção, que podem incluir dano a pares cranianos - podendo assim cursar com surdez e cegueira. Além disso, há aumento na prevalência de distúrbios psiquiátricos e redução da capacidade neurocognitiva (TUGUME *et al*, 2023; RAJASINGHAM *et al*, 2022).

Dentro desse panorama, há fortes incentivos para a busca de melhores métodos de prevenção e tratamento da meningoencefalite criptocócica. No entanto, diversos desafios dificultam a redução da incidência e mortalidade da doença, tais como:

Uso irregular da terapia antirretroviral (TARV): 27% das pessoas vivendo com HIV (PVHIV) não fazem uso regular do tratamento.

Carga viral não controlada: 39% das PVHIV não possuem carga viral (CV) indetectável.

Diagnóstico tardio: Aproximadamente 30% das PVHIV se apresentam pela primeira vez com uma contagem de CD4 <200 céls./µL.

Triagem limitada de antígeno criptocócico (CrAg): Embora seja uma recomendação oficial para PVHIV com baixas contagens de CD4, a triagem não é realizada universalmente. Além disso, mesmo entre aqueles com resultado positivo, muitos não realizam a profilaxia com fluconazol, com uma taxa de adesão de apenas 50% na África do Sul.

Custo e efeitos colaterais das drogas: As opções terapêuticas atuais são relativamente caras em cenários com poucos recursos e apresentam efeitos colaterais significativos, especialmente no caso da anfotericina B.

Alta taxa de mortalidade: Mesmo em ensaios clínicos, a mortalidade ainda gira em torno de 20%, evidenciando a necessidade de antifúngicos mais potentes.

É improvável que haja uma melhora significativa nas taxas de incidência e mortalidade enquanto essas questões não forem devidamente valorizadas pelos gestores públicos (TUGUME *et al*., 2023; RAJASINGHAM *et al*., 2022).

CONCLUSÃO

Conforme foi discutido na revisão, a meningoencefalite criptocócica é uma doença de alta letalidade, que atinge populações vulneráveis e deve ser encarada como uma ameaça de saúde pública, sendo um importante desafio clínico e epidemiológico. A fim de diminuir a incidência de casos e os óbitos pela infecção, algumas medidas devem ser feitas. A prevenção da infecção pelo vírus do HIV por meio da conscientização da população sobre a importância da prevenção de ISTs é primordial para que se evite que mais pacientes sejam atingidos pela imunossupressão e, consequentemente, infecções oportunistas.

Além disso, a detecção precoce de infectados e início precoce da terapia antirretroviral em pacientes diagnosticados com HIV deve ser priorizada, a fim de diminuir o período de imunossupressão dos pacientes e tornar sua carga viral indetectável. Ademais, o aprimoramento do diagnóstico precoce da meningoencefalite e a ampliação do acesso a tratamentos antifúngicos são passos cruciais para reduzir o impacto dessa doença.

Nas últimas décadas, foram desenvolvidas tecnologias de diagnóstico excelentes para meningite criptocócica, com alta sensibilidade. Entretanto, do ponto de vista terapêutico, pouco progresso foi feito. Dessa forma, os desafios para o futuro com relação à doença estão na prevenção da imunossupressão, diagnóstico breve e início ágil de tratamento e desenvolvimento de tratamentos novos e mais efetivos para erradicação da meningite criptocócica.

Por fim, deve-se abordar a meningoencefalite criptocócica de forma integrada, considerando aspectos clínicos, sociais e de saúde pública. As medidas acima citadas são fundamentais para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa grave condição

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-HUTHAIFI, AM. *et al*. Mechanisms and virulence factors of Cryptococcus neoformans dissemination to the central nervous system. Journal of Fungi, v.10, p.586, 2024. DOI: 10.3390/jof10080586.

BOULWARE, DR. *et al*. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. Emerging Infectious Diseases, v.20, n.1, p.45-53, 2014. DOI: 10.3201/eid2001.130906.

BOULWARE, DR. *et al*. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. New England Journal of Medicine, v.370, p.2487, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1312884.

BOYER-CHAMMARD, T. *et al*. Recent advances in managing HIV-associated cryptococcal meningitis. F1000Research, v.8, p.743, 2019. DOI: 10.12688/f1000research.17673.1.

BROUWER, AE. *et al*. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. The Lancet, v.363, n.9423, p.1764-1767, 2004. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16301-0.

CHANG, CC. *et al*. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. The Lancet Infectious Diseases, 2024. DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00731-4.

COX, GM.; PERFECT, JR. Cryptococcus neoformans meningoencephalitis in persons with HIV: treatment and prevention. UpToDate, 2024, nov. 04. Acesso em: 06 jan. 2025. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cryptococcus-neoformans-meningoencephalitis-in-persons-with-hiv-treatment-and-prevention.

COX, GM. & PERFECT, JR. Cryptococcus neoformans: treatment and prevention of meningoencephalitis and disseminated infection in patients without HIV. UpToDate, 2024, nov. 13. Acesso em: 06 jan. 2025. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cryptococcus-neoformans-treatment-and-prevention-of-meningoencephalitis-and-disseminated-infection-in-patients-without-hiv.

FIORILLO, AM. *et al*. Meningite criptocócica: aspectos clínicos, evolutivos e histopatológicos segundo a condição predisponente. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v.23, p.19-25, 1990.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Informe Meningites. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/meningite/situacao-epidemiologica/dados-epidemiologicos/informe-meningite.pdf/view. Acesso em: 06 jan. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Situação Epidemiológica. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/criptococose/situacao-epidemiologica. Acesso em: 06 jan. 2025.

PURSLEY, TJ. *et al*. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. Clinical Infectious Diseases, v.22, n.2, p.336-340, 1996. DOI: 10.1093/clinids/22.2.336.

RAJASINGHAM, R. *et al*. The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: a modelling analysis. The Lancet Infectious Diseases, v.22, n.12, p.1748-1755, 2022. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00499-6.

ROLFES, MA. *et al*. The effect of therapeutic lumbar punctures on acute mortality from cryptococcal meningitis. Clinical Infectious Diseases, v.59, n.11, p.1607-1614, 2014. DOI: 10.1093/cid/ciu596.

SINGH, N. *et al*. An immune reconstitution syndrome-like illness associated with Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients. Clinical Infectious Diseases, v.40, p.1756, 2005. DOI: 10.1086/430606.

TUGUME, L. *et al*. Cryptococcal meningitis. Nature Reviews Disease Primers, v.9, n.1, 2023. DOI: 10.1038/s41572-023-00472-z.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. Geneva: World Health Organization, 2022. doi: 10.1038/s41572-023-00472-z.

ZHAO, Y. *et al*. Cryptococcus neoformans, a global threat to human health. Infectious Diseases of Poverty, v.12, n.1, p.20, 2023. doi: 10.1186/s40249-023-01073-4.