

# BMJ Best Practice

## Criptococose

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	4
Fisiopatologia	5
<b>Prevenção</b>	<b>7</b>
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
Prevenção secundária	7
<b>Diagnóstico</b>	<b>8</b>
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	14
Exames diagnóstico	16
Diagnóstico diferencial	20
<b>Tratamento</b>	<b>22</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	22
Visão geral do tratamento	28
Opções de tratamento	30
Novidades	48
<b>Acompanhamento</b>	<b>49</b>
Recomendações	49
Complicações	50
Prognóstico	51
<b>Diretrizes</b>	<b>52</b>
Diretrizes de diagnóstico	52
Diretrizes de tratamento	52
<b>Referências</b>	<b>53</b>
<b>Imagens</b>	<b>59</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>63</b>

## Resumo

- ◇ Microbiologia, níveis de antígeno sérico e histopatologia são necessários para se fazer o diagnóstico.
- ◇ O tratamento depende do estado imunológico e da gravidade da doença. Para doença assintomática e leve a moderada sem comprometimento do sistema nervoso central (SNC), fluconazol oral é o tratamento de primeira linha. No caso de doença grave e comprometimento do SNC, recomenda-se terapia por indução com anfotericina B associada à flucitosina seguida por um ciclo de fluconazol.
- ◇ Os pulmões geralmente são o local primário de infecção, com disseminação extrapulmonar afetando as meninges e, menos comumente a pele, ossos, próstata e outros órgãos.
- ◇ A meningoencefalite traz risco de vida, sobretudo em pacientes imunossuprimidos.
- ◇ A criptococose não reconhecida e não tratada pode ser fatal, sobretudo em pacientes imunocomprometidos.
- ◇ A profilaxia primária com itraconazol ou fluconazol é eficaz na redução da incidência de doença criptocócica em adultos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (CD4 <100 células/microlitro), mas não tem efeito definido na mortalidade geral.

## Definição

A criptococose é uma infecção fúngica oportunista causada por espécies de *Cryptococcus*. O *Cryptococcus neoformans* na variante *grubii* e *Cryptococcus neoformans* causam morbidade e mortalidade, especialmente em populações imunossuprimidas, tais como aquelas com HIV. Ocasionalmente, pessoas sem problemas aparentes no sistema imunológico desenvolvem criptococose, sobretudo por *Cryptococcus var. gattii*.

## Epidemiologia

O *Cryptococcus neoformans* é um fungo encontrado no mundo todo. Ele é comumente associado ao guano (fezes de aves, sobretudo de pombas) e foi isolado do cerne da madeira de diversas espécies de árvores.[1] [2] [4] O *Cryptococcus neoformans* na variante *grubii* (sorotipo A) é a forma mais comum, representando >95% dos casos de criptococose.[1] O *Cryptococcus neoformans* na variante *neoformans* (sorotipo D) causa doenças em países europeus (por exemplo, Dinamarca, Alemanha, Itália, França e Suíça), Australásia e EUA. O *Cryptococcus* na variante *gattii* (sorotipo B e C) ocorre predominantemente em áreas tropicais e subtropicais (por exemplo, Austrália, Papua Nova Guiné, Sudeste Asiático, África Central e América do Sul), onde crescem certas espécies de eucalipto. No entanto, o *Cryptococcus var. gattii* foi isolado como organismo causador em um surto de infecção na Ilha Vancouver, no Canadá.[5] [6]

A exposição a espécies de *Cryptococcus* é comum, e há evidências de que a maioria das pessoas foi exposta ao fungo por volta dos 5 anos de idade.[7] A incidência anual da criptococose em pacientes negativos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) é de aproximadamente 0.2 a 0.9 por 100,000, dependendo da área geográfica estudada.[8] A infecção por HIV está associada a >80% dos casos de criptococose no mundo todo. Em países desenvolvidos, a terapia antirretroviral resultou em uma incidência menor de criptococose, sendo atualmente a maioria dos casos novos observada em pacientes diagnosticados recentemente com HIV.[9] [10] [11] Além disso, pacientes com contagem de CD4 <100 células/microlitro tendem a apresentar risco mais alto.[11] Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA informam que a cada ano no mundo, há quase 220,000 novos casos de meningite criptocócica e 181,000 mortes, com a maior carga na África Subsaariana.[12] Demonstrou-se uma predominância masculina entre pacientes HIV-positivos e HIV-negativos com criptococose.[9] [13] A criptococose é muito incomum em crianças, mesmo nas com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).

Em pacientes imunocomprometidos, a maioria das infecções é causada por *Cryptococcus neoformans*, enquanto o *Cryptococcus var. gattii* é identificado mais comumente em populações HIV-negativas.[1] [4] [5] [6] [14] A criptococose é a terceira infecção fúngica invasiva mais comum (8%) em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos.[1] [4] [15] [16]

## Etiologia

A criptococose é uma infecção fúngica causada por espécies do fungo *Cryptococcus*, abundante no meio ambiente. Das 30 espécies do gênero *Cryptococcus*, a doença clínica mais comum é atribuível ao *Cryptococcus neoformans var. grubii* (sorotipo A), ao *Cryptococcus neoformans var. neoformans* (sorotipo D) e ao *Cryptococcus var. gattii* (sorotipos B e C).[17] O *Cryptococcus neoformans* na variante *neoformans* (sorotipo D) causa doenças em países europeus (por exemplo, Dinamarca, Alemanha, Itália, França e Suíça), Australásia e EUA. O *Cryptococcus* na variante *gattii* (sorotipo B e C) ocorre predominantemente em áreas tropicais e subtropicais (por exemplo, Austrália, Papua Nova Guiné, Sudeste Asiático, África Central e América do Sul), onde crescem certas espécies de eucalipto. Os sorotipos A e D do *Cryptococcus*

neoformans estão associados a fezes de pássaros, sobretudo de pombas.[2] As pombas podem carregar o fungo nos bicos, penas e patas, contribuindo, assim, para a distribuição mundial dessas cepas. O *Cryptococcus neoformans* também foi isolado do cerne da madeira de diversas espécies de árvores.[4]

Em pacientes imunocomprometidos, a maioria das infecções é causada por *Cryptococcus neoformans*, enquanto o *Cryptococcus var. gattii* é mais comumente identificado em populações imunocomprometidas.[1] [4] [5] [6] [14] O *Cryptococcus neoformans* pode causar infecções em um grande número de animais domésticos e selvagens.[18] Historicamente, criptococos não *neoformans* são tratados como saprófitos e raramente são relatados como patógenos humanos, mas, em pacientes com deficiência na imunidade celular, a incidência de infecção tem aumentado, sendo o *Cryptococcus laurentii* e o *Cryptococcus albidus*, juntos, responsáveis por 80% dos casos.[19]

Os sintomas da infecção por *Cryptococcus var. gattii* começam 2 a 11 meses após a exposição. O período de incubação do *Cryptococcus neoformans* é desconhecido, uma vez que ele pode causar pneumonite assintomática. A criptococose pulmonar sintomática grave foi observada em pacientes imunocompetentes com infecção por *Cryptococcus var. gattii*. [14] [17] Pacientes infectados com *Cryptococcus var. gattii* geralmente apresentam massas inflamatórias no sistema nervoso central (SNC) e pulmões, além de sinais neurológicos, e podem necessitar de cirurgia ou terapia antifúngica prolongada.[20]

Embora a exposição a espécies de *Cryptococcus* seja comum, o desenvolvimento de uma doença sintomática geralmente requer imunossupressão. Transplante de órgãos, uso de corticosteroides ou outros agentes imunossupressores e anticorpos monoclonais (por exemplo, alentuzumabe e infliximabe), linfocitopenia CD4 idiopática, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes mellitus e neoplasias hematológicas podem resultar em imunossupressão e permitir a reativação de uma infecção criptocócica.[1]

Pacientes com comprometimento da imunidade celular apresentam maior risco de contrair criptococose, particularmente aqueles com contagem de CD4 <100 células/microlitro.[11] A infecção por HIV está associada a >80% dos casos de criptococose no mundo todo.[1] [8] [9] [10] [21] O uso de terapia antirretroviral (TAR) foi associado a uma menor incidência de criptococose,[11] enquanto, em países com infecção por HIV descontrolada e acesso limitado à TAR, como na África e na Ásia, a incidência de criptococose e a mortalidade relacionada são extremamente elevadas.[9]

## Fisiopatologia

Os pulmões são o local inicial de quase todas as infecções criptocócicas. Células em leveduras secas ou basidiósporos (<5-10 micrômetros) são inalados e depositados nos alvéolos.[1] [2] As leveduras são processadas pelos macrófagos alveolares, que liberam citocinas e quimiocinas para recrutar outras células inflamatórias. A resposta das células T auxiliares (Th1) envolvendo citocinas (por exemplo, fator de necrose tumoral [TNF] alfa, gamainterferona, interleucina-2) está relacionada ao desenvolvimento de inflamação granulomatosa. Outras fontes de infecção incluem o trato gastrointestinal, inoculação direta nos tecidos por trauma e transplante de tecidos infectados. Depois que o fungo entra no corpo, ele pode produzir doença aguda ou infecção latente, dependendo do quadro imunológico do hospedeiro e da virulência da cepa. O *Cryptococcus neoformans* e o *Cryptococcus var. gattii* têm predileção por invadir o sistema nervoso central (SNC) e podem causar meningoencefalite com risco de vida. A formação de cápsulas, a produção do pigmento melanina e a possibilidade de bom crescimento a 37 °C (98.6 °F) são os principais fatores de virulência das espécies de *Cryptococcus*.

Uma resposta imune mediada por células é crucial para defesa do hospedeiro e para produção de uma inflamação granulomatosa. A infecção latente, na qual as leveduras permanecem dormentes por anos nos linfonodos hilares ou em focos pulmonares em indivíduos assintomáticos, pode ser reativada a fim de produzir doença quando a imunidade celular é suprimida.

Em pacientes imunossuprimidos, a disseminação hematogênica pode ocorrer em diversos órgãos, incluindo SNC, pele, próstata, olhos, ossos, trato urinário e sangue.<sup>[1]</sup> Infecções cutâneas resultantes da inoculação direta ou secundária à doença disseminada são o terceiro local clínico mais comum de criptococose, sobretudo em pacientes imunocomprometidos.

## Prevenção primária

A profilaxia primária com itraconazol ou fluconazol pode ser eficaz em pacientes positivos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) com uma contagem de CD4 de  $<100$  células/microlitro. No entanto, ela geralmente não é usada devido ao fato da doença criptocócica ser pouco frequente, falta de benefícios quanto à sobrevida, interações medicamentosas potenciais, resistência potencial a medicamentos antifúngicos e custo.[11] No entanto, o fluconazol demonstrou ser seguro e eficaz como profilaxia primária, tanto antes quanto durante o tratamento antirretroviral precoce. Nos pacientes negativos para o antígeno polissacarídeo criptocócico (CRAG) no rastreamento, a profilaxia com fluconazol preveniu a doença criptocócica enquanto aguardavam por (e nas primeiras semanas da) terapia antirretroviral, especialmente naqueles com contagem de CD4 de  $<100$  células/microlitro.[27] A terapia antirretroviral continua sendo a melhor estratégia de prevenção do *Cryptococcus neoformans* em pessoas com infecção por HIV.[4] [9] [13] Não existem recomendações formais para a prevenção da infecção por *Cryptococcus var. gattii*.

## Rastreamento

### Rastreamento em pacientes imunodeficientes

Em pacientes positivos para vírus da imunodeficiência humana (HIV) assintomáticos, são necessários estudos adicionais sobre o uso de antígeno polissacarídeo criptocócico (CRAG) sérico como rastreamento antes do início da terapia antirretroviral (TAR) a fim de facilitar o diagnóstico precoce, sobretudo em países com alta endemicidade de criptococose e infecção por HIV. O teste de rotina para criptococose antes de iniciar a terapia antirretroviral também deve ser considerado para pacientes infectados por HIV diagnosticados recentemente com contagem de CD4  $\leq 100$  células/microlitro e principalmente aqueles com contagem de CD4  $\leq 50$  células/microlitro.[11]

## Prevenção secundária

A profilaxia secundária da criptococose envolve terapia de manutenção crônica com fluconazol como primeira escolha para prevenir recorrência da infecção.[11] [27] Ela pode ser descontinuada em pacientes que estiverem respondendo à terapia antirretroviral (TAR; ou seja, contagens de CD4  $\geq 100$  células/microlitro, cargas virais indetectáveis na TAR por  $>3$  meses, mínimo de 1 ano de terapia de manutenção crônica com antifúngicos azólicos após tratamento da criptococose).[11] A terapia de manutenção deve ser retomada se a contagem de CD4 diminuir para um nível  $<100$  células/microlitro.[11]



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 54 anos positivo para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) com uma contagem de CD4 de 100 células/microlitro apresenta uma história de 1 semana com febre, mal-estar, cefaleia e comportamento cada vez mais estranho. Sua radiografia torácica não apresenta nada digno de nota. A lavagem broncoalveolar é positiva para organismos criptocócicos, e o antígeno polissacarídeo criptocócico (CRAG) sérico é positivo. Uma lesão em massa é detectada na tomografia computadorizada (TC) e na ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica, e o envolvimento do sistema nervoso central (SNC) é confirmado por uma punção lombar positiva para o organismo em coloração por tinta nanquim. A pressão de abertura na punção lombar (PL) é de 25 cm H<sub>2</sub>O.

### Caso clínico #2

Um homem de 33 anos assintomático que nunca fumou é submetido a uma radiografia torácica após um trauma torácico menor. A radiografia torácica revela uma lesão no lobo inferior direito com base na pleura. A biópsia da lesão por aspiração com agulha fina apresenta crescimento de *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*. O antígeno polissacarídeo criptocócico (CRAG) sérico é negativo.

## Outras apresentações

Comprometimento do trato respiratório e do sistema nervoso central (SNC) são os mais comuns.[1] [2] Em hospedeiros imunocompetentes, a criptococose geralmente é assintomática, somente com radiografia torácica anormal, e pode apresentar resolução espontânea. No entanto, pode ocorrer uma doença mais grave.[3] Pacientes imunocomprometidos podem se apresentar com meningite ou meningoencefalite. As características clínicas dessas doenças incluem febre, cefaleia, alterações do estado mental, sinais de irritação meníngea, paralisia craniana e coma. A apresentação da criptococose pulmonar varia de infecção assintomática a pneumonia grave e síndrome do desconforto respiratório agudo. A criptococose pulmonar aguda se apresenta com dispneia, tosse, febre e dor torácica pleurítica.[2] [4] Em pacientes imunossuprimidos, a infecção disseminada pode ocorrer em diversos órgãos, incluindo a pele, próstata, olhos, ossos, trato urinário e sangue. Infecções cutâneas podem se manifestar como uma lesão do tipo molusco contagioso (sobretudo em pacientes positivos para vírus da imunodeficiência humana [HIV]), granulomas, placas e celulite. A criptococose da próstata geralmente é assintomática e pode representar um reservatório de recidivas. A infecção ocular comumente se manifesta com hemorragias retinianas e peripapilares. As infecções nos ossos e nas articulações se apresentam com lesões osteolíticas ou artrite. Também há relatos de peritonite, criptococúria e criptococemia causando endocardite.[1]

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

O isolamento do fungo junto com achados clínicos e/ou radiológicos típicos formam a base do diagnóstico.

A inalação de esporos é considerada a via primária de inoculação, resultando em envolvimento pulmonar com potencial de disseminação sistêmica subsequente. Em pacientes imunossuprimidos, a disseminação



hematogênica pode ocorrer em diversos órgãos, incluindo sistema nervoso central (SNC) e meninges, pele, próstata, olhos, ossos, trato urinário e sangue.[1] A infecção extrapulmonar, especialmente se envolver o SNC, traz risco de vida e deve ser sempre considerada, sobretudo em pacientes imunodeficientes, mesmo se não houver sinais clínicos específicos de infecção disseminada.

## Quadro clínico

O quadro clínico da criptococose varia de infecção assintomática a pneumonia com risco de vida, e é diferente em pacientes infectados com vírus da imunodeficiência humana (HIV) e não infectados com HIV.[1] [2]

Características da apresentação

- Pacientes com criptococose pulmonar aguda apresentam pirexia, tosse produtiva, dispneia, dor torácica, perda de peso e fadiga. Eles também podem apresentar insuficiência respiratória aguda.
- Cefaleias, febre, neuropatias cranianas, alterações da consciência, letargia, irritação meníngea e coma representam envolvimento do SNC, e podem se apresentar por vários dias ou meses. Deve-se manter um alto índice de suspeita em pacientes infectados por HIV e pacientes imunocomprometidos, mesmo quando apresentarem somente cefaleia, devido ao início subagudo e à apresentação inespecífica da meningoencefalite nesses pacientes.
- A criptococose associada à infecção por HIV é caracterizada por maior envolvimento extrapulmonar e do SNC e por apresentar uma carga maior de organismos.[1] Ela também está associada a uma baixa reação inflamatória no local da infecção.[1]
- Em pacientes HIV-positivos, os sintomas geralmente ocorrem em um período de 1 a 2 semanas. Pacientes sem infecção por HIV apresentam sintomas por um período mais longo, geralmente vários meses, antes do diagnóstico.

Deve-se obter a história médica pregressa e de medicamentos, pois a doença sintomática geralmente se desenvolve em pacientes imunocomprometidos e naqueles com comorbidades graves.

- Infecção por HIV, transplante de órgãos, linfocitopenia CD4 idiopática, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes mellitus, neoplasias hematológicas e medicamentos imunossupressores, como corticosteroides ou anticorpos monoclonais (por exemplo, alentuzumabe e infliximabe), podem permitir a reativação de uma infecção criptocócica.[1]

## Exame físico

Macicez à percussão, diminuição dos murmúrios vesiculares e estertores no lado afetado representam derrame pleural, infiltrados intersticiais e alveolares difusos ou lesões endobrônquicas.

Observa-se irritação meníngea caracterizada por rigidez da nuca, fotofobia e vômitos em um quarto a um terço dos pacientes HIV-positivos com meningoencefalite.[1] [2] [4] [28] Também pode ocorrer paralisia de nervos cranianos.

O papiledema é um sinal de aumento da pressão intracraniana, que pode resultar de inflamação meníngea, criptococoma ou hidrocefalia. Ele ocorre em quase 50% dos pacientes HIV-negativos e HIV-positivos com meningite criptocócica, e complica o manejo, causando perda auditiva ou visual.[28]

A meningoencefalite criptocócica pode se apresentar com sinais e sintomas oculares, incluindo papiledema.

As manifestações oculares mais comuns incluem hemorragias retinianas e peripapilares, e outras lesões retinianas, todas podendo resultar em perda da visão.[1]

Infecções cutâneas resultantes da inoculação direta ou secundária à doença disseminada são o terceiro local clínico mais comum de criptococose, sobretudo em pacientes imunocomprometidos. Lesões cutâneas comuns em pacientes HIV-positivos são lesões do tipo molusco contagioso e acneiformes. Também foram descritos púrpura, vesículas, nódulos, abscessos, úlceras, granulomas, drenagens sinusais e celulite.[1]

## Antígeno polissacarídeo capsular criptocócico (CRAG) e culturas

O exame direto do fungo *Cryptococcus* em fluidos corporais, junto com citologia, histopatologia dos tecidos infectados, estudos séricos e cultura, é necessário para o diagnóstico da criptococose e deve ser realizado em todos os pacientes.

### CRAG

- A aglutinação em látex (partículas de látex revestidas com anticorpos policlonais para a cápsula criptocócica), um ensaio direto de detecção do antígeno, é realizada no sangue, no líquido cefalorraquidiano (LCR) ou fluidos corporais, como amostras de líquido pleural e de lavagem broncoalveolar.
- A sensibilidade e a especificidade são de 93% a 100% e 93% a 98%, respectivamente. Resultados falso-positivos ocorrem em uma taxa de até 0.4% devido à presença de fator reumatoide ou infecções por *Trichosporon beigelii*, *Stomatococcus mucilaginosus*, *Capnocytophaga canimorsus* ou *Klebsiella pneumoniae*. Resultados falso-negativos são causados por uma baixa carga fúngica.
- O CRAG sérico é positivo em >99% dos pacientes HIV-positivos com meningite criptocócica, geralmente com títulos >1:2048, embora possa haver uma doença significativa com títulos inferiores. Na criptococose pulmonar, o CRAG sérico geralmente é negativo caso a infecção esteja confinada ao pulmão. Um resultado positivo pode indicar doença disseminada. A flutuação serial nos títulos de CRAG sérico não deve ser usada para guiar o tratamento, pois a cinética da eliminação do CRAG continua desconhecida.[1]
- Um aumento nos títulos de CRAG no LCR durante a terapia supressora está associado à recidiva em pacientes HIV-positivos com meningite criptocócica.[1] Existe uma correlação entre os títulos iniciais de antígenos no LCR e a carga de levedura no SNC em culturas quantitativas.[1] [2] [4] A presença de CRAG no líquido pleural pode ser útil quando as culturas forem negativas.[29]
- O ensaio de fluxo lateral para detecção do CRAG é um teste diagnóstico remoto de rápida execução, podendo os resultados ser obtidos em 10 minutos. O teste apresenta uma sensibilidade diagnóstica ligeiramente melhor que a aglutinação em látex para o CRAG, e resultados falso-positivos são menos frequentes. Pode-se testar uma amostra de sangue total, soro, plasma ou líquido cefalorraquidiano. O exame está disponível desde 2011.[30]

### Culturas

- O *Cryptococcus neoformans* e o *Cryptococcus* var. *gattii* podem ser cultivados a partir de amostras biológicas, e colônias são observadas em placas de ágar sólido após 48 a 72 horas de incubação a temperaturas entre 30°C (86°F) e 35°C (95°F) em condições aeróbias.[1] Amostras de pacientes tratados com terapia antifúngica sistêmica podem requerer mais tempo para produzir colônias visíveis.

- As hemoculturas são positivas em >95% dos casos de meningoencefalite associados à síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). As culturas de LCR negativas em pacientes com meningite criptocócica podem ser causadas por uma baixa carga fúngica. As secreções brônquicas e a urina podem estar contaminadas por muitos micro-organismos que podem mascarar o crescimento dos criptococos, sobretudo em pacientes com AIDS. A massagem prostática pode aumentar a detecção fúngica na cultura de urina.
- Embora as espécies de *Cryptococcus* não sejam consideradas como fazendo parte da flora respiratória habitual em humanos, elas ocasionalmente podem colonizar o trato respiratório de pacientes com doença pulmonar, e as culturas da expectoração podem ser positivas. Em pacientes imunocomprometidos, todos os isolados devem ser considerados significativos, pois eles apresentam potencial para causar disseminação.

## anticorpos antivírus da imunodeficiência humana (anti-HIV)

Como a meningite criptocócica de novo ou a doença disseminada em geral ocorrem em pacientes HIV-positivos, recomendam-se testes para anticorpos anti-HIV em pacientes com sorologia para HIV desconhecida que apresentam meningite criptocócica ou doença disseminada.

## Radiografia torácica e tomografia computadorizada (TC) do tórax

Devem-se obter imagens torácicas em todos os pacientes. As características radiológicas da criptococose pulmonar variam bastante de acordo com o estado imunológico do paciente, incluindo nódulos, consolidação, cavitação, infiltrados lobares, linfadenopatia hilar, linfadenopatia mediastinal, derrames pleurais e colapso. TC do tórax revela características radiológicas mais detalhadas e pode ser indicada em todos os pacientes, especialmente naqueles imunocomprometidos nos quais se suspeita de criptococose pulmonar. Pacientes imunocompetentes se apresentam com nódulos distintos, enquanto infiltrados alveolares e intersticiais, cavitações, doença pleural e colapso são mais comumente observados em pacientes imunocomprometidos.[1] [4] [31] [32]

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

[Fig-4]

## Neuroimagem

Deve-se realizar uma ressonância nuclear magnética (RNM) ou TC cranioencefálica em todos os pacientes, mesmo na ausência de sinais clínicos específicos, devido ao alto risco de infecção com risco de vida no SNC, sobretudo em pacientes imunossuprimidos. A RNM cranioencefálica detecta significativamente mais lesões relacionadas à criptococose que a TC.[33] [34]

As características radiológicas incluem lesão de massa focal única ou múltipla no criptococoma, granulomas sem efeito de massa significativo, cistos (pseudocistos gelatinosos), hidrocefalia, dilatação dos espaços de Virchow-Robin e aumento dos nódulos corticais. O *Cryptococcus* na variante gattii tem predileção por causar doenças no parênquima cerebral em vez de nas meninges, resultando em criptococomas cerebrais (representados por lesões de massa focal única ou múltipla) ou hidrocefalia.[1]

## Punção lombar

As medidas da pressão de abertura e o exame microscópico direto do LCR para a presença de leveduras encapsuladas com tinta nanquim são testes diagnósticos rápidos e baratos para a meningite criptocócica.[1] [2] [4] Entretanto, diversos laboratórios não realizam mais teste com tinta nanquim.

Devem ser obtidas imagens radiológicas do cérebro com TC ou RNM antes da punção lombar (PL) em pacientes com sinais neurológicos focais ou papiledema, para identificar lesões de massa que possam contraindicar a PL.[1] [2]

Pacientes imunocompetentes assintomáticos com criptococose pulmonar e um CRAG sérico negativo não precisam necessariamente de uma PL para excluir doença no SNC. Os pacientes imunocomprometidos devem ser submetidos a uma PL independente dos sintomas, e ter o LCR testado para CRAG a fim de excluir uma infecção concomitante no SNC.

A hipertensão intracraniana, definida como uma pressão de abertura de  $>20$  cm H<sub>2</sub>O, medida com o paciente na posição de decúbito lateral, ocorre em quase 50% dos pacientes com meningite criptocócica e está associada a uma resposta clínica mais desfavorável.[28] Em pacientes com pressão de abertura normal na linha basal ( $\leq 20$  cm H<sub>2</sub>O), deve-se repetir a PL 2 semanas após o início da terapia a fim de excluir hipertensão e avaliar o resultado da cultura.

O exame microscópico direto do LCR com um teste com tinta nanquim permite a detecção de leveduras em um espécime de LCR na presença de mais de  $10^3$  a  $10^4$  leveduras/mL e mostra leveduras encapsuladas em 60% a 80% dos casos.[11] Na meningite criptocócica não associada a infecção pelo HIV, a sensibilidade é de 30% a 50%, enquanto na meningite criptocócica associada ao HIV é de até 80%. Centrifugar o espécime de LCR pode aumentar a sensibilidade. Após tratamento antifúngico adequado, células em levedura mortas podem permanecer no LCR e causar resultados falso-positivos apesar de uma cultura negativa. Glóbulos de mielina, gotículas de gordura, linfócitos lisados e células de tecido lisadas também podem causar resultados falso-positivos.[1] A utilidade da microscopia direta do LCR durante o manejo da meningite criptocócica é limitada.

## Broncoscopia

Os testes de CRAG e as culturas das amostras de lavagem broncoalveolar podem ser positivos na criptococose pulmonar.[4]

Os testes de CRAG em amostras de lavagem broncoalveolar são altamente eficazes no diagnóstico da pneumonia criptocócica com um título de  $>1:8$ , tendo sensibilidade de 100% e 98% de especificidade.[4]

## Biópsia

Também é possível realizar um exame histológico do pulmão, pele, medula óssea, cérebro ou tecido prostático a fim de detectar disseminação sistêmica. Os espécimes obtidos por meio da aspiração com agulha fina (AAF) dos linfonodos e glândulas adrenais podem ser usados para estudo citológico. Pode-se realizar uma AAF transtorácica percutânea dos nódulos pulmonares ou das lesões infiltrativas, guiada por ultrassonografia ou TC, a fim de diagnosticar uma criptococose pulmonar. Outros espécimes para o exame citológico incluem líquido da lavagem broncoalveolar, LCR centrifugado, aspiração do humor vítreo e líquido seminal.[1] [2] [4]

## Fatores de risco

## Fortes

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

- Pacientes com comprometimento da imunidade celular apresentam maior risco de contrair criptococose, particularmente aqueles com contagem de CD4 <100 células/microlitro.[11] A infecção por HIV está associada a >80% dos casos de criptococose no mundo todo.[1] [8] [9] [10] [21] O uso de terapia antirretroviral (TAR) foi associado a uma menor incidência de criptococose,[11] enquanto, em países com infecção por HIV descontrolada e acesso limitado à TAR, como na África e na Ásia, a incidência de criptococose e a mortalidade relacionada são extremamente elevadas.[9]
- A criptococose associada à infecção por HIV é caracterizada por maior envolvimento extrapulmonar e do SNC e por apresentar uma carga maior de organismos.[1] Ela também está associada a uma baixa reação inflamatória no local da infecção.[1]

### imunossupressão

- Embora a exposição a espécies de *Cryptococcus* seja comum, o desenvolvimento de uma doença sintomática geralmente requer imunossupressão. Transplante de órgãos, uso de corticosteroides ou outros agentes imunossupressores e anticorpos monoclonais (por exemplo, alentuzumabe e infliximabe), linfocitopenia CD4 idiopática, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes mellitus e neoplasias hematológicas podem resultar em imunossupressão e permitir a reativação de uma infecção criptocócica.[1]
- Em pacientes imunossuprimidos, a disseminação hematogênica pode ocorrer em diversos órgãos, incluindo SNC, pele, próstata, olhos, ossos, trato urinário e sangue.[1] Um total de 53% a 72% dos casos de doença criptocócica entre receptores de transplante de órgãos apresentaram envolvimento do SNC ou disseminado. O tratamento agressivo da doença criptocócica precoce pode prevenir a perda do órgão transplantado.[15] [16] [22] [23]
- Em uma epidemia recente de *Cryptococcus* var. *gattii*, embora um pequeno número de pacientes estivesse manifestamente imunossuprimido, uma proporção significativa teve exposição prévia a corticosteroides.[4] [14] [17]

### comorbidades e tabagismo

- Em uma epidemia recente de *Cryptococcus* var. *gattii*, embora um pequeno número de pacientes estivesse manifestamente imunossuprimido, uma proporção significativa era fumante, apresentava doença pulmonar subjacente ou tinha história de câncer.[4] [14] [17]

## Fracos

### exposição a espécies de *Cryptococcus*

- Atividades externas e exposição a fezes de pássaros e plantações de eucalipto podem estar envolvidas na transmissão do fungo.[1] [5] [14]
- Os sorotipos A e D do *Cryptococcus neoformans* estão associados a fezes de pássaros, sobretudo de pombas.[1] [2] As pombas podem carregar o fungo nos bicos, penas e patas, contribuindo, assim, para a distribuição mundial dessas cepas. O *Cryptococcus neoformans* também foi isolado do cerne da madeira de diversas espécies de árvores.[4]
- Há poucas evidências de que isso seja um fator de risco significativo para infecção humana.

### sexo masculino

- Demonstrou-se uma predominância masculina entre pacientes com criptococose infectados ou não pelo HIV.[9] [13]

## gestação e período pós-parto

- Meningite criptocócica, lesões no SNC, nódulos pulmonares e/ou infiltrados, infecções dos tecidos moles e infecções osteoarticulares foram descritas durante a gravidez e o período pós-parto. Isso foi atribuído à reversão das células T auxiliares (Th2 e Th1) durante o período pós-parto.[1] [24] [25] [26]
- Também houve relatos de casos de transmissão de criptococose de mãe para filho. A síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI) pode ocorrer em mulheres na fase pós-parto.[24]

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco para infecção criptocócica incluem infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), imunossupressão e outras comorbidades (por exemplo, diabetes, doença pulmonar crônica).

#### sintomas constitucionais (comum)

- A criptococose pulmonar aguda se apresenta com pirexia, tosse produtiva, dispneia, dor torácica, perda de peso e fadiga.
- O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) também causa letargia e pirexia.

#### dispneia (comum)

- A criptococose pulmonar aguda se apresenta com pirexia, tosse produtiva, dispneia, dor torácica, perda de peso e fadiga.

#### tosse produtiva (comum)

- A criptococose pulmonar aguda se apresenta com pirexia, tosse produtiva, dispneia, dor torácica, perda de peso e fadiga.

#### macicez à percussão (comum)

- Macicez à percussão, diminuição dos murmúrios vesiculares e estertores no lado afetado representam derrame pleural, infiltrados intersticiais e alveolares difusos ou lesões endobrônquicas.

#### murmúrio vesicular diminuído (comum)

- Macicez à percussão, diminuição dos murmúrios vesiculares e estertores no lado afetado representam derrame pleural, infiltrados intersticiais e alveolares difusos ou lesões endobrônquicas.

#### estertores (comum)

- Macicez à percussão, diminuição dos murmúrios vesiculares e estertores no lado afetado representam derrame pleural, infiltrados intersticiais e alveolares difusos ou lesões endobrônquicas.

#### cefaleia (comum)

- Cefaleia, pirexia, neuropatias cranianas, alterações da consciência, letargia, irritação meníngea e coma representam envolvimento do SNC, e podem se apresentar por vários dias ou meses.
- Deve-se manter um alto índice de suspeita em pacientes infectados por HIV e pacientes imunocomprometidos, mesmo quando apresentarem somente cefaleia, devido ao início subagudo e à apresentação inespecífica da meningoencefalite nesses pacientes.



**alteração da consciência (comum)**

- Cefaleia, pirexia, neuropatias cranianas, alterações da consciência, letargia, irritação meníngea e coma representam envolvimento do SNC, e podem se apresentar por vários dias ou meses.

**irritação meníngea (comum)**

- Cefaleia, pirexia, neuropatias cranianas, alterações da consciência, letargia, irritação meníngea e coma representam envolvimento do SNC, e podem se apresentar por vários dias ou meses.
- Observa-se rigidez da nuca, fotofobia e vômitos em um quarto a um terço dos pacientes HIV-positivos com meningoencefalite.[1] [2] [4] [28]

**papiledema (comum)**

- O papiledema é um sinal de aumento da pressão intracraniana, que pode resultar de inflamação meníngea, criptococoma ou hidrocefalia. Ele ocorre em quase 50% dos pacientes HIV-negativos e HIV-positivos com meningite criptocócica, e complica o manejo, causando perda auditiva ou visual.[28]

**lesões cutâneas (comum)**

- Infecções cutâneas resultantes da inoculação direta ou secundária à doença disseminada são o terceiro local clínico mais comum de criptococose, sobretudo em pacientes imunocomprometidos.
- Lesões cutâneas comuns em pacientes HIV-positivos são lesões do tipo molusco contagioso e acneiformes. Também foram descritos púrpura, vesículas, nódulos, abscessos, úlceras, granulomas, drenagens sinusais e celulite.[1]

**coma (incomum)**

- Cefaleia, pirexia, neuropatias cranianas, alterações da consciência, letargia, irritação meníngea e coma representam envolvimento do SNC, e podem se apresentar por vários dias ou meses.

**Outros fatores de diagnóstico****dor torácica (comum)**

- A criptococose pulmonar aguda se apresenta com pirexia, tosse produtiva, dispneia, dor torácica, perda de peso e fadiga.

**neuropatia craniana (incomum)**

- Cefaleia, pirexia, neuropatias cranianas, alterações da consciência, letargia, irritação meníngea e coma representam envolvimento do SNC, e podem se apresentar por vários dias ou meses.

**manifestações oculares (incomum)**

- A meningoencefalite criptocócica pode se apresentar com sinais e sintomas oculares, incluindo papiledema.
- As manifestações oculares mais comuns incluem hemorragias retinianas e peripapilares, e outras lesões retinianas, todas podendo resultar em perda da visão.[1]



## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>ensaio do fluxo lateral para detecção do antígeno criptocócico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aprovado pela Federal Drug Administration (FDA) nos EUA e excluído pelo Conformité Européenne (CE) na Europa. Pode-se testar o soro ou o plasma. A sensibilidade e a especificidade são de aproximadamente 99%.<a href="#">[35]</a> <a href="#">[36]</a></li> </ul>	positiva
<b>antígeno polissacarídeo criptocócico (CRAG) sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A aglutinação em látex, um ensaio direto de detecção do antígeno, é realizada no sangue, no líquido cefalorraquidiano (LCR) ou em fluidos corporais, como amostras de líquido pleural e de lavagem broncoalveolar.<a href="#">[37]</a></li> <li>Sensibilidade e especificidade de 93% a 100% e 93% a 98%, respectivamente. Resultados falso-positivos ocorrem em uma taxa de até 0.4% devido à presença de fator reumatoide ou infecções por <i>Trichosporon beigeli</i>, <i>Stomatococcus mucilaginosus</i>, <i>Capnocytophaga canimorsus</i> ou <i>Klebsiella pneumoniae</i>. Resultados falso-negativos são causados por uma baixa carga fúngica.</li> <li>O CRAG sérico é positivo em mais de 99% dos pacientes positivos para vírus da imunodeficiência humana (HIV) com meningite criptocócica, geralmente com títulos &gt;1:2048, embora uma doença significativa possa estar presente com títulos inferiores. Na criptococose pulmonar, o CRAG sérico geralmente é negativo caso a infecção esteja confinada ao pulmão. Um resultado positivo pode indicar doença disseminada.</li> </ul>	positiva
<b>antígeno polissacarídeo capsular criptocócico (CRAG) no líquido cefalorraquidiano (LCR)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Existe uma correlação entre os títulos iniciais de antígenos no LCR e a carga de levedura no SNC em culturas quantitativas.<a href="#">[1]</a> <a href="#">[2]</a> <a href="#">[4]</a></li> </ul>	positiva
<b>CRAG no líquido pleural</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A presença de CRAG no líquido pleural pode ser útil quando as culturas forem negativas.<a href="#">[29]</a> <a href="#">[37]</a></li> </ul>	positiva

Exame	Resultado
<b>culturas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O <i>Cryptococcus neoformans</i> e o <i>Cryptococcus var. gattii</i> podem ser cultivados a partir de amostras biológicas, e colônias são observadas em placas de ágar sólido após 48 a 72 horas de incubação a temperaturas entre 30°C (86°F) e 35°C (95°F) em condições aeróbias.[1] Amostras de pacientes tratados com terapia antifúngica sistêmica podem requerer mais tempo para produzir colônias visíveis.</li> <li>As hemoculturas são positivas em &gt;50% dos casos de meningoencefalite associados à síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).[38] As culturas de LCR negativas em pacientes com meningite criptocócica podem ser causadas por uma baixa carga fúngica. As secreções brônquicas e a urina podem estar contaminadas por muitos micro-organismos que podem mascarar o crescimento dos criptococos, sobretudo em pacientes com AIDS. A massagem prostática pode aumentar a detecção fúngica na cultura de urina. Embora as espécies de <i>Cryptococcus</i> não sejam consideradas como fazendo parte da flora respiratória habitual em humanos, elas ocasionalmente podem colonizar o trato respiratório de pacientes com doença pulmonar, e as culturas da expectoração podem ser positivas.</li> </ul>	<b>crescimento de espécies de <i>Cryptococcus</i></b>
<b>anticorpos antivírus da imunodeficiência humana (anti-HIV)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendam-se testes de anticorpos anti-HIV em pacientes com sorologia para HIV desconhecida que apresentem meningite criptocócica de novo ou doença disseminada.</li> </ul>	<b>positivos ou negativos</b>
<b>radiografia torácica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>As características radiológicas da criptococose pulmonar variam bastante de acordo com o estado imunológico do paciente, incluindo nódulos, consolidação, cavitação, infiltrados lobares, linfadenopatia hilar, linfadenopatia mediastinal, derrames pleurais e colapso. Pacientes imunocompetentes se apresentam com nódulos distintos, enquanto infiltrados alveolares e intersticiais, cavitações, doença pleural e colapso são mais comumente observados em pacientes imunocomprometidos.[1] [4] [31] [32]</li> </ul> <p>[Fig-1]</p> <p>[Fig-2]</p> <p>[Fig-3]</p> <p>[Fig-4]</p>	<b>nódulos, consolidação, cavitação, infiltrados lobares, linfadenopatia hilar, linfadenopatia mediastinal, derrames pleurais e colapso</b>

Exame	Resultado
<b>punção lombar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes imunocompetentes assintomáticos com criptococose pulmonar e um CRAG sérico negativo não precisam necessariamente de uma punção lombar (PL) para excluir doença no SNC. Os pacientes imunocomprometidos devem ser submetidos a uma PL independentemente dos sintomas.</li> <li>Devem ser obtidas imagens radiológicas do cérebro com tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) antes da punção lombar (PL) em pacientes com sinais neurológicos focais ou papiledema, para identificar lesões de massa que possam contraindicar a PL.[1] [2]</li> <li>A hipertensão intracraniana, definida como uma pressão de abertura de &gt;20 cm H<sub>2</sub>O, medida com o paciente na posição de decúbito lateral, ocorre em quase 50% dos pacientes com meningite criptocócica e está associada a uma resposta clínica mais desfavorável.[28]</li> </ul>	<b>pressão de abertura elevada</b>
<b>microscopia do LCR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O exame microscópico direto do LCR com um teste com tinta nanquim permite a detecção de leveduras em um espécime de LCR na presença de mais de 10<sup>3</sup> a 10<sup>4</sup> leveduras/mL e mostra leveduras encapsuladas em 60% a 80% dos casos.[11]</li> <li>Na meningite criptocócica não associada a infecção pelo HIV, a sensibilidade é de 30% a 50%, enquanto na meningite criptocócica associada ao HIV é de até 80%. Centrifugar o espécime de LCR pode aumentar a sensibilidade.</li> <li>Após tratamento antifúngico adequado, células em levedura mortas podem permanecer no LCR e causar resultados falso-positivos apesar de uma cultura negativa. Glóbulos de mielina, gotículas de gordura, linfócitos lisados e células de tecido lisados também podem causar resultados falso-positivos.[1]</li> <li>25% das pessoas podem apresentar níveis de glicose e de proteínas normais.</li> <li>A utilidade da microscopia direta do LCR durante o manejo da meningite criptocócica é limitada. Além disso, diversos laboratórios não realizam mais teste com tinta nanquim.</li> </ul>	<b>presença de leveduras encapsuladas; glicose: normal ou ligeiramente baixa (níveis normais de glicose no LCR correspondem a 60% a 70% da concentração no sangue [isto é, 2,5 a 4,4 mmol/L {45-80 mg/dL}]); proteínas: valor normal ou ligeiramente elevado (2,7 a 11,1 mmol/L [50-200 mg/dL], o teor normal de proteínas totais no LCR é de 0,8 a 3,3 mmol/L [15-60 mg/dL] em adultos)</b>
<b>contagem de leucócitos (células/microlitro)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>25% das pessoas podem apresentar uma contagem de leucócitos normal.</li> </ul>	<b>10-200 células/microlitro; linfócitos (normal: 0-5 células/microlitro; linfócitos)</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>tomografia computadorizada (TC) do tórax</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>As características radiológicas da criptococose pulmonar variam bastante de acordo com o estado imunológico do paciente, incluindo nódulos, consolidação, cavitação, infiltrados lobares, linfadenopatia hilar, linfadenopatia mediastinal, derrames pleurais e colapso. Pacientes imunocompetentes se apresentam com nódulos distintos, enquanto infiltrados alveolares e intersticiais, cavitações, doença pleural e colapso são mais comumente observados em pacientes imunocomprometidos.[1] [4] [31] [32]</li> </ul>	<b>nódulos, consolidação, cavitação, infiltrados lobares, linfadenopatia hilar, linfadenopatia mediastinal, derrames pleurais e colapso</b>

Exame	Resultado
<b>ressonância nuclear magnética (RNM) cerebral</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A RNM cranioencefálica detecta significativamente mais lesões relacionadas à criptococose que a TC.[33] [34]</li> <li>O <i>Cryptococcus</i>, na variante <i>gattii</i> tem predileção por causar doenças no parênquima cerebral em vez de nas meninges, resultando em criptococomas cerebrais (representados por lesões de massa focal única ou múltipla) ou hidrocefalia.[1]</li> </ul>	<b>lesão de massa focal única ou múltipla no criptococoma, granulomas sem efeito de massa significativo, cistos (pseudocistos gelatinosos), hidrocefalia, dilatação dos espaços de Virchow-Robin e aumento dos nódulos corticais</b>
<b>TC cranioencefálica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A RNM cranioencefálica detecta significativamente mais lesões relacionadas à criptococose que a TC.[33] [34]</li> <li>O <i>Cryptococcus</i>, na variante <i>gattii</i> tem predileção por causar doenças no parênquima cerebral em vez de nas meninges, resultando em criptococomas cerebrais (representados por lesões de massa focal única ou múltipla) ou hidrocefalia.[1]</li> </ul>	<b>lesão de massa focal única ou múltipla no criptococoma, granulomas sem efeito de massa significativo, cistos (pseudocistos gelatinosos), hidrocefalia, dilatação dos espaços de Virchow-Robin e aumento dos nódulos corticais</b>
<b>broncoscopia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os testes de CRAG e as culturas das amostras de lavagem broncoalveolar podem ser positivos na criptococose pulmonar.[4]</li> <li>Os testes de CRAG em amostras de lavagem broncoalveolar são altamente eficazes no diagnóstico da pneumonia criptocócica com um título de &gt;1:8, tendo sensibilidade de 100% e 98% de especificidade.[4]</li> </ul>	<b>CRAG positivo, crescimento de espécies de <i>Cryptococcus</i> na cultura</b>
<b>biópsia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>É possível realizar um exame histológico do pulmão, pele, medula óssea, cérebro ou tecido prostático a fim de detectar disseminação sistêmica.</li> <li>Os espécimes obtidos por meio da aspiração com agulha fina (AAF) dos linfonodos e glândulas adrenais podem ser usados para estudo citológico. Pode-se realizar uma AAF transtorácica percutânea dos nódulos pulmonares ou das lesões infiltrativas, guiada por ultrassonografia ou TC, a fim de diagnosticar uma criptococose pulmonar.</li> <li>Outros espécimes para o exame citológico incluem líquido da lavagem broncoalveolar, LCR centrifugado, aspiração do humor vítreo e líquido seminal.[1] [2] [4]</li> </ul>	<b>presença de espécies de <i>Cryptococcus</i></b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Tuberculose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dados epidemiológicos mostrando alta prevalência local de tuberculose (TB).</li> <li>Como a criptococose é caracterizada por uma infecção latente com complexo de linfonodos semelhante à observada na TB, não há sinais ou sintomas diferenciadores.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Baciloscopia do escarro: presença de bacilos álcool-ácido resistentes.</li> <li>Cultura de esfregaço: detecção de micobactérias usando coloração de Ziehl-Neelsen para mostrar bacilos álcool-ácido resistentes.</li> <li>Teste tuberculínico com teste cutâneo de Mantoux: resultado positivo denotado pela reação de <math>\geq 15</math> mm de induração em populações com baixo risco de exposição à ou reativação da TB, <math>\geq 10</math> mm em indivíduos com maior probabilidade de infecção ou doenças recentes (que não vírus da imunodeficiência humana [HIV] ou imunossupressão farmacológica) que aumentem o risco de TB, e <math>\geq 5</math> em pessoas imunossuprimidas. Um teste negativo, sobretudo em pacientes com contagem de CD4 <math>&lt; 300</math> células/microlitro, não descarta infecção ativa ou latente.</li> <li>Testes de liberação de gamainterferona in vitro: bons resultados para o diagnóstico presuntivo de tuberculose ativa ou latente, mas sem valor diagnóstico para doença tuberculosa ativa.</li> </ul>
<b>Neoplasia primária ou metastática do sistema nervoso central (SNC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As manifestações da criptococose no SNC podem ser confundidas com neoplasias primárias ou metastáticas, pois os sinais e sintomas para ambas as condições são semelhantes.</li> <li>O estado imunológico do paciente pode levantar suspeita de criptococose no SNC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neuroimagem: a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica mostram a presença de tumor(es) primário(s) ou metastático(s).</li> <li>Biópsia tecidual: o exame histológico mostra células malignas.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Manifestações cutâneas das infecções sistêmicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As manifestações cutâneas da criptococose podem mimetizar as de outras infecções sistêmicas, inclusive <i>Histoplasma capsulatum</i>, <i>Coccidioides immitis</i> e <i>Penicillium marneffei</i>.</li> <li>• Os sinais e sintomas são semelhantes aos da criptococose, mas o estado imunológico do paciente pode levantar suspeita de lesões cutâneas associadas a criptococos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biópsia de pele com cultura e histologia: positivo para organismos específicos</li> </ul>
<b>Infecções oportunistas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), sobretudo aqueles com contagem de CD4 &lt;200 células/microlitro, apresentam risco de infecção oportunista por <i>Pneumocystis jirovecii</i>, <i>Toxoplasma</i>, <i>Histoplasma</i>, <i>Coccidioides</i>, <i>Candida</i>, citomegalovírus e complexo <i>Mycobacterium avium</i>.</li> <li>• Os sinais e sintomas são semelhantes aos da criptococose.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microscopia e cultura da expectoração/amostra de lavagem broncoalveolar: positivas para organismos específicos.</li> <li>• Coloração imunofluorescente, coloração de metanamina prata de Gomori ou coloração de Wright-Giemsa da expectoração/lavagem broncoalveolar: positiva para <i>Pneumocystis jirovecii</i>.</li> </ul>

## Abordagem passo a passo do tratamento

A escolha do tratamento depende dos locais de envolvimento e do quadro imunológico do hospedeiro, além da gravidade da doença. A determinação da gravidade da doença se baseia no julgamento clínico. Em pacientes imunocompetentes com doença pulmonar isolada, pode-se justificar uma observação cuidadosa, enquanto pacientes imunocomprometidos e positivos para vírus da imunodeficiência humana (HIV) sempre requerem tratamento, mesmo se forem assintomáticos.[37] [39] [40]

O tratamento da meningoencefalite e outras infecções graves geralmente se inicia com uma formulação de anfotericina B, com ou sem flucitosina.[11] A anfotericina B desoxicolato tem sido a formulação preferida, porém formulações lipídicas de anfotericina B também são sabidamente efetivas para criptococose disseminada e são recomendadas atualmente, em especial naqueles pacientes sob risco de desenvolver ou que apresentem disfunção renal clinicamente significativa.[11] [41] A adição de flucitosina à anfotericina B durante o tratamento agudo pode causar a eliminação mais rápida da criptococose do líquido cefalorraquidiano (LCR). O fluconazol é usado para a terapia de manutenção em pacientes infectados com HIV com meningoencefalite criptocócica, podendo também ser utilizado para pacientes com formas mais leves de infecção que não envolvam o sistema nervoso central (SNC).[11] [42] [43]

Os antifúngicos azólicos devem ser evitados no primeiro trimestre de gestação, em razão do risco de teratogenicidade; eles só devem ser usados durante a gestação se os benefícios superarem os riscos.[11] [44] As mulheres que estiverem em uso de antifúngicos azólicos no período pós-parto não devem amamentar. A maioria dos casos de criptococose durante a gestação relatados na literatura foram tratados com anfotericina B, com desfechos favoráveis tanto para a mãe quanto para a criança. Alguns casos incluíram o uso adicional de 5-flucitosina.[25]

### **HIV-negativo: imunocompetente com doença pulmonar ou extrapulmonar leve-moderada não envolvendo o sistema nervoso central (SNC), ou assintomático com cultura pulmonar ou sérica positiva (na ausência de doença do SNC)**

Como foram conduzidos poucos estudos para avaliar os desfechos entre pacientes HIV-negativos com criptococose pulmonar e outras formas que não envolvem o SNC, o tratamento específico e a duração ideal do tratamento não foram totalmente elucidados para esses pacientes.[39] Os pacientes podem apresentar uma cultura pulmonar positiva ou antígeno polissacarídeo criptocócico (CRAG) sérico positivo.[37]

#### Terapia antifúngica

- O fluconazol é o tratamento antifúngico de primeira escolha nesses pacientes.[37] A duração da terapia baseia-se na resolução da doença, mas geralmente é de 6 a 12 meses para aqueles com sintomas, e 3 a 6 meses para pacientes assintomáticos. É prudente tratar os pacientes infectados com fluconazol, e recomenda-se realizar um acompanhamento por 1 ano, pois a criptococose pulmonar pode se disseminar.[37] Se isso não for uma opção, o itraconazol poderá ser administrado por 6 a 12 meses e, se a terapia com antifúngicos azólicos for contraindicada (por exemplo, em caso de gestação), recomenda-se a anfotericina B.[39] A toxicidade desta última sempre deve ser considerada.[39] As formulações lipídicas da anfotericina B podem ser usadas como alternativa à anfotericina B desoxicolato em pacientes com doença renal significativa.[11] A anfotericina B deve ser administrada por infusão intravenosa lenta.



- Geralmente, o fluconazol é bem tolerado. Os efeitos adversos mais comuns são náuseas, dor abdominal e rash cutâneo. Embora tenha sido relatada uma resistência ao fluconazol com o *Cryptococcus neoformans*, ela é rara em alguns países, como nos EUA,[45] e o teste de suscetibilidade não é recomendado rotineiramente, a menos que haja recidiva ou fracasso do tratamento.[11] [39] [42]

Recomenda-se tratamento com fluconazol por mais de 6 meses em pacientes com infecção por *Cryptococcus var. gattii* documentada, devido à suscetibilidade ligeiramente reduzida ao fluconazol com o *C. neoformans*. [37]

## **HIV-negativo: imunocomprometido, ou doença pulmonar ou extrapulmonar grave sem envolvimento do sistema nervoso central (SNC), ou presença de doença no SNC**

Os pacientes imunocomprometidos e aqueles com doença pulmonar ou extrapulmonar grave sem envolvimento do SNC devem ser tratados da mesma forma que os pacientes HIV-negativos com doença no SNC, devido ao alto risco de evoluir para uma infecção disseminada ou no SNC.[39] [46] Uma redução na dose de prednisolona (ou seu equivalente) para 10 mg/dia em pacientes que estiverem recebendo corticoterapia em longo prazo pode resultar em melhora dos desfechos da terapia antifúngica.[39]

### **Terapia de indução antifúngica**

- O regime de indução de primeira escolha naqueles com função renal normal consiste em anfotericina B associada à flucitosina por 2 semanas, seguido por fluconazol ou itraconazol por 8 semanas adicionais se as culturas do líquido cefalorraquidiano (LCR) forem negativas após 2 semanas.[37] [39] [43] Anfotericina B desoxicolato e formulações lipídicas de anfotericina B podem ser usadas como terapia de indução, porém formulações lipídicas podem ser preferíveis em pacientes sob risco de desenvolver ou que apresentem disfunção renal clinicamente significativa.[11] [41] A anfotericina B deve ser administrada por infusão intravenosa lenta.
- A função renal deve ser monitorizada com frequência em pacientes que estiverem recebendo ciclos prolongados (>2 semanas) de terapia com anfotericina B e flucitosina, e deve-se fazer o ajuste apropriado da dosagem (preferencialmente por meio da monitorização dos níveis séricos de flucitosina medidos 2 horas após a dose e após 3 a 5 doses terem sido administradas com níveis ótimos de 25-100 mg/mL) a fim de prevenir supressão da medula óssea e toxicidade gastrointestinal. Caso não seja possível determinar os níveis de flucitosina, podem ser feitos hemogramas com frequência (isto é, pelo menos duas vezes por semana) para detectar citopenia. Hepatotoxicidade e toxicidades gastrointestinais também devem ser monitorizadas em pacientes recebendo flucitosina.[11] [39]
- Além de sequelas hematológicas de anemia e trombocitopenia, pode ocorrer lesão renal acompanhada de elevação da creatinina sérica, hipocalcemia, hipomagnesemia e acidose tubular renal como consequência do tratamento com anfotericina B. Outros efeitos adversos tóxicos incluem náuseas, vômitos, calafrios, febre e tremores.[1] [39] A monitorização cuidadosa dos eletrólitos séricos, da função renal e da função da medula óssea é obrigatória. A administração pré-infusão de 500-1000 mL de soro fisiológico pode reduzir o risco de nefrotoxicidade, e o pré-tratamento com paracetamol, difenidramina ou hidrocortisona administrados aproximadamente 30 minutos antes da infusão de anfotericina B pode atenuar as reações adversas relacionadas à infusão.[11] [47] Entretanto, existem poucas evidências para dar suporte a essas práticas.

Calafrios associados à anfotericina B podem ser evitados e tratados com a administração de petidina durante a infusão.[11]

- Alguns especialistas recomendam repetir a PL após as primeiras 2 semanas de tratamento para avaliar a esterilização do LCR. Pacientes com culturas do LCR positivas após 2 semanas de terapia, mesmo que uma melhora clínica seja observada, estão em risco de recidiva futura; sendo assim, pode ser necessário continuar o tratamento com anfotericina B associada a flucitosina até que as culturas de LCR sejam negativas.[11] [37] [39]
- Dependendo da tolerância e da disponibilidade do paciente, os regimes de indução de segunda escolha são anfotericina B associada à flucitosina por 6 a 10 semanas (a maioria dos pacientes imunocompetentes serão tratados com êxito com 6 semanas de terapia combinada);[39] monoterapia com anfotericina B por 6 a 10 semanas; ou formulações lipídicas de anfotericina B por 6 a 10 semanas, com ou sem flucitosina por 2 semanas. Outras combinações para terapia de indução incluem anfotericina B associada ao fluconazol por 6 a 10 semanas, ou fluconazol associado à flucitosina por 6 a 10 semanas, porém anfotericina B associada à flucitosina é a combinação preferida.[11]

#### Terapia antifúngica de manutenção

- Deve-se continuar o tratamento com fluconazol até completar 1 ano de tratamento. Pacientes imunossuprimidos, como é o caso de receptores de transplante de órgãos sólidos, podem precisar de terapia prolongada.[39]
- Os antifúngicos azólicos devem ser evitados no primeiro trimestre de gestação, em razão do risco de teratogenicidade; eles só devem ser usados durante a gestação se os benefícios superarem os riscos.[11] terapia de manutenção com fluconazol não deve ser iniciada antes do parto.[44] [48] As mulheres que estiverem em uso de antifúngicos azólicos no período pós-parto não devem amamentar.

### **HIV-positivo: doença pulmonar ou extrapulmonar leve-moderada não envolvendo o sistema nervoso central (SNC), ou assintomática com cultura pulmonar ou sérica positiva (na ausência de doença do SNC)**

Todos os pacientes HIV-positivos, incluindo os assintomáticos, requerem tratamento, em razão do alto risco de infecção disseminada ou no SNC.[39] [40] [46] Os pacientes podem apresentar cultura pulmonar ou CRAG sérico positivos.[37] Para pacientes com sintomas leves a moderados e infiltrados pulmonares focais, bem como naqueles com CRAG sérico positivo isolado, o tratamento com antifúngico associado a antirretroviral é adequado.[11] Todos os pacientes devem ser submetidos a testes no LCR para descartar doença no SNC.

#### Terapia antifúngica

- O fluconazol é o tratamento antifúngico de primeira escolha nesses pacientes. A duração da terapia é de 12 meses.[11] O fluconazol pode ser descontinuado de acordo com a resposta à terapia antirretroviral (TAR) (ou seja, contagens de CD4  $\geq 100$  células/microlitro, cargas virais indetectáveis na HAART por >3 meses, mínimo de 1 ano de terapia de manutenção crônica com antifúngicos azólicos após o tratamento da criptococose).[11] Quando não for possível administrar fluconazol, o itraconazol é uma alternativa.[37] [39] Outra terapia possível consiste em fluconazol associado à flucitosina por 10 semanas, embora a toxicidade limite o uso deste tratamento.[39]

Se a terapia com antifúngicos azólicos for contraindicada (por exemplo, em caso de gestação), recomenda-se a anfotericina B com ou sem flucitosina.

#### Terapia antirretroviral (TAR)

- A TAR deve ser iniciada (ou continuada) de acordo com as diretrizes locais mais recentes. O tratamento é melhor analisado por um médico com experiência no tratamento da infecção por HIV.

## HIV-positivo: doença pulmonar ou extrapulmonar grave sem envolvimento do sistema nervoso central (SNC), ou presença de doença no SNC

#### Terapia de indução antifúngica

- O regime de indução de primeira escolha naqueles com função renal normal consiste em anfotericina B associada à flucitosina por 2 semanas, seguido por fluconazol por 8 semanas se as culturas do líquido cefalorraquidiano (LCR) forem negativas após 2 semanas, seguido por terapia de manutenção.<sup>[11] [37] [39] [43] [49]</sup> Anfotericina B desoxicolato e formulações lipídicas de anfotericina B podem ser usadas como terapia de indução, porém formulações lipídicas são recomendadas em pacientes sob risco de desenvolver ou que apresentem disfunção renal clinicamente significativa.<sup>[11] [41]</sup> A anfotericina B deve ser administrada por infusão intravenosa lenta. A flucitosina mostrou ser um forte preditor independente da esterilização do LCR com 2 semanas, tanto na população de HIV-positivos quanto na população total de pacientes.<sup>[13] [42]</sup> A redução da contagem plaquetária ou de neutrófilos exclui o uso da flucitosina.<sup>[37]</sup> Quando a flucitosina não puder ser administrada, o fluconazol é uma alternativa aceitável.<sup>[50]</sup>
- A função renal deve ser monitorizada com frequência em pacientes que estiverem recebendo ciclos prolongados (>2 semanas) de terapia com anfotericina B e flucitosina, e deve-se fazer o ajuste apropriado da dosagem (preferencialmente por meio da monitorização dos níveis séricos de flucitosina medidos 2 horas após a dose e após 3 a 5 doses terem sido administradas com níveis ótimos de 25-100 mg/mL) a fim de prevenir supressão da medula óssea e toxicidade gastrointestinal. Caso não seja possível determinar os níveis de flucitosina, podem ser feitos hemogramas com frequência (isto é, pelo menos duas vezes por semana) para detectar citopenia. Hepatotoxicidade e toxicidades gastrointestinais também devem ser monitorizadas em pacientes recebendo flucitosina.<sup>[11]</sup>
- Além de sequelas hematológicas de anemia e trombocitopenia, pode ocorrer lesão renal acompanhada de elevação da creatinina sérica, hipocalcemia, hipomagnesemia e acidose tubular renal como consequência do tratamento com anfotericina B. Outros efeitos adversos tóxicos incluem náuseas, vômitos, calafrios, febre e tremores.<sup>[1] [39]</sup> A monitorização cuidadosa dos eletrólitos séricos, da função renal e da função da medula óssea é obrigatória. A administração pré-infusão de 500-1000 mL de soro fisiológico pode reduzir o risco de nefrotoxicidade, e o pré-tratamento com paracetamol, difenidramina ou hidrocortisona administrados aproximadamente 30 minutos antes da infusão de anfotericina B pode atenuar as reações adversas relacionadas à infusão.<sup>[11] [47]</sup> Entretanto, existem poucas evidências para dar suporte a essas práticas. Calafrios associados à anfotericina B podem ser evitados e tratados com a administração de petidina durante a infusão.<sup>[11]</sup>
- A dosagem de fluconazol deve ser aumentada em 50% em pacientes que estiverem tomando rifampicina concomitante.
- Alguns especialistas recomendam repetir a PL após as primeiras 2 semanas de tratamento para avaliar a esterilização do LCR. Pacientes com culturas do LCR positivas após 2 semanas de

terapia, mesmo que uma melhora clínica seja observada, estão em risco de recidiva futura; sendo assim, pode ser necessário continuar o tratamento com anfotericina B associada a flucitosina até que as culturas de LCR sejam negativas.[11] [39]

- Dependendo da tolerância e da disponibilidade do paciente, os regimes de indução de segunda escolha são anfotericina B associada à flucitosina por 6 a 10 semanas; monoterapia com anfotericina B por 6 a 10 semanas; formulações lipídicas de anfotericina B por 6 a 10 semanas, com ou sem 2 semanas de flucitosina; ou monoterapia com fluconazol por 10 a 12 semanas. Outras combinações para terapia de indução incluem anfotericina B associada ao fluconazol por 6 a 10 semanas, ou fluconazol associado à flucitosina por 6 a 10 semanas, porém anfotericina B associada à flucitosina é a combinação preferida.[11] Além disso, a toxicidade limita o uso de fluconazol associado à flucitosina.[39] Quando não for possível administrar fluconazol, o itraconazol é uma alternativa aceitável.[39]
- É importante observar que o fluconazol é acentuadamente inferior à anfotericina B na meningite criptocócica relacionada ao HIV e está associado a uma mortalidade 30% maior em 10 semanas.[51]

#### Terapia antirretroviral (TAR)

- A TAR deve ser iniciada (ou continuada) de acordo com as diretrizes locais mais recentes. O tratamento é melhor analisado por um médico com experiência no tratamento da infecção por HIV.

#### Terapia antifúngica de manutenção

- Depois das terapias de indução e de consolidação bem-sucedidas (isto é, melhora clínica e cultura do LCR negativa após repetir a PL), a terapia de manutenção antifúngica pode ser continuada por, no mínimo, 1 ano. O fluconazol é o tratamento de manutenção de primeira escolha nesses pacientes.[11]
- A terapia de manutenção antifúngica pode ser descontinuada se a contagem de CD4 for  $\geq 100$  células/microlitro, com cargas virais indetectáveis após terapia antirretroviral por  $>3$  meses, tendo o paciente recebido no mínimo 1 ano de terapia de manutenção crônica com antifúngicos azólicos após tratamento bem-sucedido da criptococose. A terapia de manutenção deverá ser reiniciada se a contagem de CD4 diminuir para  $<100$  células/microlitro.[11]
- Dependendo da tolerância do paciente e da disponibilidade, o itraconazol pode ser administrado como regime de manutenção de segunda escolha, mas é inferior ao fluconazol. Os critérios para a duração do tratamento e o reinício do tratamento do itraconazol de manutenção são os mesmos que para o fluconazol. As evidências são limitadas para o uso de outros triazóis (por exemplo, voriconazol, posaconazol) e seu papel no manejo da criptococose ainda não foi estabelecido. Entretanto, o voriconazol deve ser usado com cuidado quando administrado conjuntamente com inibidores de protease de HIV e efavirenz.[11]

## Manejo da hipertensão intracraniana

A hipertensão intracraniana, definida como uma pressão de abertura de  $>20$  cm H<sub>2</sub>O, medida com o paciente na posição de decúbito lateral, ocorre em quase 50% dos pacientes com meningite criptocócica e está associada a uma resposta clínica mais desfavorável.[28] [39]

Pressão de abertura normal na linha basal ( $\leq 20$  cm H<sub>2</sub>O)

- Alguns especialistas recomendam repetir a PL após as primeiras 2 semanas de tratamento para avaliar a esterilização do LCR. Pacientes com culturas de LCR positivas após 2 semanas de terapia, ainda que melhoras clínicas sejam observadas, apresentam risco de recidiva futura.[11]
- Não é recomendado monitorizar o CRAG sérico e o LCR. Caso ocorram novos sintomas ou achados clínicos, recomenda-se repetir a PL com medida da pressão de abertura na punção lombar e cultura do LCR.[11]

Pressão de abertura elevada na avaliação inicial (>20 cm H<sub>2</sub>O)

- A hipertensão intracraniana deve ser reduzida em todos os pacientes que manifestarem confusão, visão turva, papiledema, clônus de membros inferiores ou outros sinais neurológicos de hipertensão intracraniana.[11]
- A principal intervenção para a redução da hipertensão intracraniana é a drenagem lombar percutânea após imagens radiográficas do cérebro para descartar a presença de uma lesão com efeito de massa.[13] [23] [37] Deve-se realizar uma drenagem lombar suficiente para atingir uma pressão de fechamento de ≤20 cm H<sub>2</sub>O ou 50% da pressão de abertura inicial. Inicialmente, os pacientes devem ser submetidos a PLs diárias a fim de estabilizar as pressões de aberturas dentro da faixa normal e melhorar os sinais e sintomas.
- Se a hipertensão intracraniana ou os sinais e sintomas de edema cerebral persistirem após repetição da PL, deve-se considerar uma drenagem lombar ou um shunt ventriculoperitoneal.[11] [39]
- Os corticosteroides não são recomendados para manejo de hipertensão intracraniana em pacientes HIV-positivos.[11] Em pacientes HIV-negativos, como as evidências dos benefícios ainda não foram estabelecidas, também não se deve utilizar corticosteroides. Não foram demonstrados benefícios da acetazolamida, da terapia diurética e do manitol e essas terapias não são recomendadas.[11] [37]

## Fracasso no tratamento e lesões persistentes

O fracasso do tratamento é definido como a ausência de melhora clínica após 2 semanas de terapia (incluindo manejo da pressão intracraniana [PIC] aumentada, com culturas continuamente positivas) ou recidiva após a resposta clínica inicial (ou seja, recorrência dos sintomas com uma cultura positiva do líquido cefalorraquidiano [LCR] após ≥4 semanas de tratamento).[11] A maioria dos fracassos clínicos é resultado de terapia de indução inadequada, interações medicamentosas ou desenvolvimento de SIRS.[11] A resistência ao fluconazol pelo *Cryptococcus neoformans* é rara,[45] portanto, os testes de suscetibilidade não são rotineiramente recomendados no manejo inicial. Entretanto, a resistência ao fluconazol é comum entre casos de recidiva.[52] Isolados criptocócicos devem ser avaliados quanto a persistência, recidiva e suscetibilidade. Cepas com concentrações inibitórias mínimas contra fluconazol ≥16 microgramas/mL podem ser consideradas resistentes.[11] Pacientes cujo tratamento fracassou após terem sido tratados inicialmente com fluconazol devem submeter-se a terapia modificada com anfotericina B, com ou sem flucitosina, até atingirem resposta clínica. Pacientes tratados inicialmente com formulação de anfotericina B devem continuar esse tratamento até que haja resposta clínica. Formulações lipídicas de anfotericina B são mais bem toleradas e mais eficazes que formulações com desoxicolato e devem ser consideradas quando o tratamento inicial com outros regimes fracassar.[11] Doses mais elevadas de fluconazol com flucitosina também podem ser úteis.[11] Em casos de doença refratária que não responde a fluconazol e itraconazol, pode-se considerar o voriconazol ou o posaconazol como terapia de resgate.[37] Equinocandinas não são recomendadas, pois não têm atividade contra o *Cryptococcus*.

Deve-se considerar cirurgia para pacientes com lesões pulmonares, ósseas ou no SNC que sejam persistentes ou refratárias.<sup>[37] [39]</sup>

## 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](#)

Em curso		( resumo )
<b>vírus da imunodeficiência humana (HIV)-negativo</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>imunocompetente: com doença pulmonar ou extrapulmonar leve-moderada (única localização, não envolvendo o sistema nervoso central [SNC]), ou assintomático com cultura pulmonar ou sérica positiva (na ausência de doença do SNC)</b></li> </ul>	1a	<b>terapia antifúngica</b>
	2a	<b>mudar para anfotericina B ± flucitosina ou fluconazol + flucitosina</b>
	adjunto	<b>cirurgia</b>
	1a	<b>terapia de indução antifúngica</b>
	mais	<b>terapia de manutenção antifúngica</b>
	adjunto	<b>drenagem lombar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>imunocomprometido, ou doença pulmonar ou extrapulmonar grave sem envolvimento do sistema nervoso central (SNC), ou presença de doença no SNC</b></li> </ul>	adjunto	<b>cirurgia</b>
<b>vírus da imunodeficiência humana (HIV)-positivo</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>doença pulmonar ou extrapulmonar leve-moderada (única localização, não envolvendo o sistema nervoso central [SNC]), ou assintomática com</b></li> </ul>	1a	<b>terapia antifúngica</b>

Em curso		( resumo )
■ cultura pulmonar ou sérica positiva (na ausência de doença do SNC)	mais	terapia antirretroviral (TAR)
	2a	mudar para anfotericina B ± flucitosina ou fluconazol + flucitosina
■ doença pulmonar ou extrapulmonar grave sem envolvimento do sistema nervoso central (SNC), ou presença de doença no SNC	mais	terapia antirretroviral (TAR)
	adjunto	cirurgia
	1a	terapia de indução antifúngica
	mais	terapia antirretroviral (TAR)
	mais	terapia de manutenção antifúngica
	adjunto	drenagem lombar
	adjunto	cirurgia



## 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](#)

### Em curso

#### vírus da imunodeficiência humana (HIV)-negativo

- **imunocompetente: com doença pulmonar ou extrapulmonar leve-moderada (única localização, não envolvendo o sistema nervoso central [SNC]), ou assintomático com cultura pulmonar ou sérica positiva (na ausência de doença do SNC)**

1a

#### terapia antifúngica

##### Opções primárias

» **fluconazol**: 400-800 mg por via oral uma vez ao dia por seis meses

##### Opções secundárias

» **itraconazol**: 400 mg/dia por via oral administrados em 1-2 doses fracionadas por seis meses

##### Opções terciárias

» **anfotericina B desoxicolato**: 0.7 a 1 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **anfotericina B lipossomal**: 3-6 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

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

» Os pacientes podem apresentar uma cultura pulmonar positiva ou antígeno polissacarídeo criptocócico (CRAG) sérico positivo.

» O fluconazol é o tratamento antifúngico de primeira escolha nesses pacientes. A duração da terapia baseia-se na resolução da doença, mas geralmente é de 6 a 12 meses para aqueles com sintomas, e 3 a 6 meses para pacientes assintomáticos. Se isso não for uma opção, o itraconazol poderá ser administrado por 6 a 12 meses e, se a terapia com antifúngicos azólicos for contraindicada (por exemplo, em caso de gestação), recomenda-se a anfotericina B.<sup>[39]</sup> A toxicidade desta última sempre deve ser considerada.<sup>[39]</sup> As formulações lipídicas da anfotericina B podem ser usadas como alternativa à anfotericina B desoxicolato em pacientes com doença renal

## Em curso

significativa.[11] A anfotericina B deve ser administrada por infusão intravenosa lenta.

» Geralmente, o fluconazol é bem tolerado. Embora tenha sido relatada uma resistência ao fluconazol com o *Cryptococcus neoformans*, ela é rara em alguns países, como nos EUA,[45] e o teste de suscetibilidade não é recomendado rotineiramente, a menos que haja recidiva ou fracasso do tratamento.[11] [39] [42]

» Os antifúngicos azólicos devem ser evitados no primeiro trimestre de gestação, em razão do risco de teratogenicidade; eles só devem ser usados durante a gestação se os benefícios superarem os riscos.[11] [44] [48] As mulheres que estiverem em uso de antifúngicos azólicos no período pós-parto não devem amamentar.

## 2a mudar para anfotericina B ± flucitosina ou fluconazol + flucitosina

### Opções primárias

» anfotericina B desoxicolato: 0.7 a 1 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» anfotericina B desoxicolato: 0.7 a 1 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

-e-

» flucitosina: 100 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 6 horas

OU

» anfotericina B lipossomal: 3-6 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» anfotericina B lipossomal: 3-6 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

-e-

» flucitosina: 100 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 6 horas

OU

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

OU

## Em curso

- » complexo lipídico de anfotericina B: 5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia
- e-
- » flucitosina: 100 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 6 horas

## Opções secundárias

- » fluconazol: 400-800 mg por via oral uma vez ao dia
- e-
- » flucitosina: 100 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 6 horas

» Em caso de fracasso do tratamento, todos os pacientes tratados inicialmente com fluconazol devem passar a tomar anfotericina B, com ou sem flucitosina, até que seja obtida resposta clínica.

» O fracasso do tratamento é definido como a falta de melhora clínica após 2 semanas de tratamento ou recidiva após a resposta clínica inicial.

» Pacientes tratados inicialmente com formulação de anfotericina B devem continuar esse tratamento até que haja resposta clínica. Formulações lipídicas de anfotericina B são mais bem toleradas e mais eficazes que formulações com desoxicolato e devem ser consideradas quando o tratamento inicial com outros regimes fracassar.[11] A anfotericina B deve ser administrada por infusão intravenosa lenta.

» Doses mais elevadas de fluconazol com flucitosina também podem ser úteis.[11]

» Os antifúngicos azólicos devem ser evitados no primeiro trimestre de gestação, em razão do risco de teratogenicidade; eles só devem ser usados durante a gestação se os benefícios superarem os riscos.[11] [44] [48] As mulheres que estiverem em uso de antifúngicos azólicos no período pós-parto não devem amamentar.

adjunto **cirurgia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Deve-se considerar cirurgia para pacientes com lesões pulmonares, ósseas ou no SNC que sejam persistentes ou refratárias.[37] [39]

■ **imunocomprometido, ou doença pulmonar ou**

**1a**

**terapia de indução antifúngica**

## Em curso

extrapulmonar grave sem envolvimento do sistema nervoso central (SNC), ou presença de doença no SNC

## Opções primárias

» **anfotericina B desoxicolato**: 0.7 a 1 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

-ou-

» **anfotericina B lipossomal**: 3-6 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

-ou-

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

--E--

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

--E--

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

-ou-

» **itraconazol**: 400 mg/dia por via oral administrados em 1-2 doses fracionadas

## Opções secundárias

» **anfotericina B desoxicolato**: 0.7 a 1 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **anfotericina B desoxicolato**: 0.7 a 1 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

-e-

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

OU

» **anfotericina B desoxicolato**: 0.7 a 1 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

-e-

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

OU

» **anfotericina B lipossomal**: 3-6 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **anfotericina B lipossomal**: 3-6 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

-e-

## Em curso

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

OU

» **anfotericina B lipossomal**: 3-6 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

-e-

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

OU

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

OU

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

-e-

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

OU

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

-e-

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

### Opções terciárias

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

-e-

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

» A primeira escolha em pacientes com função renal normal consiste em anfotericina B associada à flucitosina por 2 semanas, seguido por fluconazol ou itraconazol por 8 semanas adicionais se as culturas do líquido cefalorraquidiano (LCR) forem negativas após 2 semanas.<sup>[11] [37] [39] [43]</sup> Anfotericina B desoxicolato e formulações lipídicas de anfotericina B podem ser usadas como terapia de indução, porém formulações lipídicas podem ser preferíveis em pacientes sob risco de desenvolver ou que apresentem disfunção renal clinicamente significativa.<sup>[11] [41]</sup> A anfotericina

## Em curso

B deve ser administrada por infusão intravenosa lenta.

» A função renal deve ser monitorada quando se administram ciclos >2 semanas de anfotericina B e flucitosina, com ajuste adequado da dosagem (monitorar a flucitosina sérica 2 horas após a dose tendo o paciente recebido pelo menos 3 a 5 doses, níveis ótimos: 25-100 mg/mL). Caso não seja possível determinar os níveis de flucitosina, podem ser realizados hemogramas com frequência (isto é, pelo menos duas vezes por semana) para detectar citopenia. Hepatotoxicidade e toxicidades gastrointestinais também devem ser monitorizadas em pacientes recebendo flucitosina.[11]

» A administração pré-infusão de 500-1000 mL de soro fisiológico pode reduzir o risco de nefrotoxicidade associada à anfotericina B. Além disso, o pré-tratamento com paracetamol, difenidramina ou hidrocortisona administrado aproximadamente 30 minutos antes da infusão de anfotericina B pode reduzir as reações adversas relacionadas à infusão.[11] Entretanto, existem poucas evidências para dar suporte a essas práticas. Calafrios associados à anfotericina B podem ser evitados e tratados com a administração de petidina durante a infusão.[11]

» Alguns especialistas defendem repetir a PL após as primeiras 2 semanas de tratamento para avaliar a esterilização do LCR. Pacientes com culturas do LCR positivas após 2 semanas de terapia, mesmo que uma melhora clínica seja observada, estão em risco de recidiva futura; sendo assim, pode ser necessário continuar o tratamento com anfotericina B associada a flucitosina até que as culturas de LCR sejam negativas.[11] [39]

» Os regimes de indução de segunda escolha são anfotericina B associada à flucitosina por 6 a 10 semanas (a maioria dos pacientes imunocompetentes será tratada com êxito com 6 semanas de terapia combinada),[39] anfotericina B por 6 a 10 semanas, ou formulações lipídicas de anfotericina B por 6 a 10 semanas, com ou sem flucitosina por 2 semanas. Outras combinações para terapia de indução incluem anfotericina B associada ao fluconazol por 6 a 10 semanas, ou fluconazol associado à flucitosina por 6 a 10 semanas, porém anfotericina B associada à flucitosina é a combinação preferida.[11]

## Em curso

» Os antifúngicos azólicos devem ser evitados no primeiro trimestre de gestação, em razão do risco de teratogenicidade; eles só devem ser usados durante a gestação se os benefícios superarem os riscos.[11] [44] [48] As mulheres que estiverem em uso de antifúngicos azólicos no período pós-parto não devem amamentar.

» A redução na dose de prednisolona (ou seu equivalente) para 10 mg/dia em pacientes que estiverem recebendo corticoterapia em longo prazo pode melhorar os desfechos.[39]

### mais **terapia de manutenção antifúngica**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

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

» Deve-se continuar o tratamento com fluconazol até completar 1 ano de tratamento. Pacientes imunossuprimidos, como é o caso de receptores de transplante de órgãos sólidos, podem precisar de terapia prolongada.[39]

» Uma redução na dose de prednisolona (ou seu equivalente) para 10 mg/dia em pacientes que estiverem recebendo corticoterapia em longo prazo pode resultar em melhora dos desfechos da terapia antifúngica.[39]

» Os antifúngicos azólicos devem ser evitados no primeiro trimestre de gestação, em razão do risco de teratogenicidade; eles só devem ser usados durante a gestação se os benefícios superarem os riscos.[11] terapia de manutenção com fluconazol não deve ser iniciada antes do parto.[44] [48] As mulheres que estiverem em uso de antifúngicos azólicos no período pós-parto não devem amamentar.

### adjunto **drenagem lombar**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A hipertensão intracraniana, definida como uma pressão de abertura de >20 cm H<sub>2</sub>O, medida com o paciente na posição de decúbito lateral, ocorre em quase 50% dos pacientes com meningite criptocócica e está associada a uma resposta clínica mais desfavorável.[28]

» A hipertensão intracraniana deve ser reduzida em todos os pacientes que manifestarem confusão, visão turva, papiledema, clônus



## Em curso

de membros inferiores ou outros sinais neurológicos de hipertensão intracraniana.[11]

» A principal intervenção para a redução da hipertensão intracraniana é a drenagem lombar percutânea após imagens radiográficas do cérebro para descartar a presença de uma lesão com efeito de massa.[13] [23] Deve-se realizar uma drenagem lombar suficiente para atingir uma pressão de fechamento de  $\leq 20$  cm H<sub>2</sub>O ou 50% da pressão de abertura inicial. Inicialmente, o paciente deve ser submetido a PLs diárias a fim de estabilizar as pressões de abertura dentro da faixa normal e melhorar os sinais e sintomas.

» Se a hipertensão intracraniana ou os sinais e sintomas de edema cerebral persistirem após repetição da PL, deve-se considerar uma drenagem lombar ou um shunt ventriculoperitoneal.[11] [39]

## adjunto

## cirurgia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Deve-se considerar cirurgia para pacientes com lesões pulmonares, ósseas ou no SNC que sejam persistentes ou refratárias.[37] [39]

## vírus da imunodeficiência humana (HIV)-positivo

- doença pulmonar ou extrapulmonar leve-moderada (única localização, não envolvendo o sistema nervoso central [SNC]), ou assintomática com cultura pulmonar ou sérica positiva (na ausência de doença do SNC)

## 1a

## terapia antifúngica

## Opções primárias

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

## Opções secundárias

» itraconazol: 400 mg/dia por via oral administrados em 1-2 doses fracionadas

## OU

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

-e-

» flucitosina: 100 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 6 horas

## OU

» anfotericina B desoxicolato: 0.7 a 1 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

## Em curso

OU

» **anfotericina B desoxicolato**: 0.7 a 1 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

-e-

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

OU

» **anfotericina B lipossomal**: 3-6 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **anfotericina B lipossomal**: 3-6 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

-e-

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

OU

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

OU

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

-e-

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

» Todos os pacientes HIV-positivos, incluindo os assintomáticos, requerem tratamento, em razão do alto risco de infecção disseminada ou no SNC.[39] [40] [46] Os pacientes podem apresentar uma cultura pulmonar positiva ou antígeno polissacarídeo criptocócico (CRAG) sérico positivo. Todos os pacientes devem ser submetidos a testes no LCR para descartar doença no SNC.[11]

» O fluconazol é o tratamento antifúngico de primeira escolha nesses pacientes. A duração da terapia é de 12 meses.[11] O fluconazol pode ser descontinuado de acordo com a resposta à terapia antirretroviral (TAR) (ou seja, contagens de CD4  $\geq 100$  células/microlitro, cargas virais indetectáveis na HAART por >3 meses, mínimo de 1 ano de terapia de manutenção crônica

## Em curso

com antifúngicos azólicos após o tratamento da criptococose).[11] Quando não for possível administrar fluconazol, o itraconazol é uma alternativa.[37] [39] Outra terapia possível consiste em fluconazol associado à flucitosina por 10 semanas, embora a toxicidade limite o uso deste tratamento.[39] Se a terapia com antifúngicos azólicos for contraindicada (por exemplo, em caso de gestação), recomenda-se a anfotericina B com ou sem flucitosina.

» Os antifúngicos azólicos devem ser evitados no primeiro trimestre de gestação, em razão do risco de teratogenicidade; eles só devem ser usados durante a gestação se os benefícios superarem os riscos.[11] [44] [48] As mulheres que estiverem em uso de antifúngicos azólicos no período pós-parto não devem amamentar.

### mais terapia antirretroviral (TAR)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A TAR deve ser iniciada (ou continuada) de acordo com as diretrizes locais mais recentes. O tratamento é melhor analisado por um médico com experiência no tratamento da infecção por HIV.

### 2a mudar para anfotericina B ± flucitosina ou fluconazol + flucitosina

#### Opções primárias

» **anfotericina B desoxicolato**: 0.7 a 1 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

#### OU

» **anfotericina B desoxicolato**: 0.7 a 1 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

-e-

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

#### OU

» **anfotericina B lipossomal**: 3-6 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

#### OU

» **anfotericina B lipossomal**: 3-6 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

-e-

## Em curso

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

**OU**

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

**OU**

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

**-e-**

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

### Opções secundárias

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

**-e-**

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

» Em caso de fracasso do tratamento, todos os pacientes tratados inicialmente com fluconazol devem passar a tomar anfotericina B, com ou sem flucitosina, até que seja obtida resposta clínica.

» O fracasso do tratamento é definido como a falta de melhora clínica após 2 semanas de tratamento ou recidiva após a resposta clínica inicial.<sup>[11]</sup>

» Pacientes tratados inicialmente com formulação de anfotericina B devem continuar esse tratamento até que haja resposta clínica. Formulações lipídicas de anfotericina B são mais bem toleradas e mais eficazes que formulações com desoxicolato e devem ser consideradas quando o tratamento inicial com outros regimes fracassar.<sup>[11]</sup> A anfotericina B deve ser administrada por infusão intravenosa lenta.

» Doses mais elevadas de fluconazol com flucitosina também podem ser úteis.<sup>[11]</sup> Em casos de doença refratária que não responde a fluconazol e itraconazol, pode-se considerar o voriconazol ou o posaconazol como terapia de resgate.<sup>[37]</sup> Equinocandinas não são recomendadas, pois não têm atividade contra o *Cryptococcus*.

## Em curso

- doença pulmonar ou extrapulmonar grave sem envolvimento do sistema nervoso central (SNC), ou presença de doença no SNC

mais

» Os antifúngicos azólicos devem ser evitados no primeiro trimestre de gestação, em razão do risco de teratogenicidade; eles só devem ser usados durante a gestação se os benefícios superarem os riscos.[11] [44] [48] As mulheres que estiverem em uso de antifúngicos azólicos no período pós-parto não devem amamentar.

**terapia antirretroviral (TAR)**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A TAR deve ser iniciada (ou continuada) de acordo com as diretrizes locais mais recentes. O tratamento é melhor analisado por um médico com experiência no tratamento da infecção por HIV.

adjunto

**cirurgia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Deve-se considerar cirurgia para pacientes com lesões pulmonares, ósseas ou no SNC que sejam persistentes ou refratárias.[37] [39]

1a

**terapia de indução antifúngica****Opções primárias**

- » **anfotericina B desoxicolato**: 0.7 a 1 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia
- ou-
- » **anfotericina B lipossomal**: 3-6 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia
- ou-
- » **complexo lipídico de anfotericina B**: 5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

--E--

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

--E--

- » **fluconazol**: 400-800 mg por via oral uma vez ao dia
- ou-
- » **itraconazol**: 400 mg/dia por via oral administrados em 1-2 doses fracionadas

**Opções secundárias**

- » **anfotericina B desoxicolato**: 0.7 a 1 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

- » **anfotericina B desoxicolato**: 0.7 a 1 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

## Em curso

**-e-**

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

**OU**

» **anfotericina B desoxicolato**: 0.7 a 1 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

**-e-**

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

**OU**

» **anfotericina B lipossomal**: 3-6 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

**OU**

» **anfotericina B lipossomal**: 3-6 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

**-e-**

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

**OU**

» **anfotericina B lipossomal**: 3-6 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

**-e-**

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

**OU**

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

**OU**

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

**-e-**

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

**OU**

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

**-e-**

## Em curso

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

**OU**

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

**OU**

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

**-e-**

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

**OU**

» **itraconazol**: 400 mg/dia por via oral administrados em 1-2 doses fracionadas

**OU**

» **itraconazol**: 400 mg/dia por via oral administrados em 1-2 doses fracionadas

**-e-**

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

» Todos os pacientes HIV-positivos, incluindo os assintomáticos, requerem tratamento, em razão do alto risco de infecção disseminada ou no SNC.[39] [40] [46]

» A primeira escolha em pacientes com função renal normal consiste em anfotericina B associada à flucitosina por 2 semanas, seguida por fluconazol por 8 semanas se as culturas do líquido cefalorraquidiano (LCR) forem negativas após 2 semanas, seguido por terapia de manutenção.[11] [39] [46] Anfotericina B desoxicolato e formulações lipídicas de anfotericina B podem ser usadas como terapia de indução, porém formulações lipídicas podem ser preferíveis em pacientes sob risco de desenvolver ou que apresentem disfunção renal clinicamente significativa.[11] [41] A anfotericina B deve ser administrada por infusão intravenosa lenta. A flucitosina mostrou ser um forte preditor independente da esterilização do LCR com 2 semanas, tanto na população de HIV-positivos quanto na população total de pacientes.[13] [42] A redução da contagem plaquetária ou de neutrófilos exclui o uso da flucitosina.



## Em curso

» Além de sequelas hematológicas de anemia e trombocitopenia, pode ocorrer lesão renal acompanhada de elevação da creatinina sérica, hipocalemia, hipomagnesemia e acidose tubular renal como consequência do tratamento com anfotericina B. Outros efeitos colaterais tóxicos incluem náuseas, vômitos, calafrios, febre e tremores.[1] [39]A monitorização cuidadosa dos eletrólitos séricos, da função renal e da função da medula óssea é obrigatória. Quando a flucitosina não puder ser administrada, o fluconazol é uma alternativa aceitável.[50]

» A função renal deve ser monitorada quando se administram ciclos >2 semanas de anfotericina B e flucitosina, com ajuste adequado da dosagem (monitorar a flucitosina sérica 2 horas após a dose tendo o paciente recebido pelo menos 3 a 5 doses, níveis ideais: 25-100 mg/mL). Caso não seja possível determinar os níveis de flucitosina, podem ser realizados hemogramas com frequência (isto é, pelo menos duas vezes por semana) para detectar citopenia. Hepatotoxicidade e toxicidades gastrointestinais também devem ser monitorizadas em pacientes recebendo flucitosina.[11]

» A administração pré-infusão de 500-1000 mL de soro fisiológico pode reduzir o risco de nefrotoxicidade associada à anfotericina B. Além disso, o pré-tratamento com paracetamol, difenidramina ou hidrocortisona administrado aproximadamente 30 minutos antes da infusão de anfotericina B pode reduzir as reações adversas relacionadas à infusão.[11] Entretanto, existem poucas evidências para dar suporte a essas práticas. Calafrios associados à anfotericina B podem ser evitados e tratados com a administração de petidina durante a infusão.[11]

» A dosagem de fluconazol deve ser aumentada em 50% em pacientes que estiverem tomando rifampicina concomitante.

» Alguns especialistas defendem repetir a PL após as primeiras 2 semanas de tratamento para avaliar a esterilização do LCR. Pacientes com culturas do LCR positivas após 2 semanas de terapia, mesmo que uma melhora clínica seja observada, estão em risco de recidiva futura; sendo assim, pode ser necessário continuar o tratamento com anfotericina B associada a flucitosina até que as culturas de LCR sejam negativas.[11] [39]

» Os regimes de indução de segunda escolha são a anfotericina B associada à flucitosina por

## Em curso

6 a 10 semanas, monoterapia com anfotericina B por 6 a 10 semanas, formulações lipídicas de anfotericina B por 6 a 10 semanas, com ou sem 2 semanas de flucitosina ou monoterapia com fluconazol por 10 a 12 semanas. Outras combinações para terapia de indução incluem anfotericina B associada ao fluconazol por 6 a 10 semanas, ou fluconazol associado à flucitosina por 6 a 10 semanas, porém anfotericina B associada à flucitosina é a combinação preferida.<sup>[11]</sup> Além disso, a toxicidade limita o uso de fluconazol associado à flucitosina.<sup>[39]</sup> Quando não for possível administrar fluconazol, o itraconazol é uma alternativa.<sup>[39]</sup>

» Os antifúngicos azólicos devem ser evitados no primeiro trimestre de gestação, devido ao risco de teratogenicidade; eles só devem ser usados durante a gestação se os benefícios superarem os riscos.<sup>[11] [44] [48]</sup> As mulheres que estiverem em uso de antifúngicos azólicos no período pós-parto não devem amamentar.

» É importante observar que o fluconazol é acentuadamente inferior à anfotericina B na meningite criptocócica relacionada ao HIV e está associado a uma mortalidade 30% maior em 10 semanas.<sup>[51]</sup>

**mais terapia antirretroviral (TAR)**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A TAR deve ser iniciada (ou continuada) de acordo com as diretrizes locais mais recentes. O tratamento é melhor analisado por um médico com experiência no tratamento da infecção por HIV.

**mais terapia de manutenção antifúngica**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

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

**Opções secundárias**

» **itraconazol**: 200 mg por via oral uma vez ao dia

» Depois da indução e terapia de consolidação bem-sucedidas (isto é, melhora clínica e cultura do LCR negativa após repetir a PL), a terapia de manutenção antifúngica pode ser continuada por, no mínimo, 1 ano. O fluconazol é o

## Em curso

tratamento de manutenção de primeira escolha nesses pacientes. [11] A terapia de manutenção pode ser descontinuada se a contagem de CD4 for  $\geq 100$  células/microlitro, com cargas virais indetectáveis após terapia antirretroviral por  $>3$  meses, tendo o paciente recebido no mínimo 1 ano de terapia de manutenção crônica com antifúngicos azólicos após tratamento da criptococose. A terapia de manutenção deverá ser reiniciada se a contagem de CD4 diminuir para  $<100$  células/microlitro. [11]

» Dependendo da tolerância do paciente e da disponibilidade, o itraconazol pode ser administrado como regime de manutenção de segunda escolha. Entretanto, existem evidências de que o itraconazol é inferior ao fluconazol para a prevenção de recidivas. [11] Os critérios para a duração do tratamento e o reinício do tratamento são os mesmos que para o fluconazol. A evidência é limitada para o uso de outros triazóis (por exemplo, voriconazol, posaconazol) e seu papel no manejo da criptococose ainda não foi estabelecido. Entretanto, o voriconazol deve ser usado com cuidado quando administrado conjuntamente com inibidores de protease de HIV e efavirenz. [11]

» Os antifúngicos azólicos devem ser evitados no primeiro trimestre de gestação, em razão do risco de teratogenicidade; eles só devem ser usados durante a gestação se os benefícios superarem os riscos. [11] [44] [48] As mulheres que estiverem em uso de antifúngicos azólicos no período pós-parto não devem amamentar.

**adjunto drenagem lombar**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A hipertensão intracraniana, definida como uma pressão de abertura de  $>20$  cm H<sub>2</sub>O, medida com o paciente na posição de decúbito lateral, ocorre em quase 50% dos pacientes com meningite criptocócica e está associada a uma resposta clínica mais desfavorável. [28]

» A hipertensão intracraniana deve ser reduzida em todos os pacientes que manifestarem confusão, visão turva, papiledema, clônus de membros inferiores ou outros sinais neurológicos de hipertensão intracraniana. [11]

» A principal intervenção para a redução da hipertensão intracraniana é a drenagem lombar percutânea após imagens radiográficas do cérebro para descartar a presença de uma lesão com efeito de massa. [13] [23] Deve-se realizar

## Em curso

uma drenagem lombar suficiente para atingir uma pressão de fechamento de  $\leq 20$  cm H<sub>2</sub>O ou 50% da pressão de abertura inicial. Inicialmente, os pacientes devem ser submetidos a PLs diárias a fim de estabilizar as pressões de abertura dentro da faixa normal e melhorar os sinais e sintomas.

» Se a hipertensão intracraniana ou os sinais e sintomas de edema cerebral persistirem, deve-se considerar uma drenagem lombar ou um shunt ventriculoperitoneal.[11] [39]

**adjunto** **cirurgia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Deve-se considerar cirurgia para pacientes com lesões pulmonares, ósseas ou no SNC que sejam persistentes ou refratárias.[37] [39]

## Novidades

### Gamainterferona

Aumenta a atividade antifúngica dos macrófagos e neutrófilos frente a uma variedade de patógenos, inclusive *Cryptococcus neoformans*. Ela tem sido utilizada com a terapia antifúngica padrão para tratar pacientes com meningite criptocócica associada à síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). É bem tolerada e resulta em ambas melhora clínica e micológica.[53] [54] Na meningite criptocócica associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), a adição de um ciclo curto de gamainterferona ao tratamento padrão mostrou aumentar a taxa de clearance da infecção criptocócica.[55]

### Vacina criptocócica conjugada anti-proteína-glucuronoxilomanana

Embora tenha sido desenvolvida uma vacina contra o *Cryptococcus neoformans*, são necessários ensaios clínicos adicionais.[56]

### Terapia de alta dose com anfotericina B

Descobriu-se que a terapia de alta dose tem significativamente mais atividade fungicida comparada à dose padrão, embora sua toxicidade ainda não tenha sido validada.[57]

### Outros antifúngicos azólicos

O posaconazol e o voriconazol apresentam atividade anticriptocócica e têm sido utilizados em pacientes intolerantes ou refratários ao tratamento padrão.[37] [58] [59]

## Recomendações

### Monitoramento

A monitorização cuidadosa dos eletrólitos séricos, da função renal e da função da medula óssea é essencial para reconhecer e tratar a toxicidade medicamentosa antifúngica.

Em pacientes negativos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), a duração da terapia se baseia na resolução da doença, mas geralmente é de 6 a 18 meses.<sup>[39]</sup> Existe um alto risco de recidiva entre os pacientes com meningite criptocócica que não estiverem recebendo terapia de manutenção adequada. A terapia de manutenção pode ser descontinuada em pacientes HIV-positivos que estiverem respondendo à terapia antirretroviral (TAR; ou seja, contagens de CD4  $\geq 100$  células/microlitro, cargas virais indetectáveis na TAR por  $>3$  meses, mínimo de 1 ano de terapia de manutenção crônica com antifúngicos azólicos após o tratamento da criptococose).<sup>[11]</sup> Ela deve ser retomada se a contagem de CD4 diminuir para  $<100$  células/microlitro.<sup>[11]</sup>

Deve-se considerar a síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI) quando ocorrer agravamento do quadro clínico apesar do tratamento adequado.

### Instruções ao paciente

Os pacientes HIV-positivos que estiverem recebendo TAR devem estar cientes da deterioração ou das alterações em seu quadro clínico e buscar atendimento médico se ocorrerem sintomas como cefaleia persistente e leve ou náuseas.

Deve-se recomendar medidas efetivas de controle de natalidade a todas as mulheres infectadas com HIV que estiverem recebendo terapia azólica para a criptococose.<sup>[48]</sup> Em mulheres que conceberem enquanto estiverem recebendo a profilaxia primária e desejarem continuar com a gestação, deve-se considerar a descontinuação da profilaxia, devido aos efeitos teratogênicos do fluconazol. Se os critérios para a descontinuação da profilaxia secundária (terapia de manutenção crônica) forem atingidos, a cessação do tratamento deve ser fortemente considerada durante a gestação caso a contagem de CD4 for  $>100$  a 200 células/microlitro.<sup>[48]</sup>

Os pacientes com criptococose pulmonar devem ser instruídos de que não há necessidade de isolamento, pois não foram relatados casos de transmissão de uma pessoa a outra por via respiratória.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI) inflamatória</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Essa condição pode surgir em qualquer situação associada a uma rápida alteração no quadro imunológico, logo, não está limitada ao HIV e à TAR.[24] Ela foi relatada em 30% a 35% dos pacientes HIV-positivos recebendo TAR e em 5% dos que foram submetidos a um transplante de órgão sólido.[62] [63] O tempo decorrido até aparecimento de SIRI geralmente é de 4 a 8 semanas após o início da TAR e ela tende a afetar os indivíduos que nunca tomaram antirretrovirais, que têm níveis mais elevados de ácido ribonucleico (RNA) do HIV e apresentam menos inflamação no líquido cefalorraquidiano (LCR) na apresentação inicial.[11]</p> <p>A SIRI deve ser considerada quando houver uma piora no estado clínico apesar de evidências microbiológicas de terapia antifúngica eficaz. Embora ocorram novas manifestações clínicas ou radiológicas, ou agravamento das já existentes, os biomarcadores e as culturas geralmente são negativos.</p> <p>Tratamento de curta duração com corticosteroides ou agentes anti-inflamatórios podem ser considerados em casos graves, porém faltam estratégias de tratamento baseadas em evidências.[1] [11] [42]</p>		
<b>abscesso criptocócico intracraniano</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Os médicos devem estar cientes do desenvolvimento paradoxal de criptococose meníngea ou de criptococoma intracraniano após a instituição da terapia antirretroviral.[37]</p> <p>Pode surgir por meio de extensão direta ou disseminação hematogênica. Rigidez da nuca e sinais de Kernig e Brudzinski na presença de deficits neurológicos são sugestivos de infecção intracraniana.</p> <p>O achado radiológico típico nos pacientes com abscesso cerebral (tanto na TC quanto na RNM) é a existência de uma ou mais lesões com realce em anel. Criptococomas intracranianos são muito semelhantes à toxoplasmose. Em pessoas com criptococose prévia em terapia antirretroviral (TAR) efetiva, são comuns as manifestações de síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI) paradoxais de criptococomas, enquanto um avanço em revelar a toxoplasmose é extremamente raro em pessoas que recebem profilaxia com sulfametoxazol/trimetoprima dosada apropriadamente.[28] [50]</p> <p>O tratamento requer terapia antifúngica agressiva, suporte em uma unidade de terapia intensiva (UTI) e possível esvaziamento cirúrgico.</p>		
<b>infecção relacionada à punção lombar</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>A incidência de infecção bacteriana secundária causada por punção lombar (PL) é baixa, mas não insignificante, e a drenagem lombar externa prolongada comporta risco de infecção bacteriana. Embora não seja comum, os shunts ventriculoperitoneais podem ser infectados secundariamente por bactérias. Se a terapia antifúngica tiver sido instituída, geralmente não ocorrerá infecção secundária do shunt por <i>Cryptococcus neoformans</i>. [42]</p>		



## Prognóstico

### Mortalidade e morbidade

A criptococose não reconhecida e não tratada pode ser fatal, sobretudo em pacientes imunossuprimidos, e a meningoencefalite criptocócica não tratada é uniformemente fatal. A mortalidade associada à meningite criptocócica pode ser de até 25% entre pessoas com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).<sup>[47]</sup> Os desfechos em outros pacientes imunossuprimidos variam de acordo com a doença subjacente. Os pacientes com linfopenia CD4 idiopática parecem apresentar desfechos relativamente desfavoráveis.<sup>[60]</sup> O tratamento precoce e adequado reduz a morbidade e previne a progressão para uma doença no sistema nervoso central (SNC) com potencial risco de vida. Descobriu-se que o nível de antígeno polissacarídeo criptocócico (CRAG) é um preditor independente de mortalidade em pacientes positivos para vírus da imunodeficiência humana (HIV).<sup>[42]</sup> Os efeitos adversos tóxicos da terapia antifúngica são comuns, e quase 30% dos pacientes com meningite criptocócica e HIV desenvolvem síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI) após o início ou a retomada da terapia antirretroviral (TAR).<sup>[11] [39] [42]</sup>

### Fracasso no tratamento e recidiva

O fracasso do tratamento é definido como a ausência de melhora clínica após 2 semanas de terapia (incluindo manejo da hipertensão intracraniana, com culturas continuamente positivas) ou recidiva após resposta clínica inicial (ou seja, recorrência dos sintomas com uma cultura positiva do líquido cefalorraquidiano [LCR] após  $\geq 4$  semanas de tratamento).<sup>[11]</sup> Quando os pacientes requerem terapia supressora por mais de 1 a 2 anos, isso também é considerado fracasso do tratamento.<sup>[39]</sup>

Na ausência de terapia de manutenção, existe alto risco de recidiva entre pacientes HIV-positivos com meningite criptocócica que tiveram tratamento bem-sucedido. Culturas do LCR positivas após 2 semanas de terapia são preditivas de futura recidiva e de um desfecho clínico menos favorável.<sup>[1]</sup> Os títulos de CRAG sérico não estão correlacionados com a melhora clínica; no entanto, títulos de CRAG sérico pré-TAR (terapia antirretroviral) são preditivos de síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI) futura.<sup>[1] [50] [61]</sup> Caso surjam novos sintomas clínicos, deve-se realizar uma punção lombar cuidadosa a fim de descartar a possibilidade de aumento da pressão intracraniana ou SIRI. O risco de recorrência parece ser baixo em pacientes HIV-positivos que completaram um ciclo da terapia inicial, continuam assintomáticos e têm um aumento sustentado (ou seja,  $>6$  meses) na contagem de CD4 para  $\geq 200$  células/microlitro após uma TAR potente.<sup>[1] [8] [9]</sup>

## Diretrizes de diagnóstico

### Internacional

**Rapid advice: diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children**

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2011

## Diretrizes de tratamento

### Europa

**British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies**

**Publicado por:** British HIV Association

**Última publicação em:**  
2014

### Internacional

**Rapid advice: diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children**

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2011

### América do Norte

**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 of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:**  
2016

**An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients**

**Publicado por:** American Thoracic Society

**Última publicação em:**  
2011

**Practice guidelines for the management of cryptococcal disease**

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

**Última publicação em:**  
2010

## Artigos principais

- Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am. 2006 Sep;20(3):507-44. [Resumo](#)
- Jarvis JN, Harrison TS. Pulmonary cryptococcosis. Semin Respir Crit Care Med. 2008;29:141-150. [Resumo](#)
- 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. November 2016. <http://aidsinfo.nih.gov> (last accessed 19 December 2016). [Texto completo](#)
- Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al; American Thoracic Society. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:96-128. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- 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;50:291-322. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Thursky KA, Playford EG, Seymour JF, et al. Recommendations for the treatment of established fungal infections. Intern Med J. 2008;38:496-520. [Resumo](#)
- Jarvis JN, Dromer F, Harrison TS, et al. Managing cryptococcosis in the immunocompromised host. Curr Opin Infect Dis. 2008;21:596-603. [Resumo](#)
- Sloan D, Dlamini S, Paul N, et al. Treatment of acute cryptococcal meningitis in HIV infected adults, with an emphasis on resource-limited settings. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(4):CD005647. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Referências

1. Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am. 2006 Sep;20(3):507-44. [Resumo](#)
2. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am. 2002;16:837-874. [Resumo](#)
3. 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](#) [Resumo](#)
4. Jarvis JN, Harrison TS. Pulmonary cryptococcosis. Semin Respir Crit Care Med. 2008;29:141-150. [Resumo](#)

5. Kidd SE, Hagen F, Tschärke RL, et al. A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:17258-17263. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Lui G, Lee N, Ip M, et al. Cryptococcosis in apparently immunocompetent patients. *QJM*. 2006;99:143-151. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Goldman DL, Khine H, Abadi J, et al. Serologic evidence for *Cryptococcus neoformans* infection in early childhood. *Pediatrics*. 2001;107:E66. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. 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](#) [Resumo](#)
9. Dromer F, Mathoulin-Pelissier S, Fontanet A, et al. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985-2001): comparison of the pre- and post-HAART eras. *AIDS*. 2004;18:555-562. [Resumo](#)
10. Friedman GD, Jeffrey Fessel W, Udaltsova NV, et al. Cryptococcosis: the 1981-2000 epidemic. *Mycoses*. 2005;48:122-125. [Resumo](#)
11. 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. November 2016. <http://aidsinfo.nih.gov> (last accessed 19 December 2016). [Texto completo](#)
12. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing deaths from cryptococcal meningitis. July 2017. [Texto completo](#)
13. Dromer F, Mathoulin-Pelissier S, Launay O, et al; the French Cryptococcosis Study Group. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis. *PLoS Med*. 2007;4:e21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. 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](#) [Resumo](#)
15. Vilchez RA, Fung J, Kusne S. Cryptococcosis in organ transplant recipients: an overview. *Am J Transplant*. 2002;2:575-580. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Pappas PG, Kaufmann C, Alexander B, et al. Prospective surveillance of invasive fungal infections (IFIs) among organ transplant recipients (OTRs) in the US 2001-2006. In: Program and abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September, 2007; Chicago, IL.
17. Lin X, Heitman J. The biology of the *Cryptococcus neoformans* species complex. *Annu Rev Microbiol*. 2006;60:69-105. [Resumo](#)

18. Jacobs GJ, Medleau L. Cryptococcus. In: Greene CE, ed. Infectious diseases of the dog and cat. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 1998:383-390.
19. Khawcharoenporn T, Apisarnthanarak A, Mundy LM. Non-neoformans cryptococcal infections: a systematic review. *Infection*. 2007;35:51-58. [Resumo](#)
20. Speed B, Dunt D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Infect Dis*. 1995;21:28-34. [Resumo](#)
21. Waters LN, Nelson M. Cryptococcal disease and HIV infection. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:2633-2644. [Resumo](#)
22. Husain S, Wagener MM, Singh N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:375-381. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, et al. Pulmonary cryptococcosis in solid organ transplant recipients: clinical relevance of serum cryptococcal antigen. *Clin Infect Dis*. 2008;46:e12-e18. [Resumo](#)
24. Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1192-1199. [Resumo](#)
25. Nakamura S, Izumikawa K, Seki M, et al. Pulmonary cryptococcosis in late pregnancy and review of published literature. *Mycopathologia*. 2009;167:125-131. [Resumo](#)
26. Sirinavin S, Intusoma U, Tuntirungsee S. Mother-to-child transmission of *cryptococcus neoformans*. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:278-279. [Resumo](#)
27. Parkes-Ratanshi R, Wakeham K, Levin J, et al. Primary prophylaxis of cryptococcal disease with fluconazole in HIV-positive Ugandan adults: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:933-941. [Resumo](#)
28. Haddow LJ, Colebunders R, Meintjes G, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. *Lancet Inf Dis*. 2010;10:791-802. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Young EJ, Hirsh DD, Fainstein V, et al. Pleural effusions due to *Cryptococcus neoformans*: a review of the literature and report of two cases with cryptococcal antigen determinations. *Am Rev Respir Dis*. 1980;121:743-747. [Resumo](#)
30. Binnicker MJ, Jespersen DJ, Bestrom JE, et al. Comparison of four assays for the detection of cryptococcal antigen. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19:1988-1990. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Chang WC, Tzao C, Hsu HH, et al. Pulmonary cryptococcosis: comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and immunocompromised patients. *Chest*. 2006;129:333-340. [Resumo](#)
32. Piyavisetpat N, Chaowanapanja P. Radiographic manifestations of pulmonary cryptococcosis. *J Med Assoc Thai*. 2005;88:1674-1679. [Resumo](#)

33. Charlier C, Dromer F, Leveque C, et al. Cryptococcal neuroradiological lesions correlate with severity during cryptococcal meningoencephalitis in HIV-positive patients in the HAART era. PLoS One. 2008;3:e1950. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Wehn SM, Heinz ER, Burger PC, et al. Dilated Virchow-Robin spaces in cryptococcal meningitis associated with AIDS: CT and MR findings. J Comput Assist Tomogr. 1989;13:756-762. [Resumo](#)
35. McMullan BJ, Halliday C, Sorrell TC, et al. Clinical utility of the cryptococcal antigen lateral flow assay in a diagnostic mycology laboratory. PLoS One. 2012;7:e49541. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Jarvis JN, Percival A, Bauman S, et al. Evaluation of a novel point-of-care cryptococcal antigen test on serum, plasma, and urine from patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis. 2011;53:1019-1023. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al; American Thoracic Society. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:96-128. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Lortholary O, Fontanet A, Memain N, et al. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. AIDS. 2005;19:1043-1049. [Resumo](#)
39. 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;50:291-322. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Thursky KA, Playford EG, Seymour JF, et al. Recommendations for the treatment of established fungal infections. Intern Med J. 2008;38:496-520. [Resumo](#)
41. Botero Aguirre JP, Restrepo Hamid AM. Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(11):CD010481. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Jarvis JN, Dromer F, Harrison TS, et al. Managing cryptococcosis in the immunocompromised host. Curr Opin Infect Dis. 2008;21:596-603. [Resumo](#)
43. Lewis JS 2nd, Graybill JR. Fungicidal versus Fungistatic: what's in a word? Expert Opin Pharmacother. 2008;9:927-935. [Resumo](#)
44. Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, et al. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. Clin Infect Dis. 1996;22:336-340. [Resumo](#)
45. Brandt ME, Pfaller MA, Hajjeh RA, et al. Trends in antifungal drug susceptibility of Cryptococcus neoformans isolates in the United States: 1992 to 1994 and 1996 to 1998. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:3065-3069. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Sloan D, Dlamini S, Paul N, et al. Treatment of acute cryptococcal meningitis in HIV infected adults, with an emphasis on resource-limited settings. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(4):CD005647. [Texto completo](#) [Resumo](#)

47. 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](#) [Resumo](#)
48. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK; USPHS; Infectious Disease Society of America. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons - 2002. *MMWR Recomm Rep*. 2002 Jun 14;51(RR-8):1-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Day JN, Chau TT, Wolbers M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2013;368:1291-1302. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Boulware DR, Meya DB, Bergemann TL, et al. Clinical features and serum biomarkers in HIV immune reconstitution inflammatory syndrome after cryptococcal meningitis: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2010;7:e1000384. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Rajasingham R, Rolfes MA, Birkenkamp KE, et al. Cryptococcal meningitis treatment strategies in resource-limited settings: a cost-effectiveness analysis. *PLoS Med*. 2012;9:e1001316. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Bicanic T, Harrison T, Niepieklo A, et al. Symptomatic relapse of HIV-associated cryptococcal meningitis after initial fluconazole monotherapy: the role of fluconazole resistance and immune reconstitution. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1069-1073. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Pappas PG, Bustamante B, Ticona E, et al. Recombinant interferon-gamma 1b as adjunctive therapy for AIDS-related acute cryptococcal meningitis. *J Infect Dis*. 2004;189:2185-2191. [Resumo](#)
54. Segal BH, Kwon-Chung J, Walsh TJ, et al. Immunotherapy for fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2006;42:507-515. [Resumo](#)
55. Jarvis JN, Meintjes G, Rebe K, et al. Adjunctive interferon- $\gamma$  immunotherapy for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomized controlled trial. *AIDS*. 2012;26:1105-1113. [Resumo](#)
56. Oscarson S, Alpe M, Svahnberg P, et al. Synthesis and immunological studies of glycoconjugates of *Cryptococcus neoformans* capsular glucuronoxylomannan oligosaccharide structures. *Vaccine*. 2005;23:3961-3972. [Resumo](#)
57. 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](#) [Resumo](#)
58. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1122-1131. [Resumo](#)
59. Raad II, Graybill JR, Bustamante AB, et al. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1726-1734. [Resumo](#)
60. Zonios DI, Falloon J, Huang CY, et al. Cryptococcosis and idiopathic CD4 lymphocytopenia. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86:78-92. [Resumo](#)



61. Sungkanuparph S, Filler SG, Chetchotisakd P, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in AIDS patients with cryptococcal meningitis: a prospective multicenter study. Clin Infect Dis. 2009;49:931-934. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. Jenny-Avital ER, Abadi M. Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2002;35:e128-e133. [Resumo](#)
63. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, et al. An immune reconstitution syndrome-like illness associated with Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients. Clin Infect Dis. 2005;40:1756-1761. [Resumo](#)

## Imagens



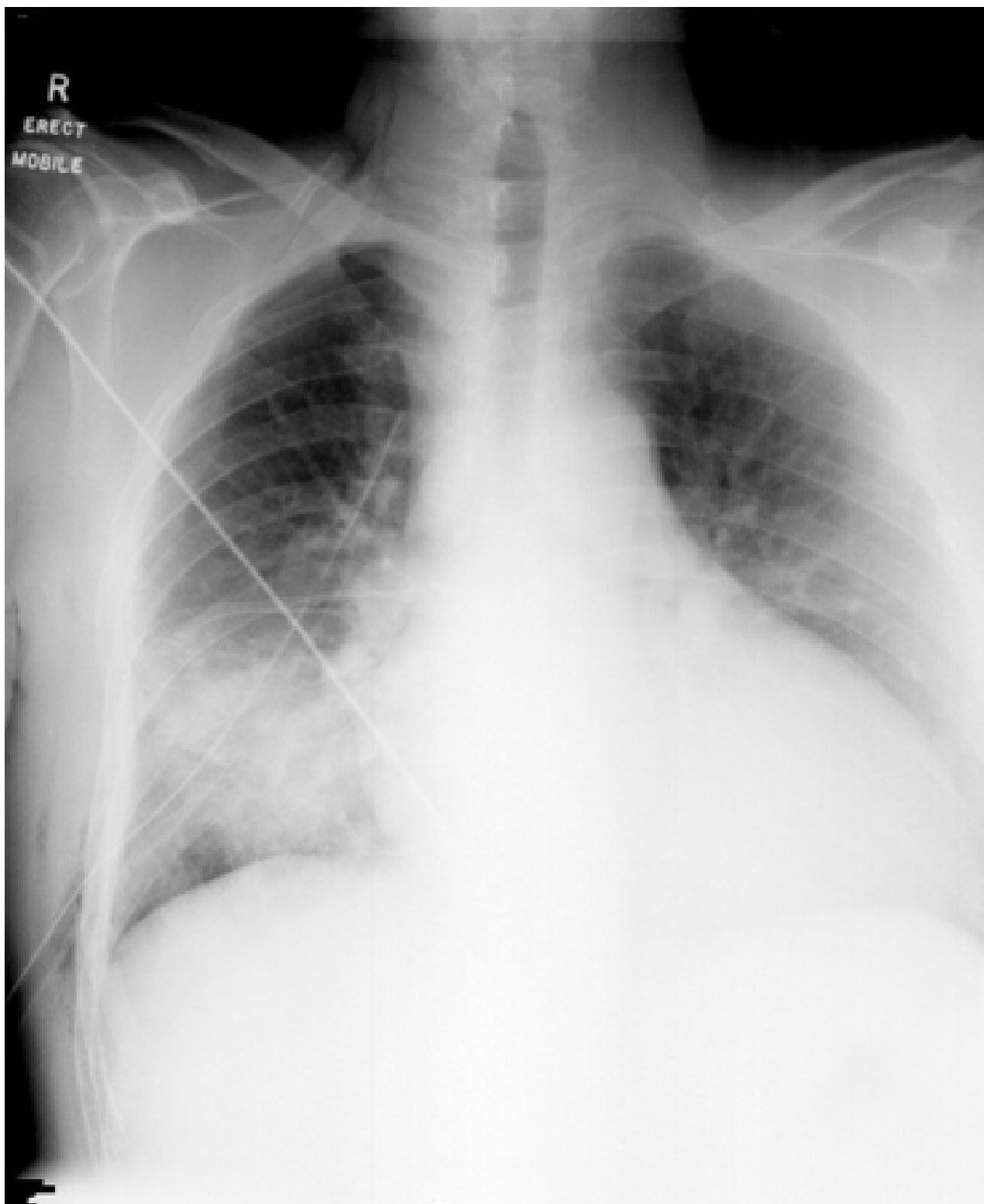
*Figura 1: Lesões bilaterais em bala de canhão secundárias a *Cryptococcus neoformans**

*Do acervo do departamento de radiologia do The Prince Charles Hospital, Chermside, Brisbane, Austrália*



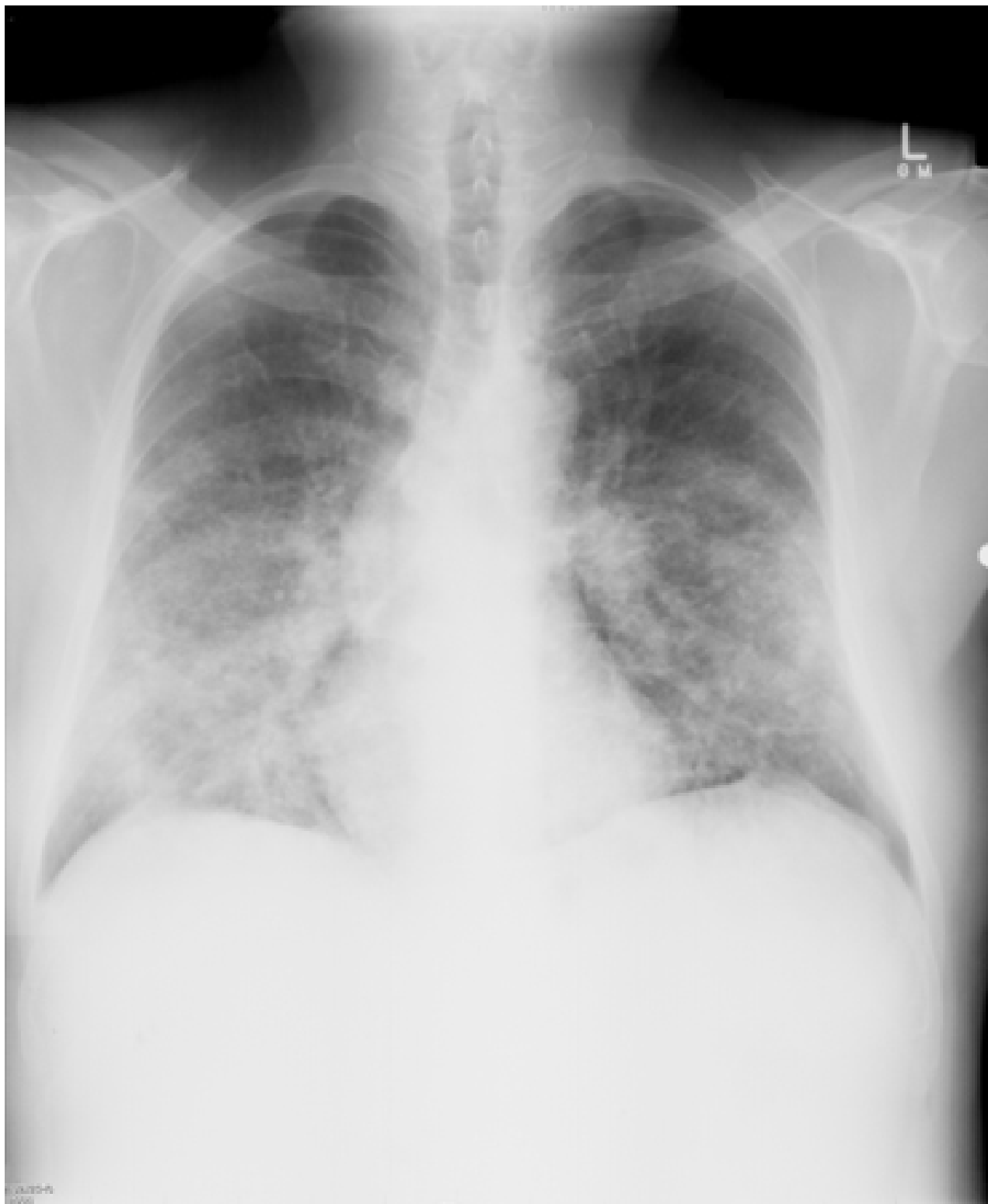
**Figura 2:** Nódulos pulmonares no lobo inferior direito e lobo inferior esquerdo secundários a *Cryptococcus neoformans*

*Do acervo do departamento de radiologia do The Prince Charles Hospital, Chermside, Brisbane, Austrália*



*Figura 3: Consolidação pneumônica bibasal secundária a Cryptococcus neoformans*

*Do acervo do departamento de radiologia do The Prince Charles Hospital, Chermside, Brisbane, Austrália*



*Figura 4: Opacificação irregular bilateral nas regiões central a inferior secundária a Cryptococcus neoformans*

*Do acervo do departamento de radiologia do The Prince Charles Hospital, Chermside, Brisbane, Austrália*

## 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 considerálas 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	
	10,00
Numerais de 5 dígitos	
	1000
Numerais de 4 dígitos	
	0.25
Numerais < 1	

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

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Feb 09, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

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



## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Renata L. Riha, BMedSc, MD, FRACP, FRCPE**

Respiratory Consultant

Royal Infirmary, Edinburgh, Scotland, UK

DIVULGAÇÕES: RLR declares that she has no competing interests.

---

**Athanasia D. Pataka, MRCP**

Respiratory Physician

Royal Infirmary, Edinburgh, Scotland, UK

DIVULGAÇÕES: ADP declares that she has no competing interests.

### // Colegas revisores:

---

**Ricardo Negroni, MD**

Consultant

Muñiz Hospital, Honorary Professor, University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

DIVULGAÇÕES: RN declares that he has no competing interests.

---

**Aimee Zaas, MD, MHS**

Assistant Professor of Medicine

Division of Infectious Diseases and International Health, Duke University Medical Center, Durham, NC

DIVULGAÇÕES: AZ has received research funding from Enzon Pharmaceuticals and has been on the speaker's bureau for Astellas Pharma and Pfizer Inc.

---

**Joseph Jarvis, BSc, MBBS, MRCP**

Clinical Lecturer/Wellcome Trust Fellow

Centre for Infection, Division of Cellular and Molecular Medicine, St. George's University, London, UK

DIVULGAÇÕES: JJ declares that he has no competing interests.

---

**David R. Boulware, MD, MPH, CTropMed**

Distinguished Assistant Professor

Center for Infectious Diseases and Microbiology Translational Research, University of Minnesota,

Minneapolis, MN

DIVULGAÇÕES: DRB declares that he has no competing interests.