

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**“Fatores prognósticos e perfil clínico-epidemiológico da meningoencefalite criptocócica:
uma coorte retrospectiva”**

ALINE ZIMMERMANN DE AZAMBUJA

Porto Alegre

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**“Fatores prognósticos e perfil clínico-epidemiológico da meningoencefalite criptocócica:
uma coorte retrospectiva”**

ALINE ZIMMERMANN DE AZAMBUJA

Orientador: Prof. Luciano Zubaran Goldani

Co-orientador: Prof. Gustavo Wissmann Neto

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção de título de Doutor em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2017

Zimmermann de Azambuja, Aline

Fatores prognósticos e perfil clínico-epidemiológico da meningoencefalite criptocócica: uma coorte retrospectiva / Aline Zimmermann de Azambuja. -- 2017.

80 f.

Orientador: Luciano Zubaran Goldani.

Coorientador: Gustavo Wissmann Neto.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Criptococose. 2. Meningite criptocócica. 3. Meningoencefalite criptocócica. 4. Mortalidade. 5. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. I. Zubaran Goldani, Luciano, orient. II. Wissmann Neto, Gustavo, coorient. III. Título.

*“For of Him, and through Him,
and to Him, are all things: to
whom be glory for ever.”*

Romans 11:36

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Luciano Goldani, quem admiro desde a residência, pela oportunidade de viabilizar o sonho do doutorado, pela paciência e pelos conhecimentos compartilhados de maneira tão sábia e humilde.

Ao meu co-orientador, Prof. Gustavo Wissmann, pela dedicação e carinho nesse período, pelos sábios conselhos e conhecimentos valiosos que levarei para toda a vida.

A Luciana Antonioli e Dr. Luciano Diogo, pelo empenho e cuidado com a coleta dos dados deste trabalho, além da amizade e carinho.

À minha família, em especial a meus pais Edom e Liane, pelo amor, suporte e orações em todo o tempo.

À minha família em Cristo de Porto Alegre, em especial a Irlan e Dóris, por cuidarem de mim como filha e me auxiliarem a caminhar com o Senhor.

Às minhas queridas amigas Elissandra e Milena, pelo amor incondicional.

Aos colegas de trabalho, pela compreensão e apoio.

Ao meu amado Senhor Jesus. Mestre dos mestres.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber, professor adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina/UFRGS e do Programa de Pós-Graduação em Medicina/Ciências Médicas/UFRGS, preceptor da Residência Médica em Medicina Interna do Serviço de Medicina Interna/HCPA.

Prof. Dr. Claiton Brenol, professor adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina/UFRGS e do Programa de Pós-Graduação em Medicina/Ciências Médicas/UFRGS.

Prof. Dr. Odirlei André Monticielo, professor adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina/UFRGS e do Programa de Pós-Graduação em Medicina/Ciências Médicas/UFRGS.

Prof^a Dr^a Maria Helena da Silva Pitombeira Rigatto, professora do departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina/PUCRS e médica infectologista/HCPA.

Prof. Dr. Luiz Carlos Severo, professor associado da UFRGS e pesquisador do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Resumo

Introdução: A meningoencefalite criptocócica é uma doença oportunista causada pelo fungo encapsulado *Cryptococcus sp.* O quadro clínico é inespecífico e pode compreender cefaléia, febre e alteração do estado mental. A terapia recomendada é a combinação de anfotericina B e flucitosina por 14 dias (fase de indução), seguida de uma fase de consolidação com fluconazol. Os fatores associados a pior prognóstico incluem: alteração do estado mental, idade mais avançada e evidências de alta carga fúngica em líquido inicial. Estudos de coorte de pacientes com criptococose são escassos no Brasil.

Objetivos: Identificar o perfil clínico-epidemiológico e fatores prognósticos de uma coorte de indivíduos com meningoencefalite criptocócica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, hospital terciário localizado na região sul do Brasil.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo compreendido entre o período de janeiro de 2008 a outubro de 2015. Foram analisados as características clínico-epidemiológicas e os fatores associados à mortalidade dos pacientes internados com meningite criptocócica.

Resultados: Foram identificados 79 pacientes com meningite criptocócica. A idade média dos pacientes foi $39,3 \pm 12,9$ anos, variando de 5 a 67 anos. A maioria dos pacientes foi do sexo masculino (56,96%). A condição mais associada foi a infecção por HIV em 82,3% (n=65), sendo que 52,3% estavam em uso de terapia antirretroviral. A contagem mediana de linfócitos T CD4 foi de 34 células/mm³. *Cryptococcus neoformans* correspondeu a 96,2% dos isolados em pacientes com meningite criptocócica. As manifestações clínicas mais comuns foram cefaléia, febre e alteração do estado mental. A pressão de abertura na punção lombar inicial variou de 30 a 130 cmH₂O. Achados em exame de imagem incluíram hidrocefalia e hipodensidades. Dilatação dos espaços de Virchow-Robin foram encontrados em apenas 2 pacientes (2,5%). A maioria dos pacientes (80%) recebeu anfotericina B e flucitosina como terapia de indução. A análise multivariada demonstrou que os fatores de pior prognóstico incluíram idade ≥ 50 anos, antígeno criptocócico no líquido $\geq 1:1000$, proteínas ≥ 60 mg/dL em líquido de controle e admissão em unidade de terapia intensiva (UTI). Os fatores associados independentemente a mortalidade em 30 e 60 dias incluíram a presença de alteração do estado mental, déficit motor, antígeno criptocócico no líquido $\geq 1:1000$ e admissão em UTI. A mortalidade geral, em 30 e 60 dias foi 41,9%, 19,1% e 24,4%, respectivamente.

Conclusões: Em um hospital terciário no sul do Brasil, a criptococose meníngea ocorre predominantemente em adultos infectados pelo HIV. Na presença de febre, cefaléia e alteração do estado mental, os clínicos devem considerar um diagnóstico de criptococose meníngea para adultos infectados pelo HIV. Apesar do adequado tratamento antifúngico e do manejo da hipertensão intracraniana, a mortalidade foi alta. Os fatores de risco independentes para a mortalidade incluíram pacientes admitidos em UTI com estado mental alterado, proteína do líquido de controle elevada, títulos de antígeno criptocócico elevados no sangue e no líquido.

Palavras-chave: Criptococose; meningite criptocócica; meningoencefalite criptocócica; mortalidade; SIDA; Brasil.

Abstract

Background: Cryptococcal meningoencephalitis is an opportunistic disease caused by the encapsulated fungus *Cryptococcus sp.* Clinical findings are unspecific and may comprise headache, fever and altered mental status. The current recommended treatment is the combination of amphotericin B and flucytosine for 14 days (induction phase), followed by a consolidation period with fluconazole. Risk factors associated with death include: altered mental status, older age and evidence of high fungal burden at initial CSF examination. However, cohort studies are scant in Brazil.

Objectives: Identification of clinical and epidemiological characteristics, and risk factors associated with mortality in a cohort of patients with cryptococcal meningoencephalitis admitted at a reference hospital in Brazil.

Methods: A retrospective cohort study was conducted from January 2008 to October 2015 in a tertiary care hospital in Southern Brazil. Clinical and epidemiological characteristics, and risk factors associated with mortality were evaluated in patients with cryptococcal meningitis admitted to the hospital.

Results: Seventy nine patients were identified. Mean age was $39,3 \pm 12,9$ years. The age of the patients ranged from 5 to 67 years. Most of the patients were males (56,9%). The most common underlying condition was HIV infection 82,3% (n=65), and 52,3% of them were taking highly active antiretroviral therapy. The median CD4 count was 34 cells/mm³. *Cryptococcus neoformans* was the most common isolate (96%) identified in patients with cryptococcal meningitis. The most common clinical manifestations included headache, fever, and altered mental status. Initial opening intracranial pressures varied from 30 to 130 cm H₂O. CNS imaging abnormalities include hydrocephalus, and hypodensities. Widened Virchow-Robin spaces were described in only 2 patients (2.5%). The majority of the patients (80%) received amphotericin B, and flucytosine as induction therapy. Risk factors associated with mortality included age ≥ 50 years, CSF cryptococcal antigen $\geq 1:1000$, CSF proteins ≥ 60 mg/dL in control lumbar puncture and ICU admission. Risk factors independently associated with death at 30 and 60 days included altered mental status, motor deficit, CSF cryptococcal antigen $\geq 1:1000$ and ICU admission. Overall, 30 and 60-day mortalities were 41,9% 19,1% e 24,4%, respectively.

Conclusions: In a tertiary care hospital in Southern Brazil, meningeal cryptococcosis occurs predominantly in HIV infected individuals. In the presence of fever, headache and altered mental status, clinicians should consider a diagnosis of meningeal cryptococcosis for HIV

infected adults. Despite adequate antifungal treatment and management of intracranial hypertension, mortality was high. Independent risk factors for mortality included patients admitted to ICU with altered mental status, elevated CSF protein, high blood and CSF cryptococcal antigen titers

Keywords: Cryptococcosis; cryptococcal meningitis; cryptococcal; meningoencephalitis; mortality; AIDS; Brazil.

Lista de Figuras

Figura 1 - Estratégia de busca de referências bibliográficas que embasam o estudo.....	16
---	----

Lista de Tabelas

Tabela 1- Resumo das coortes de criptococose e meningite criptocócica no mundo de acordo com o local.	32
---	----

Lista de Siglas e Abreviaturas

AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Disease Syndrome</i>
AmB	<i>Amphotericin B</i> ou anfotericina B
AmBd	<i>Amphotericin B deoxycholate</i> ou anfotericina B deoxicolato
BAL	<i>Bronchoalveolar lavage</i>
CNS	<i>Central nervous system</i>
CSF	<i>Cerebrospinal fluid</i>
5-FC	<i>Flucytosine</i> ou flucitosina
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
HBV	<i>Hepatitis B Virus</i>
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
LFAmb	<i>Lipid formulations of amphotericin B</i> ou preparações lipídicas da anfotericina B
MC	Meningoencefalite criptocócica
NHNT	<i>Non-HIV non-transplant</i>
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SOTR	<i>Solid organ transplant recipients</i>
TARV	Terapia antirretroviral

Sumário

1. INTRODUÇÃO	14
2.1 Sistematização da revisão bibliográfica.....	15
2.2 Meningoencefalite criptocócica: aspectos gerais.....	17
2.2.1 Coortes de meningoencefalite e doença criptocócica no mundo: características clínico-epidemiológicas e fatores de risco associados à mortalidade.....	20
2.2.1.1 Coortes na África	20
2.2.1.2 Coortes na Ásia	23
2.2.1.3 Coortes na Europa	26
2.2.1.4 Coortes na Oceania.....	27
2.2.1.5 Coortes na América.....	28
2.2.1.5.1 Coortes no Brasil.....	30
3. JUSTIFICATIVA.....	35
4. OBJETIVOS.....	36
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
6. ARTIGO.....	43
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	76

1. INTRODUÇÃO

A criptococose é uma doença oportunista causada pelo fungo encapsulado *Cryptococcus sp.*, cuja forma mais grave e frequente é a meningoencefalite. Esse neurotropismo tem sido associado a vários fatores específicos de virulência do fungo, que facilitam a sua penetração na barreira hematoencefálica.(1) As espécies mais comumente associadas à infecção em seres humanos são o *C.neoformans* e o *C.gattii*, de acordo com a classificação simplificada proposta por Franzot *et al.*, (2) a qual também subdivide a espécie *C.neoformans* em var. *grubbi* e var. *neoformans*. Essas variantes pouco diferem quanto a aspectos ecológicos, epidemiológicos e bioquímicos. O *C.gattii*, todavia, é considerado uma espécie distinta, devido ao fato de raramente afetar indivíduos com SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) e à sua maior ocorrência em regiões tropicais e subtropicais do planeta. (3–5)

Condições relacionadas a defeitos de imunidade celular T, como a SIDA, usuários crônicos de corticosteróides, gestantes, portadores de malignidades linfoproliferativas, síndromes relacionadas a imunodeficiências, receptores de transplantes de órgãos, diabéticos e pacientes com sarcoidose, estão sob risco de desenvolver a doença.(6,7) Outrossim, a disponibilidade de tratamentos para o câncer, bem como de drogas imunossupressoras para transplantes e outras condições, tornaram a doença uma constante preocupação entre indivíduos que necessitam dessas terapias.(8,9) No entanto, mesmo sem imunossupressão aparente, séries de casos americanas reportaram a ocorrência da doença criptocócica em cerca de 30% desses indivíduos. (1)

Apesar de o tratamento com anfotericina B (AmB) e flucitosina (5-FC) mostrar-se eficaz na erradicação do fungo, a mortalidade da doença na fase aguda ainda permanece alta, mesmo em locais onde o acesso à terapia ocorre de forma adequada. Além disso, diversos fatores de risco estão associados a mortalidade na fase aguda da doença como evidência de carga fúngica elevada no líquido, alteração do estado mental e idade maior que 50 anos. (1)

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Sistematização da revisão bibliográfica

Esta revisão da literatura está focada nos aspectos clínico- epidemiológicos e fatores associados à mortalidade em coortes de pacientes com criptococose e meningoencefalite criptocócica. A estratégia de busca envolveu as bases de dados PubMed, LILACS e SCIELO. Foram realizadas buscas através dos termos: “*Cryptococcal meningitis*”, “*Cryptococcal meningoencephalitis*”, “*Mortality*”, “*AIDS*”, “*Cryptococcosis*”, “*Brazil*”, nas combinações mostradas na Figura 1. Os filtros utilizados também estão relacionados abaixo.

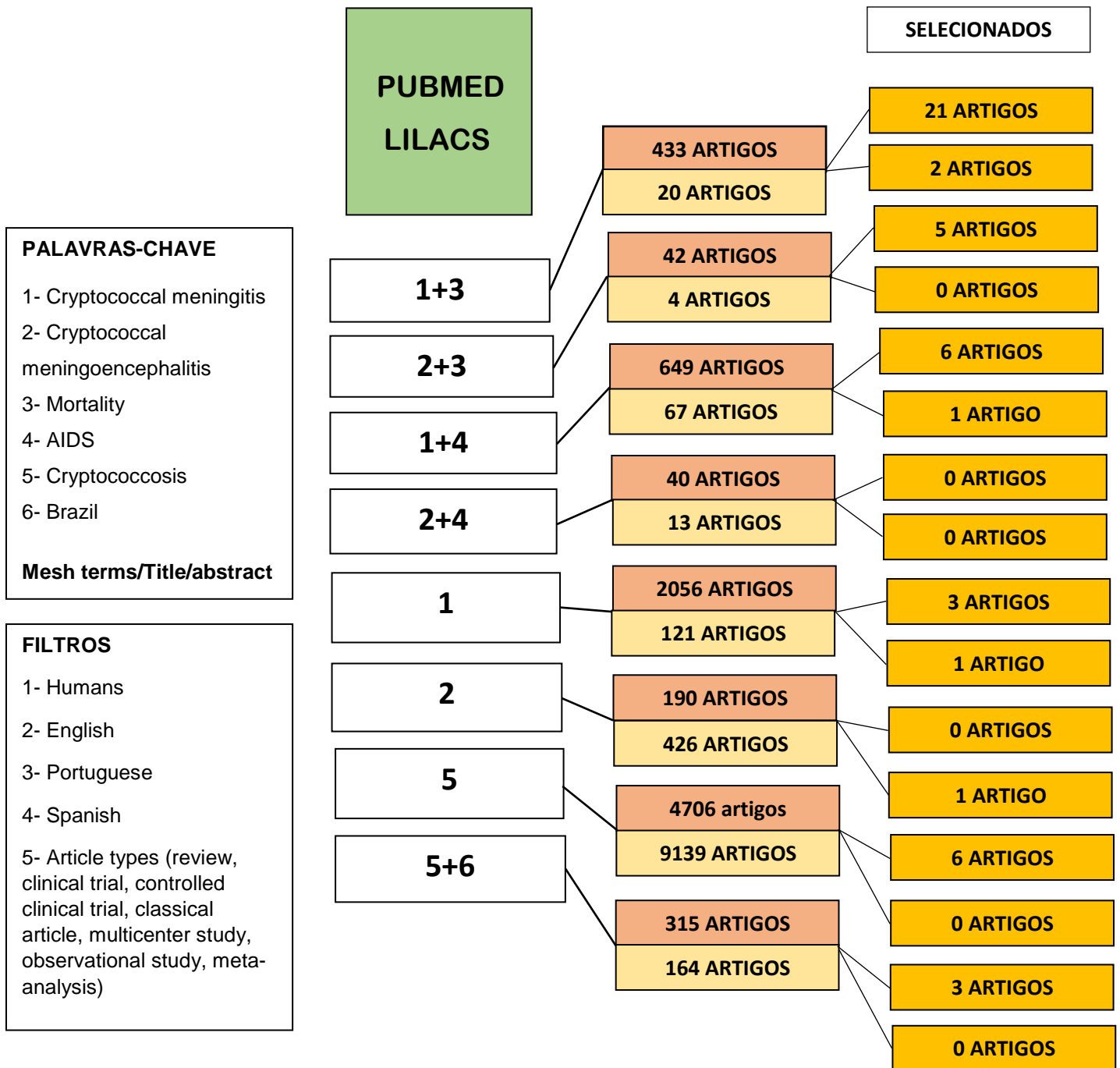


Figura 1 - Estratégia de busca de referências bibliográficas que embasam o estudo. Caixas em amarelo indicam os 49 artigos que foram incluídos na revisão de acordo com os critérios de inclusão, através dos quais, foram incluídos mais 38 artigos com base nas suas referências bibliográficas.

2.2 Meningoencefalite criptocócica: aspectos gerais

A meningoencefalite criptocócica (MC) emergiu como uma importante doença oportunista, principalmente durante os anos 80, em vigência da epidemia de SIDA, cuja incidência diminuiu após a introdução da terapia antirretroviral (TARV) e o uso de fluconazol para candidíase nos anos 90 em países desenvolvidos. (10–12) Atualmente, a sua incidência por ano varia de 0,04 a 12% ao redor do mundo, sendo maior na África Subsaariana, seguida do sul e sudeste asiáticos. (13) Em diversos países da África, a MC é a causa de meningite mais comum entre adultos. (14–17) Estima-se nesses países, a cada ano, a ocorrência de 1.000.000 de casos de criptococose, resultando em cerca de 600.000 mortes em 3 meses. (13)

No mundo subdesenvolvido, a mortalidade gira ao redor de 24 e 43%, a despeito da terapia antifúngica e até 100% sem tratamento. (18–22) No Brasil, em pacientes com HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), a criptococose é caracterizada como a causa de morte mais frequente dentre as micoses sistêmicas nesse grupo de indivíduos. (23) Em países onde o acesso ao tratamento e aos serviços de saúde é adequado, o tratamento mostrou reduzir a mortalidade a longo, mas não a curto prazo, sendo esta ainda alta na fase aguda, em torno de 10 a 25%. (24–27)

No tocante a aspectos ecológicos, o *Cryptococcus sp.* pode ser encontrado no solo e em fezes de pombos, bem como em outras fontes ambientais. Sua entrada no organismo humano ocorre possivelmente por via inalatória e, na dependência de fatores como imunidade do hospedeiro e carga fúngica inalada, desenvolve-se a doença latente ou a aguda. Na doença latente, o sistema imunológico do hospedeiro interage com o fungo, produzindo uma resposta granulomatosa e contenção do mesmo em linfonodos mediastinais. Já na doença aguda, devido à alta carga fúngica inalada ou a defeitos de imunidade celular T do hospedeiro, pode ocorrer uma rápida disseminação do fungo através da corrente sanguínea a locais como o sistema nervoso central e próstata. (28) Nos casos em que o hospedeiro, previamente imunocompetente, torna-se imunodeprimido, a forma latente pode manifestar-se como doença aguda, tendo na meningoencefalite a sua forma mais frequente.

A meningoencefalite criptocócica ou meningite criptocócica é uma doença grave e de apresentação por vezes insidiosa. É descrita a sua predominância em indivíduos do sexo masculino e na terceira década de vida. (22) (29–31) Os sintomas mais frequentes são cefaléia, febre, náuseas e vômitos, além de alteração do estado mental. Os sinais, apesar de

infrequentes, podem incluir meningismo, papiledema e paralisia de pares cranianos. (1,24,31) Outros achados como ataxia de marcha, surdez, amaurose e coma podem ser decorrentes da hipertensão intracraniana, gerada pela obstrução à drenagem líquórica nos seios venosos cerebrais, devido ao acometimento das granulações aracnóideas pelo *Cryptococcus sp.* (1,32) Em pacientes com SIDA, a MC está associada a estados de imunodepressão mais graves (contagem de células CD4 inferiores a 100 células/ μ L), a apresentações clínicas mais agudas, à evidência de menor resposta inflamatória no líquido (menos de 20 células/ μ L) e à alta carga fúngica em espécimes clínicos.(32)

O diagnóstico é estabelecido com o crescimento do fungo em cultura de líquido e possui alta sensibilidade e especificidade. O *Cryptococcus sp.* apresenta-se como colônias mucóides na maioria dos meios de cultura para bactérias e fungos. (33) Sua identificação através da microscopia óptica com preparação de tinta da Índia também é possível, especialmente nos casos em que carga fúngica é elevada como nos pacientes portadores de HIV. (32)

Uma técnica bastante sensível é a detecção do antígeno criptocócico através da aglutinação por látex ou ensaios enzimáticos, sendo, no entanto, de uso limitado devido ao alto custo. (24) Títulos maiores que 1:4 são bastante específicos e exames falso-positivos com títulos baixos podem ser encontrados em pacientes infectados com *Trichosporon asahii* ou bactérias do gênero *Stomatococcus* e *Capnocytophaga*. (34–36) Além disso, títulos iniciais maiores ou iguais a 1:1024 estão associados a maior carga fúngica em cultura e pior prognóstico em pacientes com HIV. (25) Ademais, a manutenção de títulos maiores ou iguais a 1:8 durante o tratamento está associada a ocorrência de recaída em indivíduos com e sem HIV. (37,38) Apesar de um alto título sugerir carga fúngica elevada, estudos demonstraram não haver boa correlação com a mesma ao longo da terapia, não sendo, portanto, um bom método para monitorização do tratamento. Na análise bioquímica e citológica do líquido podem ser encontrados pleocitose linfocítica, hipoglicorraquia e hiperproteiorraquia. (32)

Os achados radiológicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética cerebral podem revelar realce meníngeo, nódulos, edema cerebral, hidrocefalia, além de dilatação dos espaços perivasculares (também chamados espaços de Virchow-Robin), consequente ao preenchimento de material mucóide produzido pelo fungo. A ressonância é mais sensível na detecção de múltiplos nódulos no parênquima cerebral, meninges, gânglios da base e tronco. Em pacientes com HIV, é frequente a ocorrência de atrofia cerebral. (32,39,40)

O tratamento consiste em três fases ou períodos determinados: indução, consolidação e manutenção. As drogas e a duração do tratamento dependem do tipo de imunodepressão. Para os pacientes com HIV, recomenda-se para a indução com anfotericina B deoxicolato (AmBd), na dose de 0,7 – 1,0 mg/kg/dia, via intravenosa, associada a flucitosina (5-FC), na dose de 100 mg/kg/dia, via oral por 2 semanas. Após esse período, recomenda-se a reavaliação do líquido através de cultura, para verificação da erradicação do fungo. Uma vez confirmada a eliminação do *Cryptococcus sp.* em líquido de controle, segue-se o período de consolidação, com o uso de fluconazol na dose de 400 mg/dia, via oral, por no mínimo 8 semanas. Após essas duas fases, inicia-se o período de manutenção com fluconazol na dose de 200 mg/dia, até que a contagem de células CD4 seja maior que 100 céls/ μ L, sustentada por 3 meses, podendo-se então suspender a terapia. (41)

Em pacientes receptores de transplantes de órgãos, a terapia é semelhante, todavia, recomenda-se o uso de preparações lipídicas da anfotericina B (LFAmb), devido ao menor risco de toxicidade renal e eficácia semelhante a AmBd. Nos demais indivíduos, não-HIV e não receptores de transplante (NHNT), a terapia de indução com AmBd e 5-FC é recomendada por 4 a 6 semanas, seguida da consolidação com fluconazol e manutenção por 6 meses a 1 ano, nas mesmas doses utilizadas para os pacientes com HIV. (41)

Nos pacientes em que se evidencia hipertensão intracraniana, recomenda-se, como terapia adjuvante, a drenagem liquórica para redução da pressão de abertura na punção lombar inicial em 50% (se extremamente alta) ou até sua normalização (igual ou menor do que 20 cm H₂O). Em alguns casos, é necessária a instalação de dispositivos de drenagem liquórica (como derivações ventrículo-peritoneais ou externas), bem como a realização de punções lombares de alívio. (41)

Em locais como Estados Unidos e Europa, o tratamento em três fases, bem como a introdução da TARV, propiciaram uma melhora da sobrevida a longo prazo, apesar de a mortalidade manter-se ainda alta na fase aguda. Com relação às drogas, a terapia combinada com anfotericina e flucitosina demonstrou uma erradicação mais rápida da infecção e melhora na sobrevida em relação a anfotericina B (AmB) isolada ou combinada ao fluconazol.(26,42) Estudos também demonstram efetividade semelhante de preparações lipídicas da anfotericina B, com perfil mais favorável em relação à mortalidade em pacientes transplantados e à toxicidade.(43–46) Regimes alternativos de indução e consolidação podem ser utilizados, no entanto, os estudos têm observado uma menor eficácia. (47,48)

Diversos fatores de risco associados à mortalidade foram encontrados em estudos. Anteriormente à epidemia do HIV, malignidades proliferativas, uso de corticóides, ausência de cefaléia, presença de alteração do nível de consciência, evidência de hipertensão intracraniana (traduzida pelo aumento da pressão de abertura na punção lombar), doença renal ou hepatopatias crônicas, bem como alta carga fúngica em cultura de líquido, foram associados a um pior prognóstico. (7,37,49) Após o advento da epidemia de SIDA, fatores associados a pior desfecho foram a presença de alteração do estado mental, idade maior que 50 anos, desnutrição, antígeno criptocócico elevado no exame de líquido inicial, taxa de depuração do fungo mais lenta, hipertensão intracraniana e líquido com baixa celularidade. (25,29,32)

Há, no entanto, grande variabilidade entre os fatores de risco encontrados nos estudos, possivelmente em virtude de fatores sociais, econômicos e populacionais. Devido à alta incidência de MC, especialmente nos países em desenvolvimento, (13) o reconhecimento desses fatores, no âmbito regional, poderá estimular o diagnóstico precoce e a implementação das terapias recomendadas nas instituições de saúde. (29,30)

2.2.1 Coortes de meningoencefalite e doença criptocócica no mundo: características clínico-epidemiológicas e fatores de risco associados à mortalidade

Com a finalidade de conhecimento desses fatores e comparação entre coortes de diversas partes do mundo, a seguir, a sumarização de algumas coortes representativas de cada continente, suas principais características clínicas e fatores de prognóstico associados, quando disponíveis. Os dados também foram apresentados na Tabela 1.

2.2.1.1 Coortes na África

No continente africano, onde a incidência de SIDA é elevada e há carência de recursos em muitos centros, concentram-se os estudos com o maior número de pacientes com MC. (15,22,29) No entanto, a razão pela qual a mortalidade ainda permanece elevada, mesmo em instituições onde há o tratamento de primeira linha disponível, é incerta, mas alguns autores justificam esse fato devido à apresentação mais tardia dos pacientes aos serviços de saúde, à baixa aderência à TARV, bem como dificuldade de acesso à internação hospitalar e

procedimentos como a punção lombar.(29,31) Park *et al.* estimam que a MC seja responsável por 10-20% de todos os óbitos relacionados a SIDA, na África subsaariana. (13)

A maior coorte foi relatada por Jarvis *et al.*, em um estudo prospectivo, multicêntrico, avaliando 501 pacientes com SIDA, realizado em 9 centros (8 centros em Uganda, Malawi e África do Sul; 1 centro na Tailândia). A idade média dos pacientes foi de 34 anos, sendo a maioria do sexo masculino (52%). Cerca de 24% dos pacientes apresentaram a MC como primeira manifestação de SIDA e a maioria apresentava imunodepressão grave, com contagem mediana de células CD4 de 34 células/ μ L. O tempo dos sintomas até o atendimento foi de 152 dias, sendo a cefaléia e meningismo as manifestações clínicas mais comumente encontradas (99 e 75%, respectivamente). Mais da metade dos pacientes apresentava hipertensão intracraniana. Como terapia de indução, a maioria dos pacientes recebeu AmB com 5-FC e/ou fluconazol em combinações e doses variadas (n=417) e os demais (n=106), receberam apenas fluconazol associado ou não a flucitosina. Todos os pacientes receberam fluconazol como terapia de consolidação. (29)

Em análise multivariada, os autores observaram que a presença de alteração do estado mental, a carga fúngica elevada no líquido (considerada como altos títulos de antígeno ou cultura fúngica quantitativa), a idade maior que 50 anos, a presença de leucocitose, o uso de esquemas de indução baseados em fluconazol e o *clearance* lento da infecção no sistema nervoso central (SNC) foram associados à maior mortalidade em 2 semanas. Além disso, evidenciou-se que baixo peso, anemia e baixa pressão de abertura (menor que 25 cm H₂O), associados a alteração do estado mental, carga fúngica elevada no líquido, leucocitose e idade mais avançada foram associados a maior mortalidade em 10 semanas. A mortalidade relatada em 2 semanas foi de 17% e em 10 semanas de 34%. As mortes mais precoces (dentro de 2 semanas) foram atribuídas principalmente a meningoencefalite criptocócica, enquanto mortes mais tardias a complicações da SIDA. (29)

Em outra coorte no Zâmbia, Mwaba *et al.* avaliaram 230 pacientes com HIV e MC. Cefaléia, febre, emagrecimento e meningismo foram os achados mais comuns dessa coorte (encontrados em mais de 80% dos pacientes). Devido a questões econômicas, as drogas antifúngicas e anti-retrovirais não são fornecidas pelo governo do Zâmbia, sendo que o tratamento recomendado para a criptococose meníngea na época do estudo foi o fluconazol em monoterapia, proveniente de doações. Cerca de metade dos pacientes (n=130) recebeu terapia de indução com fluconazol (dose inicial de 400 mg) e 100 pacientes tratamento

paliativo. A mortalidade em 24 semanas foi de 100%, sendo a sobrevida mediana cumulativa dos pacientes tratados ligeiramente maior em relação aos não tratados (19 versus 10 dias). (22)

No Quênia, Mdodo *et al.* reportaram uma coorte prospectiva de 111 pacientes com HIV e MC em 2 hospitais. A maioria era do sexo masculino (57%) e com idade mediana de 35 anos. O achado clínico mais comum foi a cefaléia (em mais de 90%), seguida de meningismo (em torno de 68%). Todos os pacientes receberam terapia de indução com AmB e consolidação com fluconazol (doses variáveis de acordo com o protocolo de cada hospital). Cerca de 30% dos pacientes estava em uso de TARV. Os autores reportaram uma mortalidade intra-hospitalar de 36%, com tempo mediano até a morte de 8 dias. (30)

Já Kendi *et al.* avaliaram retrospectivamente 71 pacientes provenientes de 62 clínicas do programa FACES (*Family AIDS Care and Education Services*), um serviço descentralizado e ambulatorial de cuidado aos pacientes com HIV em zona rural no Quênia. Nesta coorte, o antígeno sérico criptocócico positivo associado ou não a sinais ou sintomas de meningite foram considerados na definição dos casos de MC, devido a indisponibilidade de testes definitivos no líquido em regime ambulatorial. A cefaléia foi o achado mais comum (88%). Cerca de 35% dos pacientes estavam em uso de TARV nas 2 semanas anteriores ao diagnóstico. Quanto ao tratamento, a maioria (82%) recebeu fluconazol em monoterapia, enquanto cerca de 6% dos casos receberam AmB e 13% não receberam terapia antifúngica. De 48 pacientes vivos em 8 semanas, cerca de 80% recebeu fluconazol como terapia de manutenção. (31)

Ainda nessa coorte, os autores identificaram que um índice de massa corpórea (IMC) mais elevado foi associado independentemente a sobrevida, em modelo de Regressão de Cox, controlado para idade, CD4, uso de TARV e tratamento com qualquer terapia antifúngica. A mortalidade por todas as causas da coorte foi de 38% e, ao final de 12 semanas, de 23%. Os autores comentam que a mortalidade mais baixa em relação a outros estudos na África Subsaariana pode ser devida a avaliação de pacientes menos graves e maior número de perdas de seguimento ao longo do estudo.(30)

Moosa *et al.* estudaram retrospectivamente uma coorte na África do Sul de 65 pacientes com MC. Como Gomerep *et al.*,(50) os autores observaram um predomínio de indivíduos do sexo feminino neste estudo. Quarenta e quatro pacientes tinham SIDA como

causa de imunodepressão e, destes, 84% apresentaram a MC como doença definidora de SIDA. Os achados clínicos mais comuns foram meningismo (84%), cefaléia (76%), febre (43%), alteração do estado mental (41%) e sinais neurológicos focais (43%). Esses achados foram mais frequentes em pacientes com HIV. Os pacientes foram tratados com as combinações de anfotericina e flucitosina ou fluconazol. Entre os pacientes com HIV, nenhuma variável atingiu significância estatística para associação com morte intra-hospitalar, exceto o nível de proteínas no líquido menor que 45 mg/dL. A mortalidade intra-hospitalar foi de 64% entre os pacientes infectados pelo HIV e de 9% entre os demais, sendo que mais da metade dos óbitos ocorreram em 2 semanas. (51)

Em outro estudo africano, realizado em Botsuana, Bisson *et al.* analisaram 92 pacientes infectados pelo HIV admitidos no hospital por MC. Ao redor de 28% estavam em uso de TARV no momento da internação, por cerca de 3 meses previamente ao diagnóstico da MC. A contagem mediana de linfócitos T CD4 da coorte foi de 41 células/mm³. Entre os achados clínicos mais comuns, foram encontrados cefaléia, febre e meningismo (mais de 60% dos casos). A duração mediana de hospitalização foi de 20 dias. A mortalidade intra-hospitalar foi de 17%. Em análise multivariada, ajustando-se o modelo para fatores como sexo e co-infecção por tuberculose, o uso de TARV previamente ao episódio de MC foi associado independentemente com a sobrevida. (52)

2.2.1.2 Coortes na Ásia

Na Ásia, Park *et al.* estimaram uma incidência anual de MC de até 4,7% sendo comuns os casos em pacientes não infectados por HIV e infecções por *C.gattii*. (13) Em um estudo retrospectivo, Zheng *et al.* estudaram uma coorte de 108 pacientes chineses com MC, tendo como fatores predisponentes para a doença o uso de corticóides e outras drogas imunossupressoras em 17%, além outras condições menos frequentes como o lúpus eritematoso sistêmico, o diabetes e a SIDA. (53) A idade média foi de 37,4 anos, também com predominância de indivíduos do sexo masculino. O tempo do início dos sintomas até hospitalização foi cerca de 47 dias. Entre os achados clínicos mais frequentes, observou-se hipertensão intracraniana em 84% dos casos, com cefaléia e febre em mais de 60% dos casos. Cerca de 70% dos pacientes submetidos a exame de imagem cerebral tinham achados anormais, incluindo hidrocefalia e pseudocistos gelatinosos (“*bubble sign*”). Os pacientes

foram tratados com o esquema de anfotericina, flucitosina e fluconazol por 4-6 semanas como terapia de indução e a associação de fluconazol e flucitosina por 6- 9 meses como consolidação, além de punções lombares de alívio em casos de hipertensão intracraniana.

Nessa mesma coorte, achados clínicos sugestivos de lesão cerebral (presença de alteração do estado mental, convulsões, sintomas cerebelares e psicose) e relação de glicose líquórica/sérica reduzida foram encontrados como fatores de risco para morte. No entanto, em análise multivariada, apenas a relação glicose líquórica/sérica foi relatada como fator independente para o óbito neste estudo. Os autores acreditam que esse achado possa ser devido ao fato de que pacientes com maior grau de imunodepressão apresentem maior carga fúngica no líquido e, conseqüentemente, maior mortalidade. O tempo mediano de hospitalização foi 41 dias. Foi relatada a mortalidade de 41,67%, com sobrevida mediana de 4,51 meses. Dos sobreviventes, 14 pacientes não apresentaram nenhuma seqüela, 12 indivíduos incapacidade moderada e 6 incapacidade grave. (53)

Em outra coorte retrospectiva em Taiwan, Tseng *et al.* avaliaram 219 pacientes com criptococose, sendo 58% de casos de MC. A maioria apresentava infecção por *C. neoformans* (n=210), que se demonstrou suscetível às drogas antifúngicas utilizadas no tratamento. Em torno de 24% dos pacientes eram infectados pelo HIV, seguidos por 21 % de portadores de HBV (*hepatitis B virus*) e 20% de indivíduos com câncer, entre outras condições. A idade média foi de 53,1 anos para os infectados por *C. neoformans* e 38,6 anos para os infectados por *C. gattii*. Hipertensão intracraniana foi achado mais comum em pacientes infectados por *C. gattii* (em torno de 66%). A contagem média de células CD4 para os indivíduos HIV foi de 50 células/mL. (54)

Os fatores associados à mortalidade em 2 semanas encontrados pelos autores foram a procedência do leste de Taiwan e outras formas de criptococose (principalmente criptococemia), que permaneceram como fatores de risco independentes para o óbito na análise multivariada. Em 10 semanas, os fatores associados independentemente ao óbito foram a presença de cirrose e antígeno líquórico elevado. Em 2 semanas, a mortalidade foi de 10,5% para *C. neoformans* e 22, 2% para *C. gattii*. Ao final de 10 semanas, a mortalidade da coorte foi de 33,33% (28% para *C. neoformans* e 44% para *C. gattii*). (54)

Em coorte chinesa, retrospectiva, Zhong *et al.* avaliaram 90 pacientes com MC, comparando pacientes infectados e não infectados por HBV. Os achados clínicos mais

comuns foram cefaléia e febre (em 90% e 54% dos casos respectivamente). Os pacientes com HBV eram mais jovens (32 anos vs. 47 anos) e tinham maior positividade de cultura no líquido para *Cryptococcus sp.*, além de maior proporção de exames de imagem cerebral normais, fato este que os autores relacionam ao defeito de imunidade celular presente nesses pacientes, com menor resposta inflamatória e, conseqüentemente, menor incidência de lesões detectáveis nos exames de imagem. Na terapia de indução foram utilizadas anfotericina B e suas formulações com fluconazol oral, combinadas ou não a flucitosina. Os pacientes receberam corticóide em 25-31% dos casos, foram submetidos a punções lombares de repetição em 71-79% dos casos, receberam dispositivos de drenagem temporários em 9-12% dos casos e permanentes em cerca de 8% dos casos. Em análise multivariada, a presença de cirrose e carga viral maior que 10^3 cópias/ml foram fatores de risco independentes para morte nos pacientes infectados pelo HBV, enquanto que a hipoglicorraquia e presença de hidrocefalia foram associados a maior mortalidade em pacientes não infectados pelo vírus. A mortalidade em 90 dias foi semelhante entre os grupos, girando em torno de 6-10%.(55)

Em outro estudo de coorte, retrospectivo, Qu *et al.* compararam características clínicas e fatores prognósticos entre pacientes com MC e meningite tuberculosa na China. Os autores encontraram 126 casos de MC. Com relação a condições predisponentes, cerca de 23% dos casos não apresentavam nenhuma condição aparente de imunossupressão e 17,5% relataram uso de corticóide. Nenhum deles era infectado pelo HIV. Os achados clínicos mais frequentes foram cefaléia (96,7%), meningismo (70,6%), febre (56,3%) e alteração do estado mental (40,5%). Mais de 75% apresentavam hipertensão intracraniana. Os achados em exames de imagem cerebral (n=107) mais comumente encontrados foram sinais de isquemia (43,7%) e desmielinização (23,8%), sendo achados clássicos como o realce de leptomeninge e hidrocefalia em 18,3 e 12,7% dos casos, respectivamente. Em análise multivariada, os fatores de risco associados à mortalidade foram: idade maior que 60 anos, alteração do estado mental, relação CD4/CD8 menor que 1 e antígeno criptocócico no líquido maior ou igual a 1:1024. A mortalidade da coorte foi de 36,5%.(56)

No Japão, Mori *et al.* estudaram retrospectivamente 116 casos de MC, sendo cerca de 56% dos indivíduos sem imunodepressão aparente. Os achados clínicos mais comuns foram cefaléia e febre (cerca de 75 e 50% dos casos, respectivamente). O tempo médio para o diagnóstico foi de 4 meses. Cerca de 35 casos fizeram uso da combinação de anfotericina e flucitosina (em torno de 30% dos casos). Os demais, combinações entre anfotericina,

miconazol, cetoconazol, fluconazol e flucitosina. A sobrevivência da coorte foi de 72,4% em 10 anos. (57)

2.2.1.3 Coortes na Europa

Na Europa, a incidência de MC é menor em relação aos outros continentes, possivelmente em virtude do acesso mais amplo à TARV e aos serviços de saúde, bem como melhores condições de vida da população. (58–60) A condição mais associada à MC é a SIDA. (61) Apesar de menor incidência e melhor assistência à doença, a mortalidade nos países europeus ainda é elevada.

Na Itália, Antinori *et al.*, avaliaram retrospectivamente 177 casos de criptococose e SIDA, com 75,7% destes (n=134) apresentando MC e em 2,8% sendo esta a doença definidora de SIDA. Febre e cefaléia foram os achados clínicos mais frequentes. Mais de 50% foram tratados com anfotericina associada a flucitosina ou anfotericina isolada. Quase 40% das amostras de líquido coletadas, apresentavam antígeno com títulos superiores a 1:5.000, sendo este fator associado independentemente à mortalidade em 10 semanas, bem como história de drogadição. A mortalidade foi de 10,5% em 2 semanas, 27,2% em 10 semanas e 68% em 1 ano. Cerca de 3% apresentaram insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica. Cerca de 12% apresentaram recaída da doença em tempo mediano de 7 meses. (62)

Em coorte na França, 76 pacientes com doença criptocócica foram avaliados, tendo a maioria o diagnóstico de MC (n=65). Cerca de 20% dos pacientes com HIV estavam em uso de TARV. Febre, cefaléia, meningismo e déficits neurológicos foram achados comuns (mais de 40% dos casos). A maioria dos pacientes não apresentou anormalidades em exame de imagem cerebral, no entanto, quando presentes, os achados relatados foram: edema, hidrocefalia e atrofia cortical. Quanto ao tratamento, cerca de 57% recebeu fluconazol e 49% anfotericina B durante a primeira semana. A mortalidade dos indivíduos com HIV foi de 31% em 3 meses e os fatores independentemente associados à morte foram: glicose no líquido menor que 2 mmol/L (equivalente a 36 mg/dL), idade maior que 30 anos, admissão em CTI e ventilação mecânica. (60)

2.2.1.4 Coortes na Oceania

Na Oceania, há poucos estudos de coorte acerca da MC. Uma particularidade da região é o fato de ser endêmica para infecções por *C.gattii*, geralmente associada a indivíduos sem relato de imunodepressão e de etnia aborígine. (63) No entanto, o *C.neoformans* ainda é associado à maioria dos casos. (64) Clezy *et al.* apontam como uma das doenças mais comuns entre indivíduos com HIV na Austrália.(65)

Em um estudo de coorte conduzido na Austrália e na Nova Zelândia, foram avaliados 350 indivíduos com doença criptocócica e 209 casos de MC. Evidenciou-se a predominância do *C.neoformans* (84%), além da sua maior ocorrência em indivíduos imunodeprimidos (68,8%), principalmente acometidos por SIDA. Os casos infectados por *C.gattii* apresentaram maior relação com o sexo masculino e etnia aborígine. Também, o estado imune apresentou relação com a apresentação clínica, com maior frequência de desenvolvimento de criptococomas no pulmão ou sistema nervoso central em imunocompetentes, a despeito do tipo de *Cryptococcus sp.* Observou-se uma maior incidência de casos na faixa etária entre 30 e 50 anos nos portadores de HIV e acima dos 70 anos nas outras causas de imunodepressão. Não foram avaliados fatores de prognóstico e de mortalidade nessa coorte. (4)

Chen *et al.*, em outro estudo desenvolvido na Austrália, retrospectivo e multicêntrico, estudaram 86 casos de doença criptocócica causada por *C.gattii*, sendo 85% casos de MC. Quanto às características da coorte, observou-se o predomínio da doença em indivíduos do sexo masculino, com maior proporção na terceira década de vida. Em 72% não se identificou nenhuma causa de imunodepressão, sendo outras condições menos frequentes o uso de corticóide e leucemia. Cerca de 43% apresentava exposição presumida a árvores do gênero *Eucalyptus* ou seus produtos. O tempo mediano para o diagnóstico foi de 45 dias. Quanto aos achados clínicos, cefaléia e alteração do estado mental foram os mais observados (67% e 24%, respectivamente). Cerca de 66% dos pacientes com MC apresentavam hipertensão intracraniana. Em 65% dos casos observou-se um título de antígeno criptocócico no líquido maior ou igual a 256, que foi associado a morte em 1 ano, em análise multivariada. Cerca de 37% apresentavam achados radiológicos em exame de imagem cerebral sugestivos de criptococomas. A maioria dos indivíduos (74%) foi tratada com AmB e 5-FC. A mortalidade em 4 meses foi de 13,6%.(66)

2.2.1.5 Coortes na América

Na América, devido à distinção sociocultural e econômica entre América Anglo-Saxônica e a Latina, as diferenças em relação às características clínicas das coortes podem ser reflexo do maior acesso à TARV, bem como às terapias antifúngicas e adjuvantes nos Estados Unidos e Canadá. No entanto, na América do Sul e Central, há carência de estudos de coorte que caracterizem melhor a MC nessas regiões.

Brizendine *et al.*, por exemplo, avaliaram os fatores de risco associados à mortalidade de acordo com o estado imunológico, em uma coorte retrospectiva de 302 pacientes com criptococose nos Estados Unidos (entre estes, 200 casos com MC). Nesta coorte, 36% eram infectados pelo HIV em uso de TARV (n=108), 28% receptores de transplante de órgãos sólidos (n=84) e 36% não-HIV/não-receptores de transplante (NHNT) (n=110). O tempo médio para o diagnóstico foi maior para os NHNT (68 dias) e a idade média menor para o grupo HIV (39 anos). Houve predominância do sexo masculino em todos os grupos. Os achados clínicos mais relevantes foram cefaléia (50%), febre (36%), alteração do estado mental (31%) e mal-estar (25%). Nos casos com MC, hipertensão intracraniana foi encontrada em 21%. Ao exame do líquido, um antígeno criptocócico no líquido maior ou igual a 1:512 foi encontrado em 26% dos pacientes e a contagem média de leucócitos no líquido foi de 106 células/mm³. Quanto aos achados radiológicos de exames de imagem do SNC, cerca de 85% dos pacientes avaliados (n=169) não apresentavam alterações. A alteração mais frequente foi hidrocefalia em 13% dos casos. A maioria dos casos recebeu a combinação de anfotericina com flucitosina ou fluconazol como terapia de indução e fluconazol como consolidação.(67)

Ainda nessa coorte, os fatores associados independentemente com mortalidade em 90 dias foram criptococemia e pressão de abertura inicial maior ou igual a 25 cm H₂O. Os fatores de proteção foram cefaléia e idade menor que 50 anos. A mortalidade por todas as causas da coorte foi de 21% em 90 dias, sendo que 76% das mortes foram atribuídas a criptococose, quando dados disponíveis. Em 1 ano, a mortalidade foi de 28%, sendo 68% delas atribuídas a MC. Não houve diferença de mortalidade entre os grupos.(67)

Em outro estudo nos Estados Unidos, realizado pelo *The Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG)* do *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, Van der Horst *et al.* avaliaram 381 pacientes com SIDA, sendo a criptococose

cerebral como primeira manifestação em cerca de 35% dos casos. A contagem mediana de células CD4 foi em torno de 20 células/mm³ e o uso prévio de TARV foi relatado em cerca de 26% dos indivíduos. Quanto aos sinais e sintomas, cefaléia (em torno de 90% dos pacientes), febre (cerca de 74% dos pacientes) e meningismo (cerca de 45% dos pacientes) foram os achados mais encontrados. A mortalidade da coorte em 2 semanas foi de 5,5% e, após oito semanas de consolidação, de 3,9%. (26)

Na América do Sul, Lizarazo *et al.* avaliaram 90 casos de MC na Colômbia, incluindo pacientes com e sem HIV. O achado de hipertensão intracraniana foi encontrado em mais de 45% dos casos. Dentre os pacientes com SIDA, cerca de 68% apresentava contagem de células CD4 inferior a 100 céls/mm³ e pouco menos de 30% não fazia uso de TARV. À tomografia de crânio, os pacientes com HIV apresentaram com maior frequência achados anormais em relação aos não infectados, sendo o mais comum atrofia cerebral (53%). Mais de 85% dos pacientes receberam anfotericina B como terapia de indução. A letalidade intra-hospitalar foi de 49,2% para indivíduos com HIV e 16% para os demais. Os fatores de pior prognóstico identificados nessa coorte foram: a infecção por HIV e o não uso de TARV nesses casos, presença de alteração do estado de consciência, convulsões e o achado de baixa celularidade no líquido (menos de 20 céls/mm³). A taxa de recaída foi de 9,1%. Aos 120 dias, a sobrevivência dos pacientes não portadores de HIV foi maior (82% vs.46%).(68)

Na Bolívia, Castro Soto *et al.* avaliaram 31 pacientes infectados pelo HIV com MC. A maioria foi do sexo masculino (83%) e com contagem de CD4 inferior a 100 células/mm³. Metade dos pacientes apresentava alteração do estado mental, com cefaléia e rigidez de nuca em apenas 20% dos casos. Os pacientes foram tratados apenas com anfotericina B. A mortalidade da coorte foi de 67%. (69)

Em pacientes argentinos, Metta *et al.* estudaram 51 pacientes com HIV gravemente imunodeprimidos e MC, sem uso prévio de TARV. Os indivíduos receberam terapia de indução com anfotericina B e fluconazol como consolidação. Quanto aos achados laboratoriais, em torno de 65% tiveram hemoculturas positivas. A taxa de letalidade relatada foi de cerca de 36%.(70)

2.2.1.5.1 Coortes no Brasil

No Brasil, há algumas coortes que avaliam o perfil dos pacientes com MC, mas poucos avaliando os fatores de risco associados à mortalidade. Da mesma maneira, muitos estudos não individualizam os casos de MC, dificultando o conhecimento específico desse grupo de pacientes.

Mora *et al.* por exemplo, estudaram prospectivamente 131 pacientes com doença criptocócica em Uberaba, Minas Gerais, dos quais 78,6% apresentavam MC. Dos pacientes com doença no sistema nervoso central, 91,26% tinham SIDA, sendo a MC sua primeira manifestação em 64,9%. Outras condições predisponentes que foram identificadas incluíram transplante renal e lúpus eritematoso sistêmico. Cerca de 95% dos casos eram infectados pelo *C.neoformans*. Uma pressão de abertura inicial elevada foi encontrada em 53,3% das punções lombares. O tratamento com anfotericina foi iniciado em cerca de 90%. Identificou-se uma taxa de 17,5% de síndrome da reconstituição imune em pacientes com HIV. Em análise multivariada, a presença de cefaléia, alteração do estado mental, papiledema e convulsões foram associados independentemente com o óbito. A mortalidade foi de 57,2%, sendo que cerca de 50% ocorreram dentro de 2 semanas de tratamento.(71)

Na Bahia, Darzé *et al.* reportaram uma coorte retrospectiva de 104 pacientes com meningite criptocócica, 11% dos quais eram portadores de HIV. Em 21,9% o tempo até o diagnóstico foi maior que 30 dias. A maioria dos pacientes tinha cefaléia (90%), febre (84,4%) e meningismo (83,2%). Outros achados menos comuns foram alteração do estado mental em 43,8%, alteração de comportamento (28,1%) e alterações visuais (24%). Os fatores que se mostraram associados com o óbito foram celularidade no líquido menor que 40 células/mm³, alteração do estado mental e tempo para diagnóstico maior que 30 dias. A letalidade foi de 42,7% e a mortalidade em 30 dias de 72,5%.(72)

Moreira *et al.*, em estudo prospectivo em Uberlândia, Minas Gerais, estudaram 96 casos de pacientes com criptococose, sendo destes, 77% com MC. A maioria eram portadores de SIDA (81,3%) e infectados por de *C. neoformans* var. *neoformans* (92,7%). Em 59,4% dos casos, os pacientes foram tratados com anfotericina B ou derivados triazólicos. A mortalidade da coorte foi de 72,9%.(73)

Por fim, Hasimoto e Souza *et al.*, em estudo prospectivo realizado em Goiás, avaliaram 62 pacientes com MC, sendo *C.neoformans* var.*grubii* encontrado na maioria dos casos. A SIDA foi a doença associada mais prevalente (85%), entre os quais, 81,1% apresentavam contagem de células CD4 menor que 100 células/ mm³. Cefaléia foi o sintoma mais comumente relatado (75,8%), seguida de febre (61,3%) e rigidez de nuca (58,1%). A presença de alteração do sensório foi associada ao óbito. A mortalidade da coorte foi de 48,4% e recaída foi observada em 9 pacientes. (74)

Tabela 1 – Resumo das coortes de criptococose e meningite criptocócica no mundo de acordo com o local.

Autor e Tipo de Estudo	Continente/ Ano	Características	Mortalidade e Fatores Prognósticos
Jarvis et al. Coorte prospectiva, multicêntrico	África (8 estudos), Ásia (1 estudo) 2002-2010	n= 501, SIDA; cefaléia, meningismo e HIC como manifestações mais comuns; IND com AmB+5-FC/FLU (maioria)	Mortalidade em 2 semanas=17% Mortalidade em 10 semanas= 34% AMV (morte em 2 semanas)= AEM, carga fúngica elevada no líquido, >50 anos, leucitose, IND com FLU e o <i>clearance</i> lento do fungo AMV (morte em 10 semanas)= baixo peso, anemia e baixa pressão de abertura + fatores associados a morte em 2 semanas
Mwaba et al. Coorte prospectiva	África Janeiro 1998-Janeiro 1999	n=230, SIDA; cefaléia, meningismo, febre e emagrecimento como achados mais comuns; IND com FLU (metade dos casos), sem tratamento (metade dos casos)	Mortalidade em 24 semanas= 100% Sobrevida cumulativa maior nos tratados com fluconazol
Mdodo et al. Coorte prospectiva	África Agosto 2008-Fevereiro 2009	n= 111, SIDA; cefaléia, meningismo (achados mais comuns); IND com AmB; 30% em uso de TARV; PL de alívio se HIC	Mortalidade intra-hospitalar 36%
Kendi et al. Coorte retrospectiva	África Julho 2005-Outubro 2009	n=71, SIDA; ambulatorial; sem confirmação no líquido; cefaléia achado mais comum; 35% em uso de TARV; IND com FLU (maioria)	Mortalidade geral=38% Mortalidade em 12 semanas=23% AMV (fatores associado a sobrevida)= IMC maior
Moosa et al. Coorte retrospectiva	África Janeiro 1991-Dezembro 1994	n=65, maioria com SIDA; predomínio no sexo feminino; cefaléia, febre, AEM, meningismo e DF como achados mais comuns; IND com AmB+5-FC/FLU	Mortalidade intra-hospitalar maior nos HIV (64% vs.9%)
Bisson et al. Coorte prospectiva	África Maio 2005-Agosto 2006	n=92, SIDA; 28% em uso de TARV; tratados com AmB	Mortalidade intra-hospitalar=17% AMV (fatores associado a sobrevida) =uso de TARV
Zheng et al. Coorte retrospectiva	Ásia Julho 1998-2013	n=108, maioria não-SIDA; cefaléia e HIC como achados mais comuns; 70% imagem SNC alterada; IND AmB+5-FC+FLU, PL de alívio se HIC	Mortalidade=41,67% AMV (fatores associados a morte)=relação glicose líquido/glicose sérica reduzida
Tseng et al. Coorte retrospectiva, multicêntrico	Ásia 1997-2010	n=219 (n=210, <i>C.neoformans</i> ; n=9, <i>C.gattii</i>), ~ 24% com SIDA, HBV ou câncer; 58% com MC; HIC achado mais comum em infecção por <i>C.gattii</i>	Mortalidade (2 semanas)= 10,5% <i>C.neoformans</i> ; 22,2% <i>C.gattii</i> Mortalidade (10 semanas)= 33,3%
Zhong et al. Coorte retrospectiva	Ásia Janeiro 2006-Junho 2012	n=90; comparando HBV e não-HBV; cefaléia e febre achados mais comuns; IND com AmB+FLU+/-5-FC; PL de alívio (~75%)	Mortalidade (90 dias)=6-10% AMV (morte em HBV+)=carga viral alta, cirrose AMV (morte em HBV-)= hipoglicorraquia e hidrocefalia

Continuação da Tabela 1			
Qu et al. Coorte retrospectiva	Ásia Janeiro 2008 -Dezembro 2015	n=126; não-HIV; cefaléia, meningismo,HIC e AEM achados clínicos mais comuns;	Mortalidade=36,5% AMV (fatores associados a morte)= >60 anos, AEM, CD4/CD8<1, Ag Cr líquor≥1:1024
Mori et al. Coorte retrospectiva, multicêntrico	Ásia Janeiro 1979-Junho 1989	n=116; 56% sem condições predisponentes; 30% IND com AmB, demais, combinações com AmB	Sobrevida (10 anos)=72,4%
Antinori et al. Coorte retrospectiva	Europa Janeiro 1985-Dezembro 1999	n= 177; 40% com MC; SIDA; Febre e cefaléia como achados mais frequentes;	Mortalidade (2 semanas)= 10,5% Mortalidade (10 semanas)= 27,2% Mortalidade (1 ano)= 68% AMV (morte em 10 semanas)= drogadição, Ag Cr líquor> 1:5000
Darras-Joly et al. Coorte retrospectiva	Europa Janeiro 1986-Janeiro 1994	n=76; n=65 com MC; SIDA com 20% em TARV; febre, cefaléia como achados mais comuns; IND ~50% AmB e ~50% FLU	Mortalidade (90 dias)=31% AMV (fatores associado a morte)= glicose líquor<2mmol/L, >30 anos, admissão em UTI e ventilação mecânica
Chen et al. Coorte prospectiva, multicêntrico	Oceania Março 1994-Março1997	n=350; n=209 com MC; ~43% com SIDA, predominância de <i>C.neoformans</i> ; MC mais comum em HIV+	Não avaliados
Chen et al. Coorte retrospectiva, multicêntrico	Oceania Janeiro 2000-Dezembro 2007	n=86; 86% MC por <i>C.gattii</i> , cefaléia e HIC achados mais comuns; 37% com criptococomas em imagem cerebral; maioria tratada com AmB+5-FC	Mortalidade 4 meses=13,6% AMV (morte em 1 ano)=Ag Cr líquor>1:256
Brizendine et al. Coorte retrospectiva	América Janeiro 1996- Dezembro 2010	n=306, n=200 com MC; 36% SIDA em uso de TARV, 28% Tx e 36% NHNT; cefaléia, AEM e febre achados mais comuns; HIC em 21%; IND (maioria) AmB+5-FC+/-FLU	Mortalidade (90 dias)= 21% Mortalidade (1 ano)= 28% Maioria atribuída a MC AMV (morte em 90 dias)= criptococemia, PA≥25cmH2O AMV (fatores de proteção para morte)= cefaléia, <50 anos
Van der Horst et al. Ensaio clínico randomizado	América Outubro 1991-Agosto 1994	n=381; SIDA com uso de TARV em 26%; cefaléia, febre e meningismo como achados mais comuns; IND com AmB+5-FC ou AmB	Mortalidade (2 semanas)= 5,5% Mortalidade (10 semanas)= 3,9%
Lizarazo et al. Coorte retrospectiva	América 1996-2010	n=90; 70% SIDA; ~30% dos HIV+ em uso de TARV; 80% dos não-HIV sem causa aparente de imunossupressão; achados mais comuns foram cefaléia, meningismo,HIC, febre e AEM; <i>C.neoformans</i> (maioria HIV) e <i>C.gattii</i> (maioria não-HIV)	Letalidade intra-hospital= 49% (HIV) e 16% (não-HIV) AMV (fatores associados a morte)= infecção pelo HIV, não uso de TARV, AEM, convulsões, baixa celularidade no líquor
Castro et al. Coorte retrospectiva	América Setembro 2005- Julho 2014	n=31; SIDA; ~50% cefaléia, AEM, cefaléia e rigidez de nuca; IND com AmB	Mortalidade =67%

Continuação da Tabela 1			
Metta et al. Coorte retrospectiva	América	n=51; SIDA, sem uso prévio de TARV; IND com AmB	Letalidade=36%
Mora et al. Coorte prospectiva	América (Brasil) Janeiro 1998-Maio 2010	n=131; 78,6% com MC; 91,26% SIDA; ~50% HIC; ~90% iniciaram IND com AmB	Mortalidade=57,8% (~50% dentro de 2 semanas de tratamento) AMV (fatores associados a morte)=cefaléia, AEM, papiledema, convulsões
Darzé et al. Coorte retrospectiva	América (Brasil) Janeiro de 1972-Dezembro de 1996	n=104; 11% SIDA; cefaléia, febre e meningismo como achados mais comuns	Letalidade=42,7% Mortalidade (30 dias)=72,5% Fatores associados com morte=<40cél/mm ³ no LCR, AEM, atraso no dx.
Moreira et al. Coorte prospectiva	América (Brasil) Março 1998 - Novembro 2003	n=96; 77% com MC; SIDA; maioria IND com AmB	Mortalidade=72,9%
Hasimoto et al. Coorte prospectiva	América (Brasil) Janeiro 2009-Dezembro 2010	n=62; maioria SIDA, ~80% com CD4<100; cefaléia, febre e meningismo como achados mais frequentes	Mortalidade=48,4% Recaída=9 pacientes Fator associado com morte=AEM

Abreviações: SIDA- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; HIC- hipertensão intracraniana; IND-indução; AmB- anfotericina B; 5-FC- flucitosina; FLU-fluconazol; AMV-análise multivariada; AEM-alteração do estado mental; TARV- terapia antirretroviral; PL-punção lombar; IMC-índice de massa corpórea; DF- déficit motor; SNC-sistema nervoso central; MC-meningite criptocócica; HBV-*Hepatitis B virus*; Ag Cr- antígeno criptocócico; UTI-unidade de terapia intensiva; Tx- transplante; NHNT- não-HIV não-transplantado; LCR- líquido cefalorraquidiano; Dx- diagnóstico.

3. JUSTIFICATIVA

A meningoencefalite criptocócica é uma doença de alta incidência e mortalidade, principalmente nos países em desenvolvimento. A razão pela qual a mortalidade aguda da doença permanece alta é incerta, mesmo onde há acesso à terapia antifúngica e à assistência médica em grandes centros. O reconhecimento de fatores de risco associados ao pior prognóstico na MC é crucial para o manejo dos pacientes, bem como para criação de protocolos institucionais que visem melhorias no tratamento e redução dos óbitos em sua fase aguda.

A variabilidade do perfil clínico-epidemiológico e os fatores de risco associados à mortalidade entre os diferentes estudos de coorte, depende de aspectos étnicos, socioeconômicos e geográficos. Esses aspectos podem dificultar a generalização de algumas condutas para o tratamento da MC, tornando-se, assim, necessários estudos adicionais desses fatores.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivos primários

Conhecer o perfil clínico-epidemiológico e avaliar os principais fatores de risco associados à mortalidade dos pacientes com meningite criptocócica atendidos em um hospital universitário de referência na região sul do Brasil.

4.2 Objetivos secundários

- a) Avaliar as características demográficas da população em estudo;
- b) Avaliar os achados clínicos, laboratoriais e de imagem nos pacientes com meningoencefalite criptocócica;
- c) Avaliar o tipo de terapia antifúngica instituída nos casos e tempo de uso, bem como terapia adjuvante e toxicidade relacionada ao tratamento;
- d) Avaliar ocorrência de complicações como internação em unidade de terapia intensiva, necessidade de ventilação mecânica e re-hospitalização por meningoencefalite criptocócica;
- e) Avaliar a sobrevivência ao final do período do estudo;
- f) Avaliar a mortalidade em 30 e 60 dias, bem como fatores de risco associados à mortalidade nesses períodos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jan;13(1):13–24.
2. Franzot SP, Salkin IF, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*: separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates. *J Clin Microbiol*. 1999 Mar;37(3):838–40.
3. Kidd SE, Hagen F, Tschärke RL, Huynh M, Bartlett KH, Fyfe M, et al. A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Dec 7;101(49):17258–63.
4. Chen S, Sorrell T, Nimmo G, Speed B, Currie B, Ellis D, et al. Epidemiology and host- and variety-dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand. Australasian Cryptococcal Study Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2000 Aug;31(2):499–508.
5. Nishikawa MM, Lazera MS, Barbosa GG, Trilles L, Balassiano BR, Macedo RCL, et al. Serotyping of 467 *Cryptococcus neoformans* isolates from clinical and environmental sources in Brazil: analysis of host and regional patterns. *J Clin Microbiol*. 2003 Jan;41(1):73–7.
6. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS--100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev*. 1995 Oct;8(4):515–48.
7. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2001 Sep 1;33(5):690–9.
8. Peleg AY, Husain S, Kwak EJ, Silveira FP, Ndirangu M, Tran J, et al. Opportunistic infections in 547 organ transplant recipients receiving alemtuzumab, a humanized monoclonal CD-52 antibody. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Jan 15;44(2):204–12.
9. Silveira FP, Husain S, Kwak EJ, Linden PK, Marcos A, Shapiro R, et al. Cryptococcosis in liver and kidney transplant recipients receiving anti-thymocyte globulin or alemtuzumab. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2007 Mar;9(1):22–7.
10. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2000 Apr;30 Suppl 1:S5-14.
11. Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Fontanet A, Ronin O, Dupont B, Lortholary O, et al. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985-2001): comparison of the pre- and post-HAART eras. *AIDS Lond Engl*. 2004 Feb 20;18(3):555–62.
12. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2003 Mar 15;36(6):789–94.

13. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS Lond Engl*. 2009 Feb 20;23(4):525–30.
14. Jarvis JN, Meintjes G, Williams A, Brown Y, Crede T, Harrison TS. Adult meningitis in a setting of high HIV and TB prevalence: findings from 4961 suspected cases. *BMC Infect Dis*. 2010 Mar 15;10:67.
15. Hakim JG, Gangaidzo IT, Heyderman RS, Mielke J, Mushangi E, Taziwa A, et al. Impact of HIV infection on meningitis in Harare, Zimbabwe: a prospective study of 406 predominantly adult patients. *AIDS Lond Engl*. 2000 Jul 7;14(10):1401–7.
16. Békondi C, Bernede C, Passone N, Minssart P, Kamalo C, Mbolidi D, et al. Primary and opportunistic pathogens associated with meningitis in adults in Bangui, Central African Republic, in relation to human immunodeficiency virus serostatus. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2006 Sep;10(5):387–95.
17. Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJM, French N, Njalale Y, Chitani A, et al. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med*. 2007 Dec 13;357(24):2441–50.
18. Bicanic T, Wood R, Meintjes G, Rebe K, Brouwer A, Loyse A, et al. High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 Jul 1;47(1):123–30.
19. Jarvis JN, Meintjes G, Harrison TS. Outcomes of cryptococcal meningitis in antiretroviral naïve and experienced patients in South Africa. *J Infect*. 2010 Jun;60(6):496–8.
20. Bicanic T, Meintjes G, Wood R, Hayes M, Rebe K, Bekker L-G, et al. Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral-naïve or antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Jul 1;45(1):76–80.
21. Kambugu A, Meya DB, Rhein J, O'Brien M, Janoff EN, Ronald AR, et al. Outcomes of cryptococcal meningitis in Uganda before and after the availability of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 Jun 1;46(11):1694–701.
22. Mwaba P, Mwansa J, Chintu C, Pobee J, Scarborough M, Portsmouth S, et al. Clinical presentation, natural history, and cumulative death rates of 230 adults with primary cryptococcal meningitis in Zambian AIDS patients treated under local conditions. *Postgrad Med J*. 2001 Dec;77(914):769–73.
23. Prado M, Silva MB da, Laurenti R, Travassos LR, Taborda CP. Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 May;104(3):513–21.
24. Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS Lond Engl*. 2007 Oct 18;21(16):2119–29.
25. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, Robinson P, Grieco MH, Sharkey PK, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1992 Jan 9;326(2):83–9.

26. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1997 Jul 3;337(1):15–21.
27. 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. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2000 Jan;30(1):47–54.
28. Baddley D. In: *Essentials of Clinical Mycology*. 2nd ed. New York: Carol A. Kauffmann, Peter G. Pappas, Jack D. Sobel, William E. Dismukes; 2011.
29. Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A, Namarika D, Jackson A, Nussbaum JC, et al. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated Cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Mar;58(5):736–45.
30. Mdofo R, Brown K, Omonge E, Jaoko W, Baddley J, Pappas P, et al. The prevalence, clinical features, risk factors and outcome associated with cryptococcal meningitis in HIV positive patients in Kenya. *East Afr Med J*. 2010 Dec;87(12):481–7.
31. Kendi C, Penner J, Koech J, Nyonda M, Cohen CR, Bukusi EA, et al. Predictors of outcome in routine care for Cryptococcal meningitis in Western Kenya: lessons for HIV outpatient care in resource-limited settings. *Postgrad Med J*. 2013 Feb;89(1048):73–7.
32. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *Br Med Bull*. 2004;72:99–118.
33. Pappalardo MCSM, Melhem MSC. Cryptococcosis: a review of the Brazilian experience for the disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2003 Dec;45(6):299–305.
34. Chanock SJ, Toltzis P, Wilson C. Cross-reactivity between *Stomatococcus mucilaginosus* and latex agglutination for cryptococcal antigen. *Lancet Lond Engl*. 1993 Oct 30;342(8879):1119–20.
35. McManus EJ, Jones JM. Detection of a *Trichosporon beigellii* antigen cross-reactive with *Cryptococcus neoformans* capsular polysaccharide in serum from a patient with disseminated *Trichosporon* infection. *J Clin Microbiol*. 1985 May;21(5):681–5.
36. Westerink MA, Amsterdam D, Petell RJ, Stram MN, Apicella MA. Septicemia due to DF-2. Cause of a false-positive cryptococcal latex agglutination result. *Am J Med*. 1987 Jul;83(1):155–8.
37. Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, Kerkering TM, Medoff G, Craven PC, et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. *N Engl J Med*. 1987 06;317(6):334–41.
38. Powderly WG, Cloud GA, Dismukes WE, Saag MS. Measurement of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: value in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1994 May;18(5):789–92.
39. Loyse A, Moodley A, Rich P, Molloy SF, Bicanic T, Bishop L, et al. Neurological, visual, and MRI brain scan findings in 87 South African patients with HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis. *J Infect*. 2015 Jun;70(6):668–75.

40. Charlier C, Dromer F, Lévêque C, Chartier L, Cordoliani Y-S, Fontanet A, et al. Cryptococcal neuroradiological lesions correlate with severity during cryptococcal meningoencephalitis in HIV-positive patients in the HAART era. *PloS One*. 2008 Apr 16;3(4):e1950.
41. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010 Feb 1;50(3):291–322.
42. Dromer F, Bernede-Bauduin C, Guillemot D, Lortholary O, French Cryptococcosis Study Group. Major role for amphotericin B-flucytosine combination in severe cryptococcosis. *PloS One*. 2008 Aug 6;3(8):e2870.
43. Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, Johnson PC, Graybill JR, Javaly K, et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010 Jul 15;51(2):225–32.
44. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, Clezy K, Hop WC, Hoy J, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS Lond Engl*. 1997 Oct;11(12):1463–71.
45. Sharkey PK, Graybill JR, Johnson ES, Hausrath SG, Pollard RB, Kolokathis A, et al. Amphotericin B lipid complex compared with amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1996 Feb;22(2):315–21.
46. Sun H-Y, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Forrest GN, Lyon GM, et al. Lipid formulations of amphotericin B significantly improve outcome in solid organ transplant recipients with central nervous system cryptococcosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2009 Dec 1;49(11):1721–8.
47. Milefchik E, Leal MA, Haubrich R, Bozzette SA, Tilles JG, Leedom JM, et al. Fluconazole alone or combined with flucytosine for the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Med Mycol*. 2008 Jun;46(4):393–5.
48. Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, Manosuthi W, Morris MI, Anekthananon T, et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2009 Jun 15;48(12):1775–83.
49. Diamond RD, Bennett JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. *Ann Intern Med*. 1974 Feb;80(2):176–81.
50. Gomerep SS, Idoko JA, Ladep NG, Ugoya SO, Obaseki D, Agbaji OA, et al. Frequency of cryptococcal meningitis in HIV-1 infected patients in north central Nigeria. *Niger J Med J Natl Assoc Resid Dr Niger*. 2010 Dec;19(4):395–9.
51. Moosa MY, Coovadia YM. Cryptococcal meningitis in Durban, South Africa: a comparison of clinical features, laboratory findings, and outcome for human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1997 Feb;24(2):131–4.

52. Bisson GP, Nthobatsong R, Thakur R, Lesetedi G, Vinekar K, Tebas P, et al. The use of HAART is associated with decreased risk of death during initial treatment of cryptococcal meningitis in adults in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2008 Oct 1;49(2):227–9.
53. Zheng H, Li M, Luo Y, Wang D, Yang J, Chen Q, et al. A retrospective study of contributing factors for prognosis and survival length of cryptococcal meningoencephalitis in Southern part of China (1998-2013). *BMC Infect Dis*. 2015 Feb 19;15:77.
54. Tseng H-K, Liu C-P, Ho M-W, Lu P-L, Lo H-J, Lin Y-H, et al. Microbiological, epidemiological, and clinical characteristics and outcomes of patients with cryptococcosis in Taiwan, 1997-2010. *PLoS One*. 2013;8(4):e61921.
55. Zhong Y-H, Tan F, Li M, Liu J, Wang X, Yuan Y, et al. Comparisons of presentations and outcomes of cryptococcal meningitis between patients with and without hepatitis B virus infection. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2014 Mar;20:31–6.
56. Qu J, Zhou T, Zhong C, Deng R, Lü X. Comparison of clinical features and prognostic factors in HIV-negative adults with cryptococcal meningitis and tuberculous meningitis: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2017 Jan 10;17(1):51.
57. Mori T, Ebe T. Analysis of cases of central nervous system fungal infections reported in Japan between January 1979 and June 1989. *Intern Med Tokyo Jpn*. 1992 Feb;31(2):174–9.
58. Burckhardt B, Sendi P, Pfluger D, Zimmerli W, Nüesch R, Bucher HC, et al. Rare AIDS-defining diseases in the Swiss HIV Cohort Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 1999 Jun;18(6):399–402.
59. Knudsen JD, Jensen L, Sørensen TL, Jensen T, Kjersem H, Stenderup J, et al. Cryptococcosis in Denmark: an analysis of 28 cases in 1988-1993. *Scand J Infect Dis*. 1997;29(1):51–5.
60. Darras-Joly C, Chevret S, Wolff M, Matheron S, Longuet P, Casalino E, et al. *Cryptococcus neoformans* infection in France: epidemiologic features of and early prognostic parameters for 76 patients who were infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1996 Aug;23(2):369–76.
61. Viviani MA, Cogliati M, Esposito MC, Lemmer K, Tintelnot K, Colom Valiente MF, et al. Molecular analysis of 311 *Cryptococcus neoformans* isolates from a 30-month ECMM survey of cryptococcosis in Europe. *FEMS Yeast Res*. 2006 Jun;6(4):614–9.
62. Antinori S, Galimberti L, Magni C, Casella A, Vago L, Mainini F, et al. *Cryptococcus neoformans* infection in a cohort of Italian AIDS patients: natural history, early prognostic parameters, and autopsy findings. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2001 Oct;20(10):711–7.
63. Chen SCA, Australasian Society for Infectious Diseases (ASID) Mycoses Interest Group. Cryptococcosis in Australasia and the treatment of cryptococcal and other fungal infections with liposomal amphotericin B. *J Antimicrob Chemother*. 2002 Feb;49 Suppl 1:57–61.
64. Mitchell DH, Sorrell TC, Allworth AM, Heath CH, McGregor AR, Papanoum K, et al. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1995 Mar;20(3):611–6.

65. Clezy K, Sirisanthana T, Sirisanthana V, Brew B, Cooper DA. Late manifestations of HIV in Asia and the Pacific. *AIDS Lond Engl*. 1994;8 Suppl 2:S35-43.
66. Chen SC-A, Slavin MA, Heath CH, Playford EG, Byth K, Marriott D, et al. Clinical manifestations of *Cryptococcus gattii* infection: determinants of neurological sequelae and death. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 Sep;55(6):789–98.
67. Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Predictors of mortality and differences in clinical features among patients with Cryptococcosis according to immune status. *PloS One*. 2013;8(3):e60431.
68. Lizarazo J, Chaves Ó, Agudelo CI, Castañeda E. Comparación de los hallazgos clínicos y de supervivencia entre pacientes VIH positivos y VIH negativos con criptococosis meníngea en un hospital de tercer nivel. *Acta Medica Colomb*. 2012;37:49–61.
69. Castro Soto M del R, Córdova Arancibia H. Características clínicas y laboratoriales de la coinfección VIH-SIDA y criptococosis meníngea en el Hospital Clínico Viedma de Cochabamba, Bolivia. *Gac Médica Boliv*. 2014;37:64–7.
70. Metta HA, Corti ME, Negroni R, Helou S, Arechavala A, Soto I, et al. [Disseminated cryptococcosis in patients with AIDS. Clinical, microbiological, and immunological analysis of 51 patients]. *Rev Argent Microbiol*. 2002 Sep;34(3):117–23.
71. Mora DJ, da Cunha Colombo ER, Ferreira-Paim K, Andrade-Silva LE, Nascentes GAN, Silva-Vergara ML. Clinical, epidemiological and outcome features of patients with cryptococcosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Mycopathologia*. 2012 Jun;173(5–6):321–7.
72. Darzé C, Lucena R, Gomes I, Melo A. [The clinical laboratory characteristics of 104 cases of cryptococcal meningoencephalitis]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000 Feb;33(1):21–6.
73. Moreira T de A, Ferreira MS, Ribas RM, Borges AS. [Cryptococcosis: clinical epidemiological laboratorial study and fungi varieties in 96 patients]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006 Jun;39(3):255–8.
74. Hasimoto e Souza LK, Costa CR, Fernandes O de FL, Abrão FY, Silva TC, Treméa CM, et al. Clinical and microbiological features of cryptococcal meningitis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013 Jun;46(3):343–7.

6. ARTIGO

Cryptococcal Meningitis: Analysis of a Retrospective Cohort in Brazil

Abstract

OBJECTIVE: *Cryptococcus neoformans* is a common opportunistic infection in adults with acquired immunodeficiency syndrome worldwide. However, limited data exist for patients in Brazil. The aim of this study was to describe the clinical characteristics of cryptococcosis in a cohort of patients assisted at a teaching tertiary care hospital in southern Brazil.

PATIENTS AND METHODS: A retrospective study was conducted at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. Data on risk factors, clinical manifestations, diagnosis methods, treatment, and prognosis of patients with meningeal cryptococcosis were evaluated from January 2009 to December 2016. Clinical characteristics associated with cryptococcal meningitis were compared.

RESULTS: Seventy-nine cases of cryptococcal meningitis were identified. Most of the patients presented positive CSF cultures for *Cryptococcus* (96%). The prevalence of males and females with meningeal cryptococcosis were similar. The age of the patients ranged from 5 to 67 years. The median time of hospitalization was 28 days. The most common underlying disease was HIV (82%), followed by solid transplant (10%). The vast majority of the patients with meningeal cryptococcosis were infected by *Cryptococcus neoformans* (96%). Fever, nausea, vomiting, headache, and altered mental status were the most common manifestations. The median opening pressure before treatment was 30 cm H₂O, and the proportion of patients with 25 cm H₂O or greater was 57,7% (n=41). CNS imaging abnormalities include hydrocephalus, and hypodensities. Widened Virchow-Robin spaces was described in only 2 patients (2.5%). Induction treatment of the majority of the patients consisted of amphotericin

B and flucytosine (67%) followed by amphotericin B and fluconazole (19%). Multivariate analysis of Cox Regression identified ICU admission, CSF proteins ≥ 60 mg/dL (control lumbar puncture), altered mental status, CSF antigen $\geq 1:1000$, blood antigen $\geq 1:1000$ as independent risk factors for death. All-cause overall 30-day and 60-day mortalities were 19% and 24% respectively.

CONCLUSIONS: Meningeal cryptococcosis occurs predominantly in HIV infected adults admitted to a tertiary care hospital in southern Brazil. Clinical manifestations included headache, and neurological focal signs. Clinicians should consider a diagnosis of meningeal cryptococcosis for HIV infected adults with fever, headache and neurological manifestations. Despite adequate antifungal treatment and management of intracranial hypertension, mortality was high. Independent risk factors for mortality included patients admitted to ICU with altered mental status, elevated CSF protein, high blood and CSF cryptococcal antigen titers

INTRODUCTION

Cryptococcosis is an opportunistic disease caused by the fungus *Cryptococcus sp.*, with a worldwide occurrence. The cryptococcal meningoencephalitis (CM) is the most common presentation and carries a high mortality, even under antifungal therapy. (1) The two most important species with clinical significance in human beings are *C.neoformans* and *C.gattii*. (2) Individuals with T-cell immunity defects are the most affected by the disease, although no underlying condition has been identified in some series.(1) The incidence and mortality are high around the world, especially among developing countries, where the current recommended therapies are not widely available. (3,4) In developed countries, the antifungal treatment based on amphotericin has shown a significant reduction in long-term mortality, although the death rates in the acute phase remain high. (5–8) Clinical findings are unspecific and include headache, fever, altered mental status, and meningismus.(5) The fungus can be detected by culture and latex agglutination tests, with high sensitivity and specificity. (9)

Many prognostic factors have been found in the studies. (10–12) However, due to the considerable variability among them, it is hard to generalize results to refine management, attempting a reduction in the acute mortality. Then, it is possibly useful to recognize risk factors regionally. In Brazil, there are a few studies comprising this information, especially in the Southern region.. Aiming to address this issue, we conducted a retrospective cohort study, evaluating the cases assisted between January 2008 and October 2015, at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a reference center for infectious diseases in Southern Brazil.

MATERIAL AND METHODS

A retrospective cohort study was conducted, comprising the analysis of medical records of all patients with the diagnosis of CM admitted at HCPA between January 2008 and October 2015, recovered from the database of Microbiology Laboratory of this institution. The study was funded by AFIP (Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa) and approved by the local ethical committee. Because this study didn't carry any harm to its participants, the informed consent was waived. Half of the cases had their information double-checked by a different researcher.

The inclusion criteria were:

- 1) The detection of *Cryptococcus sp.* by culture or a positive cryptococcal antigen in the cerebrospinal fluid (CSF) with clinical and laboratory findings suggestive of meningoencephalitis, as will be described;
- 2) Patients with the first admission due to CM at HCPA or those in remission of CM for at least 5 years, in the cases with a previous episode.

The exclusion criteria were:

- 1) Patients with more than 50% of missing data in medical records, related to the hospitalization of interest;
- 2) Patients transferred from other institutions with ongoing treatment for CM or no information about initial clinical evaluation.

Demographic data was collected through a research form (Appendix). The first admission due to CM at HCPA was analyzed. The time of hospitalization reported was the period of days comprising admission and discharge or death.

Concerning underlying diseases, for those patients infected by HIV, information collected included: recent data about HIV viral load and CD4 T-cell count (between 6 months before until one month after admission), the use of HAART by the time of CM diagnosis, if CM was considered the AIDS-defining disease and the report of vertical transmission. In SOTR, the following data were collected: type of transplant, time of transplant (in years) and immunosuppressive medications in use. Non-HIV, non-transplant (NHNT) patients were those with no cause of immunosuppression identified.

Additional predisposing factors for CM were also investigated. (11,13,14) Data were collected based on registered medical history: chronic use of corticosteroid (defined as the use of 5 mg of prednisone or equivalent for more than 30 days prior to the diagnosis of CM); chronic kidney disease; cancer (active solid tumors or hematological malignancies receiving or not chemotherapy); rheumatic disease (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, Sjögren's syndrome or inflammatory myopathy); diabetes mellitus and biliary cirrhosis. The current disease criteria for each condition wasn't checked in this study because this information wasn't usually available in the medical records.

About clinical findings, the symptoms and signs considered suggestive of CM or concomitant disseminated cryptococcal disease were the following: fever (body temperature of 38°C or higher), malaise, headache, nausea and vomiting, altered mental status (obnubilation, stupor or coma), behavior changes, seizures (tonic-clonic or partial), neck stiffness, cranial nerve palsies (any kind), motor deficit (any pattern of paresis), cough and dyspnea. The time between the initiation of symptoms until hospital admission was recorded, as the fundoscopic examination findings, if available.

Laboratory data information comprised CSF examination findings, blood tests, and BAL (bronchoalveolar lavage) tests. The first CSF examination was that considered within 5 days of initiation of therapy, to minimize data loss in those cases where the first CSF examination didn't contain cryptococcal analysis or in cases of misplaced material. Control CSF examination was considered that collected around the 14th day of therapy (+/- 3 days), the correspondent period of the induction phase. The results of the CSF culture around the 7th day of treatment were also recorded. All CSF data were collected from initial and control CSF examination.

The relevant data considered about CSF findings were:

- 1) Cytological and biochemical analysis: CSF total and differential cell count (total count hospital reference: less than 5 leukocytes/ μ L and 1 erythrocyte/ μ L), CSF glucose (hospital reference value: 45-70 mg/dL), and CSF proteins (hospital reference value: 20-60 mg/dL);
- 2) CSF cryptococcal antigen, routinely performed by latex agglutination test at 1:10, 1:100, 1:1.000 and 1: 10.000 titers in the hospital;
- 3) Optical microscopy examination with India ink coloration;
- 4) CSF culture, that is qualitative and carry out in agar Sabouraud with speciation of fungus (*C.neoformans* or *C.gatti*) using CGB media;
- 5) Opening pressure (in cm H₂O), taken through a manometer during the lumbar puncture, registered in medical records.

Blood tests of interest comprised the serum cryptococcal antigen and blood culture within the 14 initial days of treatment. If available, results of culture and optical microscopy examination for *Cryptococcus sp.* in BAL at any time of disease were collected.

CNS imaging findings considered compatible with CM, according to previous studies, included: mass lesion (s), nodule (s), diffuse cerebral edema, midline deviation, collection (s), hemorrhage, hydrocephalus, signs of brain herniation, signs of acute brain ischemia or other hypodensities with no enhancement by contrast, leptomeningeal enhancement, cryptococcoma, dilatation of Virchow-Robin spaces (perivascular spaces) and cerebral atrophy. (15)

Chest imaging was also evaluated and either radiography or computerized tomography were considered. Data were collected from radiological reports of tests performed during the first 2 weeks of treatment, when available. Findings considered consistent with pulmonary cryptococcosis included: consolidation, pulmonary infiltrate, nodule (s), mass lesion (s), bronchial wall thickening, cavitation (s), micronodules, enlarged mediastinal lymph nodes and pleural effusion.

The following treatment phases were considered for analysis as previously described: (16)

- 1) Induction: drugs administered during at least the first 14 days of treatment;
- 2) Consolidation: treatment instituted after induction phase, generally in the following 6 or 8 weeks.
- 3) Maintenance: therapy initiated after consolidation period in patients with disease remission.

The antifungal agents used for treatment, their doses and duration of therapy were recorded. When available, patient's weight and the dose calculation by weight was collected.

The following parameters of amphotericin B toxicity were considered to identify whether the patients presented adverse effects:

- 1) Hypokalemia: serum potassium less than 3,5 mEq/L;
- 2) Hypomagnesemia: serum magnesium less than 1,6 mEq/L;
- 3) Anemia: fall in 2 points of basal hemoglobin;
- 4) Acute renal failure: increase of at least 0,3 mg/dL of creatinine or more than 1,5 times the patient baseline creatinine in 48 hours, according to AKIN criteria.(17)

When amphotericin was used, information about hydration (if the patient received or not at least 500 ml of crystalloids per day) was registered.

Other relevant data concerning complications resulting from amphotericin B therapy evaluated:

- 1) ICU admission and need for mechanical ventilation;
- 2) Initiation of hemodialysis during hospitalization;
- 3) Persistence of infection, defined as a CSF positive culture for *Cryptococcus sp.* after the 2-week induction period (+/- 3 days);
- 4) Relapse, defined as the return of symptoms accompanied by evidence of infection in the CSF examination, that is a positive culture, optical microscopy examination or cryptococcal antigen after at least one negative test after the induction period;
- 5) Rehospitalization due to CM.

Data concerning the number of lumbar punctures performed during treatment, the need for placement of a temporary or permanent CSF drainage device (external ventricular shunt, ventriculoperitoneal shunt or lumbar catheter) were collected, as well if these procedures were performed due to intracranial hypertension.

The following information was obtained for 6 months after hospital discharge if available:

- 1) The use of maintenance therapy and occurrence of complications during the period (including opportunistic diseases and relapse of CM);
- 2) For HIV patients, the information about the use of HAART and CD4 T-cell count were additionally recorded.

Overall, 30 and 60-day all-cause mortality were evaluated. The cause-specific mortality and the presumed cause of death were collected from medical records, when available. The mortality was evaluated until the end of the study period. The 5-year survival comparing HIV and non-HIV patients, as well as the comparison between HIV in use of HAART and those who were not was evaluated.

The risk factors for general, 30-day and 60-day mortality were based on previous studies, as previously described: (10–12)

- 1) Age (< 50 years or ≥ 50 years);
- 2) Sex;
- 3) Time of hospitalization (in days);

- 4) Underlying conditions: infection by HIV, SOTR, NHNT, chronic renal failure, chronic use of corticoid, cancer, cirrhosis, diabetes mellitus, rheumatic disease;
- 5) Prior HAART use and CD4 T-cell count (for individuals with HIV);
- 6) Duration of symptoms;
- 7) Signs and symptoms: fever, headache, altered mental status, behavior changes, seizures, neck stiffness, cranial nerve palsy and motor deficit at presentation;
- 8) CSF findings: opening pressure in lumbar puncture (<25 cmH₂O or ≥ 25 cmH₂O), CSF leukocytes (<20 cells/ μ L or ≥ 20 cells/ μ L), CSF glucose (<45 mg/dL or ≥ 45 mg/dL), CSF proteins (≤ 60 mg/dL or > 60 mg/dL), CSF cryptococcal antigen ($< 1:1.000$ or $\geq 1:1.000$) at initial and control CSF examination, positive CSF culture for *Cryptococcus sp.* on the 7th and 14th day after treatment initiation;
- 9) Presence of any abnormal brain imaging findings compatible with CM (as described above);
- 10) Positive blood cultures for *Cryptococcus sp.*;
- 11) Acute renal failure and initiation of hemodialysis during hospitalization;
- 12) Type of therapeutic scheme for induction (amphotericin plus flucytosine or amphotericin plus fluconazole);
- 13) Rehospitalization due CM, persistence or relapse;
- 14) ICU admission during hospitalization and need for mechanical ventilation.

Statistical Analysis

Data were analyzed using SPSS software, version 18 or superior. Results were expressed in mean and standard deviation or median and interquartile range for variables in numeric scale and number and percentage for variables in nominal scale. Qualitative variables were compared by qui-square test, Fisher's exact test or McNemar test, when indicated. For determination of the factors associated with overall, 30 and 60-day mortality, multivariate logistic regression models were constructed using a stepwise regression. A predictive modeling strategy was used in which variables were selected based on the association with mortality in univariate analysis (using a p-value ≤ 0.20) and retained if they significantly improved model fit. Cox Regression model was used for determination of risk factors associated with overall mortality. A Poisson regression model with robust variance was employed for determination of risk factors associated with mortality at 30 and 60 days.

Kaplan- Meier survival method was adopted for survival analysis of cohort. The survival between groups (HIV and non-HIV) were compared by log-rank test. Missing data were excluded of analysis. For statistical significance, a p-value ≤ 0.05 was considered.

RESULTS

Baseline Characteristics of Cohort

During the study period, 81 cases of CM were assisted at HCPA. Two cases were excluded from the study. One patient was transferred from another institution and there was no data available. The other patient did not have microbiological confirmation of CM. More than 80% concordance in data was found in the double-checking procedure of data.

The baseline characteristics of the cohort are shown in Table 1. The mean age was 39,3 years, and approximately 56% were male. The median time of hospitalization was 28 days. The majority of the patients were HIV-infected (82,3%), 21,5% of them had the diagnosis of HIV during the hospitalization, and 52% were taking HAART. Median CD4 lymphocyte count was 34 cells/mm³, and 43 patients (66,1%) has CD4 lymphocyte count under 100 cells/mm³. The mean HIV viral load was 4,73 log per mL. Eight patients were recipients of a solid organ transplant (10,1%) including 5 kidney and 3 liver transplants. Of those, 7 patients were under treatment with tacrolimus, 6 with mycophenolate mofetil, one with azathioprine, one with cyclosporine and one with belatacept in adjunction with corticosteroids or not. *C. neoformans* was the most common species (96,2%) isolated in patients with cryptococcal meningitis.

Table 1- Baseline characteristics of the cohort (n=79).

Variable	Nº	Parameters
Age, years, mean±SD	79	39,3±12,9
Age ≥50 years, n(%)	79	17 (21,5)
Sex, male, n(%)	79	45 (56,9)
Time of hospitalization, days, median (IQR)*	79	28 (18-41)
Underlying diseases		
HIV, n(%)	79	65 (82,3)
SOTR, n(%)	79	8 (10,1)
NHNT, n(%)	79	6 (7,6)
Chronic Kidney Disease, n (%)	79	2 (2,5)
Cirrhosis, n (%)	79	2 (2,5)
Cancer, n (%)	79	4 (5,1)
Rheumatic disease, n (%)	79	2 (2,5)
Diabetes mellitus, n (%)	79	3 (3,8)
HIV patients		
Dx during hospitalization, n (%) ^a	65	14 (21,5)
Vertical transmission of HIV, n (%)	65	3 (4,6)
Prescription of HAART ^b , n (%)	65	34 (52,3)
CD4, cells/mm ³ , median (IQR)*	55	34 (15-97)
HIV viral load, log, mean, ±SD	28	4,73±0,99
SOTR, time of transplant, years		
General, median (IQR)*	8	2,1 (0,1-5,6)
Kidney, median (IQR)*	5	3,5 (0,2-7,3)
Liver, median (IQR)*	3	2,1 (0,0-7,3)
Type of <i>Cryptococcus sp.</i>		
<i>C.neoformans</i> , n (%)	79	76 (96,2)
<i>C.gattii</i> , n (%)	79	3 (3,8)
Duration of symptoms, days, median (IQR)*	67	10 (6-21)
30-day Mortality, n (%)	79	15 (19,1)
60-day Mortality, n (%)	79	19 (24,4)

Abbreviations: SD-standard deviation; IQR- interquartile range; HIV- Human Immunodeficiency Virus; SOTR- Solid organ transplant recipients; NHNT – Non-HIV non-transplant; Dx- diagnosis; HAART- highly active antiretroviral therapy.

* Median (interquartile range 25-75).

^a Diagnosis of HIV concomitant with cryptococcal meningoencephalitis.

^b The regular use of HAART couldn't be assured, due to the retrospective nature of the study.

Clinical, Laboratory and Imaging Findings

The most common clinical findings at presentation were headache (73,4%), fever (54,4%), altered mental status (43%) and nausea/vomiting (41,8%) (Table 2). Thirty-six patients (45,6%) underwent fundoscopic examination, with 4 (11,1%) showing papilledema. Other findings included HIV-associated retinopathy (6 patients), other retinopathy (4 patients) and sequel findings (3 patients).

Table 2- Clinical findings at presentation in 79 patients with cryptococcal meningoencephalitis.

Variable	Nº(%)
Headache	58 (73,4)
Fever	43 (54,4)
Altered mental status	34 (43,0)
Nausea and vomiting	33 (41,8)
Malaise	22 (27,8)
Cough	19 (24,1)
Neck stiffness	15 (19,0)
Seizures	11 (13,9)
Dispnea	9 (11,4)
Motor deficit	8 (10,1)
Cranial nerve palsy ^a	8 (10,1)
Behavior changes	7 (8,9)

^a Palsy of 6th nerve was found in two cases; the information for the remaining cases was missing.

Laboratory findings before and after induction antifungal therapy are reported in Table 3. The median opening pressure before treatment was 30 cm H₂O, and the proportion of patients with 25 cm H₂O or greater was 57,7% (n=41). Hypoglycorrhachia (CSF glucose less than 45 mg/dL) was found in 67.7% of cases and 21,1% had it lower than 20 mg/dL. An elevated CSF proteins (60 mg/dL or higher) was found in 59,7%. A higher proportion of HIV patients presented CSF leukocyte count lower than 20 cells/mm³ in comparison to non-HIV

patients (50,8 vs. 28,6%). CSF positive culture was found in 96.1% of patients and CSF cryptococcal antigen was 1:1000 or higher in 60,3%. Approximately 50% of patients presented positive blood cultures for *Cryptococcus sp.* and a little more than 60% cryptococcal antigen 1:1000 or higher.

Table 3- Laboratory findings and lumbar puncture opening pressure before and after antifungal induction therapy^a.

Variable	Nº	Initial	Nº	Post-treatment ^a
Opening pressure, cm H ₂ O, median (IQR) ^b	71	30 (19-41)	43	22 (15-32)
Opening pressure ≥25 cm H ₂ O, n (%)	71	44 (57,7)	43	17 (39,5)
CSF Glucose, mg/dL, median (IQR) ^b	76	36,5 (22,0-50,7)	53	43 (30-55)
CSF Glucose ≤45 mg/dL, n (%)	76	51 (67,1)	53	28 (52,8)
CSF Leukocytes, cells/μL, median (IQR) ^b	79	25 (3-96)	57	8 (2-70)
CSF Leukocytes ≥5 cells/μL, n (%)	79	52 (65,8)	57	36 (63,1)
CSF Proteins, mg/dL, median (IQR) ^b	77	82,0 (43,0-173,5)	53	59 (36-112)
CSF Protein ≥ 60 mg/dL, n (%)	77	46 (59,7)	52	24 (46,2)
CSF Antigen ≥ 1:1000, n (%)	73	44 (60,3)	22	7 (31,8)
CSF positive culture, n(%)	77	74 (96,1)	58	6 (10,3)
Blood culture positive, n (%) [*]	70	36 (51,4)	-	-
Blood Cr antigen ≥ 1:1000, n (%) [*]	51	32 (62,7)	-	-
Bronchoalveolar lavage positive, n (%)	10	6 (60)	-	-

Abbreviation: IQR- interquartile range; CSF- cerebrospinal fluid; Cr-cryptococcal.

^aAfter 2-week course of induction therapy.

^bMedian (interquartile range 25-75).

^{*} Collected within 14-day period of induction therapy.

The most common central nervous system (CNS) imaging findings recovered from 76 patients were hydrocephalus in 30,3% and hypodensities in 25% of cases. Classical findings such as cryptococomas and leptomeningeal enhancement were only seen in 1 patient (1,3%), and dilatation of perivascular spaces was seen in 3 patients (3,9%) (Figure 1). Other findings included: atrophy in 10,5%; mass lesion and diffuse edema in 2,6%; collection, hemorrhage, and ischemia in 1,3%. Thirty patients (39,5%) had normal brain imaging.

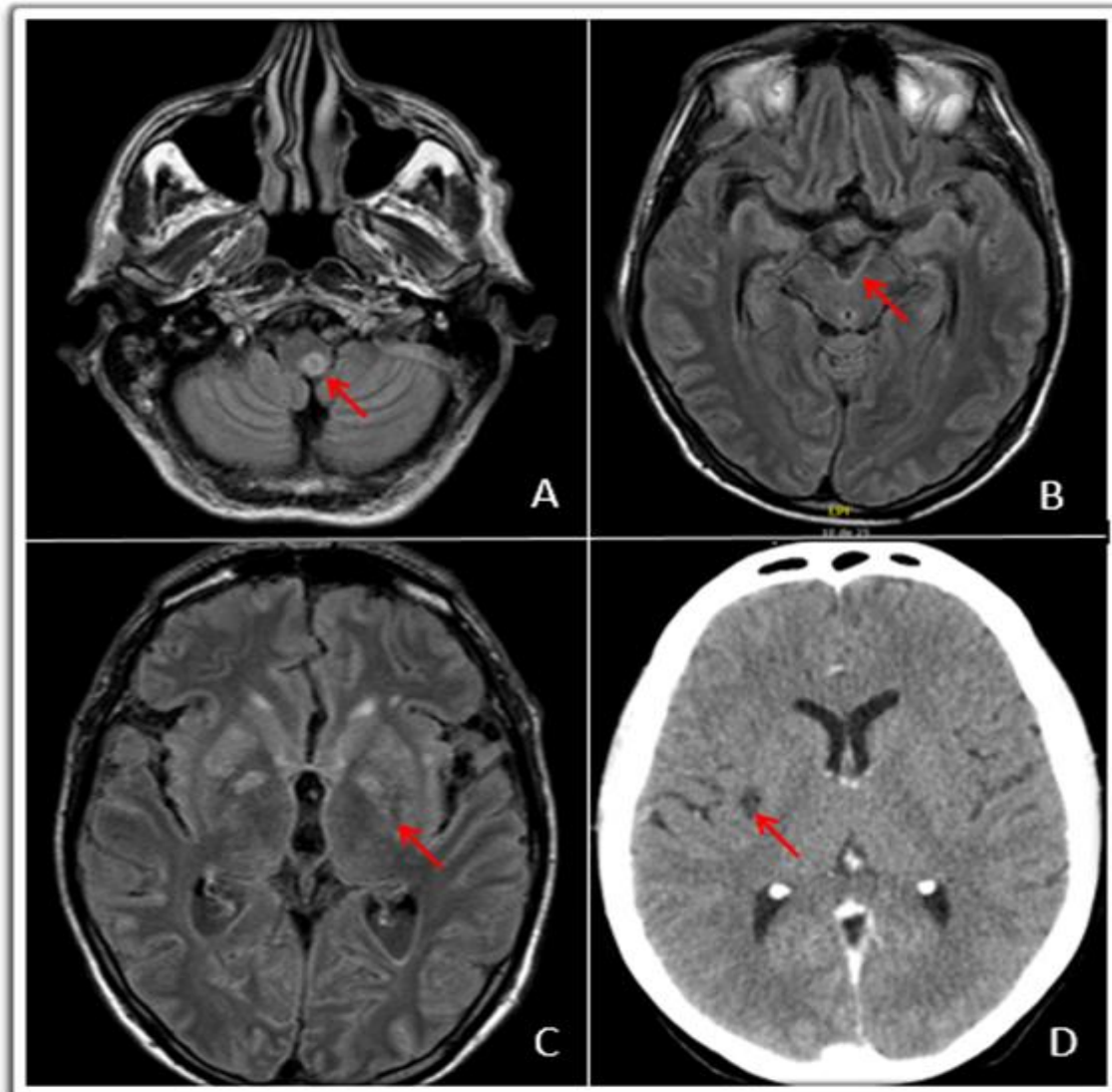


Figure 1- Classical findings at brain imaging in CM. Brain MR-imaging of a 65-year old non-HIV male patient with CM due to *C.gattii*.(A) cryptococcoma in the bulb in flair sequence (arrow); (B) leptomeningeal enhancement surrounding brainstem in flair sequence (arrow); and (C) dilatation of perivascular spaces in basal ganglia in flair sequence (arrow). (D) Contrasted brain CT-scan in a 35-year old HIV female patient with CM by *C. neoformans*, showing dilatation of perivascular spaces in basal ganglia (arrow).

From those who had chest imaging at admission (n=62), 37 (46,8%) had abnormal findings that included: pulmonary infiltrate (27,4%), pleural effusion (24,2%), consolidation (17,7%), enlarged mediastinal lymph nodes (12,9%), nodules (11,3%), bronchial wall thickening (9,7%), cavitation (8,1%), micronodules (8,1%) and mass lesions (1,6%). Figure 2 illustrates two patients with cryptococcal meningitis and lung involvement by *C. gattii*. confirmed by histological and microbiological examination.

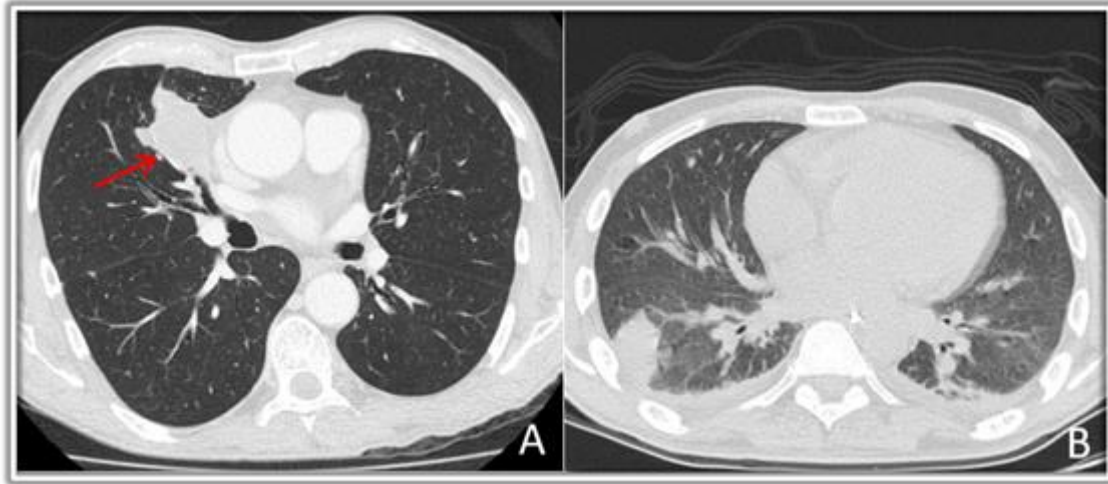


Figure 2- Pulmonary imaging findings of two cases. (A) Chest CT-scan of a 65-year old male patient with a mass lesion in the medial lobe. Lung biopsy confirmed *C. gattii* infection (arrow). (B) Chest CT-scan of a 41-year old HIV male patient, with a mass lesion in the inferior lobe and bilateral pleural effusion. Infection by *C.gattii* was confirmed in BAL.

Treatment

The comparison between the antifungal induction treatment schemes concerning administration, toxicity, and mortality among 79 patients is shown in Table 4. Most of the patients received as induction therapy the combination Amb plus 5-FC (n=57) or Amb plus fluconazole (n=15). Six patients received monotherapy with Amb and 1 with FLU. Adverse reactions related to (hypokalemia, hypomagnesemia, acute renal injury and anemia) were common findings. The groups AmB + FLU and AmB alone had more hypokalemia. More patients in the group AmB + 5-FC had acute renal injury and anemia, but less patients in this group, proportionally, used LFAmB. However, there were no differences among groups concerning toxicities (comparing AmB+5-FC, AmB+FLU and AmB alone). Most of the patients in AmB+5-FC and AmB+FLU groups started consolidation therapy with fluconazole, with similar median durations, 8 weeks (interquartile range: 6-8 weeks) and 7,8 weeks

(interquartile range 3,4-8,0 weeks), respectively. Thirty and 60-day mortalities were higher for AmB alone group, but there wasn't difference when compared with AmB+5-FC and AmB+FLU groups.

Adjunctive therapy with repeated lumbar punctures information was recovered from 63 patients. Of them, 53 patients (84,1%) had more than 3 lumbar punctures during the treatment, while 10 (15,9%) underwent the procedure 3 times or less. From those who were submitted to more than 3 lumbar punctures, 63,8% had an initial opening pressure of 25 cm H₂O or greater.

Table 4- Comparison between the induction treatment schemes in 79 patients: duration, toxicity^a, consolidation, 30 and 60-day mortality.

Variable	AmB + 5-FC (n=57) ^b	AmB + FLU (n=15)	AmB alone (n=6)	FLU alone (n=1)	p-value ‡	Total (n=79)
Time of induction, weeks, median (IQR) ¶	2 (1,9-2,6) §	2,1 (1,8-3,1)£	1,5 (0,7-6,0)	2,2 (2,2-2,2)	-	2,0 (1,8-2,8)
LFAmB included any time during treatment, n (%)*	8 (14)	6 (40)	1,0 (16,7)	-	-	15,0 (18,9)
Hypokalemia, n (%)*	41 (77,4)	12 (80)	5 (100)	0 (0)	0,487	58,0 (78,4)
Hypomagnesemia, n (%)*	27 (50,9)	7 (46,7)	4 (80)	0 (0)	0,414	38,0 (51,4)
Acute Renal Injury, n (%)*	38 (71,7)	8 (53,3)	2 (40)	0 (0)	0,189	48,0 (64,9)
Anemia, n (%)*	46 (86,8)	10 (66,7)	3 (60)	0 (0)	0,102	59,0 (79,7)
FLU- consolidation, n (%)*	40 (95,2)	12 (80)	2 (40)	1 (100)	-	55,0 (94,8)
30-day mortality, n (%)*	9 (15,8)	4 (26,7)	2 (33,3)	0 (0)	0,420	15 (19)
60-day mortality, n (%)*	12 (21,1)	4 (26,7)	2 (33,3)	0 (0)	0,283	19 (24,1)

Abbreviations: AmB- amphotericin B; 5-FC-flucytosine; FLU- fluconazole; IQR- interquartile range; L.F.Amb- lipidic formulations of amphotericin B.

^a Toxicity considered during 2-week induction therapy.

^b One patient started the treatment with AmB+5-FC and then switched to FLU as outpatient (analyzed just in AmB+5-FC group).

[†] Qui-square test for comparison of AmB+5-FC, AmB+FLU and AmB alone group.

¶ Time of whole induction treatment, considering both drugs, presented in median (IQR 25-75).

§ Median duration of 5-FC was 2,0 weeks (IQR 1,4-2,2weeks).

£ Median duration of fluconazole was 1,9 weeks (IQR 1,8-2,4 weeks).

* n (%) related to the group column.

Follow-up Information at 6 Months

Among survivors (n=47), follow-up information at 6 months was recovered in 44 patients (93,61%). The survival rate was 67,2% at 6 months. Of those, 36 patients (81,36%) were in use of fluconazole as maintenance therapy and 21 (47,7%) had complications after discharge including: sepsis (5 events), tuberculosis (3 events), IRIS (3 events), deep venous thrombosis (2 events), acute renal insufficiency (2 events), alcoholic hepatitis, graft failure, disseminated mycobacteriosis, autoimmune thrombocytopenic purpura, CNS toxoplasmosis, herpes zoster, herpes simplex infection, Cytomegalovirus retinitis, Addison's disease, Pneumocystis pneumonia and repeated bacterial sinusitis (1 event each). For the HIV-infected patients (n=41), 73,2% was in use of HAART, with a median CD4 count of 110 cells/mm³.

Complications

Information about ICU admission, need for mechanical ventilation, hemodialysis, as other relevant outcomes are shown in Table 5. Twenty-five patients were admitted to ICU (31,6%). Of those, 92% underwent mechanical ventilation, and 76% died (48% in the first month). For those who had APACHE score available (n=16), the mean score was 25,622±7,20.

From 79 patients, 10 underwent hemodialysis during the hospital stay. Of those, three died in the first month after antifungal treatment initiation. None of them had previous chronic renal failure.

There was evidence of persistence and relapse of infection in 10,3% and 13,2%, respectively, of cases with available data. Among 79 patients, 6 had new admissions due to CM, with median time until rehospitalization of 22,5 months (interquartile range 3,7-80,0 months).

Table 5- Complications during hospitalization, rehospitalization, persistence of infection and relapse related to cryptococcal meningoencephalitis.

Variable	Nº	Parameters
ICU admission, n (%)	79	25 (31,6)
Length of stay, days, median (IQR)*	25	8 (2,0-17,5)
Mechanical ventilation, n (%)	25	23 (92)
Length of mechanical ventilation, days, median (IQR)	23	7 (1-14)
APACHE score, mean±SD	16	25,62±7,20
Hemodialysis during hospitalization, n (%)	74	10 (13,5)
Persistence of infection, n (%)	57	6 (10,3)
Relapse of infection, n (%)	68	9 (13,2)
Rehospitalization, n (%) ^a	79	6 (7,6)

Abbreviations: ICU- intensive care unit; IQR- interquartile range; APACHE-Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System; SD- standard deviation.

* Median (interquartile range 25-75).

^a Nº of patients needing new hospitalization due to cryptococcal meningoencephalitis.

Mortality Aspects and Associated Risk Factors

Overall all-cause mortality of the cohort was 41,9%. Most of the deaths that occurred in 30 days were presumably due to CM (53,3%), and after this period, in 60 days, due to sepsis (57,9%) (data not shown).

All-cause mortality at 30 and 60 days was 19,1% and 24,4%, respectively. The 5-year survival was higher for the individuals infected by HIV, when compared with non-HIV (57,6% vs. 23,8%), but with no statistical significance (p=0,47). HIV-patients who were taking HAART had a lower survival rate at 5 years compared with those who were not (56,6% vs. 70,3%), but with no statistical significance. Kaplan-Meier survival curves are shown in Figures 3, 4 and 5.

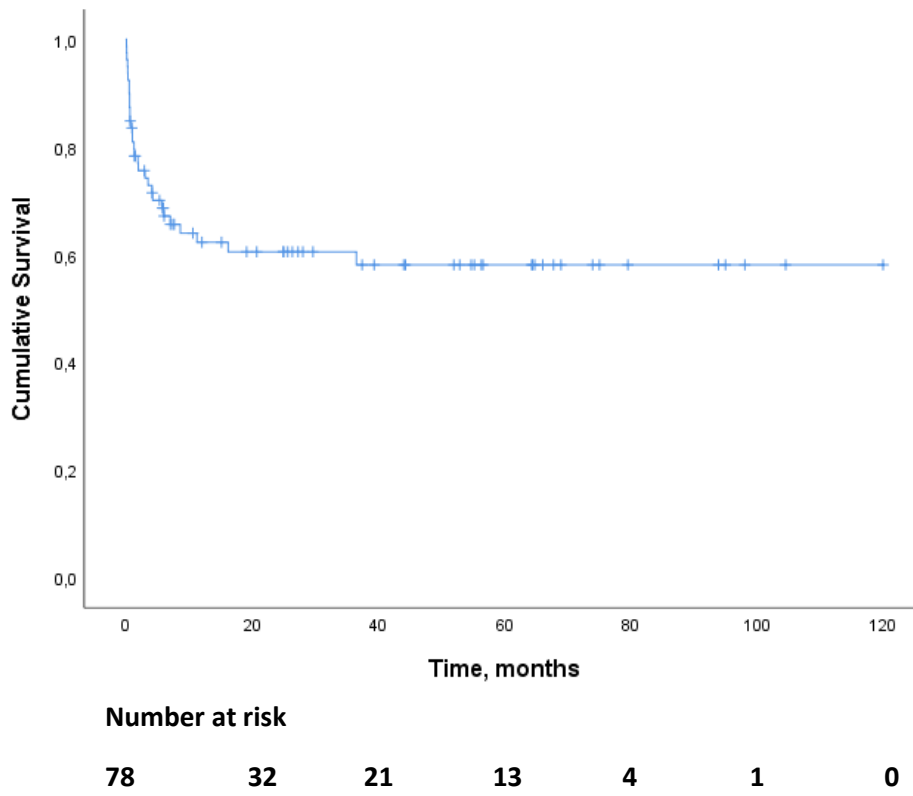


Figure 3 - Kaplan-Meier survival curve for 79 patients with cryptococcal meningoencephalitis.

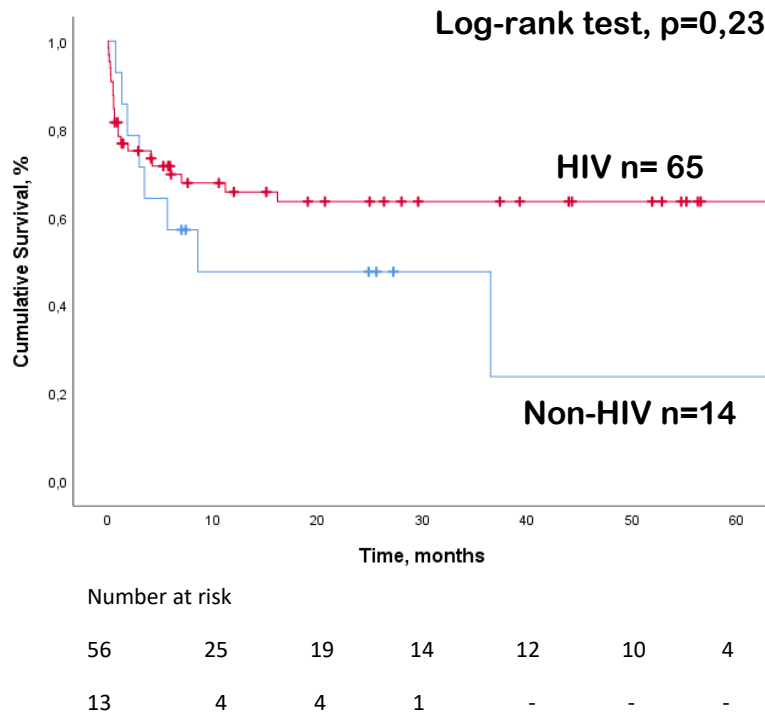


Figure 4 - Kaplan-Meier survival curves at 5 years, according to HIV status (HIV and non-HIV patients).

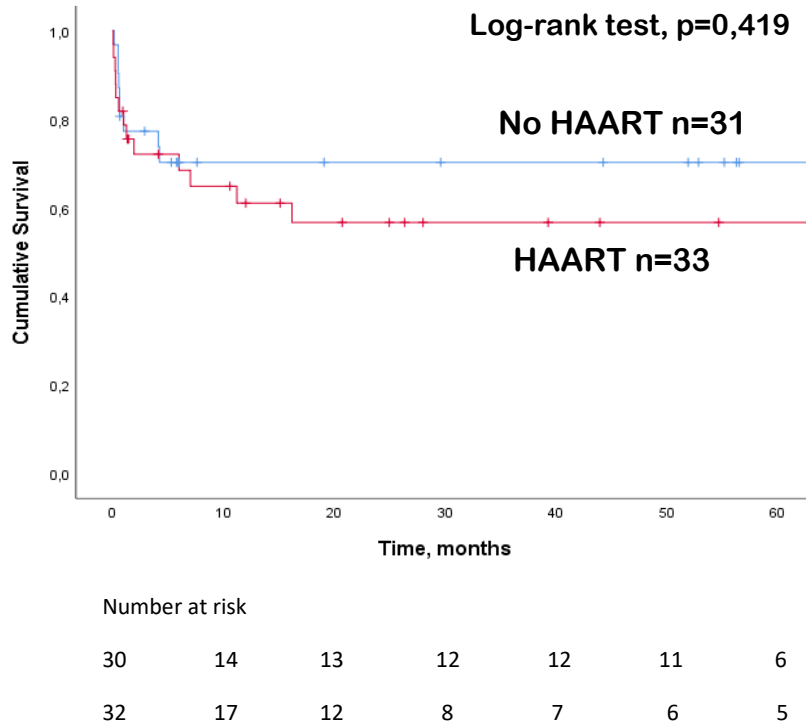


Figure 5 - Kaplan-Meier survival curves at 5 years, according to previous use of HAART, for HIV patients. Abbreviations: HAART-highly active antirretroviral therapy.

In a multivariate analysis of Cox Regression, five variables independently predicted death: age ≥ 50 years, CSF cryptococcal antigen $\geq 1:1000$, CSF proteins ≥ 60 mg/dL in control lumbar puncture and ICU admission (Table 6). There was a 3,95-fold increase in mortality for patients with 50 years or more. Initial CSF cryptococcal antigen 1:1000 or higher, determined a 7,85-fold increase in mortality. Patients who persisted with CSF proteins above 60 mg/dL after antifungal induction therapy, were 11,87 times more likely to die than those who didn't. ICU admission during hospitalization also carried a higher risk for death (12,51 odds). Headache was consistent with a protection factor in this model (AHR 0,20).

Table 6 – Univariate and multivariate analysis of Cox Regression for independent risk factors for death in 79 patients with cryptococcal meningoencephalitis.

Variable	N	HR (CI 95%), Univariable ^a	p- value	AHR (CI 95%), Multivariable ^b	p-value
Age ≥ 50 years	79	2,14 (1,01-4,51)	0,046	3,95 (0,99-15,99)	0,050
Headache at presentation	79	0,33 (0,16-0,70)	0,004	0,20 (0,05-0,76)	0,018
Initial CSF Cr antigen $\geq 1:1000$	73	2,14 (0,94-4,89)	0,068	7,85 (1,29-47,48)	0,025
CSF proteins ≥ 60 mg/dL (control LP)	77	3,72 (1,18-11,72)	<0,001	11,87 (2,05-68,68)	0,006
Hemodialysis during hospitalization	74	3,25 (1,35-7,82)	0,008	5,21 (0,92-29,59)	0,062
ICU admission during hospitalization	79	6,53 (3,06-13,90)	<0,001	12,51 (1,81-86,26)	0,010

Abbreviations: HR- hazard ratio; CI- confidence interval; AHR-adjusted hazard ratio; CSF- cerebrospinal fluid; Cr- cryptococcal; LP- lumbar puncture. ICU- intensive care unit.

^a Only relevant variables associated with mortality ($p \leq 0,20$) in univariate analysis.

^b Only variables included in the multivariate model are shown. Adjusted for age ≥ 50 years, headache, CSF antigen $\geq 1:1000$, CSF proteins ≥ 60 mg/dL (control LP), hemodialysis and ICU admission.

When evaluating risk factors for mortality at 30 days in a multivariable analysis, altered mental status, motor deficit, CSF cryptococcal antigen $\geq 1:1000$ and ICU admission were independently associated with death (Table 7). There was a 4,12-fold increase in mortality for those who presented at the hospital with altered mental status. Patients who

had a motor deficit at admission had 2,44 odds growth in mortality than those who didn't. There was an increment of 5,76 times in risk of dying for those that had an initial CSF cryptococcal antigen 1:1000 or higher than those who had lower titer. And finally, patients who were admitted to ICU during hospitalization were 5,31 times more likely to die. Having headache at presentation reduced the risk of dying in 30 days in 59%.

Four parameters were found as independent predictors of mortality in 60 days: altered mental status, motor deficit, CSF cryptococcal antigen $\geq 1:1000$ and ICU admission (Table 7). Altered mental status at admission was associated with an increase of 80% in the risk of dying in 60 days. Patients with a motor deficit as initial clinical presentation are 2,7 times more likely to die than who didn't have this sign. Baseline CSF cryptococcal antigen 1:1000 or above holds 4,75 times higher mortality. For those who were admitted to ICU, there was an increment of 5,42 odds for death. Otherwise, headache was associated with a reduction of 72% in death risk in 60 days.

Table 7- Multivariate analysis of Poisson Regression for 30 and 60-day all-cause mortality associated risk factors for patients with cryptococcal meningitis.

Variable	Nº	30-day Mortality ^a			60-day Mortality ^a		
		AHR	CI 95%	p	AHR	CI 95%	p
Headache at presentation	79	0,41	0,20-0,77	0,007	0,28	0,15-0,49	<0,001
Altered mental status at presentation	79	4,12	1,57-10,82	0,004	1,80	1,00-3,24	0,047
Motor deficit at presentation	79	2,44	1,21-4,90	0,012	2,70	1,56-4,66	<0,001
Initial CSF Cr antigen $\geq 1:1000$	73	5,76	2,26-14,68	<0,001	4,75	1,97-11,40	<0,001
ICU admission during hospitalization	79	5,31	1,79-15,75	0,003	5,42	2,31-12,72	<0,001

Abbreviations: AHR- adjusted hazard ratio; CI- confidence interval; CSF- cerebrospinal fluid; Cr- cryptococcal; ICU- intensive care unit.

^a Only relevant variables associated with mortality ($p \leq 0.20$) in univariate analysis entered the multivariate model.

DISCUSSION

During the seven-year period of the study, 79 confirmed cases of cryptococcal meningoencephalitis were identified in HCPA. Many cohorts were reported around the world with a similar number of patients, but differing in some aspects of their epidemiological characteristics, and study duration. In Africa, for example, Jarvis *et al.*(10), studied a pool of 8 African cohorts, comprising 30 to 90 patients each during study periods ranging from 1 to 3 years, as other African studies, reflecting the higher incidence of CM in Africa.(18–20) On the other hand, in Asia, some studies with longer duration, identified smaller number of patients with CM than the present cohort (21–23). In Europe, America and Australia, studies showed data consistent with the present study, perhaps reflecting similar incidences of CM in developed countries, particularly in the era pre-HAART.(24–26)

This study found a prevalence of CM among economically active individuals in the third and fourth decade of life, being consistent with most of the studies in literature. (10,13,18,19) However, some authors reported older ages (above 40 years old), especially in Asian patients. (22,27,28)

The time of hospitalization (median 28 days) reported in this study was similar to the reported by other studies in developing countries. (18,22,29) Mwaba *et al.* reported significantly lower length of hospital stay (mean 4 days), however, in a resource-limited setting in Africa.(4) This duration of hospital stay reported in the present and in previous studies, is a reflection of the severity of CM, needing a long period of intravenous treatment, as well as supportive therapy for intracranial hypertension and management of antifungal therapy toxicities.

The majority of our cases were HIV-infected (82,3%), consistent with the high incidence in Brazil, and similar to previous cohort studies in Africa. (10,13,24) According to the latest Health Ministry report, the state of Rio Grande do Sul and the city of Porto Alegre comprise the highest AIDS incidence of the country.(30) Despite the fact that HCPA is a resourced center and the Brazilian healthcare system offers full access to HAART, only half of the patients were under treatment. One of the reasons could be that significant part of HIV individuals (21%) had the diagnosis of AIDS during hospitalization for CM. Although there is evidence that HAART has decreased the incidence of CM in developed countries, (31) the inefficacy of National Healthcare System and mass media in educating the population,

concerning prevention and treatment of HIV infection remains a major public health issue. Interestingly, even in European countries, low rates of HAART adherence are reported. (24,32) The median CD4 of this cohort was below 50 cells/mm³, similar with other studies, and consistent with cryptococcosis as an AIDS defining illness in severe immunocompromised patients. (10,18,19,27) According to the literature, in fact, CM is more common in individuals with severe CD4 T-cell lymphopenia, generally under 100 cells/mm³.(9)

In this cohort, 10,1% of cases were solid organ transplant recipients. Even though our institution is a reference in transplantation assistance, the incidence of CM seems to be low among these individuals in HCPA. One possible explanation may be the use of calcineurin inhibitors as part of immunosuppressive regimens, as these drugs may have in vitro activity against *Cryptococcus sp.* Lin *et al.* reported immunosuppressive therapy without calcineurin inhibitors as a risk factor for CM. (28) The incidence of CM among organ transplant recipients varied from 3,2-28%, in different studies (13,23,33).

Our study found a low rate of individuals with no underlying condition. Most of these patients presented meningitis caused by *C.gattii* as previously described in the medical literature.(1,13,25) Additionally, primary immunodeficiencies are not routinely investigated in HCPA, and they could account for some of these cases. The most common immunosuppressant medication in our study was corticosteroid (10,1%). This frequency is similar to those seen in literature, with rates ranging from 14 to 17% in non-HIV infected patients. (32,33)

Most of the isolates of this study were *C. neoformans* (96,2%). According to the literature, *C.neoformans* is the most common agent of CM worldwide, especially in those who are immunocompromised. (27,32,34) The few cases of *C.gattii* in this cohort is compatible with literature data and with Rio Grande do Sul state epidemiology of cryptococcosis.(1,35)

In this study, most common clinical manifestations included headache (73,4%), fever (54,4%), altered mental status (43%) and vomiting (41,8%). Neck stiffness was not a common finding. Headache seems to be a universal finding among studies. (4,10,18,19,25,26) Differently from this cohort, Jarvis *et al.*, (10) in the largest cohort of CM found in literature, reported visual symptoms and neck stiffness in more than 50%, and fever in only 23%. Many other studies also reported a high rate of neck stiffness.(4,18,33) Altered mental status as a

common finding in this present cohort, is in accordance with the literature.(18,20,33) In contrast to other studies, neurological findings as cranial nerve palsies and coordination abnormalities were less commonly reported in our cohort.(15).

The proportion of patients presenting with intracranial hypertension (57,7%) is similar to some studies, (10,33,34) The fundoscopic examination was performed in 45,6% of our patients with meningeal cryptococcosis (data not shown). Papilledema, a classical finding of intracranial hypertension, was found in 11,1% of the patients, all presenting opening pressures above 30 cmH₂O. Many studies have reported prevalences of this finding ranging between 12 and 66%. (22,25,33) Fundoscopic examination is a non-invasive bedside test that could be more encouraged in CM patients because it could lead to a more intensive management of intracranial hypertension and prevent sequels related. The median opening pressure was significantly lower after induction therapy, perhaps revealing the impact of treatment on fungal burden and clinical response. (25)(78)

CSF findings of this study are consistent with literature data, as CSF parameters that are characteristic in CM include pleocytosis, increased protein, and low glucose level. (4,37) The levels of glucose, protein, leukocyte did not improve expressively after treatment, suggesting that cytological and biochemical parameters are not good predictors of cure. Additionally, our data is consistent with the information that HIV patients can present lower leucocyte count, perhaps reflecting the lower inflammatory response to CM.(1,10)

CSF positive culture was found in 96,1% of patients, and CSF cryptococcal antigen was 1:1.000 or higher in 60,3%. Patients with antigen titer at this level have possibly a higher fungal burden, as previously reported for HIV patients.(1,6) About 50% of patients had positive blood cultures for *Cryptococcus sp.* and a little more than 60% serum cryptococcal antigen 1:1000 or higher, similar to other studies. (25,38,39) In the literature, there is evidence that the fungal burden could be predicted by CSF or blood cryptococcal antigen at baseline in HIV patients, (40) but it could not be used to monitor therapy as it does not correlate well with quantitative cultures during treatment. (41)

In this cohort, thirty patients had normal brain imaging findings. Most common presentations were hydrocephalus in 30,3% and hypodensities in 25% that could be related to infarcts or non-enhanced cryptococcomas, but it wasn't confirmed by necropsy. Imaging findings in CM are variable in the literature. Classical findings (dilated perivascular spaces,

leptomeningeal enhancement, enlarged choroid plexuses and cryptococcomas) are rare and mostly seen in immunocompetent individuals.(42–44) Otherwise, Loyse *et al.* studied the MRI brain findings of 87 HIV patients and reported dilated Virchow-Robin spaces in 36%, pseudocysts or cryptococcomas in 22%, masses or enhancing nodules in 27%, hydrocephalus in only 2%, differently from our cohort, where hydrocephalus was the most common finding.(15) Chen *et al.* as well, reported 37% of cryptococcomas in their cohort. However, they studied predominantly immunocompetent patients and infected by *C.gattii*.(25) Another study of 35 patients, HIV and non-HIV, reported diffuse atrophy in 34% and hydrocephalus in 9% of cases. Cryptococcomas were found in only 1%. (45)

Many patients of this cohort had abnormal chest imaging findings, but only 10 underwent proper microbiological examination, with confirmation of pulmonary disease in 6 (60%). That paucity of investigations with bronchoscopy could be probably due to the lack of clinical conditions to an invasive test (altered mental status or hemodynamic instability, for example). Once the patient has the diagnosis of CM, the treatment directed to central nervous system covers other forms of cryptococcosis, as it takes longer duration and more fungicidal drugs as amphotericin. Suggestive findings were found in 46,8% of patients who had pulmonary imaging, in accordance with other study.(13) Mass lesions were uncommon in this cohort (the cases showed in Figure 3), maybe because there were few cases of *C.Gattii* infection, in whom these findings are more common. (46)

Almost all patients in this cohort received amphotericin-based regimens for induction as recommended in previous guidelines. (16) The majority of the patients was treated with amphotericin plus flucytosine, in concordance with the literature, with duration of both therapies around 2 weeks.(10,20,21,47) Fewer patients (n=15) received the combination of amphotericin plus fluconazole as an alternative therapy, due to temporary flucytosine lack in the hospital. There weren't significant differences among groups concerning to treatment duration, adverse effects, and mortality, suggesting that the combination of amphotericin with fluconazole is a reasonable alternative when flucytosine is not available, as previously reported. However, due to the paucity of cases in this study and the evidence of the reduction in mortality with more fungicidal schemes, some authors suggest that the use of flucytosine along with amphotericin is crucial to treat CM.(47–49)

In six months, the survival rate was 67,2%. The majority was in use of maintenance therapy, and almost half had complications not related to cryptococcosis. Ninety

percent of deaths (n=9) were due to sepsis in this period (after one month up to 6 months of onset of CM). In accordance with Jarvis *et al.*, after the acute phase of CM (2 weeks), the cause of death tend to be due to other causes related to AIDS.(10) Most of HIV patients were in use of HAART with median CD4 higher than in the first admission. The greater adherence to HIV treatment may be due to the best comprehension of the AIDS complications after the episode of CM.

This cohort had a significant number of patients with severe disease, with nearly 32% of admissions in ICU, most of them with mean APACHE score of 25, and need of mechanical ventilation. This finding can justify the high acute mortality rate in this study. Chen *et al.* (25) reported an ICU admission of 21% and Darras-Joly *et al.*(24) of 30% in six months, with mean APACHE score of 17. Nearly 14% of patients underwent hemodialysis, probably due to the severity of disease or treatment toxicity.

Overall mortality of the cohort was around 40%, similar to some studies in developing world, (19,22,26) but significantly lower than the reported by Mwaba *et al.* (100%),(4) under suboptimal conditions. Other authors in developing world reported a higher overall mortality than the present study, ranging from 57 to 72%. (34,50,51) Additionally, there weren't differences concerning mortalities among HIV-positive and HIV-negative patients, contrasting with the findings of Lizarazo *et al.*(52) The use of HAART previously to CM episode did not affect mortality in this cohort, in accordance with other study.(53)

The 30-day mortality was 19,1%, similar to the reported by Jarvis *et al.* and Bisson *et al.*(10,54) It was significantly lower than reported in some series, where in-hospital mortality ranged from 36% to 72%, (18,20,26) but still high when compared with cohorts in developed countries, with acute mortalities reported as low as 5,5%.(7,38)

The mortality observed in 60 days was 24,4% in this cohort, similar to that seen by Kendi *et al.* in 12 weeks (23%).(19) However, it was lower than reported in some studies. Jarvis *et al.* and Tseng *et al.*, for example, reported a 10-week mortality of approximately 34%,(10,27) while Mwaba *et al.* reported a 24-week mortality of 100%.(4)

In this cohort, the risk factors associated with overall mortality were: age (50 years or higher), high cryptococcal antigen (a titer \geq than 1:1.000), high CSF proteins after 14 days of therapy and ICU admission. In addition to high cryptococcal antigen titer and ICU admission, altered mental status and motor deficit at presentation were independently

associated with death in 30 and 60 days. According to the previous literature data, CSF cryptococcal antigen in high titers is a risk factor for death. (6,27,33) Also, age above 50 years and ICU were found to be independent conditions associated with mortality. (10,24) Many studies have found the presence of altered mental status at presentation an independent predictor of death. (10,26,55,56) Although this finding was not a risk factor for overall mortality in our cohort, it was associated with 30 and 60-day mortality along with motor deficit, probably a reflection of a more severe damage in the central nervous system and a worse prognosis in the acute phase of the disease. Additionally, overall mortality could be more influenced by long-term complications as the presence of other infections related to immunosuppressive states, as well as the occurrence of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients.

Headache was found as a protective factor against death in 30 and 60 days. Brizendine *et al.*(13) also reported headache as a protective factor for death, suggesting that patients with this complaint are less severely affected by CM. Moreover, it is possible that headache reflects a more prominent inflammatory response in individuals with a lower grade of immunosuppression, leading the patient to seek earlier treatment and medical assistance.

The limitations of this study include its retrospective nature with the potential observational bias during the data collection from medical records, and the recall bias in registered information. However, this study is an important tool for the knowledge of risk factors associated with mortality in patients with MC in our institution. The results can be possibly generalized to the Rio Grande do Sul, as HCPA is a reference center in infectious diseases, and assists patients from all over the state.

In summary, meningeal cryptococcosis occurs predominantly in HIV infected adults admitted to a tertiary care hospital in Southern Brazil. Clinical manifestations included headache, and other neurological signs. Clinicians should consider a diagnosis of meningeal cryptococcosis for HIV infected adults with fever, headache and neurological manifestations. Despite adequate antifungal treatment and management of intracranial hypertension, mortality was high. Independent risk factors for mortality included patients admitted to ICU with altered mental status, elevated CSF protein and high CSF cryptococcal antigen titers.

REFERENCES

1. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jan;13(1):13–24.
2. Franzot SP, Salkin IF, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*: separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates. *J Clin Microbiol*. 1999 Mar;37(3):838–40.
3. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS Lond Engl*. 2009 Feb 20;23(4):525–30.
4. Mwaba P, Mwansa J, Chintu C, Pobe J, Scarborough M, Portsmouth S, et al. Clinical presentation, natural history, and cumulative death rates of 230 adults with primary cryptococcal meningitis in Zambian AIDS patients treated under local conditions. *Postgrad Med J*. 2001 Dec;77(914):769–73.
5. Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS Lond Engl*. 2007 Oct 18;21(16):2119–29.
6. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, Robinson P, Grieco MH, Sharkey PK, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1992 Jan 9;326(2):83–9.
7. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1997 Jul 3;337(1):15–21.
8. 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. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2000 Jan;30(1):47–54.
9. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *Br Med Bull*. 2004;72:99–118.
10. Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A, Namarika D, Jackson A, Nussbaum JC, et al. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated Cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Mar;58(5):736–45.
11. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2001 Sep 1;33(5):690–9.
12. Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, Kerkering TM, Medoff G, Craven PC, et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. *N Engl J Med*. 1987 06;317(6):334–41.

13. Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Predictors of mortality and differences in clinical features among patients with Cryptococcosis according to immune status. *PLoS One*. 2013;8(3):e60431.
14. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS--100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev*. 1995 Oct;8(4):515-48.
15. Loyse A, Moodley A, Rich P, Molloy SF, Bicanic T, Bishop L, et al. Neurological, visual, and MRI brain scan findings in 87 South African patients with HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis. *J Infect*. 2015 Jun;70(6):668-75.
16. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010 Feb 1;50(3):291-322.
17. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care Lond Engl*. 2007;11(2):R31.
18. Mdodo R, Brown K, Omonge E, Jaoko W, Baddley J, Pappas P, et al. The prevalence, clinical features, risk factors and outcome associated with cryptococcal meningitis in HIV positive patients in Kenya. *East Afr Med J*. 2010 Dec;87(12):481-7.
19. Kendi C, Penner J, Koech J, Nyonda M, Cohen CR, Bukusi EA, et al. Predictors of outcome in routine care for Cryptococcal meningitis in Western Kenya: lessons for HIV outpatient care in resource-limited settings. *Postgrad Med J*. 2013 Feb;89(1048):73-7.
20. Moosa MY, Coovadia YM. Cryptococcal meningitis in Durban, South Africa: a comparison of clinical features, laboratory findings, and outcome for human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1997 Feb;24(2):131-4.
21. Zhong Y-H, Tan F, Li M, Liu J, Wang X, Yuan Y, et al. Comparisons of presentations and outcomes of cryptococcal meningitis between patients with and without hepatitis B virus infection. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2014 Mar;20:31-6.
22. Zheng H, Li M, Luo Y, Wang D, Yang J, Chen Q, et al. A retrospective study of contributing factors for prognosis and survival length of cryptococcal meningoencephalitis in Southern part of China (1998-2013). *BMC Infect Dis*. 2015 Feb 19;15:77.
23. Mori T, Ebe T. Analysis of cases of central nervous system fungal infections reported in Japan between January 1979 and June 1989. *Intern Med Tokyo Jpn*. 1992 Feb;31(2):174-9.
24. Darras-Joly C, Chevret S, Wolff M, Matheron S, Longuet P, Casalino E, et al. *Cryptococcus neoformans* infection in France: epidemiologic features of and early prognostic parameters for 76 patients who were infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1996 Aug;23(2):369-76.
25. Chen SC-A, Slavin MA, Heath CH, Playford EG, Byth K, Marriott D, et al. Clinical manifestations of *Cryptococcus gattii* infection: determinants of neurological sequelae and death. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 Sep;55(6):789-98.

26. Darzé C, Lucena R, Gomes I, Melo A. [The clinical laboratory characteristics of 104 cases of cryptococcal meningoencephalitis]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000 Feb;33(1):21–6.
27. Tseng H-K, Liu C-P, Ho M-W, Lu P-L, Lo H-J, Lin Y-H, et al. Microbiological, epidemiological, and clinical characteristics and outcomes of patients with cryptococcosis in Taiwan, 1997-2010. *PLoS One*. 2013;8(4):e61921.
28. Lin Y-Y, Shiao S, Fang C-T. Risk factors for invasive *Cryptococcus neoformans* diseases: a case-control study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119090.
29. Jarvis JN, Meintjes G, Harrison TS. Outcomes of cryptococcal meningitis in antiretroviral naïve and experienced patients in South Africa. *J Infect*. 2010 Jun;60(6):496–8.
30. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, PN de DST e AIDS. Boletim Epidemiológico AIDS e DST. 2016.
31. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2003 Mar 15;36(6):789–94.
32. Tintelnot K, Lemmer K, Losert H, Schär G, Polak A. Follow-up of epidemiological data of cryptococcosis in Austria, Germany and Switzerland with special focus on the characterization of clinical isolates. *Mycoses*. 2004 Dec;47(11–12):455–64.
33. Qu J, Zhou T, Zhong C, Deng R, Lü X. Comparison of clinical features and prognostic factors in HIV-negative adults with cryptococcal meningitis and tuberculous meningitis: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2017 Jan 10;17(1):51.
34. Mora DJ, da Cunha Colombo ER, Ferreira-Paim K, Andrade-Silva LE, Nascentes GAN, Silva-Vergara ML. Clinical, epidemiological and outcome features of patients with cryptococcosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Mycopathologia*. 2012 Jun;173(5–6):321–7.
35. Nishikawa MM, Lazera MS, Barbosa GG, Trilles L, Balassiano BR, Macedo RCL, et al. Serotyping of 467 *Cryptococcus neoformans* isolates from clinical and environmental sources in Brazil: analysis of host and regional patterns. *J Clin Microbiol*. 2003 Jan;41(1):73–7.
36. Bicanic T, Brouwer AE, Meintjes G, Rebe K, Limmathurotsakul D, Chierakul W, et al. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures. *AIDS Lond Engl*. 2009 Mar 27;23(6):701–6.
37. Chow E, Troy SB. The differential diagnosis of hypoglycorrhachia in adult patients. *Am J Med Sci*. 2014 Sep;348(3):186–90.
38. Antinori S, Galimberti L, Magni C, Casella A, Vago L, Mainini F, et al. *Cryptococcus neoformans* infection in a cohort of Italian AIDS patients: natural history, early prognostic parameters, and autopsy findings. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2001 Oct;20(10):711–7.
39. Metta HA, Corti ME, Negroni R, Helou S, Arechavala A, Soto I, et al. [Disseminated cryptococcosis in patients with AIDS. Clinical, microbiological, and immunological analysis of 51 patients]. *Rev Argent Microbiol*. 2002 Sep;34(3):117–23.

40. Brouwer AE, Teparrukkul P, Pinpraphaporn S, Larsen RA, Chierakul W, Peacock S, et al. Baseline correlation and comparative kinetics of cerebrospinal fluid colony-forming unit counts and antigen titers in cryptococcal meningitis. *J Infect Dis*. 2005 Aug 15;192(4):681–4.
41. Powderly WG, Cloud GA, Dismukes WE, Saag MS. Measurement of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: value in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1994 May;18(5):789–92.
42. Wehn SM, Heinz ER, Burger PC, Boyko OB. Dilated Virchow-Robin spaces in cryptococcal meningitis associated with AIDS: CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr*. 1989 Oct;13(5):756–62.
43. Sarkis RA, Mays M, Isada C, Ahmed M. MRI findings in cryptococcal meningitis of the non-HIV population. *The Neurologist*. 2015 Jan;19(2):40–5.
44. Patronas NJ, Makariou EV. MRI of choroidal plexus involvement in intracranial cryptococcosis. *J Comput Assist Tomogr*. 1993 Aug;17(4):547–50.
45. Popovich MJ, Arthur RH, Helmer E. CT of intracranial cryptococcosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1990 Mar;154(3):603–6.
46. Mitchell DH, Sorrell TC, Allworth AM, Heath CH, McGregor AR, Papanoum K, et al. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1995 Mar;20(3):611–6.
47. Dromer F, Bernede-Bauduin C, Guillemot D, Lortholary O, French Cryptococcosis Study Group. Major role for amphotericin B-flucytosine combination in severe cryptococcosis. *PloS One*. 2008 Aug 6;3(8):e2870.
48. Day JN, Chau TTH, Laloo DG. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2013 Jun 27;368(26):2522–3.
49. Loyse A, Bicanic T, Jarvis JN. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2013 Jun 27;368(26):2522.
50. Castro Soto M del R, Córdova Arancibia H. Características clínicas y laboratoriales de la coinfección VIH-SIDA y criptococosis meníngea en el Hospital Clínico Viedma de Cochabamba, Bolivia. *Gac Médica Boliv*. 2014;37:64–7.
51. Moreira T de A, Ferreira MS, Ribas RM, Borges AS. [Cryptococcosis: clinical epidemiological laboratorial study and fungi varieties in 96 patients]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006 Jun;39(3):255–8.
52. Lizarazo J, Chaves Ó, Agudelo CI, Castañeda E. Comparación de los hallazgos clínicos y de supervivencia entre pacientes VIH positivos y VIH negativos con criptococosis meníngea en un hospital de tercer nivel. *Acta Medica Colomb*. 2012;37:49–61.
53. Kambugu A, Meya DB, Rhein J, O'Brien M, Janoff EN, Ronald AR, et al. Outcomes of cryptococcal meningitis in Uganda before and after the availability of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 Jun 1;46(11):1694–701.

54. Bisson GP, Nthobatsong R, Thakur R, Lesetedi G, Vinekar K, Tebas P, et al. The use of HAART is associated with decreased risk of death during initial treatment of cryptococcal meningitis in adults in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2008 Oct 1;49(2):227–9.
55. Hasimoto e Souza LK, Costa CR, Fernandes O de FL, Abrão FY, Silva TC, Treméa CM, et al. Clinical and microbiological features of cryptococcal meningitis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013 Jun;46(3):343–7.
56. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Brugiére O, Letenneur L. Comparison of the efficacy of amphotericin B and fluconazole in the treatment of cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients: retrospective analysis of 83 cases. French Cryptococcosis Study Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1996 May;22 Suppl 2:S154-160.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A meningite criptocócica é uma grave doença, de ocorrência predominante em indivíduos com HIV. Ela deve ser considerada na presença de cefaléia, alteração do estado mental e febre em pacientes imunodeprimidos e investigada precocemente nesses pacientes. Apesar da natureza retrospectiva deste estudo, sujeita a vieses de observação, aferição e coleta de dados, o mesmo demonstra a importância no reconhecimento de fatores de risco associados a mortalidade e perfil clínico de pacientes com meningite criptocócica em nível regional, com vistas a melhorias no atendimento e à criação protocolos institucionais, visando o diagnóstico e tratamento precoces. Apesar do manejo de hipertensão intracraniana e terapia antifúngica na maioria dos casos, a mortalidade mostrou-se elevada nessa coorte por razões incertas. Ainda assim, à luz das evidências, torna-se fundamental a manutenção de investimentos em terapias antifúngicas de alta eficácia e manejo intensivo da hipertensão intracraniana.

ANEXOS

FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS– PROJETO: “Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre com meningite criptocócica: uma coorte retrospectiva de 79 pacientes”

Nome: _____ Prontuário HCPA: _____
 Idade: _____ Data de Nascimento: _____
 Sexo: _____
 Etnia: _____
 Procedência: _____ Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Internação : () Por cryptococose () Por outro motivo : _____
Data: _____
Tempo de internação (dias): _____

Causa de imunossupressão:

Infecção pelo HIV : () Sim () Não Tempo de doença (anos): _____
 Exames (Data: _____): Último CD4: _____ Relação CD4/CD8: _____ Porcentagem CD4: _____
 Carga viral (cópias/mL) e log: _____

() Transmissão vertical
 () Relato de uso de Terapia anti-retroviral regular
Transplante (Data: _____): () Renal () Outro: _____
 Tempo de transplante: _____

Medicações em uso: () Corticóide () Micofenolato Mofetil () Tacrolimus () outra: _____

Outra causa de imunossupressão:

() Imunossupressão primária () Não-HIV, não receptor de transplante de órgãos

Fatores predisponentes:

() Doença renal crônica sem necessidade de diálise () Doença renal em estágio terminal () Uso de corticóide
 () Câncer: _____ () Doença reumatológica: _____ () Diabetes mellitus () Cirrose
 () Nenhum dos acima () Outro: _____

Comorbidades ativas em tratamento ou crônicas: () Tuberculose pulmonar () Tuberculose disseminada
 () Pneumocistose () Sífilis () Citomegalovirose () Hepatites virais - tipo: _____ () Desnutrição (relato em prontuário ou IMC<18,5) () Etilismo () Tabagismo () Drogadição- tipo: _____

Tempo de sintomas até a busca de atendimento médico (dias): _____

Apresentação clínica: () Febre () Mal-estar () Cefaléia () Náuseas e/ou vômitos () Alteração de sensório
 () Alteração visual (tipo): _____ () Alteração de comportamento () Convulsões
 () Rigidez de nuca () Paralisia de pares cranianos (tipo): _____
 () Déficit motor () Tosse () Dispnéia () Sintomas constitucionais (emagrecimento)
 () Outros achados: _____

Achados no exame de fundoscopia: _____

Espécie de cryptococcus: () C.neofomans () C. Gatti

Subtipo: _____

Teste de sensibilidade (sensível a): _____

Características do PRIMEIRO LÍQUOR- momento do diagnóstico (Data: _____):

Pressão de abertura punção lombar dentro dos primeiros 5 dias de tratamento (cmH2O): _____

Leucócitos (corrigidos*): _____ % Mononucleares no líquido: _____ %Neutrófilos: _____ **Eritrócitos:** _____
Proteinorraquia (corrigida):** _____ **Glicorraquia:** _____

Antígeno criptocócico no líquido:

() <1:10 () 1:10 () 1:100 () 1:1000 () 1:10000
 () Cultura positiva () Pesquisa direta positiva

Cultura líquórica do 7º dia (Data: _____): _____

Características do LÍQUOR DE CONTROLE (Data: _____)

Dias após a punção inicial: _____

Pressão de abertura (cmH2O): _____

Leucócitos (corrigidos*): _____ % Mononucleares no líquido: _____ %Neutrófilos: _____ **Eritrócitos:** _____
Proteinorraquia (corrigida):** _____ **Glicorraquia:** _____

Antígeno criptocócico no líquido:

() <1:10 () 1:10 () 1:100 () 1:1000 () 1:10000
 () Cultura positiva () Pesquisa direta positiva

*Leucócitos corrigidos: subtrair 1 leucócito de cada 750 eritrócitos **Subtrair 1 mg de proteína de cada 1000 eritrócitos

Achados de imagem iniciais (Data _____):**Tomografia computadorizada de crânio:** () Com contraste () Sem contraste**Ressonância magnética de crânio:** () Com contraste () Sem contraste

() Lesão expansiva () Nódulos () Desvio de linha média () Coleção () Hemorragia () Ventriculomegalia () Sinais de herniação cerebral () Edema cerebral difuso () Isquemia aguda () Impregnação de leptomeninge
 () Criptococoma () Alargamento dos espaços de Virchow-Robin () Atrofia () Hipodensidades sem realce pelo contraste
 () Outros achados: _____

Outras infecções confirmadas no SNC: _____**Laboratório (No período de indução):**

() Hemocultura positiva () Antígeno sérico: _____ () Lavado broncoalveolar- cultura positiva

() Lavado broncoalveolar- pesquisa direta positiva

() Outros locais: _____ () Não solicitados

Infecção pulmonar concomitante -achados iniciais na TC ou RX de tórax (Data: _____):() **TC de tórax** - () com contraste () sem contraste() **RX de tórax**

() Consolidações () Infiltrado () Nódulo () Massa pulmonar () Espessamento brônquico

() Derrame pleural () Cavitação () Linfonodomegalias mediastinais () Micronódulos

() Outros achados: _____

Terapia antifúngica (drogas, doses e tempo de uso):

Indução:

() Anfotericina B Deoxicolato - dose e tempo de tratamento: _____

() Anfotericina B - Preparações lipídicas- dose e tempo de tratamento: _____

() Flucitosina - dose e tempo de tratamento: _____

() Fluconazol - dose e tempo de tratamento: _____

() Outra droga- dose e tempo de tratamento: _____

Consolidação:

() Fluconazol- dose e tempo de tratamento: _____

() Outra droga- dose e tempo de tratamento: _____

Manutenção:

() Fluconazol- dose e tempo de tratamento: _____

() Outra droga- dose e tempo de tratamento: _____

Outras drogas utilizadas concomitantemente ao tratamento com anfotericina B e flucitosina (mais de 3 dias, com potencial nefrotóxico): _____

() Hidratação (pelo menos 500 ml a 1000 ml de cristalóides diários durante tratamento)

Toxicidade: () Hipocalemia*** () IRA sem necessidade de diálise () IRA com necessidade de diálise

() Anemia () Hipomagnesemia***

() Outras: _____

Intervenções: () Punções lombares múltiplas – () até 3 () de 3 a 5 () mais que 5

() Derivação ventricular externa () Derivação ventrículo-peritoneal () Lombostomia

Evidência de hipertensão intracraniana em alguma dos punções?: () Sim () Não () Sem relato

Desfechos:

() Reinternação por neurocriptocose- número: _____ tempo (em dias de cada uma e média): _____

() Recaída () Persistência

() Internação em CTI – dias: _____ () Necessidade de ventilação mecânica invasiva – dias: _____

APACHE: _____ PIM-2: _____

() Seguimento em 6 meses após o início do tratamento (Data _____)

() Uso de fluconazol- dose: _____ () Uso de terapia anti-retroviral regular () CD4: _____

() Intercorrências no período: _____

() Morte no hospital () Morte () Morte após 3 meses () Morte após 6 meses () Morte após 12 meses

() Morte por neurocriptococose () Morte por outra causa: _____

Data do último registro no hospital: _____ Data do óbito: _____

*** Valores de referência: Potássio sérico menor que 3,5mEq/L; Magnésio sérico menor que 1,6 mg/dL

STROBE Statement- Checklist of items that should be included in reports of *cohort studies*

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	<p>X (a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract</p> <hr/> <p>X (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found</p>
Introduction		
Background/rationale	2	X Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	X State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	X Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	X Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	<p>X (a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up</p> <hr/> <p>X (b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed</p>
Variables	7	X Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	X For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	X Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	X Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	X Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	<p>X (a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding</p> <hr/> <p>X (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions</p> <hr/> <p>X (c) Explain how missing data were addressed</p> <hr/> <p>(d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed</p> <hr/> <p>(e) Describe any sensitivity analyses</p>
Results		
Participants	13*	X (a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed

		X (b) Give reasons for non-participation at each stage
		(c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	X (a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders
		X (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
		X (c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	X Report numbers of outcome events or summary measures over time
Main results	16	X (a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized
		X (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	X Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	X Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	X Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	X Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	X Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	X Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.