

FATORES PROGNÓSTICOS NA MENINGITE CRIPTOCÓCICA EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS INFECCIOSAS

Ana Veronica Mascarenhas-Batista^a

Nayra Mascarenhas Souza^b

Edilson Sacramento^c

Resumo

Nos últimos 20 anos, a doença criptocócica cresceu significativamente e a letalidade, bem como a taxa de recidiva da doença, ainda permanece elevada, a despeito dos avanços no seu entendimento e no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. O objetivo deste artigo é analisar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com encefalite criptocócica no Hospital Couto Maia (HCMaia), propondo-se a avaliar quais condições interferem na evolução desses pacientes e elevam as taxas de letalidade da doença. Trata-se de um estudo retrospectivo com dois componentes: descritivo e analítico. Estudaram-se fatores prognósticos de 50 pacientes com diagnóstico de meningoencefalite criptocócica admitidos no Hospital Couto Maia, Salvador, Bahia, Brasil, entre 2002 e 2008. Os resultados indicam que 70% dos pacientes eram masculinos; 90% tinham sorologia conhecida para HIV, sendo positiva em 52%; 46% apresentavam sintomas entre 14 e 30 dias. Observou-se menor celularidade líquórica e maior percentagem de líquido com citoquímica normal nos pacientes HIV positivos. A letalidade foi de 22%. O comprometimento do nível de consciência foi associado a maior letalidade. Maior frequência de óbito foi encontrada entre os HIV positivos e naqueles que não realizaram punção lombar como método terapêutico da hipertensão intracraniana. Concluiu-se que pacientes HIV positivos podem apresentar características clínicas e líquóricas não encontradas habitualmente na meningoencefalite criptocócica. Rebaixamento do nível de consciência foi o único preditor independente de letalidade na população estudada.

Palavras-Chave: Criptococose. Meningite. Meningoencefalite. Letalidade. Prognóstico.

^a Diretora Médica do Hospital Couto Maia. Professora da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

^b Médica do Hospital Couto Maia.

^c Coordenador de Ensino e Pesquisa do Hospital Couto Maia. Professor de Infectologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Professor de Pesquisa Científica da Faculdade de Tecnologia e Ciência.

Endereço para correspondência: Avenida Alpha Ville, 296, apart. 1001, torre 3, Condomínio Carpe Diem, Alpha Ville 1. CEP: 41701-015. hcm.dirmedica@saude.ba.gov.br

Abstract

During the last 20 years, the cryptococcal disease increased significantly but the mortality and the rate of disease recurrence still remains high despite advances in their understanding and the development of new therapeutic approaches. The objective of this document is to analyze the clinical and epidemiological profile of patients with encephalitis cryptococcal in the Couto Maia Hospital (HCMaia), in order to evaluate what are the circumstances that affect the evolution of these patients and increase the fatality rates of the disease. This is a retrospective study, with two components: descriptive and analytical. Prognostic factors were studied with 50 patients diagnosed with cryptococcal meningioencephalitis, admitted in the Couto Maia Hospital, in Salvador, Bahia, Brazil, between 2002 and 2008. The results indicate that 70% of patients were male, 90% have serology indicating HIV and positive in 52% of the cases and 46% presenting symptoms between 14 and 30 days. There was less cellularity CSF and CSF with largest percentage cytochemistry normal in HIV-positive patients. The mortality rate was 22%. The commitment level of consciousness was associated with increased mortality. Major frequency of death was found among HIV positive and those who did not made lumbar puncture as a treatment of intracranial hypertension. It can be concluded that HIV-positive patients may present clinical and cerebrospinal fluid characteristics not usually found in cryptococcal meningioencephalitis. Decreased level of consciousness was the only independent predictor of mortality in this population.

Key words: Cryptococcosis. Meningitis. Meningoencephalitis. Lethality. Prognosis.

FACTORES PRONÓSTICOS EN LA MENINGITIS CRIPTOCÓCICA EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA PARA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Resumen

En los últimos 20 años, la enfermedad por *Cryptococcus*, y su letalidad, creció significativamente, y la tasa de recaída de la misma aún permanece elevada, a pesar de los logros en su comprensión y en el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos. El objetivo de este estudio es analizar el perfil clínico- epidemiológico de los pacientes con encefalitis criptocócica en el Hospital Couto Maia (HCMaia), proponiendo evaluar las condiciones que

interfieren en la evolución de esos pacientes, así como la elevación de la tasa de letalidad de la enfermedad. Se trata de un estudio retrospectivo, con dos componentes: descriptivos y analítico. Se estudiaron los factores pronósticos de 50 pacientes con diagnóstico de meningoencefalitis criptocócica, ingresados, entre 2002 y 2008, en el Hospital Couto Maia, Salvador, Bahia, Brasil. Los resultados indican que 70% de los pacientes eran masculinos; 90% tenían serología conocida para el VIH, siendo, en el 52%, positiva; 46% presentaban síntomas entre 14 y 30 días. Se observó menor celularidad licuórica y un mayor porcentaje de líquido con citoquímica normal en los pacientes VIH positivos. La letalidad fue de 22%. El comprometimiento del nivel de conciencia fue asociado a la mayor letalidad. Se detectó mayor frecuencia de óbito entre los VIH positivos y en aquellos que no han realizado la punción lumbar como método terapéutico de la hipertensión intracraneal. Se concluye que los pacientes con VIH positivos pueden presentar características clínicas y licuóricas no encontradas habitualmente en la meningoencefalitis criptocócica. En la población estudiada, la disminución del nivel conciencia, fue el único predictor independiente de la letalidad.

Palabras-Clave: Criptococosis. Meningitis Meningoencefalitis. Letalidad. Pronóstico.

INTRODUÇÃO

A criptococose é uma micose causada por uma levedura encapsulada, *Cryptococcus neoformans*, que apresenta atualmente duas espécies: *Cryptococcus neoformans* (sorotipo A e D) e *Cryptococcus gattii* (sorotipo B e C).¹⁻³ É uma doença de natureza sistêmica cuja porta de entrada é a via inalatória. Abrange duas entidades distintas do ponto de vista clínico e epidemiológico: a criptococose oportunista associada a condições de imunodepressão e causada predominantemente pelo *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*; e a criptococose primária de hospedeiro aparentemente imunocompetente causada predominantemente pelo *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*.^{1,4}

A incidência da infecção causada pelo *C. neoformans* cresceu significativamente ao longo dos últimos 20 anos devido, principalmente, à epidemia do HIV e ao aumento do uso de terapias imunossupressoras. Muita ênfase tem sido dada à associação da criptococose com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), que se constitui em uma das mais frequentes complicações infecciosas.²

A infecção no Sistema Nervoso Central (SNC) é a manifestação mais frequente da criptococose e a forma clínica mais comumente diagnosticada.⁵ Geralmente, apresenta-se como meningoencefalite aguda ou subaguda e, menos frequentemente, como granulomas

intraparenquimatosos. O quadro clínico resultante da inflamação do sistema nervoso em pacientes imunocompetentes é exuberante e as principais manifestações são: sinais meníngeos (náuseas, vômitos, cefala e rigidez de nuca), sinais de meningoencefalite (alteração do nível de consciência, déficit de memória), acometimento de pares cranianos (estrabismo, diplopia, déficit visual e paralisia facial), convulsões e irritabilidade.¹ A inflamação das meninges induzida pelos fungos pode interferir na reabsorção do líquido céfalo-raquídeo (LCR) resultando na síndrome de hipertensão intracraniana. O mecanismo preciso não é conhecido, mas há hipóteses de que o aumento da pressão intracraniana seja resultado da má circulação do LCR secundário ao acúmulo do fungo e de polissacarídeos capsulares nas vilosidades aracnoideanas e no espaço subaracnoideano.⁶

Estudos⁷⁻¹⁰ revelam que o manejo agressivo da hipertensão intracraniana é o mais importante fator na redução da morbimortalidade dos pacientes com meningite criptocócica. Além da hipertensão intracraniana, outros fatores estão estatisticamente relacionados com pior prognóstico na neurocriptococose, incluindo estado imunológico do paciente, uso prolongado de corticoide, coinfeção com HIV, estado mental, maior tempo até o diagnóstico, contagem de leucócitos no LCR, sepse por criptococose, títulos de antígeno criptocócico elevados, dentre outros.^{1,4,11-13}

Até a introdução da Anfotericina B, em 1956, a meningite criptocócica era uma doença invariavelmente fatal.¹¹ Após a utilização desta droga no tratamento da doença criptocócica, houve uma acentuada redução na letalidade, mas as taxas de letalidade e recidiva da doença ainda permanecem elevadas, a despeito desses avanços no entendimento da doença criptocócica e no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

O Hospital Couto Maia (HCMaia), referência para doenças infecciosas no estado da Bahia, interna uma média de 10.000 casos de meningite por ano, tendo a Meningite Criptocócica correspondido a cerca de 1% desses casos. A taxa média de letalidade alcançou 40% no período de 1997 a 2001. Conhecer fatores prognósticos na neurocriptococose é de fundamental importância clínica, pois influencia diretamente no manejo da doença, possibilita maior racionalização na abordagem terapêutica e, conseqüente, redução da morbimortalidade da doença.

Este estudo analisa o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com meningite criptocócica nessa unidade hospitalar, propondo-se a avaliar quais condições interferem na evolução desses pacientes e elevam as taxas de letalidade da doença.

CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo e amostra: foram considerados, para o presente estudo, todos os pacientes com diagnóstico de meningoencefalite criptocócica internados no Hospital Couto Maia (HCMaia) entre janeiro de 2002 e dezembro de 2008. O estudo tem dois componentes: descritivo e analítico. No componente descritivo, foram estimadas as prevalências de alterações clínicas, laboratoriais e comorbidades apresentadas pelo paciente internado com meningite criptocócica. O componente analítico refere-se às associações entre eventos (mortalidade/sobrevivência) e os achados clínicos, laboratoriais e comorbidades. A direção da investigação, neste caso, foi do desfecho (i.e., variável dependente, mortalidade/sobrevivência) para as variáveis preditoras. Portanto, trata-se de um estudo retrospectivo. A análise dos prontuários possibilitou a coleta das variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais. Foi avaliado o número de pacientes que evoluíram a “óbito” secundário à meningoencefalite criptocócica como evento final de janeiro 2002 a janeiro 2005 – período no qual a punção lombar sistemática de alívio ainda não havia sido estabelecida como abordagem terapêutica mandatória – e a mortalidade no período de fevereiro de 2005 a dezembro 2008, após introdução da punção lombar de alívio no manejo da hipertensão intracraniana.

Crerios de inclusão – foram considerados para o presente estudo todos os indivíduos com idade entre 18 e 60 anos que tiverem diagnóstico clínico de Meningite Criptocócica e confirmação diagnóstica pelo exame microbiológico da Tinta da Índia e/ou cultura, ou pela determinação de títulos de antígenos de polissacarídeo capsular para *C. neoformans* pela técnica de aglutinação pelo “Teste do látex” no líquor.

Crerios de exclusão – foram excluídos da análise os pacientes que não preencheram os critérios de inclusão e também aqueles cujas informações necessárias ao estudo não estavam disponíveis no prontuário.

Definição das variáveis – os critérios que definiram o episódio de Meningite Criptocócica como primeiro evento ou recidiva foram a presença ou não de admissões anteriores detectadas nos arquivos médicos e/ou relato do próprio paciente ou familiares de episódio semelhante no passado. O intervalo de tempo entre o início dos sintomas até o diagnóstico foi chamado no estudo de tempo de doença, o qual foi categorizado em intervalos (inferior a 14 dias, 14 a 30 dias, 31 a 60 dias, 61 a 90 dias e superior a 90 dias) por meio do qual se pôde inferir sobre o caráter agudo, subagudo ou crônico da doença.² Hipocalcemia durante a internação foi definida como nível de potássio sérico menor ou igual a 3,5 meq/L.¹⁶ Insuficiência renal aguda foi definida como nível de creatinina sérica maior ou igual a 1,4 mg/dl nos indivíduos com níveis basais normais ou um aumento de, pelo menos, 0,5 mg/dl

naqueles cuja creatinina sérica da admissão fosse maior que 1,4 mg/dl.¹⁶ A presença de anemia foi definida conforme o critério da Organização Mundial de Saúde (OMS)¹⁷: hemoglobina(Hb) menor que 13,0 g/dl para o sexo masculino e inferior a 12 g/dl para o sexo feminino. Foi considerado aumento de transaminases séricas níveis de Alanina Aminotransferase (ALT) maiores que 35 UI/l e Aspartato aminotransferase (AST) superior a 40 UI/l.¹⁸ Hipertensão intracraniana é definida como pressão liquórica inicial, medida por raquimometria, maior que 20 cmH₂O.¹⁹ No estudo, a celularidade no líquor foi considerada pequena quando a contagem de células foi inferior a 30 cel/mm³. Níveis de glicose menores que 45 mg% foi definido como hipoglicorraquia e níveis de proteína maiores que 40 mg% receberam a definição de hiperproteíorraquia.¹⁹ Líquor considerado normal foi aquele com celularidade inferior a 5 cels/mm³, glicose de 45 a 85 mg% e proteína de 15 a 45 mg%.

Análise estatística: hipótese nula (H₀) – os achados clínicos, laboratoriais e comorbidades nos pacientes com neurocriptococose que foram a óbito não diferem estatisticamente dos pacientes com o mesmo diagnóstico e que tiveram alta hospitalar; hipótese alternativa (H₁) – os achados clínicos, laboratoriais e comorbidades nos pacientes com neurocriptococose que foram a óbito diferem estatisticamente dos pacientes com o mesmo diagnóstico e que tiveram alta hospitalar.

Medidas descritivas – para descrição das variáveis quantitativas foi utilizada a média, mediana, moda e o desvio padrão. Para descrever as variáveis categóricas foram utilizadas as frequências relativas e absolutas. As medidas descritivas foram determinadas pelos procedimentos *explore*, *frequency* e *cross-tabs* do *Statistical Package for Social Science*, SPSS, versão 14.0 para *Windows* ®.

Medidas de associação – para o cálculo do Risco Relativo estimado utilizou-se a *Odds Ratio* (OR) como medida de associação entre as variáveis independentes e eventos (morte/sobrevivência). As medidas de associação não ajustadas foram determinadas pelo procedimento *cross-tabs* do SPSS versão 14. As diferenças entre grupos referentes às variáveis quantitativas foram determinadas pelo teste *T-Student* para amostras independentes.

Precisão das estimativas – utilizou-se o intervalo de confiança (IC) de 95% para descrever a precisão das estimativas. O procedimento *logistic* do mesmo *software* permitiu a obtenção do IC da *Odds Ratio*.

Aspectos éticos – este estudo foi submetido à apreciação e autorização do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Couto Maia e aprovado em 3 de novembro de 2008.

RESULTADOS

Os resultados serão apresentados nas seções a seguir, que expõem o perfil liquorico da população, características gerais da população em relação à sorologia para HIV e estudo dos fatores prognósticos.

CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO

No período de 2002 a 2008 foram diagnosticados e tratados 57 pacientes com Meningite Criptocócica no HC Maia. Destes, 5 tinham idade inferior a 18 anos, 1 paciente tinha idade superior a 60 anos e houve 1 caso de Criptococoma, perfazendo um total de 50 pacientes que preenchem os critérios de inclusão do estudo. As características gerais da população do estudo estão sintetizadas na **Tabela 1**.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas de 50 pacientes com Meningite Criptocócica no Hospital Couto Maia – Salvador – 2002-2008

Variáveis	n(%)
Meningite Criptocócica	
Primeiro evento	39 (78)
Recidiva	11 (22)
Sexo	
Masculino	35 (70)
Idade (média ± desvio padrão)	
Idade	34,28 ± 9,1
Tempo de doença	
<14 dias	15(30)
14 a 30 dias	23(46)
31 a 60 dias	3(6)
61 a 90 dias	3(6)
> 90 dias	3(6)
Indeterminado	3 (6)
Tempo de doença mediana/moda	
Tempo de doença	17/30
Sorologia para vírus da imunodeficiência humana	
Positiva	26 (52)
Negativa	19 (38)
Desconhecido	5 (10)
Sinais e sintomas*	
Cefaleia	46 (92)
Vômitos	35 (70)
Alteração nível de consciência	17 (34)
Alteração visual	17 (34)
Perda ponderal	14 (28)
Paralisia nervo craniano	11 (22)
Convulsão	7 (14)

Fonte: Elaboração própria.

* Sinais e sintomas na admissão.

Trinta e cinco pacientes (70%) eram do sexo masculino. A idade média da amostra foi de $34,28 \pm 9,1$ anos. A maioria (78%) dos pacientes admitidos apresentavam o primeiro evento da doença, ou seja, não haviam apresentado episódio anterior de meningite criptocócica.

Infecção pelo HIV 1 e 2 foi o fator predisponente mais frequente nos pacientes com Meningite Criptocócica (52%). Eram HIV negativos 19 (38%) pacientes e 5 (10%) não tinham sorologia conhecida. Apenas 9 (18%) pacientes estavam em uso de antiretroviral. Foi verificado 1 caso de uso de imunossupressor por motivo de tratamento de Lupus Eritematoso Sistêmico. Os fatores predisponentes de criptococose encontrados nos pacientes HIV negativos foram Diabetes *Mellitus* (2), AVC (1) e hidrocefalia não especificada (1). Outras comorbidades verificadas foram: hipertireoidismo (1), sífilis (2), herpes (1), esclerodermia (1) e miosite (1).

Dois pacientes haviam sido transferidos de outro serviço hospitalar e não tinham tempo de doença conhecido; 1 paciente deu entrada com rebaixamento do nível de consciência e sem acompanhante esclarecido que pudesse informar sobre o tempo de início dos sintomas. Portanto, a análise do tempo de doença foi feita com os 47 pacientes que dispunham dessa informação, encontrando-se uma média de $31,77 \pm 39,61$ dias, mediana de 17 dias e moda de 30 dias. Quinze (30%) pacientes apresentavam sintomas há menos de 14 dias, 23 (46%) apresentavam início dos sintomas entre 14 e 30 dias, 3 (6%) tinham tempo de doença de 31 a 60 dias, 3 (6%) apresentavam sintomas entre 61 e 90 dias e outros 3 (6%) tinham tempo de doença superior a 90 dias.

Os sinais e sintomas clínicos relevantes mais frequentemente registrados foram cefaleia (92%) e vômitos (70%). Alteração do nível de consciência esteve presente em 34% da amostra, convulsão em 14%, paralisia de nervo craniano em 22%, perda ponderal em 28% e alteração visual em 34% dos pacientes.

Os dados referentes ao internamento estão apresentados na **Tabela 2**. Em média, os pacientes permaneceram internados 39,36 dias, variando de 2 a 150 dias, com a maior frequência de tempo de internamento de 14 dias e mediana de 34,50. Vinte (40%) pacientes ficaram internados por menos que 30 dias, 22 (44%) por um período de 31 a 60 dias, 7 (14%) por 61 a 90 dias, apenas 1 (2%) paciente teve tempo de internamento maior que 90 dias.

Tabela 2 – Características clínicas do internamento de 50 pacientes com Meningite Criptocócica no Hospital Couto Maia – Salvador – 2002-2008

Variáveis	n(%)
Tempo de Internamento	
0 a 30 dias	20(40)
31 a 60 dias	22(44)
61 a 90 dias	7(14)
> 90 dias	1(2)
Tempo Internamento (média ± desvio padrão)	
Tempo Internamento	39,36 ± 26,8
Mensuração da Pressão Intracraniana (PIC)	
n(%)*	22 (44)
<20cmH ₂ O	5 (22,73)
>20cmH ₂ O	17 (77,27)
PIC de abertura inicial (cmH ₂ O) (média ± desvio padrão)*	28,64 ± 14,4
PIC de abertura final (cmH ₂ O) (média ± desvio padrão)	17,17 ± 6,98
Tratamento	
Anfotericina B	31 (62)
Anfotericina B + Fluconazol	16 (32)
Fluconazol	2 (4)
Nenhum tratamento	1(2)
Dose cumulativa Anfotericina B (mg) (média ± desvio padrão)	
Dose	1411,56 ± 951,26
Complicações na Evolução	
Hipocalcemia	41 (82)
Anemia	40 (80)
Insuficiência renal aguda	29 (58)
Hemotransfusão	9 (18)
Elevação transaminases	4 (8)
Punção Lombar Sistemática de Alívio	
Punção Lombar Sistemática de Alívio	25 (50)
Tomografia Computadorizada/ insuficiência renal aguda	
Tomografia Computadorizada/ insuficiência renal aguda	23 (46)
Alterada	7 (30,4)
Evento Final	
Alta médica	34 (68)
Óbito	11 (22)
Alta a pedido	3 (6)
Transferência	2 (4)

Fonte: Elaboração própria.

* Mensuração da PIC realizada em até 48 horas de admissão.

A Pressão Intra Craniana (PIC) foi mensurada em 44% dos pacientes, estando com valor igual ou superior a 20 cmH₂O em 77,27% deles. A PIC de abertura média no início do internamento foi de 28,64 cmH₂O e na última punção de 17,17 cmH₂O. Foi realizada punção lombar sistemática de alívio como método terapêutico para hipertensão intracraniana em 50% da amostra com uma mediana de 4 punções e média de 7,52±8,67 punções por paciente, tendo 2 deles apresentado hipotensão liquórica como complicação da punção. Para tratamento da hipertensão intracraniana, 2 pacientes evoluíram com necessidade de implantação de válvula de derivação.

A droga mais utilizada para o tratamento da Meningite Criptocócica foi a Anfotericina B isoladamente (62%), seguida da Anfotericina B associada ao fluconazol (32%) e, com menor frequência, o fluconazol isoladamente (4%). Apenas 1 paciente não recebeu qualquer tipo de tratamento, pois evoluiu com óbito antes do início do esquema terapêutico. A duração média do tempo de tratamento foi de 34,76 ±22,82 dias.

Dentre as complicações resultantes dos efeitos tóxicos das drogas utilizadas no tratamento, a hipocalcemia foi a mais frequentemente encontrada (82%); anemia esteve presente em 80% dos casos; disfunção renal aguda em 58%; e aumento de transaminases hepáticas em 8% da amostra. Os níveis de hemoglobina atingiram níveis críticos, necessitando de hemotransfusão em 18% dos pacientes.

Tomografia computadorizada de crânio e/ou Ressonância Nuclear Magnética foi realizada em 46% da amostra, estando alterada em 30,4% desses pacientes que realizaram algum desses exames de imagem. As principais alterações descritas foram edema cerebral difuso e hidrocefalia.

PERFIL LIQUÓRICO DA POPULAÇÃO

O estudo do LCR foi realizado em 47 pacientes e a **Tabela 3** mostra os achados. Foi evidenciada uma celularidade média de 204,66 cels/mm³ ± 528,19 e mediana de 50 células/mm³, estando com valores inferiores a 30 cels/mm³ em 18 (36%) pacientes. As células predominantes foram os mononucleares em 78% da amostra; a quantidade média de glicose foi 48,44±12,77mg%, variando de 6 a 70mg% e apresentando hipoglicorraquia em 30% da população estudada; a quantidade de proteína média foi de 88,79±111,87mg%, mediana de 42,5mg% com amplitude de 23 a 613mg%, estando com hiperproteínorraquia em 48% da amostra. O estudo citoquímico do líquido foi normal em 11 (23,4%) pacientes, sendo 10 deles HIV positivos.

Tabela 3 – Características do líquido cefalorraquidiano da admissão de 47 pacientes com Meningite Criptocócica no Hospital Couto Maia – Salvador – 2002-2008

Variáveis	n(%)
Celularidade por mm³	
Mediana	50,00*
Celularidade baixa (n/%)	18 (36)
Célula Predominante	
Mononucleares	39 (78)
Polimorfonucleares	6 (12)
Não especificado	2 (4)
Glicose mg% (média ± desvio padrão)	48,44 ± 12,27
Glicorraquia	
<45mg%	15 (30)
Proteína mg% (Mediana)	42,5
Proteinorraquia	
>40mg%	24 (48)
Líquido cefalorraquidiano normal	11 (23,4)

Fonte: Elaboração própria.

*Amplitude de 0 a 3.100 células/mm³.

O teste diagnóstico da “Tinta da Índia” foi positivo em 45 (90%) pacientes. Em toda a amostra, a cultura do LCR para fungos foi positiva em 60% dos pacientes, negativa em 10% e não foi realizada em 30%, mas entre aqueles que apresentaram “Tinta da Índia” positiva, 29 (64,44%) tiveram cultura positiva, 2 (4,44%) apresentaram cultura negativa e 14 (31,11%) não realizaram a cultura. O teste do Látex para pesquisa de antígeno criptocócico foi realizado em apenas 10 pacientes e em 9 deles encontrava-se positivo. A hemocultura para fungos foi realizada em 17 pacientes e não houve crescimento em nenhum deles.

Dos 39 pacientes que tiveram alta hospitalar, 23 (58,97%) realizaram a primeira cultura do líquido no momento da alta e em 19 (83%) desses houve negatificação da cultura. Dos 4 pacientes que não negativaram a cultura, apenas 1 realizou uma segunda cultura, que permaneceu positiva. Além deste, outros 14 pacientes com resultado da primeira cultura conhecida realizaram uma segunda cultura, sendo verificado que todos aqueles com primeira cultura negativa mantiveram a negatificação na segunda.

A sorologia para HIV, celularidade no LCR e o tipo, dose e duração do tratamento medicamentoso utilizado foram comparados em relação à negatificação da cultura na alta. Foi verificado que todos os pacientes que permaneceram com cultura positiva após o tratamento eram HIV positivos. Além disso, foi encontrada uma celularidade média muito inferior entre os pacientes que não negativaram a cultura (média de 3,50 vs 256,06). Não

houve diferenças destacáveis entre os pacientes que negativaram e os que não negativaram a cultura em relação ao tipo, dose e duração do tratamento.

CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO EM RELAÇÃO À
SOROLOGIA PARA HIV

A população em estudo foi analisada em relação à sorologia para HIV e a **Tabela 4** evidencia os resultados encontrados. Foram retirados desta análise os 5 pacientes com sorologia para HIV desconhecida.

Tabela 4 – Dados demográficos e clínicos de acordo com a sorologia para HIV de pacientes com Meningite Criptocócica no Hospital Couto Maia – Salvador – 2002-2008

(continua)

Variáveis	HIV + (n=26)	%	HIV - (n=19)	%	P
Meningite Criptocócica					*
Primeiro evento	18	69,2	16	84,2	
Recidiva	8	30,8	3	15,8	
Sexo					*
Masculino	20	76,9	12	63,2	
Tempo de doença (mediana)	15		25		*
<14 dias	10	38,5	3	15,8	
14 a 30 dias	10	38,5	10	52,6	
31 a 60 dias	1	3,8	2	10,5	
61 a 90 dias	1	3,8	2	10,5	
>90 dias	2	7,7	1	5,3	
Sinais e sintomas**					
Cefaleia	24	92,3	17	89,5	*
Vômitos	17	65,4	13	68,4	*
Alteração nível consciência	10	38,5	4	21,1	*
Convulsão	3	11,5	3	15,8	*
Paralisia nervo craniano	5	19,2	5	26,3	*
Alteração visual	5	19,2	9	47,4	0,057
Perda Ponderal	10	38,5	3	15,8	*
Tempo de internamento (média±desvio padrão)	33,58±19,36		51,11±32,53		*
Mensuração pressão intracraniana***	14	53,8	7	36,8	*
<20 cmH ₂ O	3	21,5	2	28,6	
>20 cmH ₂ O	11	78,5	5	71,4	*
Tratamento					*
Anfotericina B	16	61,5	11	57,9	
Anfotericina B + Fluconazol	7	26,9	8	42,1	
Fluconazol	2	7,7	-	-	

Tabela 4 – Dados demográficos e clínicos de acordo com a sorologia para HIV de pacientes com Meningite Criptocócica no Hospital Couto Maia – Salvador – 2002-2008

(conclusão)

Variáveis	HIV + (n=26)	%	HIV - (n=19)	%	P
Complicações na evolução					
Hipocalemia	19	73,1	18	94,7	*
Insuficiência renal aguda	11	42,3	15	78,9	*
Anemia	23	88,5	14	73,7	*
Hemotransfusão	6	23,1	1	5,3	*
Punção lombar sistemática de alívio					
Tomografia computadorizada/ressonância nuclear magnética	15	57,7	9	47,4	*
Alterada	12	46,2	11	57,9	0,003
Evento Final					
Alta hospitalar	-	-	7	63,6	
Óbito	15	57,7	16	84,2	*
Alta a pedido	7	26,9	2	10,5	
Transferência	3	11,5	-	-	
	1	3,8	1	5,3	

Fonte: Elaboração própria.

Nota: Sinais convencionais utilizados:

- Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento.

* $p < 0,05$.

** Sinais e sintomas na admissão.

*** Primeira mensuração da PIC em até 48 horas da admissão.

Houve predominância do sexo masculino em ambos os grupos. A idade média no grupo de pacientes com sorologia negativa foi de 31,28 anos e no grupo de pacientes com sorologia positiva foi de 35,52 anos. A frequência de recidiva de meningite criptocócica no grupo HIV positivo mostrou-se superior, apresentando uma taxa de 34,8% neste grupo contra 16,7% no grupo HIV negativo, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

O tempo de doença no grupo HIV negativo evidenciou mediana de 25 dias e no grupo HIV positivo de 15 dias. Os pacientes HIV positivos apresentaram uma taxa maior de tempo de doença inferior a 14 dias (38,5% vs 15,8%). O tempo médio de internamento para o grupo HIV negativo foi de $51,11 \pm 32,53$ dias e para o grupo com sorologia positiva foi $33,58 \pm 19,36$ dias.

Vinte e um pacientes com sorologia para HIV conhecida tiveram PIC mensurada durante o internamento. A frequência de hipertensão intracraniana não diferiu entre os grupos, e a sorologia positiva para HIV 1 e 2 não se caracterizou como uma condição estatisticamente significativa para evoluir com hipertensão intracraniana ($p=0,511$); dos 7 pacientes com sorologia negativa e PIC mensurada, 5 (71,42%) apresentaram hipertensão intracraniana; dos 13 pacientes com sorologia positiva e PIC mensurada, 10 (76,92%) tinham PIC superior a 20 cmH₂O.

Alterações radiológicas foram encontradas apenas em pacientes HIV negativos e foi observada associação positiva entre sorologia negativa para HIV e apresentar alteração ao exame de imagem TC e/ou RNM ($p=0,003$).

A frequência de alteração do nível de consciência e perda ponderal foi maior entre os pacientes HIV positivos e a frequência de paralisia de nervo craniano e alterações visuais foram percentualmente maiores no grupo dos pacientes HIV negativos, mas não houve diferença estatística das manifestações clínicas entre estes dois grupos.

Os resultados do estudo citoquímico do líquido estão apresentados na **Tabela 5**. A celularidade média no LCR no grupo HIV negativo foi maior do que no grupo HIV positivo com média de $349,44 \pm 763,88$ e mediana de 103,5 para o primeiro e média $77,50 \pm 114,13$ e mediana de 13,50 para o segundo. Sorologia positiva para HIV determinou menor celularidade no líquido ($p=0,05$ OR 5,056 IC 1,159-22,060). Hipoglicorraquia esteve presente em 31,6% dos pacientes HIV negativos e em 15,4% dos HIV positivos. Hiperproteínoorraquia esteve presente em 52,6% dos HIV negativos e em 46,2% dos pacientes HIV positivos. A infecção pelo HIV não se mostrou uma condição determinante dos níveis de glicose e proteína estatisticamente significantes, mas foi encontrada uma diferença significativa de LCR normal, no seu aspecto bioquímico e citológico, entre os pacientes HIV positivos e negativos ($p=0,03$ OR 9,375 IC 1,067-82,35).

Tabela 5 – Estudo da celularidade e bioquímica do líquido cefalorraquidiano de 45 pacientes do Hospital Couto Maia com criptococose de acordo com coinfeção pelo HIV – Salvador – 2002-2008

Variáveis	HIV+(n=26)	%	HIV-(n=19)	%	p
Celularidade LCR(média±dp)	77,5±114,13		349,44±763,8		*
Líquido cefalorraquidiano com baixa celularidade	14	23,1	3	15,8	0,050
Glicorraquia <45 mg%	6	26,9	7	36,8	*
Proteínoorraquia >40 mg%	12	46,2	10	52,6	*
Líquor normal	10	38,5	1	5,3	0,030

Fonte: Elaboração própria.

* $p<0,05$

ESTUDO DOS FATORES PROGNÓSTICOS

Na população estudada, 68% dos pacientes evoluíram com melhora do quadro clínico ou cura, resultando em alta hospitalar; 11(22%) foram a óbito; 2 (4%) pacientes foram transferidos para outra unidade hospitalar; e 3 (6%) tiveram alta a pedido. Apenas os

pacientes que tiveram alta hospitalar ou óbito como evento final durante internação foram considerados para a análise de prognóstico (n=45).

Entre os parâmetros líquidos estudados, nenhum deles mostrou-se preditor de letalidade. A análise bivariada das variáveis clínicas demonstrou que o sexo e apresentar alteração do nível de consciência influenciaram na letalidade, como mostra a **Tabela 6**.

Tabela 6 – Análise univariada - Evolução de 45 casos de meningite criptocócica no Hospital Couto Maia, por características demográficas e clínicas – Salvador – 2002-2008

Variáveis	Total(%)	Alta(%)	Óbito(%)	Odds Ratio	Intervalo de Confiança (95%)	p
População	45(100,00)	34(75,50)	11(24,40)			
Sexo masculino	31(68,89)	22(71,00)	9(29,00)	0,618	0,470-0,805	0,039
Recidiva criptococose	10(22,22)	8(80)	2(20)	0,722	0,129-4,050	1
Hipertensão intracraniana	15(33,33)	11(73,3)	4(26,7)	-	-	0,401
Sorologia HIV						0,219
Negativa	18(40)	16(88,9)	2(11,1)			
Positiva	22(48,9)	15(68,2)	7(31,8)			
Desconhecida	5(11,1)	3(60)	2(40)			
Evoluir com hipocalcemia	36(80)	29(80,6)	7(19,4)	0,302	0,064-1,420	0,19
Evoluir com Insuficiência Renal Aguda	26(57,8)	20(77)	6(23)	0,840	0,210-3,300	1
Evoluir com anemia	35(77,8)	31(88,6)	4(11,4)	0,050	0,100-0,305	0,001
Hemotransfusão	8(17,8)	7(87,5)	1(12,5)	0,386	0,040-3,540	0,657
Punção lombar sistemática				0,451	0,110-1,830	0,314
Sim	23(51,1)	19(82,6)	4(17,4)			
Não	22(48,9)	15(68,2)	7(31,8)			
Alteração Tomografia Computadorizada / Ressonância Nuclear Magnética sinais e sintomas	7(15,6)	7(100)	0	-		0,051
Cefaléia	41(91,1)	31(75,6)	10(24,4)	0,96	0,090-10,380	1
Vômitos	31(68,9)	24(77,4)	7(22,6)	0,729	0,174-3,050	0,717
Alteração visual	16(35,56)	11(68,75)	5(31,25)	1,74	0,435-6,977	0,483
Alteração nível consciência	15(33,33)	5(33,33)	10(66,67)	58,00	6,020-558,120	0
Perda ponderal	12(26,7)	9(75)	3(25)	1,04	0,226-4,811	1,0000,666
Paralisia nervo craniano	9(20)	6(66,67)	3(33,33)	1,75	0,356-8,600	0,146
Convulsão	6(13,3)	3(50)	3(50)	3,875	0,650-22,950	

Fonte: Elaboração própria.

Nota: Sinal convencional utilizado:

- Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento.

Utilizado o Teste Exato de Fischer para análise dos dados.

A frequência de óbito como evento final foi percentualmente maior entre os HIV positivos (26,9%) quando comparados ao grupo de pacientes HIV negativos (10,5%). Também foi observada maior frequência de óbito na população que não realizou punção lombar sistemática de alívio.

A análise estatística multivariada evidenciou que, dentre as variáveis confundidoras, apenas a alteração do nível de consciência foi preditora independente de letalidade (**Tabela 7**). A **Figura 2** evidencia a probabilidade de óbito e alta hospitalar a cada dia de internação de acordo com o nível de consciência.

Tabela 7 – Fatores associados à letalidade em 45 pacientes do Hospital Couto Maia com Meningite Criptocócica – Salvador – 2002-2008

Variável	Análise bivariada			Análise multivariada		
	Odds ratio	Intervalo de Confiança 95%	p	Odds ratio	Intervalo de Confiança 95%	p
Sexo	0,618	0,47-0,805	0,039	0,297	0,021-4,17	0,367
Alteração nível de consciência	58,0	6,02-558,12	0,000	49,50	5,04-485,51	0,003

Fonte: Elaboração própria.

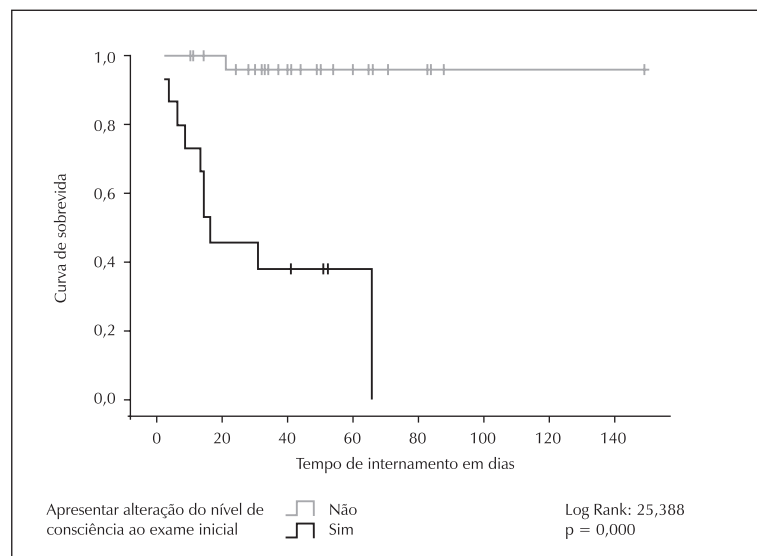


Figura 1 – Letalidade em 45 pacientes do Hospital Couto Maia com meningite criptocócica de acordo com o nível de consciência – Salvador – 2002-2008

Fonte: Elaboração própria.

DISCUSSÃO

Como observado em outros estudos,^{2,11,18-20} o sexo masculino predominou na população estudada. Similarmente, a incidência de casos por idade mostrou que a idade média está entre os 30 e 40 anos, em concordância com a taxa de maior incidência apresentada na literatura.^{5,20,21,23}

Na atualidade, o maior fator predisponente da doença criptocócica, certamente, é o rebaixamento da resposta imune celular causada pela infecção com o HIV. Nesta população em estudo, mais de 50% dos pacientes apresentavam sorologia positiva para o HIV 1 e 2. Em estudo prévio realizado no HC Maia,¹³ foi encontrada uma baixa porcentagem de HIV positivo devido à não realização sistemática da sorologia em pacientes com meningoencefalite criptocócica. O presente estudo revela mudanças neste cenário, visto que a grande maioria dos pacientes com criptococose (90%) admitidos a partir de 2002 tiveram sorologia para HIV solicitada e conhecida.

Um curto período de tempo do início dos sintomas ao diagnóstico em pacientes imunocomprometidos tem sido relatado.^{2,5,22} Comparados aos pacientes HIV negativos, este estudo também mostrou uma tendência a apresentação mais rápida (até duas semanas) da doença nos pacientes HIV positivos (mediana 15 vs 25 dias), e este fato provavelmente está associado à elevada carga antigênica no espaço subaracnoideano nestes pacientes, o que promove menor reabsorção líquórica, aumento da pressão intracraniana e expressão clínica mais exuberante.⁸ Este caráter mais agudo das manifestações clínicas nos pacientes HIV positivos reforça a importância de atentar-se precocemente para o diagnóstico de meningite criptocócica neste grupo de pacientes.

O exame citoquímico do LCR mostrou resultados semelhantes aos descritos na literatura.^{1,4,19,20,23} Pleocitose (acima de 10 cels/mm³) linfomonocitária, hiperproteínoorraquia e hipoglicorraquia foram achados comuns. O aumento das proteínas está relacionado à resposta inflamatória e à presença de anticorpos anticriptocócicos no líquido.^{1,4}

O estudo comparativo entre os grupos HIV positivos e negativos revelou que a média de células no LCR dos pacientes HIV positivos foi muito inferior a dos HIV negativos e que hipocelularidade no LCR está relacionada à sorologia positiva para HIV ($p < 0,05$). Entretanto, na análise dos fatores prognósticos, não foi observada influência da celularidade no líquido na letalidade da meningite criptocócica, divergindo das informações descritas na literatura, que inclui a ausência de resposta inflamatória no líquido como um fator prognóstico importante na doença.^{4,12,13,24}

A menor resposta inflamatória no LCR entre os HIV positivos é decorrente do grave déficit imunitário celular que ocorre na AIDS, em que o comprometimento principal está ligado à destruição dos linfócitos T auxiliares.²⁵ A resposta imunológica que o criptococo evoca, tanto no sistema nervoso central como em outros órgãos, é basicamente celular e, portanto, a ineficiência deste tipo de resposta imunológica no paciente com HIV resulta na baixa celularidade do líquido. Outra justificativa para LCR hipocelular em pacientes HIV positivos está relacionada à menor virulência dos sorotipos de criptococos que mais frequentemente acometem os indivíduos com AIDS (*Cr. neoformans* sorotipo A e D).²³

Líquor com celularidade e bioquímica normais pode ser encontrado em pacientes com grave imunodepressão mesmo na vigência de infecção criptocócica.^{5,23} Neste estudo, 10 dos 11 pacientes que apresentaram LCR normal tinham sorologia positiva para HIV. A análise estatística deste fato mostrou uma diferença estatística significativa entre os grupos ($p=0,030$). Este fato chama a atenção para a importância de se solicitar testes diagnósticos para pesquisa de *Cryptococcus neoformans* no LCR em pacientes HIV positivos mesmo diante de exame citoquímico normal.

As alterações na tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética descritas como edema cerebral difuso e hidrocefalia foram encontradas apenas em pacientes HIV negativos e os resultados deste estudo evidenciam um relação estatisticamente significativa entre sorologia negativa para HIV e apresentar alteração ao exame de imagem ($p=0,003$). Este dado, provavelmente, está relacionado ao fato de que os pacientes imunocompetentes apresentam maior resposta inflamatória e edema na vigência de infecções e, no SNC, o edema promove aumento da PIC e hidrocefalia.

Em relação aos fatores prognósticos, a diminuição no nível de consciência é descrita em diversos estudos como preditora de letalidade na meningite criptocócica,^{1,2,4,13} o que foi também verificado neste estudo. O rebaixamento da consciência traduz intimamente maior grau de comprometimento encefálico associado à hipertensão intracraniana, vasculites, alterações eletrolíticas¹³ e outras agressões resultantes do efeito tóxico direto do fungo no SNC ou da resposta inflamatória por ele induzida. A análise da curva de sobrevivência de *Kaplan Meir* possibilitou verificar-se que, ao final de aproximadamente 70 dias de internamento, 100% da amostra com alteração do nível de consciência evoluiu com óbito, o que confirma a importância do nível de consciência na letalidade da meningite criptocócica.

A hipocalcemia e anemia foram as principais complicações apresentadas durante a evolução dos pacientes com meningite criptocócica. Na análise univariada, nenhuma das

complicações secundárias ao uso de antifúngicos foram preditoras de letalidade e talvez este fato esteja relacionado ao adequado manejo clínico de reduzir dosagem ou interromper a droga sempre que as complicações apresentaram-se.

Dos doentes que tiveram PIC mensurada, mais de 70% apresentavam hipertensão intracraniana. Apesar de os estudos e relatos de casos^{1,4,9} evidenciarem a importância da pressão intracraniana na morbimortalidade da meningite criptocócica, este estudo não demonstrou uma relação estatisticamente significativa entre hipertensão intracraniana e letalidade ($p>0,05$). Provavelmente, este fato esteja relacionado à eficácia da punção lombar sistemática em reduzir a pressão intracraniana e, conseqüentemente, em diminuir o impacto da hipertensão intracraniana na letalidade da doença criptocócica.

Observando-se os valores absolutos e percentuais, parece clara a influência da punção lombar sistemática de alívio na letalidade da meningite criptocócica. Dos 23 pacientes que realizaram a punção lombar, 4 evoluíram para óbito e dos 22 que não realizaram a punção, 7 tiveram óbito como desfecho. A análise estatística evidenciou, entretanto, que a realização da punção lombar sistemática como método terapêutico não foi uma variável preditora de letalidade ($p>0,05$), mas é provável que este dado esteja relacionado ao pequeno tamanho amostral do estudo.

Negativação da cultura ocorreu em menor percentual nos pacientes com sorologia positiva para HIV e com baixa celularidade no líquido, possivelmente corroborando a importância da resposta imunológica eficiente aliada à terapêutica na esterilização do líquido.

Como demonstrou este estudo, todos os pacientes que realizaram duas culturas para controle de cura e apresentaram negativação da primeira, mantiveram-se com resultado negativo na segunda cultura. Este dado suscita um questionamento da real necessidade da realização da segunda cultura do LCR, conforme preconizado pelos consensos,^{1,7} naqueles pacientes que já apresentaram negativação à primeira.

Este estudo apresentou algumas limitações por tratar-se de um estudo retrospectivo no qual existe o risco de perda de dados em prontuários, bem como do seguimento de pacientes. Apesar disso, este é um desenho de estudo de boa aplicabilidade para análise de prognóstico, principal objetivo deste estudo.

Outra limitação encontrada foi o curto período de tempo de observação após implementação da punção lombar sistemática de alívio como método terapêutico da hipertensão intracraniana, o que, provavelmente, limitou o poder estatístico da análise desta variável pelo reduzido tamanho amostral. Seria preciso um tempo de estudo maior para avaliar o impacto dessa prática na letalidade da doença criptocócica.

CONCLUSÃO

Em conclusão, este estudo evidenciou a influência da coinfeção com HIV 1 e 2 na neurocriptococose, mostrando-se como o principal fator predisponente dessa doença em Salvador, Bahia. A despeito de apresentar habitualmente quadro clínico mais insidioso, caracterizando-a como uma meningite crônica, observou-se que os pacientes HIV positivos apresentam, com frequência, quadro clínico mais agudo. Além disso, verificou-se que o estudo do líquido nos pacientes HIV positivos pode evidenciar uma baixa celularidade ou mesmo apresentar-se sem qualquer anormalidade ao exame citológico, conferindo a este grupo de pacientes características normalmente não encontradas na meningite criptocócica.

A despeito de ter ocorrido maior frequência de óbito entre os pacientes que não realizaram a punção lombar sistemática de alívio no manejo terapêutico da hipertensão intracraniana, este estudo foi inconclusivo em considerá-la como um fator prognóstico protetor no desfecho da doença criptocócica em virtude do tamanho amostral. O rebaixamento do nível de consciência mostrou-se como um importante fator prognóstico negativo na evolução da meningite criptocócica.

REFERÊNCIAS

1. Consenso em criptococose-2008. Relatório técnico. Rev bras Med Trop. 2008;41(5):524-44.
2. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. Clin Microbiol Rev. 1995;8(4):515-48.
3. Costa JM, Lauda Filho JD, Trindade AL, Wayss M, Trindade ML. Meningite criptocócica em pacientes imunocompetentes: relato de dois casos e revisão da literatura. Rev bras Neurol. 1998;34(3):79-81.
4. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. Br Med Bull. 2004;72:99-118.
5. Rozenbaum R, Golçalves AJR. Clinical epidemiological study of 171 cases of Cryptococcosis. Clin Infect Dis. 1994;18(3):369-80.
6. Shoham S, Cover C, Donegan N, Fulnecky E, Kumar P. *Cryptococcus neoformans* meningitis at 2 hospitals in Washington, D.C.: adherence of health care providers to published practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis. 2005;40(3):477-9.
7. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis. 2000;30(4):710-8.

8. Liliang PC, Liang CL, Chang WN, Lu K, Lu CH. Use of ventriculoperitoneal shunts to treat uncontrollable intracranial hypertension in patients who have cryptococcal meningitis without hydrocephalus. *Clin Infect Dis.* 2002;34(12):64-8.
9. Pappas GP. Managing cryptococcal meningitis is about handling the pressure. *Clin Infect Dis.* 2005;40(3):480-2.
10. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 2000;30(1):47-54.
11. Butler WT, Alling DW, Spickard A, Utz JP. Diagnostic and prognostic value of clinical and laboratory findings in cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 1964;270(2):59-67.
12. Diamond RD, Bennett JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. *Ann Intern Med.* 1974;80:176-81.
13. Darzé C, Lucena R, Gomes I, Melo A. Fatores prognósticos da meningoencefalite criptocócica. *Arq neuro-psiquiatr.* 1999;57(3-A):649-52.
14. Riella MC, Pachaly MA, Zumino D. Avaliação clínica e laboratorial da função renal. In: Riella MC. *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos.* 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2003. p. 267-93.
15. Demaeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anaemia in the world. *World Health Stat Quart.* 1985;38(3):302-16.
16. Sherlock S, Dooley J. Avaliação da função hepática. In: Sherlock S, Dooley J. *Doenças do fígado e do sistema biliar.* Trad. de Telma Lúcia de Azevedo. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2004. p. 17-20.
17. Reis JB. Conceito global de normalidade do LCR. In: Reis JB, Bei A, Reis-Filho JB. *Líquido cefalorraquidiano.* São Paulo: Sarvier; 1980. p. 167-9.
18. Colom MF, Frasés S, Ferrer C, Martin-Mazuelos E, Mendoza MH, Rodriguez JMT, et al. Estudio epidemiológico de la criptococosis en España: primeros resultados. *Rev Iberoam Micol.* 2001;18:99-104.
19. Lindenberg ASC, Chang MR, Paniago AMM, Lazéra MS, Moncada PMF, Bonfim GF, et al. Clinical and epidemiological features of 123 cases of cryptococcosis in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2008;50(2):75-8.
20. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, Graviss E, Hamill R, Brandt ME, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clin Infect Dis.* 2003;36(6):789-94.

21. Batista L, Silva MV. Criptococcose. In: Veronesi R, Focaccia R. Tratado de Infectologia. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 1132-35.
22. Shih CC, Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients. Q J Med. 2000;93:245-51.
23. Reis-Filho JB, Matas SLA, Fischman O, Morales BC, Juliano Y. Estudo comparativo do LCR de pacientes com neurocriptococose sem AIDS e com AIDS. Rev Inst Med Trop São Paulo. 1994;36(3):225-30.
24. Dismukes WE. Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. J Infect Dis. 1988;157(4):624-8.
25. Abbas AK, Lichtman AH. Imunodeficiências congênitas e adquiridas. In: Imunologia celular e molecular. Trad de Cláudia Reali. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 478-85.