

# BMJ Best Practice

## Meningite fúngica

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	6
Classificação	7
<b>Prevenção</b>	<b>8</b>
Prevenção primária	8
<b>Diagnóstico</b>	<b>9</b>
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	14
Exames diagnóstico	16
Diagnóstico diferencial	19
<b>Tratamento</b>	<b>21</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	21
Visão geral do tratamento	24
Opções de tratamento	26
Novidades	36
<b>Acompanhamento</b>	<b>37</b>
Recomendações	37
Complicações	38
Prognóstico	39
<b>Diretrizes</b>	<b>41</b>
Diretrizes de diagnóstico	41
Diretrizes de tratamento	41
<b>Nível de evidência</b>	<b>43</b>
<b>Referências</b>	<b>44</b>
<b>Imagens</b>	<b>53</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>54</b>

## Resumo

- ◇ Geralmente apresenta-se como uma meningite crônica ou subaguda, progressiva e que oferece risco de vida.
- ◇ Ocorre mais comumente em indivíduos imunossuprimidos e frequentemente é acompanhada por comprometimento sistêmico.
- ◇ Tipicamente, o líquido cefalorraquidiano (LCR) apresenta pleocitose linfocítica, proteína elevada e glicose baixa.
- ◇ O tipo mais comum de meningite fúngica é causada por *Cryptococcus neoformans*.
- ◇ Um diagnóstico etiológico rápido é necessário para orientar a terapia antifúngica.
- ◇ As complicações incluem convulsões, infarto cerebral, hidrocefalia e pressão do líquido cefalorraquidiano (LCR) elevada sem hidrocefalia.

## Definição

Meningite é uma doença inflamatória das leptomeninges. Todos os principais patógenos fúngicos têm a capacidade de causar meningite. A incidência da meningite fúngica está aumentando em todo o mundo devido ao número cada vez maior de pacientes imunossuprimidos por agentes farmacológicos e infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV). Meningite criptocócica, histoplasmática, coccidioidal e por *Candida* serão discutidas especificamente nesta monografia.[1] [2] [3] [4] [5] [6]

## Epidemiologia

Muitos fungos patógenos oportunistas como a espécie *Candida* e *Cryptococcus neoformans* causam a doença em todo o mundo. Em contraste, micoses endêmicas como histoplasmose e coccidioidomicose e, em menor escala, *Cryptococcus gattii*, estão confinadas a determinadas áreas geográficas.[7] [8] [9] [10] [11] [12] *C. neoformans* é um patógeno heterogêneo fenotipicamente e a linhagem genética tem um papel importante na virulência criptocócica durante infecção humana.[13]

Na década de 1980, *C. neoformans* surgiu como uma importante infecção oportunista nos EUA, Europa e Austrália, ocorrendo em 5% a 10% de todas as pessoas com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). Desde a década de 1990, a incidência de criptococose associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) diminuiu nos EUA, em grande parte devido à terapia antirretroviral precoce e eficaz. A incidência anual em pessoas com AIDS em Atlanta diminuiu de 66 por 1000 em 1992 para 7 por 1000 em 2000.[14] No entanto, a criptococose permanece como uma causa importante de morbidade e mortalidade em pessoas com AIDS em países em desenvolvimento.[15] [16] A meningite criptocócica continua a ser uma das maiores causas de morte em pacientes infectados pelo HIV, notavelmente na Tailândia, Uganda, Malawi e África do Sul, com um risco de mortalidade estimado de 17% a 2 semanas e 34% a 10 semanas.[17] Riscos de morte foram associados a baixo peso corporal, idade avançada, anemia (hemoglobina <75 g/L [ $<7.5$  g/dL]), contagem de leucócitos periféricos elevada, carga fúngica elevada e estado mental alterado.[17] A meningite criptocócica associada ao HIV representa um fardo significativo na África Subsaariana e é considerada uma medida do fracasso do programa de tratamento do HIV.[18] Agora é a principal causa de meningite adquirida na comunidade em muitas partes da África Subsaariana.[19] [20] Há também uma tendência preocupante de coinfeção por tuberculose e criptococose causando meningite dual em certas partes do mundo, o que poderia ser facilmente negligenciado ou diagnosticado erroneamente.[21]

Houve uma estimativa de crescimento da incidência de criptococose não associada ao HIV em 1 caso por 100,000 pessoas por ano na década de 1990, em grande parte devido ao crescente uso de transplante de órgãos e a avanços em terapias imunossupressoras para câncer e outras doenças sistêmicas.[22] De modo geral, a meningite fúngica causa complicações em até 10% dos pacientes com câncer, embora eles possam não desenvolver sintomas típicos de meningite.[23] O risco de criptococose é maior em neoplasias hematológicas.[24] Desde 1999, um surto de mais de 100 casos de infecção por *C. gattii* ocorreu em Vancouver Island, no Canadá, sendo a maioria dos casos em pacientes sem imunossupressão de grande porte.[25] [26]

A histoplasmose é endêmica em especial em Ohio e no vale do Mississippi, nos EUA. No entanto, ela também ocorre amplamente nas Américas Central e do Sul, na África, na Ásia e em partes do sul da Europa.[7] Estudos usando testes cutâneos de histoplasmina em indivíduos com testes tubercúlicos negativos para determinar áreas de endemidade concluíram que mais de 80% dos adultos jovens originários dos estados limítrofes com os rios Ohio e Mississippi foram previamente infectados com

*Histoplasma capsulatum*.<sup>[27]</sup> Baixo nível de exposição a *H. capsulatum* em indivíduos saudáveis é amplamente assintomática. A maioria dos casos de histoplasmose na Europa é "importada" de áreas endêmicas.<sup>[8]</sup> O comprometimento do SNC é clinicamente reconhecido em 5% a 10% dos casos de histoplasmose disseminada progressiva,<sup>[28]</sup> para a qual a infecção por HIV é um fator de risco.

A coccidioidomicose é encontrada somente no hemisfério ocidental, predominantemente no sudoeste dos EUA e noroeste do México.<sup>[9] [29] [30]</sup> Estima-se a ocorrência de 100,000 a 150,000 casos de coccidioidomicose anualmente nos EUA. A incidência da doença primária e da disseminação consequente continua aumentando, em parte devido ao crescimento da população, à migração e ao aumento do número de hospedeiros imunocomprometidos.<sup>[31] [32] [33]</sup> O advento de terapia antirretroviral precoce e potente reduziu a incidência de coccidioidomicose associada ao HIV.<sup>[34] [35]</sup>

A prevalência de todos os tipos de candidíase invasiva está aumentando. Meningite por *Candida* é uma causa relativamente comum de meningite em lactentes prematuros e lactentes com menos de 1 mês de idade.<sup>[36] [37]</sup> Meningite neonatal por *Candida* representou 0.4% das internações em uma unidade de terapia intensiva neonatal em um estudo retrospectivo de 10 anos nos EUA.<sup>[38]</sup> Candidemia em adultos raramente está associada à meningite, e foi observado comprometimento meníngeo em menos de 15% dos casos de candidíase disseminada em séries de autópsias.<sup>[39] [40]</sup> Meningite por *Candida* é a meningite fúngica mais comum após a derivação do sistema nervoso central (SNC) ou ventriculostomia.<sup>[41] [42]</sup> As taxas mais elevadas são observadas em lactentes com menos de 1 ano de idade. A ocorrência de candidíase do SNC relacionada à neurocirurgia pode estar aumentando,<sup>[43]</sup> e talvez esteja relacionada à prescrição de antibióticos profiláticos para procedimentos neurocirúrgicos.

Um surto de infecções fúngicas e meningite fúngica fatal, devido ao *Exserohilum rostratum* decorrente do uso terapêutico de produtos farmacêuticos contaminados (ampolas de metilprednisolona), foi relatado nos EUA desde setembro de 2012.<sup>[44]</sup> Isso foi investigado pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças e secretarias de saúde locais nos EUA. A investigação rastreou o patógeno fúngico primário, *E. rostratum*, isolado de amostras de pacientes, a três lotes de acetato de metilprednisolona contaminado produzido por um único composto farmacêutico. Um total de 753 casos foram relatados em 20 estados, com 64 mortes.<sup>[45]</sup>

## Etiologia

*Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* são saprófitos ambientais, encontrados como leveduras de brotamento em espécimes clínicos.<sup>[46]</sup> O *C. neoformans* é encontrado em todo o mundo e foi isolado de solo contaminado por pássaros, especialmente excrementos de pombos. O *C. neoformans* (sorotipos A e D) geralmente causa infecção em indivíduos imunocomprometidos. Em contraste, o *C. gattii* (sorotipos B e C) causa infecção predominantemente em indivíduos aparentemente imunocomprometidos, e é encontrado principalmente em regiões tropicais e subtropicais, com destaque para Austrália e Papua Nova Guiné. O *C. gattii* foi encontrado em associação com diversas espécies de árvores de eucalipto.

O *Histoplasma capsulatum* é um fungo termicamente dimórfico que existe como um bolor no ambiente e como pequenas leveduras intracelulares em espécimes clínicos.<sup>[7]</sup> *H. capsulatum* contamina o solo e foi isolado de detritos de galinheiros, cavernas e áreas que abrigam morcegos e ninhos de pássaros.

O *Coccidioides* também é um fungo termicamente dimórfico.<sup>[29] [30]</sup> *Coccidioides immitis* e *Coccidioides posadii* causam doença clinicamente indistinguível. No solo do semiárido e de áreas endêmicas do deserto, as hifas septadas dão origem à artroconidia de parede espessa e que se propaga pelo ar. Em hospedeiros

suscetíveis, esférulas multinucleadas desenvolvem-se, amadurecem e rompem-se, liberando endósporos que dão origem a mais esférulas.

A espécie *Candida* faz parte da flora humana normal, causando doença somente quando as barreiras à infecção, mucosas ou da pele, e/ou as respostas imunes protetoras são prejudicadas. Até hoje, a *Candida albicans* é a causa mais reconhecida de meningite por cândida, embora outras espécies de *Candida* não *albicans* possam estar aumentando como causas de neurocandidíase.[47]

A meningite por *Aspergillus* é rara. A doença por *Aspergillus* invasiva dos seios paranasais pode causar paquimeningite craniana hipertrófica. Raros casos de aracnoidite e meningite espinhais foram relatados após discite proveniente de injeção epidural de corticosteroides ou raquianestesia como uma complicação iatrogênica em sujeitos imunocompetentes. Meningite aguda e crônica, assim como meningoencefalite, foram relatadas em estudos de caso nos quais aproximadamente metade não tinha causa conhecida da imunossupressão.[48]

A mucormicose (zigomicose) é uma micose agressiva e letal que pode complicar a infecção dos seios nasais em pacientes imunossuprimidos, levando a angioinvasão local, necrose do tecido e disseminação para as órbitas, seio cavernoso e cérebro; a meningite crônica é raramente relatada com mucormicose intracerebral focal.

## Fisiopatologia

Com a notável exceção da espécie *Candida*, acredita-se que muitos patógenos fúngicos sejam adquiridos por inalação. O comprometimento meníngeo, isolado ou associado a uma infecção amplamente disseminada, resulta da disseminação hematogênica a partir dos pulmões. Isso pode ocorrer após a infecção primária, ou após um período de infecção latente e controlada, quando a imunidade do hospedeiro está comprometida. A proteção contra o *Cryptococcus neoformans* e as micoses endêmicas está associada a uma resposta inflamatória granulomatosa ativa, e depende da imunidade intacta mediada por células envolvendo as células T CD4 e CD8 (padrão Th1 de liberação de citocina).[49]

A infecção criptocócica é provavelmente adquirida pela inalação de pequenas leveduras ou basidiósporos. A infecção pulmonar primária é frequentemente assintomática. Reativação de infecção latente pode ser importante na meningite criptocócica associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV).[50] O organismo tem predileção particular por disseminação para o cérebro. Isso pode estar relacionado à produção de melanina, que pode interferir na destruição oxidativa por fagócitos, da L-dopa no cérebro por uma enzima lacase criptocócica.[51]

Na histoplasmose, a disseminação hematogênica pode ocorrer em todo o sistema reticuloendotelial via macrófagos parasitados. Há grande quantidade de relatos de histoplasmose em pacientes que não retornaram a áreas endêmicas por muitos anos. Isso sugere a importância da reativação da infecção latente. Em áreas endêmicas, a importância relativa da reativação em oposição à infecção primária progressiva é menos evidente.[52]

Meningite coccidioidal ocorre em aproximadamente metade dos indivíduos com doença disseminada. Após a infecção primária inicial, a disseminação para o cérebro, quando ocorre, geralmente leva de semanas a meses. Em populações sintomáticas de alto risco, a taxa de disseminação pode ser >15%.[10]

A meningite por cândida pode ocorrer como uma complicação da candidemia, especialmente em neonatos e lactentes prematuros. Ela também está associada a trauma cranioencefálico e procedimentos



neurocirúrgicos. Ao contrário da criptococose e das micoses endêmicas, o principal fator de risco para candidíase invasiva em adultos é a neutropenia.[49]

## Classificação

### Patógenos fúngicos primários e secundários

Não há classificação formal de meningite fúngica. As meningites fúngicas são comumente classificadas de acordo com o agente etiológico envolvido. Os patógenos fúngicos que causam meningite podem ser classificados em patógenos primários e secundários, embora essa distinção não esteja bem definida. A meningite criptocócica é o tipo mais comum de meningite fúngica.

Patógenos primários são capazes de causar doença em pacientes aparentemente imunocompetentes, embora mais frequentemente causem doença em indivíduos imunossuprimidos.

Os patógenos primários incluem:

- *Cryptococcus neoformans*
- *Coccidioides immitis*
- *Histoplasma capsulatum*.

Os patógenos secundários ou oportunistas que ocorrem no contexto da disfunção imune evidente ou de anormalidades anatômicas incluem:

- *Cândida*
- *Aspergillus*
- Outros bolores (por ex., *Fusarium*).

## Prevenção primária

Em geral, evitar a exposição a patógenos fúngicos não é uma medida realista, mas evitar circunstâncias que provavelmente causam exposição intensa prolongada (por exemplo, contato com fezes de pombos [*Cryptococcus neoformans*] ou solo degradado em áreas endêmicas [*Cryptococcus immitis*, *Histoplasma capsulatum*]) é razoável, especialmente para pacientes imunossuprimidos.

Terapia antirretroviral precoce e eficaz em pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV) pode ajudar a prevenir a ocorrência de meningite fúngica.

Na ausência de terapia antirretroviral, profilaxia antifúngica primária com fluconazol ou itraconazol reduz a incidência de meningite criptocócica em pacientes com doença por HIV avançada, mas não tem efeito definido na mortalidade geral.<sup>[59]</sup> Um estudo de profilaxia primária em pacientes com doença por HIV avançada está em andamento na África Oriental. No momento, a terapia antirretroviral permanece sendo a melhor profilaxia para evitar doença criptocócica associada ao HIV. A prevalência do antígeno criptocócico de 3% ou mais entre os pacientes com contagem de células CD4 <100/microlitro é considerada uma indicação de tratamento antifúngico preventivo com terapia antirretroviral.<sup>[60]</sup>

Profilaxia para histoplasmose com itraconazol é recomendada em pacientes infectados por HIV com celularidade CD4 <150 células/microlitro em áreas endêmicas específicas onde a incidência é >10 casos por 100 pacientes-anos.<sup>[61]</sup> A profilaxia com itraconazol também pode ser adequada em outros pacientes imunossuprimidos em circunstâncias específicas.

Um programa de transplante na área endêmica usa profilaxia com fluconazol para pacientes em alto risco de coccidioidomicose (um resultado de teste sorológico positivo antes do transplante ou história de coccidioidomicose).<sup>[62]</sup> No entanto, essa abordagem não foi amplamente implementada em receptores de transplante de órgão sólidos. Profilaxia primária com terapia antifúngica geralmente não é recomendada em pacientes infectados por HIV que moram em áreas endêmicas.<sup>[63]</sup>

A profilaxia primária contra candidíase invasiva é indicada em determinados grupos de pacientes de alto risco.<sup>[64]</sup> Profilaxia primária pode ser indicada em pacientes com neutropenia prolongada ou medula óssea de alto risco e em receptores de transplante de órgãos sólidos, além de determinados pacientes de unidade de terapia intensiva onde existem altas taxas da doença. Fluconazol e antifúngicos azólicos com atividade adicional contra infecções por mofo foram usados nesses contextos. Em lactentes com peso muito baixo ao nascer (<1.5 kg), quimioprofilaxia com fluconazol e nistatina oral é considerada uma prática eficaz para prevenir infecções fúngicas em recém-nascidos.<sup>[65]</sup>



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 35 anos, originário da África subsaariana, apresenta história de 3 semanas de cefaleia e febre. Ao ser perguntado, ele relata ter tido diarreia intermitente e perda de peso de 10 kg durante o último ano. O escore na Escala de Coma de Glasgow do paciente é 15, ele está hemodinamicamente estável e os únicos achados positivos no exame físico são febre de 38.5 °C (100.4 °F) e candidíase oral.

### Caso clínico #2

Uma mulher de 25 anos apresenta cefaleia crescente durante 3 a 4 semanas junto com confusão, náuseas e vômitos, além de diplopia por 1 semana. No exame físico, ela sente sonolência, mas consegue cooperar com o exame clínico. Ao exame neurológico, ela apresenta paralisia do 6º nervo craniano esquerdo e tem acuidade visual reduzida e papiledema. Não existem outros achados positivos no exame físico.

## Outras apresentações

Pacientes com meningite fúngica também podem apresentar personalidade alterada, torpor, convulsões, náuseas e/ou vômitos, perda auditiva e febre sem cefaleia proeminente. Em particular, pacientes com meningite criptocócica podem apresentar sinais e sintomas de pressão intracraniana elevada, como cefaleia intensa, náuseas ou vômitos, perda da visão e estado mental alterado. Os sintomas e sinais de hidrocefalia comumente ocorrem em pacientes diagnosticados com meningite coccidioidal na apresentação ou como uma complicação tardia.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico envolve a comparação dos sintomas, sinais e resultados da investigação. Muitas vezes, o tratamento empírico pode precisar ser iniciado antes de um diagnóstico definido. Testes decisivos incluem imagens do cérebro, análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) e hemoculturas. Se o exame repetido do LCR, sangue e urina permanecerem inconclusivos, exames histopatológicos para fungos e cultura do cérebro, meninges e líquido ventricular ou cisternal podem ser considerados.[28]

### História clínica

Meningite criptocócica:

- Pode apresentar-se em uma variedade de formas; as características clínicas não são específicas.
- Meningoencefalite é a manifestação mais frequente de criptococose.
- Indivíduos infectados por vírus da imunodeficiência humana (HIV) e receptores de transplante de órgãos são os grupos de maior risco, mas ela também pode estar presente em adultos imunocompetentes e crianças.[66]
- Geralmente apresenta-se com cefaleia progressiva (70% a 90%) e febre (50% a 90%) com duração de várias semanas.[53] [54]

- Os sintomas podem evoluir e incluir náuseas, vômitos, alteração de comportamento, torpor e convulsões.
- Diplopia e a subsequente redução da acuidade visual refletem o desenvolvimento de pressão intracraniana elevada.
- Tosse e dispneia não são infrequentes e podem refletir comprometimento pulmonar.
- A taxa de progressão dos sintomas pode depender da imunidade do hospedeiro por isso alguns pacientes sem deficits imunológicos importantes apresentam uma evolução mais crônica.
- Incidência significativa e aumento da mortalidade quando associados à síndrome de reconstituição imune inflamatória após o início de terapia antirretroviral.[67]

Meningite histoplasmática:

- Febre, cefaleia e rigidez da nuca em decorrência de meningite subaguda ou crônica.[28]
- Sintomas neurológicos focais devido a lesões focais no cérebro ou na medula espinhal e síndromes de acidente vascular cerebral (AVC).[28]
- Alterações no estado mental e comportamental secundárias à encefalite.[28]
- Pacientes com comprometimento do sistema nervoso central (SNC) associado à infecção disseminada também podem relatar febres altas, perda de peso e úlceras orais.

Meningite coccidioidal:

- Cefaleia, febre, náuseas, vômitos e alterações de comportamento.
- A complicação mais comum da meningite coccidioidal é a hidrocefalia, que pode ocorrer como uma característica à apresentação ou uma complicação tardia.[10]
- Os sintomas da hidrocefalia incluem cefaleia, náuseas, visão dupla ou turva, distúrbio da marcha ou da coordenação, perda de memória, confusão, alterações de personalidade e incontinência urinária.
- Também pode se apresentar com sintomas neurológicos focais secundários ao infarto cerebral decorrente de arterite dos vasos sanguíneos pequenos a médios.

Meningite por cândida:

- Meningite adulta por cândida pode apresentar-se com sintomas agudos ou subagudos de meningite, com febre e cefaleia sendo os sintomas relatados mais comuns.[68]
- Neonatos com meningite por cândida geralmente são prematuros e inicialmente apresentam sintomas de desconforto respiratório.[36] [37] [38]

Mucormicose:

- A doença rino-órbito-cerebral em geral se manifesta com dor facial, sinusite, dor nos olhos, visão turva e proptose. Quaisquer desses achados clínicos em um paciente com diabetes requer investigação imediata para mucormicose.

## Sinais clínicos

Meningite criptocócica:

- Os sinais podem ser ausentes ou mínimos.
- Meningismo aparece em apenas 20% a 50% dos pacientes no momento da apresentação.[53] [54]
- Outros sinais podem incluir: estado mental alterado, redução da acuidade visual, papiledema, paralisias do nervo craniano e outros deficits neurológicos focais.

- Em crianças, cefaleia e febre são os sintomas mais comuns.[69]
- Características atípicas incluem demência subaguda e perda da visão.

Meningite histoplasmática:

- Meningismo e sinais neurológicos focais.
- Sinais de histoplasmose disseminada incluem esplenomegalia, hepatomegalia e linfadenopatia.
- A histoplasmose é a micose mais endêmica na Europa.[70]

Meningite coccidioidal:

- Meningismo (cerca de 50%).
- Sinais de hidrocefalia (estado mental e marcha alterados).
- Sinais neurológicos focais relacionados a infarto cerebral.

Meningite por cândida:

- Pode ser encontrado meningismo, embora não seja comum em pacientes neurocirúrgicos com meningite por cândida.
- Os pacientes comumente apresentam estado mental alterado.
- Quadros clínicos focais, comprometimento do nervo craniano, papiledema e convulsões são manifestações incomuns de meningite por cândida.
- Um exame físico do paciente deve ser realizado em busca de sinais de candidíase disseminada. Por exemplo, a fundoscopia pode revelar invasão da retina, e a Infectious Diseases Society of America recomenda pelo menos um exame oftalmológico em pacientes com suspeita de candidíase disseminada.[64]

Mucormicose:

- Um sinal específico nos estágios avançados de infecção por mucormicose é escara necrótica na pele, palato ou cornetos nasais.

## Investigações

Exames de imagem do cérebro com TC ou RNM são realizados em todos os pacientes com suspeita de meningite fúngica.

[Fig-1]

Se houver suspeita de meningite criptocócica, exames de imagem sempre deverão preceder a punção lombar. Exames de imagem podem ser normais ou podem demonstrar, por exemplo, hidrocefalia comunicante (também comum com meningite coccidioidal), granuloma fúngico ou complicações vasculíticas. O papel da tomografia por emissão de pósitrons com flúor-18 fluordesoxiglucose (18F-FDG-PET)/TC no diagnóstico e manejo da meningite fúngica está sendo explorado.[71]

Punção lombar também faz parte da avaliação de rotina. O LCR é testado para glicose, leucócitos e diferencial, proteína, cultura, anticorpos/antígenos, coloração com tinta nanquim (*Cryptococcus*), e pressão de abertura. No entanto, amostras repetidas de grandes volumes de LCR geralmente são necessárias para o diagnóstico de meningite criptocócica, meningite coccidioidal, histoplasmose, meningite por cândida e meningite por *Aspergillus* não associadas ao HIV. Positividade da cultura de meningite por *Aspergillus* é relatada em menos de um terço de todos os casos, mas o teste do antígeno galactomanana no líquido cefalorraquidiano (LCR) apresenta uma sensibilidade maior.[48]

[72] A meningite criptocócica por formas não encapsuladas de criptococos é rara, mas seria de difícil diagnóstico sem a cultura do LCR.[73]

Até 3 conjuntos de hemoculturas devem ser coletados em todos os pacientes; eles podem ser positivos quando a meningite por cândida, histoplasmática ou criptocócica está associada à doença disseminada.

Exames específicos incluem:

- Teste de antígeno criptocócico no LCR.
- Teste de antígeno e anticorpo sérico para histoplasmose.
- Teste de antígeno urinário para histoplasmose.
- Testes de imunodifusão (imunoglobulina M [IgM] e imunoglobulina G [IgG]) e teste de fixação de complemento (IgG) para coccidioidomicose: resultados positivos dão suporte ao diagnóstico de meningite coccidioidal quando outras causas de meningite são excluídas, e a presença do anticorpo IgG coccidioidal no LCR é praticamente diagnóstica de meningite coccidioidal.[10] Resultados negativos originados de um laboratório experiente em pacientes com doença disseminada não tratada são raros.

Culturas positivas junto com microscopia e teste imunológico no soro e no LCR continuam sendo o padrão atual para diagnóstico de infecções do SNC por fungos. Entretanto, o diagnóstico específico pode ser protelado devido ao crescimento lento na cultura, à reatividade cruzada no caso de detecção de antígenos e à resposta inadequada do anticorpo. Existem dados iniciais que favorecem a reação em cadeia da polimerase do LCR como uma ferramenta diagnóstica adjuvante. Novos dados sugerem que (1-3)-beta-D-glucano no líquido cefalorraquidiano (LCR) pode ser um marcador útil para monitorar a resposta de tratamento na meningite por *Exserohilum rostratum* resultante de metilprednisolona contaminada.[74]

## Exame histopatológico

Se o exame repetido do LCR, sangue e urina permanecerem inconclusivos, exames histopatológicos para fungos e cultura do cérebro, meninges e líquido ventricular ou cisternal podem ser considerados.[28] A biópsia das meninges ou biópsia lesional estereotáxica de massa intracraniana pode permitir diagnóstico de patógeno específico em casos apropriados de meningite crônica.

## Fatores de risco

### Fortes

#### Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

- A perda progressiva de células auxiliares CD4+ em pacientes infectados por vírus da imunodeficiência humana (HIV) está relacionada ao risco elevado de meningite criptocócica. A maioria dos pacientes com meningite criptocócica tem uma contagem de CD4 <100 células/microlitro, e geralmente <50 células/microlitro.[53]

#### uso de corticosteroide

- O segundo fator de risco mais importante para o desenvolvimento da meningite criptocócica. Receptores de transplante de órgãos sólidos e pacientes com doenças do tecido conjuntivo (por exemplo, malignidades sarcoides ou reticuloendoteliais) que tomam doses de prednisona de >10-20 mg/dia têm risco elevado de desenvolver meningite criptocócica.

**doença crônica subjacente (por exemplo, malignidade, insuficiência de órgãos, doença autoimune, transplante de órgãos)**

- Em pacientes com meningite criptocócica não associada ao HIV, foram identificados fatores predisponentes como transplante de órgãos, insuficiência crônica de órgãos (fígado, pulmão, rim), malignidade, doença reumática e sarcoidose, independentemente do uso de corticosteroides.[54] Em aproximadamente 20% dos casos de meningite criptocócica não associada ao HIV, nenhuma causa subjacente para o desenvolvimento de meningite criptocócica foi encontrada.

**exposição a solo degradado, fezes de aves ou cavernas de morcegos**

- Histoplasmose ocorre frequentemente em indivíduos que moram fora de áreas endêmicas. Fatores de risco para aquisição de histoplasmose incluem: exposição a solo degradado, fezes de aves ou cavernas de morcegos. É importante obter esses fatores de risco em pacientes que viajaram para áreas endêmicas.

**imunidade mediada por células prejudicada**

- Pacientes que se apresentam com histoplasmose disseminada progressiva e coccidioidomicose disseminada progressiva frequentemente têm a imunidade mediada por células prejudicada, secundária a, por exemplo, HIV/síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), transplante, malignidade, uso de corticosteroides, uso de antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF) ou deficiências congênitas de células T.

**filipinos e afro-americanos**

- Filipinos e afro-americanos têm um risco significativamente elevado de doença grave e disseminação.[55] [56] Entretanto, a incidência geral de coccidioidomicose é semelhante em grupos étnicos diferentes.

**neutropenia ou função fagocítica deficiente**

- Neutropenia é um importante fator de risco para candidíase invasiva, incluindo meningite por cândida. A função deficiente dos neutrófilos (por exemplo, doença granulomatosa crônica) também aumenta o risco de candidíase invasiva. Meningite por cândida pode ocorrer em pacientes com AIDS, mas geralmente somente quando fatores de risco adicionais como neutropenia estão presentes.[57]

**neurocirurgia**

- Meningite por cândida é a meningite fúngica mais comum após a derivação do sistema nervoso central (SNC) ou ventriculostomia.

**lactentes e neonatos**

- Lactentes expostos ao *Histoplasma capsulatum* têm risco elevado de infecção grave com risco de vida.
- A *Candida albicans* é uma causa relativamente comum de meningite em lactentes prematuros ou lactentes com menos de 1 mês. Candidemia em adultos está menos comumente associada à meningite.

**Fracos**

**residência ou visita ao norte da Austrália, Papua Nova Guiné ou Vancouver Island, Canadá**

- Pacientes com ou sem imunossupressão evidente, que moram ou visitam determinadas áreas, especialmente o norte da Austrália e Papua Nova Guiné, e mais recentemente Vancouver Island, no Canadá, podem estar em risco de infecção por *Cryptococcus gattii*.[\[11\]](#) [\[12\]](#)

**cateteres vasculares centrais**

- Pacientes com cateteres intravasculares têm risco elevado de desenvolver candidemia.

**doença sinonasal**

- Sinusite ou mastoidite crônica pode ser a fonte primária de meningite fúngica.

**uso de antibacterianos**

- A terapia prolongada com antimicrobianos de amplo espectro aumenta o risco de colonização intensa por *Candida* e infecção invasiva.

**cirurgia anterior**

- Manipulação cirúrgica de um local mucoso colonizado com *Candida* (ou seja, cirurgia do trato gastrointestinal) aumenta o risco de candidemia.

**hiperalimentação**

- Hiperalimentação intravenosa aumenta o risco de candidemia.

**abuso de substâncias por via intravenosa**

- Usuários de drogas por via intravenosa estão em risco de desenvolver meningite neutrofílica crônica causada pela *Candida albicans*.[\[58\]](#)

## Anamnese e exame físico

**Principais fatores de diagnóstico****presença de fatores de risco (comum)**

- Os principais fatores de risco incluem imunossupressão; exposição a solo degradado, fezes de aves ou cavernas de morcegos; neutropenia; anormalidades da função fagocítica; e neurocirurgia. Lactentes e neonatos também apresentam risco elevado.

**cefaleia progressiva (comum)**

- Geralmente apresenta-se com cefaleia que evolui por várias semanas.

**cefaleia intensa (comum)**

- Sugere aumento da pressão intracraniana. Achado comum da meningite criptocócica em que a pressão intracraniana elevada provavelmente decorre da reabsorção prejudicada do líquido cefalorraquidiano pelas vilosidades aracnoides.

**meningismo (comum)**

- Rigidez de nuca, fotofobia e cefaleia.

**sintomas de hidrocefalia (função cognitiva deficiente, confusão, distúrbios da marcha ou da coordenação e incontinência urinária) (comum)**

- Sinais clássicos de hidrocefalia.
- Hidrocefalia é uma apresentação precoce comum e uma complicação da meningite coccidioidal.

**alteração de personalidade ou comportamento (comum)**

- Devido à meningoencefalite.

**acuidade visual reduzida e papiledema (comum)**

- Sinais de pressão intracraniana elevada.
- Sugere meningite criptocócica no contexto clínico apropriado.

**Outros fatores de diagnóstico****náuseas ou vômitos (comum)**

- Característica precoce de meningite.

**febre (comum)**

- Característica precoce de meningite.

**rebaixamento do nível de consciência (comum)**

- Marcador de prognóstico desfavorável e comum na meningite criptocócica associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV).<sup>[75]</sup>

**paralisia de nervo craniano (comum)**

- A meningite fúngica comumente afeta as meninges basilares e pode prejudicar os nervos cranianos.

**convulsões (incomum)**

- Inflamação das meninges pode causar convulsões.

**perda de peso (incomum)**

- Sintoma de infecção disseminada.

**úlceras orais (incomum)**

- Sintoma de infecção disseminada.

**sinais neurológicos focais (incomum)**

- Secundários ao infarto cerebral. A infecção coccidioidal causa arterite dos vasos sanguíneos pequenos a médios.

**linfadenopatia, hepatoesplenomegalia (incomum)**

- Pacientes com meningite histoplasmática podem demonstrar esses sinais como uma complicação da histoplasmose disseminada progressiva.

**dispneia (incomum)**

- Tosse e dispneia estão associadas a comprometimento criptocócico pulmonar.
- Neonatos com meningite por cândida podem apresentar desconforto respiratório.



**lesões cutâneas umbilicadas papulares (incomum)**

- Ocasionalmente observadas na meningite criptocócica.

**defeitos retinais (incomum)**

- O comprometimento retinal pode ser aparente na infecção por cândida do sistema nervoso central (SNC).

**escara nasal ou palatal (incomum)**

- Um sinal específico nos estágios avançados de infecção por mucormicose é escara necrótica na pele, palato ou cornetos nasais.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância nuclear magnética (RNM) do crânio</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode mostrar comprometimento meníngeo e realce, lesões parenquimatosas, hidrocefalia. [Fig-1]</li> <li>• Um exame normal não descarta meningite fúngica.</li> </ul>	<b>normais ou revelando realce, lesões parenquimais, hidrocefalia</b>
<b>hemoculturas para fungos (3 conjuntos)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Até 3 conjuntos de exames de sangue fúngicos devem ser coletados.</li> <li>• Podem ser positivos quando a meningite por cândida, histoplasmática ou criptocócica estiver associada à doença disseminada.</li> </ul>	<b>positivos ou negativos</b>
<b>teste de antígeno criptocócico sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomendado em todos os pacientes imunocomprometidos com suspeita de meningite fúngica ou não diagnosticada.</li> <li>• Alta sensibilidade e especificidade para doença criptocócica associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV).</li> <li>• Útil na impossibilidade de obter-se o líquido cefalorraquidiano (LCR).</li> </ul>	<b>positivo em casos de meningite criptocócica</b>
<b>Antígeno sérico + urinário para Histoplasma</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomendado em todos os pacientes imunocomprometidos com suspeita de meningite fúngica ou não diagnosticada que moram ou visitaram a área endêmica.</li> <li>• A sensibilidade para diagnosticar meningite histoplasmática é de cerca de 70% e 40% para urina e soro, respectivamente. [28]</li> <li>• Muito específico.</li> </ul>	<b>positivo na maioria dos casos de histoplasmose disseminada progressiva</b>

Exame	Resultado
<b>testes de imunodifusão (imunoglobulina M [IgM] e imunoglobulina G [IgG]) e teste de fixação de complemento (IgG) para coccidioidomicose</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendado em todos os pacientes imunocomprometidos com suspeita de meningite fúngica ou não diagnosticada que moram ou visitaram a área endêmica.</li> <li>Resultados positivos dão suporte ao diagnóstico de meningite coccidioidal quando outras causas de meningite são excluídas. Resultados negativos originados de um laboratório experiente em pacientes com doença disseminada não tratada são raros.[10]</li> </ul>	<b>geralmente positivo em casos de meningite coccidioidal</b>
<b>pressão de abertura do líquido cefalorraquidiano (LCR)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pressão de abertura muito alta sugere meningite criptocócica associada ao HIV no contexto adequado.</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>leucócitos no LCR e diferencial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A maioria dos casos de meningite fúngica tem uma pleocitose linfocítica na faixa de 20 a 500 células/mL.</li> <li>Uma predominância de células polimorfonucleares pode ocorrer e sugere meningite decorrente de infecções por <i>Candida</i> e infecções oportunistas por fungos (<i>Aspergillus</i>, <i>Zygomycetes</i>, <i>Pseudallescheria</i>).</li> <li>Eosinófilos no LCR são incomuns, mas sugerem meningite coccidioidal no contexto certo.</li> <li>Contagem de leucócitos normal no LCR é comum na meningite criptocócica associada ao HIV.</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>nível de proteína no LCR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Na meningite fúngica, o nível de proteínas no LCR é tipicamente elevado.</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>glicose no LCR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Na meningite fúngica, o nível de glicose no LCR é tipicamente baixo.</li> </ul>	<b>baixa</b>
<b>coloração com tinta nanquim no LCR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendado em todos os pacientes imunocomprometidos com suspeita de meningite fúngica ou não diagnosticada, crônica ou subaguda.</li> <li>A sensibilidade é de aproximadamente 80% na meningite criptocócica associada ao HIV.[53]</li> <li>Menos sensível na meningite criptocócica não associada ao HIV.</li> </ul>	<b>positivo na meningite criptocócica</b>
<b>cultura do LCR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Para aumentar a sensibilidade, grandes volumes de LCR (<math>\geq 10</math> mL) e incubação prolongada (pelo menos 2 semanas) podem ser necessários.</li> <li>Repetir caso seja negativo inicialmente ou tenha baixo volume inicialmente.</li> </ul>	<b>positivos ou negativos</b>
<b>teste de antígeno polissacarídeo criptocócico no LCR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendado em todos os pacientes imunocomprometidos com suspeita de meningite fúngica ou não diagnosticada, crônica ou subaguda.</li> <li>Sensibilidade maior que a tinta nanquim.</li> <li>Muito específico em um título <math>\geq 1:8</math>; altos títulos podem indicar prognóstico desfavorável.</li> </ul>	<b>positivo na meningite criptocócica</b>

Exame	Resultado
<b>Antígeno para Histoplasma no LCR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendado em todos os pacientes imunocomprometidos com suspeita de meningite fúngica ou não diagnosticada crônica ou subaguda que moram ou visitaram a área endêmica.</li> <li>Sensibilidade de cerca de 70% e 40%, em casos associados e não associados ao HIV, respectivamente.[28]</li> <li>Muito específico.</li> </ul>	<b>positivos na meningite histoplasmática</b>
<b>Anticorpos para Histoplasma no LCR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendado em todos os pacientes imunocomprometidos com suspeita de meningite fúngica ou não diagnosticada que moram ou visitaram a área endêmica.</li> <li>Sensibilidade e especificidade de cerca de 80%.[28]</li> </ul>	<b>positivos na meningite histoplasmática</b>
<b>anticorpos IgG coccidioidais no LCR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendado em todos os pacientes imunocomprometidos com suspeita de meningite fúngica ou não diagnosticada que moram ou visitaram a área endêmica.</li> <li>Fornece diagnóstico específico na meningite coccidioidal.</li> </ul>	<b>positivos na meningite coccidioidal</b>
<b>Teste do antígeno galactomanana do líquido cefalorraquidiano (LCR)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A detecção de galactomanana no líquido cefalorraquidiano (LCR) demonstrou um bom desempenho de diagnóstico quando um valor de corte de índice de densidade óptica de 0.5 a 2.0 foi usado.[72]</li> </ul>	<b>positivo na meningite por Aspergillus</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>histopatologia e cultura de biópsias: meníngea, cérebro, locais extraneurais envolvidos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Consideradas se os exames menos invasivos forem negativos.</li> </ul>	<b>positivas para organismo</b>
<b>reação em cadeia da polimerase</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Um novo exame que usa reação em cadeia da polimerase e sequenciamento de ácido desoxirribonucleico (DNA), que pode detectar DNA fúngico no LCR e em outros fluidos corporais. No entanto, ele não deve ser usado para diagnóstico ou decisões de manejo, e um resultado negativo não exclui infecção.[76] [77]</li> </ul>	<b>pode ser detectado ácido desoxirribonucleico (DNA) fúngico</b>

## Novos exames

Exame	Resultado
<b>tomografia por emissão de pósitrons com flúor-18 fluordesoxiglucose (18F-FDG-PET)/TC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A FDG-PET/TC identifica tecido com metabolismo glicêmico elevado. Além da avaliação de malignidades, a FDG-PET/TC tem sido usada no diagnóstico de inflamação focal e infecção. A sensibilidade da FDG-PET/TC do corpo inteiro é baixa para inflamação das meninges, mas pode identificar um foco de infecção fúngica em qualquer outro lugar no corpo para identificar tecido adequado para diagnóstico por biópsia e cultura.</li> </ul>	<b>detecção do tecido com metabolismo glicêmico avançado, como foco na infecção fúngica</b>

Exame	Resultado
<b>(1,3)-beta-D-glicano no líquido cefalorraquidiano (LCR)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode desempenhar um papel no diagnóstico de meningite fúngica, e os níveis geralmente diminuem com um tratamento bem-sucedido.</li> <li>• O (1-3)-beta-D-glucano no líquido cefalorraquidiano (LCR) é amplamente validado para meningite decorrente de infecção por <i>Exserohilum rostratum</i>, mas não está atualmente aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) nos EUA como uma ferramenta diagnóstica.</li> </ul>	<b>elevado</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Meningite tuberculosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• História de contato ou morador de área endêmica.</li> <li>• Sinais e sintomas de doença pulmonar e extraneural.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esfregaço e cultura de líquido cefalorraquidiano (LCR). Sensibilidade do esfregaço &gt;50% se repetidas gotas de sedimento do LCR secarem em uma lâmina e então forem coradas e amplamente examinadas.[78] Para que o exame de cultura tenha sensibilidade máxima, é necessária uma grande quantidade de material.</li> <li>• O teste cutâneo ou exames de sangue que avaliam a exposição ao <i>Mycobacterium tuberculosis</i> com base nos níveis de gamainterferona podem servir de suporte; mas resultados negativos não excluem o diagnóstico de TB.</li> </ul>
<b>Meningite bacteriana</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• História relevante de exposição.</li> <li>• Pode ser difícil distingui-la clinicamente com sintomas e sinais incluindo meningismo, cefaleia, mialgias e faringite.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sorologia específica (<i>Borrelia burgdorferi</i>, <i>Brucella</i>, <i>Leptospira</i>, <i>Treponema pallidum</i>).</li> <li>• Cultura (<i>Actinomyces</i>, <i>Nocardia</i>, <i>Brucella</i>).</li> <li>• Doença parcialmente tratada confirmada com métodos diagnósticos sem cultura: reação em cadeia da polimerase, testes de antígeno para infecção meningocócica e pneumocócica.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Meningite viral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História relevante de exposição.</li> <li>Pode ser difícil distingui-la clinicamente com sintomas e sinais incluindo meningismo, cefaleia, mialgias e faringite.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sorologia para vírus do herpes simples, vírus da varicela-zóster e outros vírus; cultura viral do LCR; reação em cadeia da polimerase para enterovírus e vírus da herpes.</li> </ul>
<b>Meningite linfocítica não infecciosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História, sintomas, sinais sugestivos de doença autoimune, sarcoidose, lúpus sistêmico, doença de Behçet, meningite carcinomatosa.</li> <li>A meningite química recorrente pode estar associada a cistos epidermóides ou a craniofaringioma.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A tomografia computadorizada/ressonância nuclear magnética (TC/RNM) de crânio pode demonstrar cistos epidermóides ou craniofaringioma.</li> <li>Citologia do LCR pode demonstrar células malignas; enzima conversora da angiotensina (ECA) do LCR elevada na sarcoidose.</li> <li>Anticorpos para investigar manifestações sistêmicas.</li> </ul>

## Abordagem passo a passo do tratamento

Os objetivos do tratamento são a resolução dos sinais e sintomas da infecção e a esterilização do líquido cefalorraquidiano (LCR). Nem toda meningite fúngica tem cura; a meningite coccidioidal exige terapia por toda a vida. Terapia agressiva com agentes antifúngicos constitui a base do tratamento.

Pacientes já diagnosticados com HIV devem continuar sua terapia antirretroviral.

### Meningite criptocócica

Terapia inicial combinada de indução com uma formulação de anfotericina B e flucitosina por 2 semanas é recomendada na infecção associada e não associada ao HIV. O fluconazol não é defendido como monoterapia para tratamento inicial quando a anfotericina B estiver disponível, mas pode ser uma alternativa à flucitosina como medicamento concomitante para ser administrado com anfotericina B na indução. Se o paciente não puder ser tratado com anfotericina B, então a terapia recomendada consiste em fluconazol em altas doses associado à flucitosina. Em ambientes onde nem anfotericina B nem flucitosina estão disponíveis, ainda recomenda-se o uso apenas de fluconazol oral em altas doses. Existem variações nas recomendações para formulação e duração da indução de anfotericina B. A anfotericina B lipossomal fornece uma alternativa igualmente efetiva à formulação convencional.[79] A combinação de anfotericina B com flucitosina, comparada com anfotericina B isolada, foi associada com melhora na sobrevida na meningite criptocócica; no entanto, a combinação de anfotericina B e fluconazol não conferiu benefício na sobrevida.[80] O uso de corticosteroides adjuvantes reduz a mortalidade entre pacientes com outras formas de meningite; entretanto, em um estudo, a dexametasona adjuvante não reduziu a mortalidade na meningite criptocócica associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), e foi associado com piora na incapacidade e mais eventos adversos que o placebo.[81] O efeito da dexametasona adjuvante em pacientes não imunossuprimidos com meningite criptocócica é desconhecido.

A consolidação e a terapia de manutenção são feitas com fluconazol. A lógica para essa abordagem é o controle rápido da infecção com o esquema terapêutico mais fungicida, seguido por terapia oral menos tóxica para tratamento contínuo e prevenção da recidiva, além de minimizar a toxicidade dose-dependente de anfotericina B. A fase de consolidação ideal do tratamento consiste em um ciclo de 8 semanas com fluconazol oral. Após 8 semanas, o paciente deve passar a fluconazol em doses baixas como terapia de manutenção de longa duração.

Em pacientes com meningite criptocócica associada ao HIV, a terapia de manutenção deve ser continuada por ao menos 1 ano, e o tratamento pode ser interrompido uma vez que a contagem de células CD4 do paciente esteja em 100 células/microlitro ou superior por ao menos 3 meses, e o RNA viral esteja indetectável sob terapia antirretroviral.[82] 1[C]Evidence Fluconazol é superior à terapia com itraconazol para manutenção.[83] [84] Não está claro por quanto tempo pacientes com meningite criptocócica não associada ao HIV devem receber terapia de manutenção. Na ausência de dados, a maioria dos pacientes, dependendo da resposta ao tratamento antifúngico e da reversibilidade da imunossupressão, é mantida com fluconazol por 6 a 12 meses. Estão surgindo relatos de *Cryptococcus neoformans* resistente ao fluconazol em algumas áreas geográficas.[85] O tratamento da meningite criptocócica em pacientes infectados com HIV é complicado pelo desenvolvimento da síndrome inflamatória da reconstituição imune em aproximadamente 1 em 8 pacientes.[17] Pacientes já diagnosticados com HIV devem continuar sua terapia antirretroviral. Em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) virgens de tratamento com um diagnóstico recente de meningite criptocócica, o retardo da terapia antirretroviral por 5 semanas foi associado a melhora na sobrevida

comparado com início da terapia em 1 a 2 semanas, principalmente entre pacientes com uma escassez de leucócitos no líquido cefalorraquidiano.[86]

O tratamento da pressão elevada do LCR é importante, pois ela complica a evolução clínica de mais de 50% dos pacientes com meningite criptocócica associada e não associada ao HIV. Pressão intracraniana elevada, se não for agressivamente tratada, resulta em um prognóstico desfavorável.[87] Diretrizes defendem drenagem terapêutica do LCR se a pressão de abertura do LCR estiver acima de 25 cm H<sub>2</sub>O.[66] [87] O objetivo é reduzir a pressão de fechamento do LCR para menos de 20 cm H<sub>2</sub>O ou para 50% da pressão de abertura, por meio de punções lombares diárias seriadas com retirada de grandes volumes de LCR (até 30 mL/dia). Se, ao longo de vários dias, as punções lombares seriadas não conseguirem controlar a pressão intracraniana elevada, devem ser consideradas drenagem lombar temporária ou derivação ventriculoperitoneal.[88] Abordagens clínicas incluindo o uso de corticosteroides, acetazolamida ou manitol não são recomendadas.

## Meningite histoplasmática

Pode ocorrer como uma entidade isolada ou como parte de histoplasmose disseminada progressiva (HDP). Uma abordagem agressiva para tratamento é justificada em decorrência da resposta desfavorável à terapia em comparação a outros tipos de histoplasmose.

Anfotericina B lipossomal é administrada por 4 a 6 semanas, seguida por itraconazol por pelo menos 1 ano até a resolução das anormalidades do LCR. Uma alternativa ao itraconazol é o fluconazol. Um dos antifúngicos azólicos mais recentes pode ser usado como segunda linha.

Anfotericina B lipossomal pareceu ser mais efetiva que a formulação de anfotericina B desoxicolato convencional em pacientes infectados por HIV com histoplasmose disseminada progressiva,[89] e atinge concentrações maiores no tecido cerebral que o complexo lipídico de anfotericina B.[90] Terapia combinada antifúngica não é recomendada. No momento, há evidências insuficientes para defender a terapia antifúngica azólica isoladamente para histoplasmose do sistema nervoso central (SNC).

O itraconazol pode ser descontinuado com segurança em pacientes infectados por HIV após pelo menos 1 ano se:

- A carga viral do HIV estiver suprimida e a contagem de CD4 estiver acima de 150 células/mL
- Houve remissão das anormalidades no exame de imagem do cérebro, das anormalidades no LCR e no antígeno do LCR/soro/urina (se previamente positivos).[91]

Os níveis do itraconazol geralmente são monitorados para garantir a absorção adequada do medicamento e avaliar a adesão. Níveis baixos podem direcionar ao aumento da dose, à troca para formulação líquida ou para fluconazol.[28]

## Meningite coccidioidal

A terapia de primeira linha geralmente é o fluconazol.[92] Itraconazol é uma alternativa aceitável. Agentes orais alternativos para pacientes intolerantes ou que não respondem ao fluconazol ou ao itraconazol são posaconazol e voriconazol.[93] [94] [95] Alguns especialistas também instituem anfotericina B intratecal adicional, acreditando que isso resulte em uma resposta mais rápida. Pacientes que respondem à terapia antifúngica azólica devem continuar o tratamento indefinidamente. Os pacientes que não respondem à terapia azólica podem ser tratados com terapia com anfotericina B intratecal com ou sem tratamento azólico contínuo. Cura não é possível no momento, necessitando de terapia ao longo da vida. Hidrocefalia geralmente requer a colocação de derivação ventricular.



## Meningite por cândida

Devido à alta morbidade e mortalidade associadas à meningite por cândida, terapia agressiva é necessária. A Infectious Diseases Society of America recomenda terapia inicial com anfotericina B desoxicolato associada à flucitosina.[64] Anfotericina B lipossomal pode ser usada em caso de insuficiência renal. A flucitosina tem excelente penetração da barreira hematoencefálica e atinge bons níveis do LCR. Após o tratamento inicial (2 a 6 semanas) com anfotericina B e flucitosina, a continuação e/ou terapia de manutenção com fluconazol pode ser considerada (voriconazol é uma alternativa para espécies de *Candida* ou isolados resistentes ao fluconazol), principalmente em pacientes com imunossupressão contínua ou em pacientes que responderam a anfotericina B e flucitosina, mas desenvolveram toxicidade grave relacionada ao medicamento.

Por conta do alto risco de recidiva, a terapia deve ser continuada por, no mínimo, 4 semanas após a resolução dos sinais e sintomas. Análise do LCR e achados radiológicos também devem se normalizar antes da interrupção. Dispositivos protéticos devem ser removidos, se possível, em pacientes neurocirúrgicos com meningite por cândida. Cateteres intravasculares infectados devem ser removidos, se possível, em pacientes com candidemia.

## Meningite *Exserohilum rostratum*

Antes do surto de 2012, decorrente de metilprednisolona contaminada nos EUA, infecções humanas com *E. rostratum* eram extremamente raras. Pouco se sabe sobre seu manejo, especialmente quando o sistema nervoso central (SNC) está comprometido. O tratamento deve ser realizado em consulta com um especialista em doenças infecciosas.[96] Para pacientes com meningite por *E. rostratum*, atualmente se recomenda um mínimo de 3 meses de terapia antifúngica, com até 1 ano de tratamento recomendado para pacientes com comprometimento grave do SNC (por exemplo, aracnoidite).[96]

Entretanto, apesar do ciclo ideal de terapia, recidiva da meningite por *E. rostratum* foi relatada após resolução dos sintomas e normalização da contagem de leucócitos no LCR.[97] Terapia antifúngica prolongada pode ser necessária com meningite fúngica recidivante. Em alguns casos (por exemplo, meningite coccidioidal), terapia antifúngica por toda a vida pode ser necessária, dependendo da natureza da infecção, da frequência da meningite recidivante após o término da terapia antifúngica, da gravidade do comprometimento do SNC e do estado imunológico subjacente do indivíduo.

## Meningite por *Aspergillus*

O voriconazol é considerado a escolha de tratamento primária; formulações lipídicas de anfotericina B são reservadas para aqueles intolerantes ou refratários ao voriconazol.[98] O tratamento de longa duração é geralmente necessário dependendo da resposta clínica e do estado imunológico. O desbridamento cirúrgico agressivo de infecção fúngica paranasal é a chave para o desfecho bem-sucedido da terapia medicamentosa.

## Meningite por mucormicose

A anfotericina B lipossomal é mais efetiva que formulações lipídicas no tratamento da doença do sistema nervoso central (SNC), fazendo dela o agente de primeira linha na mucormicose do SNC, com a formulação lipídica sendo o agente de segunda linha.[99] O desbridamento cirúrgico agressivo de infecção fúngica paranasal é a chave para o desfecho bem-sucedido da terapia medicamentosa.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo ( resumo )		
<b>criptocócica</b>		
	<b>1a</b>	<b>terapia de indução com anfotericina B + flucitosina ou fluconazol</b>
	<b>adjunto</b>	<b>drenagem terapêutica do líquido cefalorraquidiano (LCR)</b>
	<b>mais</b>	<b>terapia de consolidação com fluconazol</b>
	<b>mais</b>	<b>terapia de manutenção com fluconazol</b>
<b>por Histoplasma</b>		
	<b>1a</b>	<b>anfotericina B lipossomal</b>
	<b>mais</b>	<b>terapia de manutenção com terapia antifúngica azólica</b>
<b>por Coccidioides</b>		
	<b>1a</b>	<b>terapia antifúngica azólica</b>
	<b>adjunto</b>	<b>anfotericina B intratecal</b>
	<b>adjunto</b>	<b>colocação de derivação ventricular</b>
	<b>mais</b>	<b>terapia de manutenção com terapia antifúngica azólica</b>
<b>por Candida</b>		
	<b>1a</b>	<b>anfotericina B + flucitosina</b>
	<b>adjunto</b>	<b>remoção de próteses</b>
	<b>mais</b>	<b>terapia de manutenção com fluconazol ou voriconazol</b>
<b>Exserohilum rostratum</b>		
	<b>1a</b>	<b>terapia antifúngica</b>
<b>Aspergillus</b>		
	<b>1a</b>	<b>voriconazol ou anfotericina B</b>
	<b>mais</b>	<b>desbridamento dos seios paranasais</b>
<b>mucormicose</b>		
	<b>1a</b>	<b>anfotericina B</b>
	<b>mais</b>	<b>desbridamento dos seios paranasais</b>



## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### criptocócica

#### 1a terapia de indução com anfotericina B + flucitosina ou fluconazol

##### Opções primárias

- » [anfotericina B desoxicolato](#): 0.7 a 1 mg/kg/dia por via intravenosa por 2 semanas
- ou-
- » [anfotericina B lipossomal](#): 4-6 mg/kg/dia por via intravenosa por 2 semanas

--E--

- » [flucitosina](#): 100 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 6 horas por 2 semanas
- ou-
- » [fluconazol](#): 800 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia por 2 semanas

##### Opções secundárias

- » [fluconazol](#): 1200 mg por via oral uma vez ao dia por 2 semanas
- e-
- » [flucitosina](#): 100 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 6 horas por 2 semanas

##### Opções terciárias

- » [fluconazol](#): 1200 mg por via oral uma vez ao dia por 2 semanas

» O tratamento é iniciado assim que se faz o diagnóstico, pois a doença não tratada é uniformemente fatal.

» A terapia de indução ideal para meningite criptocócica consiste em um ciclo de 2 semanas com anfotericina B intravenosa associada a flucitosina. O fluconazol deve substituir a flucitosina se esta não estiver disponível. Se o paciente não puder ser tratado com anfotericina B, então a terapia recomendada consiste em fluconazol em altas doses associado à flucitosina. Em ambientes onde nem anfotericina B nem flucitosina estão disponíveis, ainda recomenda-se o uso apenas de fluconazol oral em altas doses.

## Agudo

» Recomendações para a duração da indução e a formulação de anfotericina B diferem para doença associada e não associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), associada e não associada a transplante. É preferível uma formulação lipídica em pacientes de transplante. Perfis renais e hematológicos devem ser monitorados rigorosamente (especialmente na nefropatia relacionada ao HIV). A insuficiência renal pode ser reduzida por expansão com solução salina e fluidos, desde que não existam contraindicações.[100]

» Os níveis de potássio e magnésio devem ser monitorados e repostos se necessário.

» Uma queda na Hb de cerca de 20% ocorre dentro de 2 semanas após o início da anfotericina B.[101] e pode ser necessária a transfusão. É comum haver tromboflebite.

» Alguns especialistas recomendam a medição dos níveis de flucitosina sérica 2 horas após a dosagem, com os níveis ideais sendo 30-80 microgramas/mL.[66]

» A combinação de anfotericina B com flucitosina, comparada com anfotericina B isolada, foi associada com melhora na sobrevida na meningite criptocócica; no entanto, a combinação de anfotericina B e fluconazol não conferiu benefício na sobrevida.[80]

» O tratamento da meningite criptocócica em pacientes infectados com HIV é complicado pelo desenvolvimento da síndrome inflamatória da reconstituição imune em aproximadamente 1 em 8 pacientes.[17]

» Pacientes já diagnosticados com HIV devem continuar sua terapia antirretroviral. Em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) virgens de tratamento com um diagnóstico recente de meningite criptocócica, o retardo da terapia antirretroviral por 5 semanas foi associado a melhora na sobrevida comparado com início da terapia em 1 a 2 semanas, principalmente entre pacientes com uma escassez de leucócitos no líquido cefalorraquidiano.[86]

### adjunto **drenagem terapêutica do líquido cefalorraquidiano (LCR)**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Agudo

» O manejo de pacientes com pressão intracraniana elevada é um aspecto importante do tratamento da meningite criptocócica.[87]

» Diretrizes atuais recomendam a drenagem terapêutica do LCR se a pressão de abertura do LCR estiver >25 cm H<sub>2</sub>O.[66] O objetivo é reduzir a pressão de fechamento do LCR para <20 cm H<sub>2</sub>O ou para 50% da pressão de abertura, por meio de punções lombares diárias seriadas com retirada de grandes volumes de LCR (até 30 mL/dia; pressão verificada após a remoção de cada 10 mL de LCR).

» Se, ao longo de vários dias, punções lombares seriadas não conseguirem controlar a hipertensão intracraniana, devem ser consideradas uma drenagem lombar temporária ou uma derivação ventriculoperitoneal.[88]

» Abordagens clínicas incluindo o uso de corticosteroides, acetazolamida ou manitol não são recomendadas.

**mais**

### **terapia de consolidação com fluconazol**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### **Opções primárias**

» **fluconazol**: 400-800 mg por via oral uma vez ao dia por 8 semanas

» A terapia de consolidação é feita com fluconazol. A lógica para essa abordagem é o controle rápido da infecção com o esquema terapêutico mais fungicida, seguido por terapia oral menos tóxica para tratamento contínuo e prevenção da recidiva, além de minimizar a toxicidade dose-dependente de anfotericina B.

» A fase de consolidação ideal do tratamento consiste em um ciclo de 8 semanas com fluconazol oral.

**mais**

### **terapia de manutenção com fluconazol**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### **Opções primárias**

» **fluconazol**: 200-400 mg por via oral uma vez ao dia

» Após a fase de consolidação de 8 semanas, o paciente deve passar a fluconazol em baixas doses como terapia de manutenção de longa duração.

## Agudo

» Em pacientes com meningite criptocócica associada ao HIV, a terapia de manutenção deve ser continuada por ao menos 1 ano, e o tratamento pode ser interrompido uma vez que a contagem de células CD4 do paciente esteja em 100 células/microlitro ou superior por ao menos 3 meses, e o RNA viral esteja indetectável sob terapia antirretroviral.[82] 1[C]Evidence

» Não está claro por quanto tempo pacientes com meningite criptocócica não associada ao HIV devem receber terapia de manutenção. Na ausência de dados, a maioria dos pacientes, dependendo da resposta ao tratamento antifúngico e da reversibilidade da imunossupressão, é mantida com fluconazol por 6 a 12 meses.

## por Histoplasma

### 1a anfotericina B lipossomal

#### Opções primárias

» **anfotericina B lipossomal**: 5 mg/kg/dia por via intravenosa por 4-6 semanas

» Pode ser isolada ou como um componente da histoplasmose disseminada.

» A terapia inicial é feita com anfotericina B lipossomal por 4 a 6 semanas.

» Os eletrólitos são monitorados (substituir conforme necessário), bem como a função renal; entretanto, a nefrotoxicidade é menor com formulação lipossomal em comparação à formulação com desoxicolato.

» Expansão volêmica com solução salina e fluidos equivalente a 1 L de soro fisiológico pode reduzir a nefrotoxicidade.

### mais terapia de manutenção com terapia antifúngica azólica

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **itraconazol**: 200 mg por via oral duas a três vezes ao dia

#### OU

» **fluconazol**: 800 mg por via oral uma vez ao dia

#### Opções secundárias



## Agudo

» **posaconazol**: 400 mg por via oral (suspensão) duas vezes ao dia

**OU**

» **voriconazol**: 400 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente no primeiro dia, seguidos por 200 mg duas vezes ao dia

» Pode ser isolada ou como um componente da histoplasmose disseminada.

» A terapia de manutenção é feita com itraconazol. Alternativas incluem fluconazol ou um dos antifúngicos azólicos mais recentes de segunda linha.

» Administrada por pelo menos 1 ano até a resolução das anormalidades do LCR e do antígeno no LCR (e dos antígenos sérico e urinário se inicialmente positivos).

» O itraconazol pode ser descontinuado com segurança em pacientes infectados por HIV após pelo menos 1 ano se a carga viral do HIV estiver suprimida e a contagem de CD4 estiver >150 células/mL e se anormalidades no exame de imagem do cérebro, anormalidades do LCR e antígeno do LCR/soro/urina (se previamente positivos) remitem.[91]

» Os níveis do itraconazol geralmente são monitorados para garantir a absorção adequada do medicamento e avaliar a adesão. Níveis baixos podem direcionar ao aumento da dose, à troca para formulação líquida ou para fluconazol.[28]

## por Coccidioides

### 1a terapia antifúngica azólica

#### Opções primárias

» **fluconazol**: 400-1200 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **itraconazol**: 200 mg por via oral duas a três vezes ao dia

#### Opções secundárias

» **posaconazol**: 400 mg por via oral (suspensão) duas vezes ao dia

**OU**

## Agudo

» **voriconazol**: 400 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente no primeiro dia, seguidos por 200 mg duas vezes ao dia

» A terapia de primeira linha geralmente é o fluconazol.[92]

» A maioria dos especialistas agora usa doses iniciais de 800-1200 mg/dia, embora estudos originais publicados usassem 400 mg/dia.

» Itraconazol é uma alternativa aceitável. Agentes orais alternativos para pacientes intolerantes ou que não respondem ao fluconazol ou ao itraconazol são posaconazol e voriconazol.[93] [94] [95]

» Pacientes que respondem à terapia antifúngica azólica devem continuar este tratamento indefinidamente.

» Os pacientes que não respondem à terapia azólica podem ser tratados com anfotericina B intratecal, com ou sem tratamento azólico contínuo.

### adjunto **anfotericina B intratecal**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **anfotericina B desoxicolato**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose intratecal

» Alguns especialistas iniciam a anfotericina B intratecal com fluconazol inicial, acreditando que essa abordagem resulte em uma resposta mais rápida.

» Doses de 0.1 a 1.5 mg/dose, aumentando a dose até a intolerância, foram relatadas;[102] entretanto, um especialista deve ser consultado para se obter orientação sobre a dose.

### adjunto **colocação de derivação ventricular**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pacientes com hidrocefalia geralmente requerem a colocação de derivação ventricular.

### mais **terapia de manutenção com terapia antifúngica azólica**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

**Agudo**

» **fluconazol**: 400-1200 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **itraconazol**: 200 mg por via oral duas a três vezes ao dia

**Opções secundárias**

» **posaconazol**: 400 mg por via oral (suspensão) duas vezes ao dia

**OU**

» **voriconazol**: 400 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente no primeiro dia, seguidos por 200 mg duas vezes ao dia

» Pacientes que respondem à terapia antifúngica azólica devem continuar este tratamento indefinidamente.

**por Candida**

**1a anfotericina B + flucitosina**

**Opções primárias**

» **anfotericina B desoxicolato**: 0.7 a 1 mg/kg/dia por via intravenosa por 2-6 semanas

**-ou-**

» **anfotericina B lipossomal**: 4-6 mg/kg/dia por via intravenosa por 2-6 semanas

**--E--**

» **flucitosina**: 50-100 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 6 horas por 2-6 semanas

» O tratamento deve ser iniciado imediatamente após o diagnóstico ou empiricamente enquanto se aguarda os resultados do teste diagnóstico em pacientes gravemente doentes nos quais há suspeita de meningite por cândida.

» A flucitosina atinge bons níveis no LCR e soma-se à anfotericina B contra a espécie *Candida* in vitro e em infecção experimental. A anfotericina B lipossomal é preferível em pacientes com insuficiência renal.

» Os efeitos tóxicos da flucitosina na medula óssea e fígado devem ser cuidadosamente monitorados, preferencialmente com níveis de flucitosina sérica frequente.[64]

» Os perfis renais e hematológicos de pacientes que recebem anfotericina B

## Agudo

devem ser monitorados rigorosamente. O comprometimento renal pode ser reduzido por expansão com solução salina e fluidos, desde que não exista contraindicação.[100] Os eletrólitos (potássio e magnésio) precisam de monitoramento e substituição se necessário.

» Uma queda na Hb de cerca de 20% ocorre dentro de 2 semanas após o início da anfotericina B.[101]

» Pacientes com baixa Hb basal podem necessitar de transfusão. É comum haver tromboflebite.

### adjunto remoção de próteses

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Em pacientes neurocirúrgicos com candidemia, os dispositivos protéticos e cateteres intravasculares infectados devem ser removidos, se possível.

### mais terapia de manutenção com fluconazol ou voriconazol

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **fluconazol**: 800 mg por via oral uma vez ao dia

#### Opções secundárias

» **voriconazol**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia

» A continuação do tratamento com fluconazol pode ser considerada, especialmente em pacientes com imunossupressão contínua, ou em pacientes que responderam à anfotericina B e à flucitosina, mas desenvolveram toxicidade relacionada ao medicamento. Terapia de manutenção tem sido usada em pacientes infectados por HIV.

» Voriconazol é uma alternativa para as espécies de *Candida* ou isolados resistentes ao fluconazol.

» Devido ao alto risco de recidiva, a terapia deve ser continuada por no mínimo 4 semanas após a resolução de todos os sinais e sintomas associados à infecção. Todas as análises do LCR e os achados radiológicos também devem se normalizar antes da interrupção da terapia antifúngica.

**Agudo****Exserohilum rostratum****1a terapia antifúngica**

- » Antes do surto de 2012, decorrente de metilprednisolona contaminada nos EUA, infecções humanas com *E rostratum* eram extremamente raras. Pouco se sabe sobre seu manejo, especialmente quando o sistema nervoso central (SNC) está comprometido.
- » Para pacientes com meningite por *E rostratum*, recomenda-se um mínimo de 3 meses de terapia antifúngica, com até 1 ano de tratamento recomendado para pacientes com comprometimento grave do SNC (por exemplo, aracnoidite).<sup>[96]</sup>
- » Entretanto, apesar do ciclo ideal de terapia, recidiva da meningite por *E rostratum* foi relatada após resolução dos sintomas e normalização da contagem de leucócitos no LCR.<sup>[97]</sup>
- » Terapia antifúngica prolongada pode ser necessária com meningite fúngica recidivante. Em alguns casos (por exemplo, meningite coccidioidal), terapia antifúngica por toda a vida pode ser necessária, dependendo da natureza da infecção, da frequência da meningite recidivante após o término da terapia antifúngica, da gravidade do comprometimento do SNC e do estado imunológico subjacente do indivíduo.
- » O tratamento deve ser realizado em consulta com um especialista em doenças infecciosas.<sup>[96]</sup>

**Aspergillus****1a voriconazol ou anfotericina B****Opções primárias**

- » **voriconazol**: 6 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas no dia 1, seguidos por 4 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas, alterar para terapia oral quando houver melhora clínica; 200 mg por via oral duas vezes ao dia

**Opções secundárias**

- » **complexo lipídico de anfotericina B**: 5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia
- » O voriconazol é considerado a escolha de tratamento primária; formulações lipídicas de anfotericina B são reservadas para aqueles

## Agudo

intolerantes ou refratários ao voriconazol.[98]  
O tratamento de longa duração é geralmente necessário dependendo da resposta clínica e do estado imunológico.

**mais**

### **desbridamento dos seios paranasais**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O desbridamento cirúrgico agressivo de infecção fúngica paranasal é a chave para o desfecho bem-sucedido da terapia medicamentosa.

## mucormicose

**1a**

### **anfotericina B**

#### **Opções primárias**

» **anfotericina B lipossomal**: 3-5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia; doses de até 10 mg/kg/dia foram reportadas no caso de ausência de resposta à dose inicial

#### **Opções secundárias**

» **complexo lipídico de anfotericina B**: 5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

» A anfotericina B lipossomal é mais efetiva que formulações lipídicas no tratamento da doença do sistema nervoso central (SNC), fazendo dela o agente de primeira linha na mucormicose do SNC, com a formulação lipídica sendo o agente de segunda linha.[99] O tratamento é continuado até que haja resolução dos sinais e sintomas clínicos da infecção.[99]

**mais**

### **desbridamento dos seios paranasais**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O desbridamento cirúrgico agressivo de infecção fúngica paranasal é a chave para o desfecho bem-sucedido da terapia medicamentosa.

## Novidades

### Sertralina

A sertralina (um inibidor seletivo de recaptção de serotonina), que anteriormente demonstrou atividade in vitro e in vivo contra *cryptococcus*, foi associada a um clearance mais rápido do *cryptococcus* no líquido cefalorraquidiano e um índice inferior de síndrome inflamatória da reconstituição imune e recidiva em pacientes HIV-positivos.<sup>[103]</sup>



## Recomendações

### Monitoramento

Meningite criptocócica:

- Pacientes que se recuperaram de uma meningite criptocócica requerem um acompanhamento cuidadoso quanto à recorrência dos sintomas.
- Pacientes já diagnosticados com HIV devem continuar sua terapia antirretroviral. Em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) virgens de tratamento com um diagnóstico recente de meningite criptocócica, o retardo da terapia antirretroviral por 5 semanas foi associado a melhora na sobrevida comparado com início da terapia em 1 a 2 semanas, principalmente entre pacientes com uma escassez de leucócitos no líquido cefalorraquidiano.[86]
- O tratamento da meningite criptocócica em pacientes infectados com HIV é complicado pelo desenvolvimento da síndrome inflamatória da reconstituição imune em aproximadamente 1 em 8 pacientes.[17]

Meningite histoplasmática:[28]

- A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) deve ser repetida após 1 mês, quando a anfotericina B for substituída por um antifúngico azólico, e em 1 ano, e se houver suspeita de falha ou recidiva.
- A terapia deve ser continuada até que as anormalidades do LCR reamitem e o antígeno no LCR (e os antígenos sérico e urinário, se inicialmente positivos) esteja negativo.
- Os antígenos sérico e urinário, se inicialmente positivos, podem ser repetidos em 2 semanas, 1 mês e depois a cada 3 meses durante a terapia por pelo menos 6 meses após o término do tratamento.
- Pacientes nos quais há suspeita de falha do tratamento ou recidiva também devem ter os níveis de antígeno medidos.

Meningite coccidioidal:[10]

- A análise do LCR é repetida a cada mês inicialmente.
- Se a resposta for satisfatória, o LCR é repetido a cada 3 meses por toda a vida.
- Anticorpos do tipo fixadores do complemento do LCR e séricos diminuem com a terapia de sucesso.

Meningite por cândida:[64]

- Devido às altas taxas de recidiva na meningite por cândida, a terapia antifúngica deve ser administrada por no mínimo 4 semanas após a resolução de todos os sinais e sintomas.
- Todas as análises do LCR e os achados radiológicos também devem se normalizar antes da interrupção da terapia antifúngica.

### Instruções ao paciente

Todos os pacientes devem ser orientados quanto à importância da adesão à terapia de manutenção antifúngica e devem relatar qualquer recorrência dos sintomas. Os pacientes devem ser informados da necessidade de monitorar a resposta por análise do sangue e do líquido cefalorraquidiano e da possibilidade de recidiva.

Pacientes infectados por HIV que foram tratados para meningite criptocócica devem ser alertados da possível ocorrência de SIRS-MC, geralmente 1 a 2 meses após o início da terapia antirretroviral.

Pacientes tratados para meningite coccidioidal precisam ser orientados de que a terapia e o acompanhamento duram por toda a vida e quanto ao alto risco de recidiva se o tratamento for descontinuado ou interrompido.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>anemia, distúrbio eletrolítico e nefrotoxicidade secundária à terapia com anfotericina B</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
Os pacientes comumente desenvolvem anemia, hipocalemia, hipomagnesemia e nefrotoxicidade reversível. Pacientes com um nível baixo de hemoglobina (Hb) basal podem precisar de transfusão de sangue caso desenvolvam anemia grave ou sintomática. Para minimizar a nefrotoxicidade associada à anfotericina B, os pacientes devem receber pré-hidratação com soro fisiológico intravenoso, a menos que seja contraindicado.[100] Os pacientes rotineiramente requerem suplementação de potássio e magnésio enquanto recebem anfotericina B.		
<b>histoplasmoses</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
Histoplasmoses são lesões focais no cérebro ou medula espinhal. Podem ocorrer em associação com a meningite por Histoplasma e, nesse caso, o tratamento é o mesmo que o da meningite. Não se recomenda cirurgia. Se for um achado isolado em um paciente que está bem, sem meningite ou infecção disseminada, a indução com anfotericina B pode ser reduzida.[28]		
<b>sequelas neurológicas (por exemplo, surdez)</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
15% a 30% dos pacientes que se recuperaram de meningite por coccidioides têm sequelas neurológicas graves, especialmente crianças.[38] [109] [110]		
<b>síndrome inflamatória de reconstituição imune em meningite criptocócica (SIRI-MC) após o início da terapia antirretroviral (TAR)</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
Entre 6% e 30% dos pacientes podem desenvolver SIRI-MC em uma média de 1 a 2 meses após o início da TAR. As características incluem aumento da cefaleia, febre, linfadenopatia e pressão elevada do LCR. A TAR deve ser continuada. O LCR deve ser examinado para medir a pressão (pode requerer controle por punções lombares seriadas) e excluir infecção ativa contínua e diagnósticos alternativos. Corticosteroides de ciclo curto podem ser considerados em pacientes gravemente afetados.[112] [113] [114]		
<b>pressão intracraniana elevada</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
Pressão intracraniana elevada com meningite criptocócica provavelmente ocorre por conta da reabsorção prejudicada do líquido cefalorraquidiano (LCR) pelas vilosidades aracnoides. Pacientes com pressão intracraniana elevada devem realizar punções lombares seriadas diariamente,[66] com drenagem de até 30 mL de LCR para tentar controlar a pressão. Se a alta pressão persistir apesar das punções lombares diárias, devem ser considerados um dreno lombar temporário ou uma derivação ventriculoperitoneal.[88]		
<b>infarto cerebral</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
Vasculite secundária ao processo inflamatório na infecção coccidioidal pode causar infarto. Alguns especialistas (mas nem todos) defendem a corticoterapia adjuvante, de alta dose e em curto prazo.[10]		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>aracnoidite espinhal</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>A aracnoidite espinhal, causadora de dorsalgia, paraplegia e retenção urinária, pode ocorrer como uma complicação da terapia intratecal e, portanto, esta deve ser descontinuada. Ela também pode ocorrer como parte do processo da doença em pacientes tratados com fluconazol.</p> <p>A aracnoidite espinhal pode raramente complicar a meningite criptocócica não associada ao HIV.[111]</p>		
<b>hidrocefalia</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Hidrocefalia, secundária à obstrução do LCR pela resposta inflamatória à infecção, é a complicação mais comum da meningite coccidoidal e geralmente requer colocação de derivação.</p> <p>Ocasionalmente, a hidrocefalia complica a meningite por Histoplasma e requer encaminhamento neurocirúrgico para consideração de colocação de derivação ventricular.[28]</p> <p>De forma ideal, os pacientes devem receber 2 semanas de tratamento com anfotericina B, para reduzir a probabilidade de colonização da nova derivação. Pacientes com derivações devem ser monitorados rigorosamente quanto à recidiva. Em casos de recidiva, a remoção e a colocação da derivação devem ser consideradas.</p>		
<b>síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI) inflamatória</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>A SIRI pode complicar a meningite fúngica associada à infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) após o início da terapia retroviral altamente ativa (HAART). Ela pode causar um declínio neurológico paradoxal súbito.[115]</p>		

## Prognóstico

### Meningite criptocócica

Os marcadores mais importantes de prognóstico desfavorável na meningite criptocócica associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) são estado mental alterado na apresentação e alta carga do organismo, conforme determinado pela cultura quantitativa no líquido cefalorraquidiano (LCR) ou pelo título do antígeno no LCR.[75] Baixa contagem de leucócitos no LCR e elevada pressão de abertura do LCR também estão associadas a um desfecho desfavorável. A mortalidade em meningite criptocócica não associada ao HIV está associada à insuficiência renal crônica, insuficiência hepática ou neoplasia hematológica, bem como à ausência de cefaleia e estado mental alterado.[54]

As taxas de mortalidade decorrente de meningite criptocócica permanecem altas; a mortalidade em 10 semanas no último grande estudo nos EUA estava em cerca de 10%.[53] Em séries menos selecionadas, a mortalidade foi maior, de até 26%. A mortalidade de 10 semanas relatada em estudos da África e da Ásia foi de 20% a 40% onde a terapia com anfotericina B estava disponível.[75] [104] [105] A meningite criptocócica continua a ser uma das maiores causas de morte em pacientes infectados pelo HIV, notavelmente na Tailândia, Uganda, Malawi e África do Sul, com um risco de mortalidade estimado de 17% a 2 semanas e 34% a 10 semanas.[17] Sequelas neuropsiquiátricas crônicas são comuns após a meningite criptocócica e estão associadas a parâmetros alterados de exames de imagem do cérebro.[106]

## Meningite histoplasmática

Aproximadamente 20% dos pacientes falham na terapia inicial e até 40% podem ter recidiva.[28]

## Meningite coccidioidal

Apesar das vantagens na terapia antifúngica, a morbidade e a mortalidade associadas à meningite coccidioidal permanecem altas, com uma mortalidade atual de cerca de 30%. [10] Como existe um alto risco de recidiva se a terapia for interrompida, o tratamento deve ser por toda a vida. [107]

## Meningite por cândida

O prognóstico da meningite por cândida depende do grupo de risco e as taxas de mortalidade podem variar de cerca de 10% em pacientes neurocirúrgicos [43] a cerca de 30% em pacientes infectados por HIV. [57] Lactentes prematuros com meningite por cândida têm uma alta taxa de mortalidade e deficiências do neurodesenvolvimento em comparação a controles compatíveis: 60% contra 28%. [108]

## Meningite por Aspergillus

O diagnóstico de meningite por Aspergillus é difícil, com um coeficiente geral de letalidade de aproximadamente 70%; o prospecto de um diagnóstico específico em vida é maior em pacientes imunocompetentes. [48]

## Diretrizes de diagnóstico

### Internacional

#### Guidelines for the diagnosis, prevention, and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2018

### América do Norte

#### 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis

**Publicado por:** Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:**  
2016

#### Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America

**Publicado por:** Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:**  
2016

## Diretrizes de tratamento

### Internacional

#### Guidelines for the diagnosis, prevention, and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2018

### América do Norte

#### 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis

**Publicado por:** Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:**  
2016

#### Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America

**Publicado por:** Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:**  
2016

## América do Norte

### Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America

**Publicado por:** Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:**  
2016

### Practice guidelines for the management of cryptococcal disease

**Publicado por:** Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:**  
2010

### Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis

**Publicado por:** Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:**  
2007

### Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes for Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:**  
2018

## Nível de evidência

1. Risco de recidiva de meningite criptocócica: há evidências de baixa qualidade de um ensaio clínico randomizado e controlado (ECRC) de que o fluconazol reduziu as recidivas de meningite criptocócica tratadas com sucesso, em comparação ao itraconazol.[\[83\]](#)

**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.



## Artigos principais

- Johnson RH, Einstein HE. Coccidioidal meningitis. Clin Infect Dis. 2006 Jan 1;42(1):103-7. [Texto completo](#)
- Beale MA, Sabiiti W, Robertson EJ, et al. Genotypic diversity is associated with clinical outcome and phenotype in cryptococcal meningitis across Southern Africa. PLoS Negl Trop Dis. 2015 Jun 25;9(6):e0003847. [Texto completo](#)
- Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A, et al. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes. Clin Infect Dis. 2014 Mar;58(5):736-45. [Texto completo](#)
- Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am. 2006 Sep;20(3):507-44.
- Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2007 Oct 1;45(7):807-25. [Texto completo](#)
- Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. Clin Infect Dis. 2016 Sep 15;63(6):e112-46. [Texto completo](#)
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. [Texto completo](#)
- Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2010 Feb 1;50(3):291-322. [Texto completo](#)
- Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2010 Apr;10(4):251-61.
- Yuanije Z, Jianghan C, Nan X, et al. Cryptococcal meningitis in immunocompetent children. Mycoses. 2012 Mar;55(2):168-71.
- Day JN, Chau TT, Wolbers M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. N Engl J Med. 2013 Apr 4;368(14):1291-1302. [Texto completo](#)
- Boulware DR, Mehta DB, Muzoora C, et al; COAT Trial Team. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. N Engl J Med. 2014 Jun 26;370(26):2487-98. [Texto completo](#)

## Referências

1. Kravitz GR, Davies SF, Eckman MR, et al. Chronic blastomycotic meningitis. *Am J Med.* 1981 Sep;71(3):501-5.
2. Harley WB, Lomis M, Haas DW. Marked polymorphonuclear pleocytosis due to blastomycotic meningitis: a case report and review. *Clin Infect Dis.* 1994 May;18(5):816-8.
3. Scott EN, Kaufman L, Brown AC, et al. Serologic studies in the diagnosis and management of meningitis due to *Sporothrix schenckii*. *N Engl J Med.* 1987 Oct 8;317(15):935-40.
4. Salaki JS, Louria DB, Chmel H. Fungal and yeast infections of the central nervous system. A clinical review. *Medicine (Baltimore).* 1984 Mar;63(2):108-32.
5. Ellner JJ, Bennett JE. Chronic meningitis. *Medicine (Baltimore).* 1976 Sep;55(5):341-69.
6. Gottfredsson M, Perfect JR. Fungal meningitis. *Semin Neurol.* 2000;20(3):307-22.
7. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev.* 2007 Jan;20(1):115-32. [Texto completo](#)
8. Wheat LJ. Histoplasmosis: a review for clinicians from non-endemic areas. *Mycoses.* 2006 Jul;49(4):274-82.
9. Saubolle MA, McKellar PP, Sussland D. Epidemiologic, clinical and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. *J Clin Microbiol.* 2007 Jan;45(1):26-30. [Texto completo](#)
10. Johnson RH, Einstein HE. Coccidioidal meningitis. *Clin Infect Dis.* 2006 Jan 1;42(1):103-7. [Texto completo](#)
11. Jenney A, Pandithage K, Fisher DA, et al. Cryptococcus infection in tropical Australia. *J Clin Microbiol.* 2004 Aug;42(8):3865-8. [Texto completo](#)
12. MacDougall L, Kidd SE, Galanis E, et al. Spread of *Cryptococcus gattii* in British Columbia, Canada, and detection in the Pacific Northwest, USA. *Emerg Infect Dis.* 2007 Jan;13(1):42-50. [Texto completo](#)
13. Beale MA, Sabiiti W, Robertson EJ, et al. Genotypic diversity is associated with clinical outcome and phenotype in cryptococcal meningitis across Southern Africa. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015 Jun 25;9(6):e0003847. [Texto completo](#)
14. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clin Infect Dis.* 2003 Mar 15;36(6):789-94. [Texto completo](#)
15. Holmes CB, Losina E, Walensky RP, et al. Review of human immunodeficiency virus type 1-related opportunistic infections in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis.* 2003 Mar 1;36(5):652-62. [Texto completo](#)
16. Chariyalertsak S, Sirisanthana T, Saengwonloey O, et al. Clinical presentation and risk behaviours of patients with acquired immunodeficiency syndrome in Thailand, 1994-1998: regional variation and temporal trends. *Clin Infect Dis.* 2001 Mar 15;32(6):955-62. [Texto completo](#)

17. Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A, et al. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes. *Clin Infect Dis*. 2014 Mar;58(5):736-45. [Texto completo](#)
18. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Aug;17(8):873-81.
19. Hakim JG, Gangaidzo IT, Heyderman RS, et al. Impact of HIV infection on meningitis in Harare: a prospective study of 406 predominantly adult patients. *AIDS*. 2000 Jul 7;14(10):1401-7.
20. Gordon SB, Walsh AL, Chaponda M, et al. Bacterial meningitis in Malawian adults: pneumococcal disease is common, severe and seasonal. *Clin Infect Dis*. 2000 Jul;31(1):53-7. [Texto completo](#)
21. Fang W, Zhang L, Liu J, et al. Tuberculosis/cryptococcosis co-infection in China between 1965 and 2016. *Emerg Microbes Infect*. 2017 Aug 23;6(8):e73. [Texto completo](#)
22. Hajjeh RA, Conn LA, Stephens DS, et al. Cryptococcosis: population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. *J Infect Dis*. 1999 Feb;179(2):449-54. [Texto completo](#)
23. Safdieh JE, Mead PA, Sepkowitz KA, et al. Bacterial and fungal meningitis in patients with cancer. *Neurology*. 2008 Mar 18;70(12):943-7.
24. Schmalzle SA, Buchwald UK, Gilliam BL, et al. Cryptococcus neoformans infection in malignancy. *Mycoses*. 2016 Sep;59(9):542-52.
25. MacDougall L, Fyfe M. Emergence of Cryptococcus gattii in a novel environment provides clues to its incubation period. *J Clin Microbiol*. 2006 May;44(5):1851-2. [Texto completo](#)
26. Hoang LM, Maguire JA, Doyle P, et al. Cryptococcus neoformans infections at Vancouver Hospital and Health Sciences Centre (1997-2002): epidemiology, microbiology and histopathology. *J Med Microbiol*. 2004 Sep;53(Pt 9):935-40. [Texto completo](#)
27. Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT, et al. An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States. *Annu Rev Respir Dis*. 1969 Apr;99(4):Suppl:1-132.
28. Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2005 Mar 15;40(6):844-52. [Texto completo](#)
29. Chiller TM, Galgani JN, Stevens DA. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2003 Mar;17(1):41-57.
30. DiCaudo DJ. Coccidioidomycosis: a review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Dec;55(6):929-42.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Coccidioidomycosis - Arizona, 1990-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996 Dec 13;45(49):1069-73. [Texto completo](#)
32. Ampel NM, Mosley DG, England B, et al. Coccidioidomycosis in Arizona: increase in incidence from 1990 to 1995. *Clin Infect Dis*. 1998 Dec;27(6):1528-30.

33. Centers for Disease Control and Prevention. Increase in coccidioidomycosis - Arizona, 1998-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003 Feb 14;52(6):109-12. [Texto completo](#)
34. Ampel MA. Coccidioidomycosis in persons infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis*. 2005 Oct 15;41(8):1174-8. [Texto completo](#)
35. Ampel NM, Dols CL, Galgiani JN. Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection: results of a prospective study in a coccidioidal endemic area. *Am J Med*. 1993 Mar;94(3):235-40.
36. Olmedo Diaz I, Pallas Alonso CR, Miralles Molina M, et al. Neonatal meningitis: study of 56 cases [in Spanish]. *An Esp Pediatr*. 1997 Feb;46(2):189-94.
37. Buchs S. Candida meningitis: a growing threat to premature and fullterm infants. *Pediatr Infect Dis*. 1985 Mar-Apr;4(2):122-3.
38. Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, et al. Candidal meningitis in neonates: a 10-year review. *Clin Infect Dis*. 2000 Aug;31(2):458-63. [Texto completo](#)
39. Lipton SA, Hickey WF, Morris JH, et al. Candidal infection in the central nervous system. *Am J Med*. 1984 Jan;76(1):101-8.
40. Voice RA, Bradley SF, Sangeorzan JA, et al. Chronic candidal meningitis: an uncommon manifestation of candidiasis. *Clin Infect Dis*. 1994 Jul;19(1):60-66.
41. Chiou CC, Wong TT, Lin HH, et al. Fungal infection of ventriculoperitoneal shunts in children. *Clin Infect Dis*. 1994 Dec;19(6):1049-53.
42. Sánchez-Portocarrero J, Martín-Rabadán P, Saldaña CJ, et al. Candida cerebrospinal fluid shunt infection. Report of two new cases and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1994 Sep;20(1):33-40.
43. Nguyen MH, Yu VL. Meningitis caused by Candida species: an emerging problem in neurosurgical patients. *Clin Infect Dis*. 1995 Aug;21(2):323-7.
44. Kainer MA, Reagan DR, Nguyen DB, et al; Tennessee Fungal Meningitis Investigation Team. Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone in Tennessee. *N Engl J Med*. 2012 Dec 6;367(23):2194-2203. [Texto completo](#)
45. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multistate outbreak of fungal meningitis and other infections – case count. Oct 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
46. Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006 Sep;20(3):507-44.
47. Sánchez-Portocarrero J, Pérez-Cecilia E, Corral O, et al. The central nervous system and infection by Candida species. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000 Jul;37(3):169-79.
48. Antinori S, Corbellino M, Meroni L, et al. Aspergillus meningitis: a rare clinical manifestation of central nervous system aspergillosis - case report and review of 92 cases. *J Infect*. 2013 Mar;66(3):218-38.

49. Harrison TS, Levitz SM. Immunology. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, eds. Clinical mycology. New York, NY: Churchill Livingstone; 2003.
50. Garcia-Hermoso D, Janbon G, Dromer F. Epidemiological evidence for dormant *Cryptococcus neoformans* infection. J Clin Microbiol. 1999 Oct;37(10):3204-9. [Texto completo](#)
51. Casadevall A, Steenbergen JN, Nosanchuk JD. 'Ready made' virulence and 'dual use' virulence factors in pathogenic environmental fungi - the *Cryptococcus neoformans* paradigm. Curr Opin Microbiol. 2003 Aug;6(4):332-7.
52. McKinsey DS, Spiegel RA, Hutwagner L, et al. Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factors, and pathophysiology. Clin Infect Dis. 1997 Jun;24(6):1195-1203.
53. van der Horst C, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med. 1997 Jul 3;337(1):15-21. [Texto completo](#)
54. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. Clin Infect Dis. 2001 Sep 1;33(5):690-9. [Texto completo](#)
55. Einstein HE, Johnson RH. Coccidioidomycosis: new aspects of epidemiology and therapy. Clin Infect Dis. 1993 Mar;16(3):349-54.
56. Crum NF, Lederman ER, Stafford CM, et al. Coccidioidomycosis: a descriptive survey of a reemerging disease. Clinical characteristics and current controversies. Medicine (Baltimore). 2004 May;83(3):149-75.
57. Casado JL, Quereda C, Oliva J, et al. Candidal meningitis in HIV-infected patients: analysis of 14 cases. Clin Infect Dis. 1997 Sep;25(3):673-6.
58. del Pozo MM, Bermejo F, Molina JA, et al. Chronic neutrophilic meningitis caused by *Candida albicans*. Neurologia. 1998 Aug-Sep;13(7):362-6.
59. Chang LW, Phipps WT, Kennedy GE, et al. Antifungal interventions for the primary prevention of cryptococcal disease in adults with HIV. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20;(3):CD004773. [Texto completo](#)
60. Sawadogo S, Makumbi B, Purfield A, et al. Estimated prevalence of *Cryptococcus antigenemia* (CrAg) among HIV-infected adults with advanced immunosuppression in Namibia justifies routine screening and preemptive treatment. PLoS One. 2016 Oct 19;11(10):e0161830. [Texto completo](#)
61. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2007 Oct 1;45(7):807-25. [Texto completo](#)
62. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. Clin Infect Dis. 2016 Sep 15;63(6):e112-46. [Texto completo](#)

63. Woods CW, McRill C, Plikaytis BD, et al. Coccidioidomycosis in human immunodeficiency virus-infected persons in Arizona, 1994-1997: incidence, risk factors, and prevention. *J Infect Dis*. 2000 Apr;181(4):1428-34. [Texto completo](#)
64. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. [Texto completo](#)
65. Blyth CC, Barzi F, Hale K, Isaacs D. Chemoprophylaxis of neonatal fungal infections in very low birthweight infants: efficacy and safety of fluconazole and nystatin. *J Paediatr Child Health*. 2012 Sep;48(9):846-51.
66. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010 Feb 1;50(3):291-322. [Texto completo](#)
67. Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 Apr;10(4):251-61.
68. Bayer AS, Edwards JE, Seidel JS, et al. Candida meningitis. Report of seven cases and review of the English literature. *Medicine (Baltimore)*. 1976 Nov;55(6):477-86.
69. Yuanije Z, Jianghan C, Nan X, et al. Cryptococcal meningitis in immunocompetent children. *Mycoses*. 2012 Mar;55(2):168-71.
70. Ashbee HR, Evans EG, Viviani MA, et al. Histoplasmosis in Europe: report on an epidemiological survey from the European Confederation of Medical Mycology Working Group. *Med Mycol*. 2008 Feb;46(1):57-65.
71. Sharma P, Mukherjee A, Karunanithi S, et al. Potential role of 18F-FDG PET/CT in patients with fungal infections. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Jul;203(1):180-89.
72. Chong GM, Maertens JA, Lagrou K, et al. Diagnostic performance of galactomannan antigen testing in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol*. 2016 Feb;54(2):428-31. [Texto completo](#)
73. Garber S, Penar P. Treatment of indolent, nonencapsulated cryptococcal meningitis associated with hydrocephalus. *Clin Pract*. 2012 Jan 27;2(1):e22. [Texto completo](#)
74. Litvintseva AP, Lindsley MD, Gade L, et al. Utility of (1-3)-beta-D-glucan testing for diagnostics and monitoring response to treatment during the multistate outbreak of fungal meningitis and other infections. *Clin Infect Dis*. 2014 Mar;58(5):622-30.
75. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet*. 2004 May 29;363(9423):1764-7.
76. Centers for Disease Control and Prevention. Multistate outbreak of fungal meningitis and other infections: resources for laboratories. Oct 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)



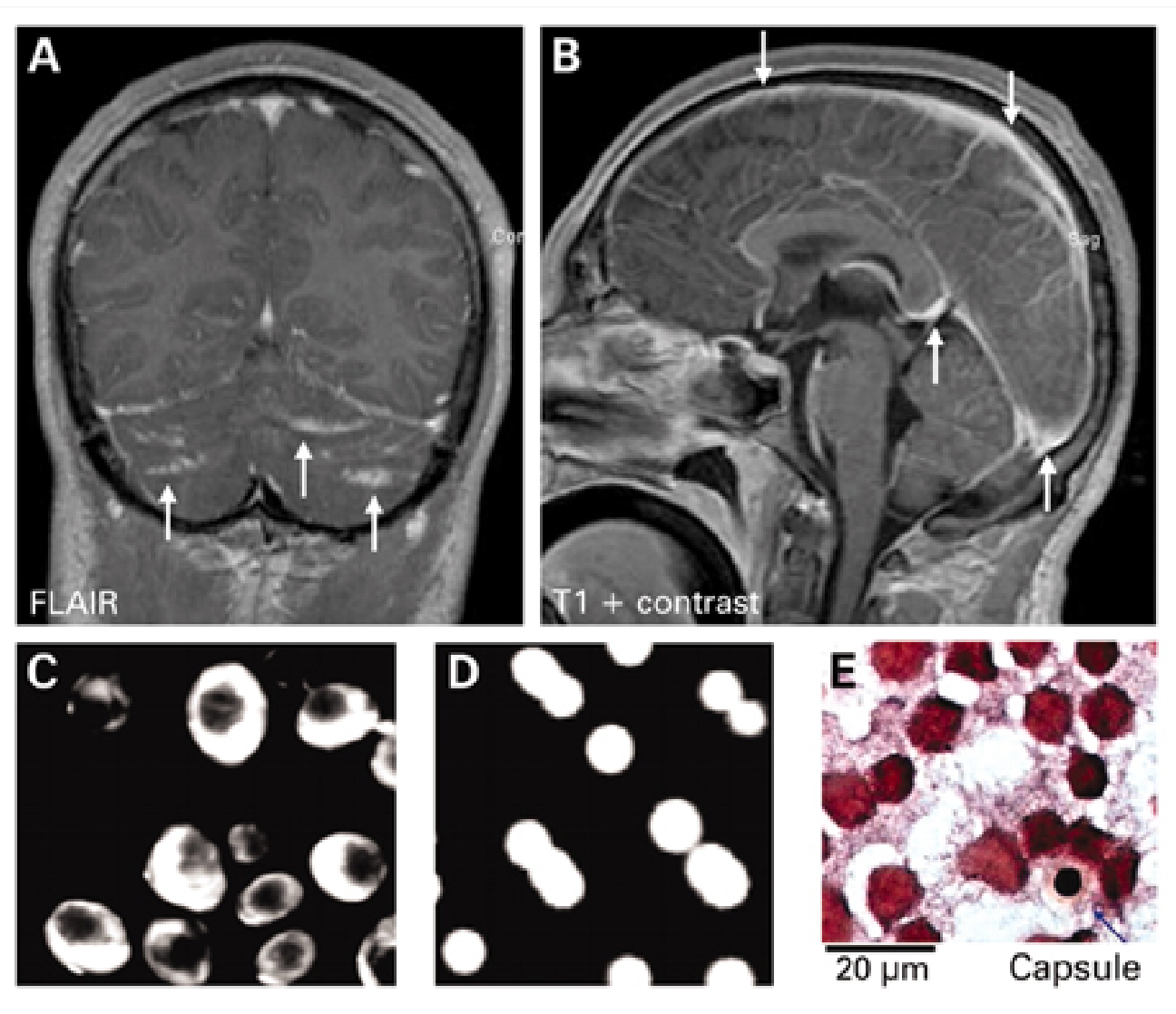
77. Steiner I, Schmutzhard E, Sellner J, et al; European Federation of Neurological Sciences; European Neurologic Society. EFNS-ENS guidelines for the use of PCR technology for the diagnosis of infections of the nervous system. *Eur J Neurol*. 2012 Oct;19(10):1278-91.
78. Thwaites GE, Caws M, Chau TT, et al. Comparison of conventional bacteriology with nucleic acid amplification (amplified mycobacterium direct test) for diagnosis of tuberculous meningitis before and after inception of antituberculosis chemotherapy. *J Clin Microbiol*. 2004 Mar;42(3):996-1002. [Texto completo](#)
79. Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. *Clin Infect Dis*. 2010 Jul 15;51(2):225-32. [Texto completo](#)
80. Day JN, Chau TT, Wolbers M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1291-1302. [Texto completo](#)
81. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, et al; CryptoDex Investigators. Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2016 Feb 11;374(6):542-54. [Texto completo](#)
82. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Mar 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
83. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 1999 Feb;28(2):291-6. [Texto completo](#)
84. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1992 Mar 19;326(12):793-8.
85. Mdodo R, Moser SA, Jaoko W, et al. Antifungal susceptibilities of *Cryptococcus neoformans* cerebrospinal fluid isolates from AIDS patients in Kenya. *Mycoses*. 2011 Sep;54(5):e438-42.
86. Boulware DR, Mehta DB, Muzoora C, et al; COAT Trial Team. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2014 Jun 26;370(26):2487-98. [Texto completo](#)
87. Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2000 Jan;30(1):47-54. [Texto completo](#)
88. Macsween KF, Bicanic T, Brouwer AE, et al. Lumbar drainage for control of cerebrospinal fluid pressure in cryptococcal meningitis: case report and review. *J Infect*. 2005 Nov;51(4):e221-4.
89. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional



- amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med.* 2002 Jul 16;137(2):105-9. [Texto completo](#)
90. Groll AH, Giri N, Petraitis V, et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system. *J Infect Dis.* 2000 Jul;182(1):274-82. [Texto completo](#)
91. Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004 May 15;38(10):1485-9. [Texto completo](#)
92. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, et al. Fluconazole therapy for coccidioidal meningitis. The NIAID-Mycoses Study Group. *Ann Intern Med.* 1993 Jul 1;119(1):28-35.
93. Restrepo A, Tobón A, Clark B, et al. Salvage treatment of histoplasmosis with posaconazole. *J Infect.* 2007 Apr;54(4):319-27.
94. Cortez KJ, Walsh TJ, Bennett JE. Successful treatment of coccidioidal meningitis with voriconazole. *Clin Infect Dis.* 2003 Jun 15;36(12):1619-22. [Texto completo](#)
95. Proia LA, Tenorio AR. Successful use of voriconazole for treatment of *Coccidioides* meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Jun;48(6):2341. [Texto completo](#)
96. Centers for Disease Control and Prevention. Multistate outbreak of fungal meningitis and other infections: resources for clinicians. Oct 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
97. Smith RM, Tipple M, Chaudry MN, et al. Relapse of fungal meningitis associated with contaminated methylprednisolone. *N Engl J Med.* 2013 Jun 27;368(26):2535-6. [Texto completo](#)
98. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 Aug 15;63(4):e1-60. [Texto completo](#)
99. Dan M. Mucormycosis of the head and neck. *Curr Infect Dis Rep.* 2011 Apr;13(2):123-31.
100. Branch RA. Prevention of amphotericin B-induced renal impairment. A review on the use of sodium supplementation. *Arch Intern Med.* 1988 Nov;148(11):2389-94.
101. Bicanic T, Wood R, Meintjes G, et al. High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2008 Jul 1;47(1):123-30. [Texto completo](#)
102. Stevens DA, Shatsky SA. Intrathecal amphotericin in the management of coccidioidal meningitis. *Semin Respir Infect.* 2001 Dec;16(4):263-9.
103. Rhein J, Morawski BM, Hullsiek KH, et al; ASTRO-CM Study Team. Efficacy of adjunctive sertraline for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: an open-label dose-ranging study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul;16(7):809-18. [Texto completo](#)

104. Kambugu AD, Kamya M, Mayanja-Kizza H, et al. The high mortality of HIV associated Cryptococcal meningitis despite high dose amphotericin B therapy in Uganda. 41st Annual Meeting of The Infectious Diseases Society of America. San Diego, 2003. Abstract 629.
105. Imwidthaya P, Pongvarin N. Cryptococcosis in AIDS. *Postgrad Med J*. 2000 Feb;76(892):85-8.
106. Lu CH, Chen HL, Chang WN, et al. Assessing the chronic neuropsychologic sequelae of human immunodeficiency virus-negative cryptococcal meningitis by using diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Aug;32(7):1333-9. [Texto completo](#)
107. Dewsnup DH, Galgiani JN, Graybill JR, et al. Is it ever safe to stop azole therapy for *Coccidioides immitis* meningitis? *Ann Intern Med*. 1996 Feb 1;124(3):305-10.
108. Lee BE, Cheung PY, Robinson JL, et al. Comparative study of mortality and morbidity in premature infants (birth weight <1,250 g) with candidaemia or candidal meningitis. *Clin Infect Dis*. 1998 Sep;27(3):559-65.
109. Buchs S, Pfister P. Candida meningitis. Course, prognosis and mortality before and after introduction of the new antimycotics. *Mykosen*. 1983 Feb;26(2):73-81.
110. Porter SD, Noble MA, Rennie R. A single strain of *Candida albicans* associated with separate episodes of fungemia and meningitis. *J Clin Microbiol*. 1996 Jul;34(7):1813-4. [Texto completo](#)
111. Panackal AA, Komori M, Kosa P, et al. Spinal arachnoiditis as a complication of cryptococcal meningoencephalitis in non-HIV previously healthy adults. *Clin Infect Dis*. 2017 Feb 1;64(3):275-83.
112. Shelburne SA 3rd, Darcourt J, White AC Jr, et al. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 1;40(7):1049-52. [Texto completo](#)
113. Lortholary O, Sitbon K, Dromer F; French Cryptococcosis Study Group. Evidence for human immunodeficiency virus and *Cryptococcus neoformans* interactions in the pro-inflammatory and anti-inflammatory responses in blood during AIDS-associated cryptococcosis. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Apr;11(4):296-300. [Texto completo](#)
114. Lawn SD, Bekker LG, Myer L, et al. Cryptococcal immune reconstitution disease: a major cause of early mortality in a South African antiretroviral programme. *AIDS*. 2005 Nov 18;19(17):2050-52.
115. Berkeley JL, Nath A, Pardo CA. Fatal immune reconstitution inflammatory syndrome with human immunodeficiency virus infection and *Candida* meningitis: case report and review of the literature. *J Neurovirol*. 2008 May;14(3):267-76.

## Imagens



**Figura 1: Meningoencefalite criptocócica.** (A) RNM craniana mostrando hiperintensidades cerebelares (setas) nas sequências FLAIR (recuperação da inversão atenuada por fluido) e (B) captação de contraste meníngeo (setas) na RNM ponderada em T1. (C) A coloração com tinta nanquim, (D) a cultura fúngica e (E) a coloração de Gram do líquido cefalorraquidiano foram positivas

Braun J. Headache, personality changes and fine motor disturbances. *BMJ Case Reports*. 2009; doi:10.1136/bcr.06.2008.0093. Usado com permissão.

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

**Abhijit Chaudhuri, DM, MD, PhD, FACP, FRCP (Glasg), FRCP (Lond)**

---

Consultant Neurologist

Clinical Lead of Neuroinflammation, Department of Neurology, Queen's Hospital, Romford, UK

DIVULGAÇÕES: AC has received honoraria, speaker fees, and travel or international meeting sponsorship from Biogen, Genzyme, Merck, Novartis and Teva; he may receive travel and/or meeting sponsorship from Bial and Genzyme in 2018-2019. AC has attended or may attend the Advisory Board meetings for product development and/or marketing with Bial, Merck, Novartis, and Teva. AC declares that these posts and payments do not constitute any competing interest in relation to the topic of fungal meningitis.

### // Reconhecimentos:

Dr Abhijit Chaudhuri would like to gratefully acknowledge Dr Thomas S. Harrison and Dr Angela Loyse, previous contributors to this monograph. TSH and AL declare that they have no competing interests.

### // Colegas revisores:

**Robert A. Larsen, MD**

---

Associate Professor of Medicine

University of Southern California, Keck School of Medicine, Los Angeles, CA

DIVULGAÇÕES: RAL declares that he has no competing interests.