

Meningite criptocócica em doentes com infecção VIH - análise retrospectiva dos casos seguidos no H.S.Marcos entre 1998 e 2004

Cryptococcal meningitis in HIV infected patients – a retrospective study of S.Marcos Hospital experience between 1998 and 2004

Cristina Ângela*, Dina Leal*, Alexandre Carvalho**, Narciso Oliveira**, Teresa Pimentel**, Maria do Sameiro Ferreira***

Resumo

A criptococose é uma infecção sistémica causada pelo fungo encapsulado *Cryptococcus neoformans*. Neste trabalho procede-se à análise retrospectiva do número de casos de meningite criptocócica em doentes com infecção VIH, internados no Hospital de S. Marcos (HSM), entre 1 de Janeiro de 1998 e 30 de Junho de 2004. Durante este período, de 66 meses, foram diagnosticados 18 casos. O estadió da doença não se correlacionou com a clínica à entrada. Não se encontrou associação entre as manifestações clínicas iniciais e a pressão de abertura, na primeira punção lombar, o que impossibilita a confiança naquelas como indicadores da necessidade de avaliação da pressão intracraniana. Esta experiência enfatiza a importância da avaliação da pressão de abertura como meio de diagnosticar a presença de hipertensão intracraniana. Na ausência de evidência segura para utilização de medidas farmacológicas para o seu alívio, a drenagem de líquido parece ser um método eficaz para esse objectivo, eventualmente com recurso a técnicas neurocirúrgicas. A redução da morbilidade e mortalidade associadas a esta patologia está dependente de uma abordagem agressiva com tratamento antifúngico e medidas de redução da hipertensão associada.

Palavras-chave: meningite, criptococose, infecção VIH, hipertensão intracraniana.

Abstract

Cryptococcus is a fungal infection caused by Cryptococcus neoformans. This article retrospectively describes the number of HIV patients at S. Marcos Hospital diagnosed with Cryptococcal meningitis, between January 1998 and July 2004. During this 66 month period 18 cases have been identified. In our series there was no correlation between the stage of the HIV infection and the clinical manifestations at the time of admission. Given that no association was found between the initial clinical manifestations and opening pressure in the initial lumbar puncture, the former can not be taken as a trustworthy indicator of the need to lighten the intracranial pressure. Our work re-emphasises the importance of evaluating the opening pressure, as a means to diagnose intracranial hypertension. The drainage of liquor, eventually backed by appropriate neurosurgical techniques, is an adequate alternative method to alleviate intracranial hypertension, when strong evidence supporting the use of medication for that purpose is scarce. The reduction of mortality and morbidity relies on an aggressive approach, which combines the use of anti-fungal therapy with external drainage, or even peritoneal shunting.

Key words: meningitis, Cryptococcus, HIV infection, intracranial hypertension.

Introdução

A criptococose é uma infecção sistémica causada pelo fungo encapsulado *Cryptococcus neoformans*; A infecção primária pensa-se que ocorre após inalação, sendo que a disseminação hematogénea precipita o atingimento meníngeo e dependerá do estado imunitário do paciente¹ A meningite criptocócica é uma patologia pouco comum nos doentes imunocompetentes (antes da experiência com os doentes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana – VIH – a experiência era inferior a 100 doentes/ ano nos EUA²).

Actualmente, sabe-se que esta patologia é a in-

*Internas do Complementar de Medicina Interna

**Assistentes Hospitalares de Medicina Interna

***Chefe de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina 2 do Hospital de S. Marcos, Braga

Recebido para publicação a 07.11.05

Aceite para publicação a 30.06.09

fecção fúngica do SNC mais frequente, como oportunista, nos doentes com infecção pelo VIH; antes da introdução de terapêutica anti-retrovírica com inibidores de protease² atingia 5 a 10% destes doentes, muitas vezes como doença definidora. Em mais de 50% dos casos está associada a elevação da pressão intracraniana (definida como $>200 \text{ mmH}_2\text{O}^2$).

Apesar de descrita uma redução das taxas de incidência desde a introdução da terapêutica anti-retrovírica, no nosso meio temos assistido, pelo contrário, ao aumento do número de casos anuais, com especial relevo para diagnósticos de novo de infecção VIH.

Neste trabalho procedeu-se à análise retrospectiva do número de casos de meningite criptocócica internados no hospital de S. Marcos (HSM), entre 1 de Janeiro de 1998 e 30 de Junho de 2004. Foi incluído um doente que foi observado inicialmente noutra hospital e transferido, após diagnóstico, para o HSM, para continuação de tratamento.

Doentes e métodos

Foram analisados os processos clínicos de 18 doentes com diagnóstico de meningite criptocócica e internamento no nosso hospital, no período de 66 meses entre 1 de Janeiro de 1998 e 30 de Junho de 2004, com idade não inferior a 15 anos.

Todos estiveram internados nos serviços de Medicina Interna e/ou Neurologia, com observações em comum por ambas as especialidades.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: as características da população no que concerne ao género, idade, data da infecção criptocócica, factor de risco para a infecção VIH, o estadio da infecção VIH (contagem de linfócitos T CD4 pelo método de citometria de fluxo, a carga vírica através da técnica b-DNA), as situações em que constituiu doença definidora, os sintomas apresentados (vómitos, cefaleias, diplopia) e sinais (febre, rigidez da nuca, estase papilar, sinais neurológicos focais, paresia dos nervos cranianos), tempo de evolução; características do líquor (bioquímica, citológico); o resultado da TC cerebral nos casos em que foi efectuado; o tratamento efectuado e o tempo decorrido até ao seu início, as intercorrências apresentadas, o resultado final (definido como melhorado, falecido, recidiva ou recorrência).

O diagnóstico de meningite criptocócica foi efectuado após isolamento cultural do agente e/ou com identificação positiva no exame directo com tinta da

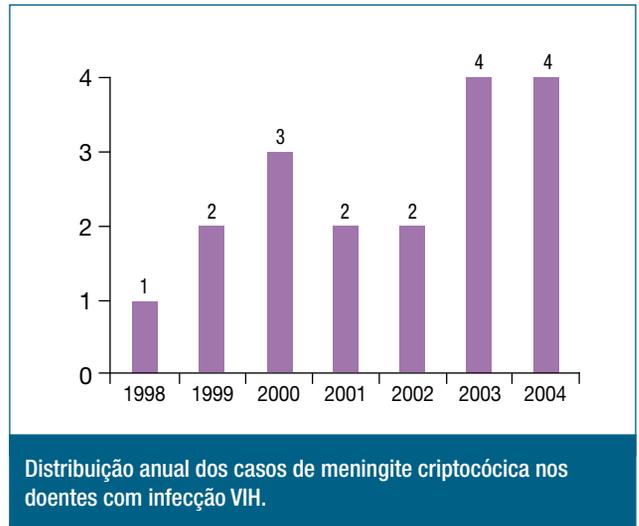


FIG. 1

China ou título de antígeno criptocócico no líquido cefalorraquidiano (LCR). Nos casos de avaliação de pressão de abertura do LCR foram considerados como normais valores não superiores a $190 \text{ mmH}_2\text{O}^2$.

Definimos recorrência como novo episódio de meningite após um período igual ou superior a 3 semanas desde o final de tratamento e recidiva, se o intervalo entre os dois episódios fosse inferior a 3 semanas.

A análise estatística dos dados foi efectuada utilizando o programa SPSS 12,0 para o Windows, recorrendo para variáveis categóricas ao teste de Qui quadrado e contínuas ao teste t de Student. O nível de significância considerado foi de 0,05.

Resultados

Durante o período de 66 meses referido foram diagnosticados 18 casos de meningite criptocócica com a seguinte distribuição anual (Fig. 1) e com as seguintes características:

População

A idade média foi de 38,0 anos, sendo 16 (88,8%) do sexo masculino. Todos apresentavam infecção pelo VIH, conhecida ou diagnosticada após internamento.

Em 44% do total constituiu a primeira manifestação de infecção VIH e foi doença definidora de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) na maioria dos doentes atingidos, 11 (61,0%).

Em 6 doentes já existiam antecedentes de infecção oportunista prévia (tuberculose ganglionar, pulmonar

ou disseminada, toxoplasmose cerebral e candidíase esofágica).

O comportamento de risco para infecção VIH foi o heterossexual em 10 pacientes (56%) e a toxicod dependência em 8 (44%).

No que respeita ao estadio imunitário, 50% apresentava à data do diagnóstico contagem de linfócitos T CD4 inferiores a 50; 6 doentes (33,3%) entre 50 e 200 e somente 3 (16,7%) entre 200 e 350; nenhum tinha valores superiores a 350.

As cargas víricas (bDNA) eram superiores a 55 000 em 4 doentes (22,2%); entre 10 000 e 55 000 em 5 (27,8%); entre 50 e 10 000 em 1 e inferior a 50 em 3 (16,6%). Estas últimas não são conhecidas em 5 doentes.

Sintomas

Em 7 doentes, os sintomas tinham evolução de semanas (38,9%), 6 com evolução de dias (33,3%) e 4 com evolução inferior a 24h (22,2%).

Os principais sintomas apresentados na admissão foram cefaleias (em 13 casos, 9 com HIC concomitante), vômitos (em 7 casos, 5 com HIC), diplopia (3, um com HIC) e disfagia (um, com HIC associada).

Os sinais clínicos mais frequentemente apresentados na admissão foram febre (em 11 doentes, 7 com HIC concomitante), rigidez da nuca (8, 5 com HIC), edema papilar (3, todos com HIC), sinais neurológicos focais (2, um com HIC), paresia do VI par (2 casos, mas somente um com HIC documentada) e confusão ou letargia (3 casos, um com HIC).

Em 4 destes doentes, à data da primeira observação, era possível observar candidíase oral, em 2 lesões compatíveis com molusco contagioso e em 1 uma franca exacerbação de quadro de psoríase.

À excepção de 4 doentes, todos tinham inicialmente uma escala de coma de Glasgow (ECG) de 15/15. Em 2, aquela era de 14/15 (ambos recorreram após tratamento do episódio inicial) e dois de 13/15.

Exames imagiológicos

Todos efectuaram exame tomográfico à entrada (TC). Em 15 (83,3%) foi descrito como “normal”.

Nos restantes três as alterações traduziam lesões sequelares de toxoplasmose.

Somente em dois doentes este exame foi repetido após as primeiras 72 horas, sempre por aparecimento de défice de novo ou alteração do estado de consciência em relação à admissão.

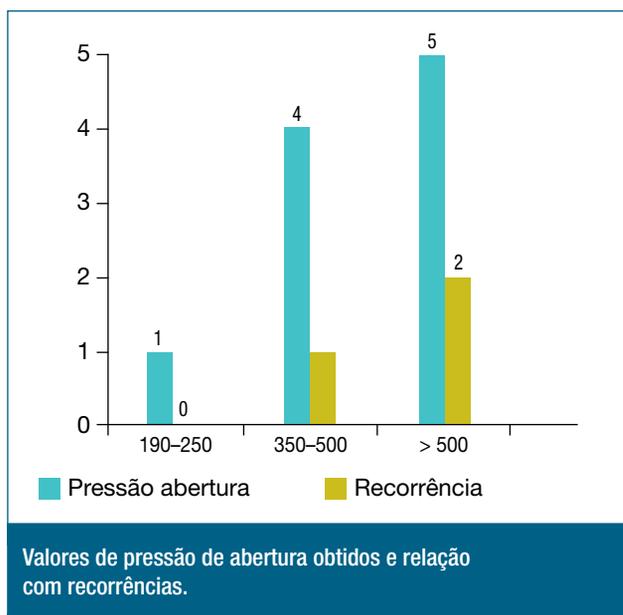


FIG. 2

Líquido cefalorraquidiano

Na primeira observação no serviço de urgência (SU) somente foi avaliada a pressão de abertura na punção lombar (PL) em 10 doentes (55,5%), não sendo normal em nenhum. Na Fig. 2 revela-se o número de doentes com os valores encontrados (referidos como PA) e a sua relação com o número de casos de recorrência (referidos como R); as pressões de abertura são valores em mmH₂O.

Citologia e bioquímica do LCR

Desconhecemos as alterações iniciais no doente transferido. Em 6 doentes as alterações do LCR eram compatíveis com liquor não inflamatório (≤ 5 células, glicorraquia e proteinorraquia normais); 2 destes doentes faleceram, um após recorrência.

Os restantes 11 tinham > 5 células (um com 930 células na primeira PL) com predomínio de linfócitos, hipoglicorraquia (por vezes marcada) e aumento do valor das proteínas (> 45 mg/dl).

Destes, 3 faleceram.

O diagnóstico da infecção foi feito com isolamento cultural do agente no LCR (em 15 pacientes), pelos títulos de antígeno criptocócico (positivos em 12 doentes) e/ou pela visualização no exame directo com tinta da China (positivos em 8 doentes todos confirmados com exame cultural).

Em 9 casos (50%) foi repetida a punção lombar

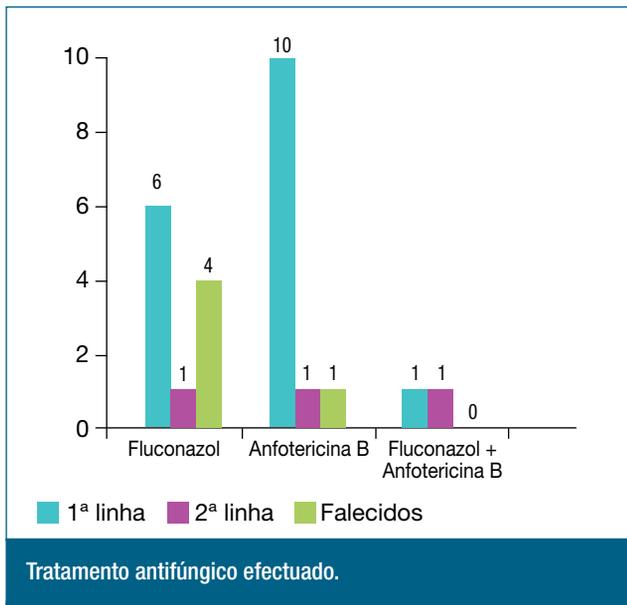


FIG. 3

(em menos de uma semana, para alívio sintomático ou por agravamento do estado neurológico; às 2 semanas após início de tratamento). Em 6 casos houve repetição das PL (três ou quatro vezes – para alívio de pressão intracraniana).

Dos doentes a quem foi repetida PL, somente um faleceu; na maioria existia avaliação, à entrada, da pressão de abertura, encontrando-se elevada. Somente num caso de repetição do exame às 2 semanas aquela não foi avaliada.

Tratamento

O tempo decorrido até ao início do tratamento específico foi o equivalente ao do diagnóstico.

Foi inferior a 24h em 11 doentes (61,1%), sendo que neste grupo há um falecimento num doente com recidiva posterior e 5 recorrências.

Nos 7 doentes com tratamento iniciado após as primeiras 24h, um iniciou após 3 semanas, um iniciou após um semana, 3 após 4 dias, um após 48h e um às 25h. Neste grupo 3 doentes faleceram (42,8%), mas nenhum recorreu.

Em 6 casos (35,3%) foi iniciada terapêutica com fluconazol, 4 dos quais faleceram (1 destes após recorrência). Numa das recorrências, em doente medicado inicialmente com anfotericina B, foi conseguida esterilização do LCR com alteração terapêutica para fluconazol.

Em 11 doentes (61,1%) o início de tratamento

foi com anfotericina B; 1 doente iniciou-a como terapêutica de 2ª linha após agravamento clínico com fluconazol. Neste grupo regista-se um caso fatal.

Houve 1 caso que iniciou simultaneamente anfotericina B e fluconazol, acrescido a outro doente que teve este esquema terapêutico como 2ª linha (Fig. 3).

Somente 6 doentes (33,3%) iniciaram corticóide (dexametasona), 5 num período inferior a 24 h. Este grupo inclui 3 casos fatais.

Houve utilização de manitol numa recorrência, nunca foi utilizada acetazolamida.

Em 5 pacientes foi iniciada, única ou simultaneamente, outra terapêutica: 1 doente com cefotaxima, 1 doente com tuberculostáticos e 2 com tuberculostáticos e cefotaxima. Estes fármacos foram suspensos após diagnóstico de meningite criptocócica, num dos casos durante 3 semanas, altura do isolamento cultural do agente em doente com infecção VIH desconhecida.

Um doente foi medicado com associação de cefotaxima e vancomicina, por meningite bacteriana concomitante (ver complicações). Numa das recidivas, interpretada inicialmente como meningite bacteriana, o doente foi medicado com ceftriaxone durante 2 semanas.

Complicações

Houve agravamento do estado de consciência com alteração na escala de coma de Glasgow (ECG) em 2 doentes – de 15 para 13/15 ao 3º dia e para 8/15 ao 4º dia. Ambos não tinham, ainda, iniciado terapêutica específica. Não foi avaliada, à entrada, a pressão intracraniana. Ambos faleceram.

O doente em coma desenvolveu quadro compatível com pneumonia direita, durante o internamento.

Num doente com pressão de abertura pré-tratamento superior a 500, mesmo com início precoce de anfotericina B, assistiu-se a crise convulsiva no 2º dia e falecimento ao 4º dia.

Em 2 casos, na 2ª semana de terapêutica com anfotericina B (lipossómica), assistiu-se a desenvolvimento de insuficiência renal aguda não oligúrica, com recuperação total após interrupção do fármaco.

Ao 18º dia de internamento, num doente com história de três punções lombares prévias, assistiu-se a alterações das características do LCR bem como agravamento clínico, compatíveis com meningite bacteriana –, não houve isolamento do agente mas

assistiu-se a resolução clínica após associação de cefotaxima e vancomicina ao esquema terapêutico.

Um doente desenvolveu uveíte durante o internamento; outro apresentou descompensação de doença hepática crónica (cirrose hepática no contexto de hepatite C crónica diagnosticada durante o internamento) e aplasia medular, vindo a falecer com cirrose hepática descompensada 6 meses após episódio de meningite.

Final

Em 9 casos (50%) assistiu-se a melhoria com tratamento inicial ou de 2ª linha. Houve 5 falecimentos (29,4%) directamente relacionados com o episódio de meningite, respectivamente ao 4º, 6º 8º e 9º dias de internamento e à 2ª recorrência seis meses após diagnóstico inicial. Somente 2 destes doentes tiveram avaliação da pressão intracraniana à entrada (sendo esta superior a 500 mmH₂O).

Assistimos a recorrências e recidivas em 5 doentes, 1 posteriormente vindo a falecer sendo incluído no grupo anterior.

Em 2 as pressões intracranianas mantiveram-se persistentemente elevadas, mesmo após esterilização do LCR – doente 5, falecido e doente 1 com melhoria após colocação de shunt lomboperitoneal.

Discussão

A meningite criptocócica tem sido tradicionalmente considerada uma meningite granulomatosa crónica², linfocítica difusa com focos de inflamação nas meninges e lesões focais cerebrais.

Quando associada à SIDA esta meningite assume-se menos como uma coriomeningite linfocítica e mais como uma *infestação* fúngica maciça quase sem resposta inflamatória. Pensa-se que os criptococos causam obstrução mecânica ao fluxo de líquido através dos vilos aracnoideus; além disso, agregados de polissacárido capsular criptocócico podem acumular-se nos vili e espaços subaracnoideus, deixando como predominate meio de drenagem do LCR os canais linfáticos e interferindo com a saída de fluido intersticial para aqueles espaços, o que leva ao edema do parênquima cerebral,³ também presente nesta doença.

Ao contrário dos imunocompetentes, estes doentes raramente desenvolvem hidrocefalia.

Há estudos² em que as alterações tomográficas só foram evidentes em 35% dos doentes (leia-se atrofia cerebral, lesões focais, lesões da substância branca e

realce meníngeo), sendo que em nenhum dos casos foi detectada hidrocefalia. Tal como na nossa amostra, nenhuma alteração radiológica foi consistentemente preditiva de aumento da pressão intracraniana.⁴ A presença de criptocomas como lesões marginadas irregulares, na maioria dos casos confluentes e localizadas nos gânglios da base, com diminuto realce após contraste, é rara.

Parece-nos excessiva a descrição habitual de exame normal que ocorreu em 82% dos casos, na nossa amostra.

Elevada foi a percentagem de doentes em que constituiu diagnóstico inicial de infecção VIH – 43% – o que alerta para a necessidade de um nível elevado de suspeição na abordagem do doente com cefaleias e febre. Há, no entanto, outras séries^{1,5} em que constituiu a primeira manifestação de SIDA em 40% a 45% dos casos.

O estadió da doença não se correlacionou com a clínica à entrada, na nossa série. No nosso grupo foi estatisticamente significativa a relação entre a presença de febre e o resultado final ($p=0,018$), sendo que a maioria dos doentes com evolução favorável e nenhum dos falecidos a apresentava à entrada. Como noutras séries a febre e as cefaleias são sintomas importantes, pelo que em doentes com infecção VIH avançada são sinais chave para o diagnóstico, especialmente se associados a vómitos, rigidez nucal ou confusão.

Nas recorrências e recidivas as cefaleias foram os sintomas mais frequentes, apesar de, como é reconhecido, aquelas se poderem manifestar somente como febre ocasional, sendo a incidência de cefaleias e rigidez menos frequente que no episódio inicial. Encontrou-se associação estatisticamente significativa entre as cefaleias como manifestação clínica inicial e presença de contagem de linfócitos T CD4 < a 50 ($p=0,012$). Também o foi a relação entre a presença de edema papilar à entrada e a recorrência posterior ($p=0,009$).

A paresia do VI par esteve presente em 2 doentes, um com constatação de hipertensão intracraniana, outro falecido. A associação entre paresia do VI par ($p=0,019$) e a manifestação clínica associada a falecimento (os dois doentes faleceram) revelou-se com significância estatística ($p=0,019$).

O teste mais sensível para esta patologia parece ser o antigénio criptocócico no líquido.⁴ Ter em atenção que pode manter títulos baixos na fase de indução,

apesar do desfecho positivo. A presença sérica daquele antigénio pode também revelar-se útil como factor preditivo positivo (no caso dos doentes com infecção VIH e meningite criptocócica é de 92%) em doentes com contra-indicações relativas para a punção lombar.¹ Nem sempre se encontram no líquido a pleocitose com hipoglicorraquia características, sendo que pode ser normal em cerca de metade dos doentes imunodeprimidos.

Em alguns estudos (Zerpa e col. *J. Clin. Microbiology*, 1990), as culturas são positivas em mais de 85% e o exame directo com tinta da China em 75%.

Com o advento da terapêutica antifúngica⁶ as sobrevidas têm andado à volta dos 60-70%; antes de 1950 era uma patologia quase sempre fatal. Com 2 semanas de tratamento com anfotericina B e flucitosina consegue-se a esterilização do líquido em 60 a 90%.²⁰ Apesar disso, ainda são registadas taxas de mortalidade em doentes com meningite criptocócica e infecção VIH de cerca de 25%. Tivemos 22% de mortalidade, um pouco mais elevada que a referida noutras séries,^{3,8,9} sobretudo na fase inicial em doentes em que não foi diagnosticada inicialmente hipertensão intracraniana, não se adoptando imediatamente medidas de controlo de pressão.

O tempo até ao tratamento não se correlacionou com pior prognóstico ($p=0,051$), bem como o tipo de tratamento inicial. É de realçar, contudo, que tal facto pode dever-se ao pequeno tamanho da amostra, sendo de notar que no grupo que iniciou fluconazol como tratamento inicial quatro doentes vieram a falecer sendo que somente um paciente faleceu no grupo da anfotericina, o que está de acordo com as outras séries na literatura.

O AIDS Clinical Trial Group³ identificou somente três factores preditivos de mortalidade elevada durante tratamento anti-micótico: alterações cognitivas à apresentação, título de antigénio criptocócico no líquido superiores a $>1:1024$ e valor inferior a 20/ul de leucócitos no LCR.^{1,10}

Também foi encontrada^{2,3} associação entre pressão intracraniana elevada pré-tratamento com mortalidade na primeira semana. Quer em doentes imunocompetentes quer em doentes co-infectados com infecção VIH, a hipertensão intracraniana (definida como pressão de abertura > 250 mmH₂O em doentes em decúbito lateral) surge em quase metade dos casos.⁶

Como esperado, a maioria dos nossos doentes sintomáticos apresentava pressões de abertura elevadas.

A repetição de punção lombar esteve associada ($p=0,033$) a melhor prognóstico; curiosamente, a repetição posterior com $>$ de 2 PL não teve o mesmo valor como associação estatística (talvez em face do número reduzido submetido a estas, 7 no total).

A relação entre pressão de abertura elevada e um número inferior de linfócitos T CD4 também foi estatisticamente relevante ($p=0,040$).

Curiosamente, não se encontrou associação entre as manifestações clínicas iniciais e a pressão de abertura, o que impossibilita a confiança naquelas como indicadoras da necessidade de avaliação da pressão intracraniana. Também é possível que o número reduzido de casos em que tal parâmetro foi avaliado impossibilite encontrar relações com poder estatístico. De facto, foi relevante a ausência de avaliação em 43% dos casos.

Possivelmente tão importante como a terapêutica anti-fúngica no tratamento da meningite criptocócica é o controlo agressivo desta hipertensão intracraniana.^{11,12,18} Apesar da hipertensão ser frequentemente associada a sintomas e sinais clínicos como papiledema, hipoacusia, reflexos patológicos e atraso no clearance micológico do LCR às 2 semanas,² como notado na nossa série e referido noutras,¹³ pode cursar de modo silencioso, o que torna necessário assumir como habitual a avaliação da pressão de abertura na abordagem destes doentes. Nestes casos o controlo rápido desta pressão através do recurso a drenagem de líquido por punções lombares sequenciais, ou mesmo considerando a implantação de shunts peritoneais precocemente, parece assumir importância prognóstica. Há, muitas vezes, o receio que punções lombares frequentes e com drenagem de grande volume em doentes com hipertensão intracraniana conduzam a herniação cerebral. Antinori¹⁴ menciona a existência de 2 casos de meningite criptocócica com perda de conhecimento e falecimento após punção lombar; na autópsia a herniação cerebral foi considerada a causa de morte. Todavia, outra explicação poderá justificar estes resultados, ou seja, o facto de a drenagem de líquido ser inadequada para o grau de hipertensão mantendo uma pressão elevada que justificaria, por si só, a herniação.

As medidas médicas, nomeadamente a utilização de manitol, acetazolamida ou corticóides (neste caso, exceptuando nos casos de hipertensão intracraniana, no contexto das síndromes de reconstituição imunológica), não se têm mostrado eficazes no controlo

da pressão cerebral.^{3,11} Graybill e col. mencionam mesmo que os corticosteróides estão associados a falência micológica e clínica e morte prematura.² Mas outros autores¹¹ defendem que, provavelmente a maior gravidade dos doentes que recebem corticoterapia representa um viés a esta conclusão por análise dos resultados, não se apresentando ainda bem determinado o valor efectivo da corticoterapia nestes doentes. Em relação à acetazolamida, já em 2001¹⁵ um ensaio com 22 doentes com meningite criptocócica e pressões de abertura superiores a 200 mmH₂O foi interrompido prematuramente face aos efeitos laterais dos fármacos sem melhoria da sobrevida em relação ao placebo.

Assim, defende-se^{3,11} que em doentes com pressão de abertura pré-tratamento inferior a 200 mmH₂O a segunda punção lombar deve ser efectuada às 2 semanas, para excluir desenvolvimento de hipertensão e para avaliar o estado cultural. Nos outros doentes com hipertensão à entrada, é recomendada, de imediato, a redução para metade da pressão de abertura, efectuando-se as punções necessárias para a manter normal; após este valor normalizar poderá ser descontinuado este processo. Tem-se então considerado cada vez mais, como opção precoce, o shunt peritoneal (ventrículo ou lomboperitoneal) nos doentes em que as punções repetidas falham no controlo desejado ou quando os défices neurológicos são persistentes ou progressivos (mantendo hipertensão).^{3,2} A infecção secundária do shunt, por criptococos, em doentes sob terapêutica antifúngica, é rara. É defendido que, apesar da imunossupressão e de infecção persistente do LCR, nos casos de meningite criptocócica o shunt deve ser a solução para o alívio da pressão sustentadamente elevada, apesar das drenagens externas frequentes.¹⁶ Não estão associados a disseminação de infecção, não evitam a cura micológica e são raramente sujeitos a revisões tardias.^{17,18} Na análise do líquido, e antes de concluir da persistência da infecção, é necessário recordar que a pleocitose pode persistir até 6 a 12 meses após um tratamento anti-fúngico bem sucedido.

Outros estudos, em 2002,^{13,6} já referem que os défices neurológicos que não respondem ao tratamento farmacológico foram resolvidos com shunt ventriculoperitoneal, mesmo na ausência de hidrocefalia.¹⁹ Em doentes com esta patologia e com papiledema à entrada com diminuição da acuidade visual⁴ que, de imediato, foram submetidos a medidas agressivas

para controlo da pressão intracraniana (incluindo shunt peritoneal), foram registadas a regressão dos défices visuais.

Em face dos valores encontrados de pressão de abertura e das implicações que assumiram no controlo posterior da pressão de abertura parece-nos importante frisar a necessidade desta manobra, pois, nesta pequena série, o alívio daquela teve uma relação directa com o número de recorrências.

Conclusão

Foi apresentada a nossa experiência dos últimos 66 meses no tratamento de doentes com meningite criptocócica. Esta experiência enfatiza a importância da avaliação da pressão de abertura como meio de diagnosticar a presença de hipertensão intracraniana, característica comum neste tipo de meningite.

Tem sido cada vez mais realçada a importância da avaliação da pressão de abertura em face do valor prognóstico que aquela parece assumir nesta entidade.^{2,13}

Na nossa amostra, em todos os doentes em que foi avaliada, era elevada à entrada (55,5%), e sem relação com sintomas e sinais clínicos que pudessem alertar para esse facto. Na ausência de evidência segura para utilização de medidas farmacológicas para alívio da pressão intracraniana, a drenagem de líquido parece ser um método eficaz para esse objectivo, eventualmente com recurso a técnicas neurocirúrgicas. Doentes com SIDA e meningite criptocócica com défice visual ou paralisia ocular com pressões de abertura elevadas devem ser orientados precocemente para colocação de shunts. A avaliação manométrica da pressão de líquido assume-se como de importância vital na abordagem dos doentes com esta patologia, ao permitir diagnosticar imediatamente a necessidade de abordagem agressiva de uma hipertensão intracraniana com as consequências já mencionadas na redução de morbidade e mortalidade associadas a esta patologia.^{3,6} ■

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio inestimável da Dr^a Emeraldalourenço e Dr. Ricardo Maré na avaliação, muitas vezes conjunta, destes doentes.

Bibliografia

1. Harrison M, McArthur J. Cerebral Infections in AIDS: Cryptococcal Meningitis. *Infect Med* 1998;15(6): 396-409.

2. Graybill J, Sobel J, Saag M et al. Diagnosis and Management of Increased Intracranial Pressure in Patients with AIDS and Cryptococcal Meningitis, *Clinical Infectious Diseases* 2000;30:47-54.
3. Kimberly J, Gambarin MD, Hamill MD. Management of Increased Intracranial Pressure in Cryptococcal Meningitis, *Current Infectious Disease Reports* 2002;4:332-338.
4. Bach M, Tally P, Godofsky E. Use of Cerebrospinal Fluid Shunts in Patients Having Acquired Immunodeficiency Syndrome with Cryptococcal Meningitis and Uncontrollable Intracranial Hypertension, *Neurosurgery* 1997; 41(6):1280-1283.
5. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome *NEJM* 1989; 321:794-799.
6. Saag M, Graybill R, Larsen R et al. Practice Guidelines for the management of Cryptococcal Disease, *Clinical Infectious Diseases* 2000;30:710-718.
7. Brouwer A, Rajanuwong A, Chierakul W et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial, *Lancet* 2004;363:1764-1767.
8. Sun H, Hung C, Chang S. Management of Cryptococcal Meningitis with Extremely High Intracranial Pressure in HIV-Infected Patients, *Clinical Infectious Diseases* 2004;38:1790-1792.
9. Shih C, Chen Y, Chang S et al. Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients, *QJMed* 2000;93:245-251.
10. Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks, *NEJM* 1987; 317:334-341.
11. Aberg J, Powderly W. Cryptococcosis and HIV, *HIVInSite Knowledge Base Chapter October 2002*, [www.Hivinsite.ucsf.edu/InSite/acedido em 11/8/2003](http://www.Hivinsite.ucsf.edu/InSite/acedido%20em%2011/8/2003)
12. Denning DW, Armstrong RW, Lewis BH et al. Elevated cerebrospinal fluid pressures in patients with cryptococcal meningitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1991; 91(3): 267-272.
13. Liliang P, Liang C, Chang W et al. Use of Ventriculoperitoneal Shunts to Treat Uncontrollable Intracranial Hypertension in Patients Who Have Cryptococcal Meningitis without Hydrocephalus, *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:e64-68.
14. Antinori S, Ridolfo A, Gianelli E et al. The role of lumbar puncture in the management of elevated intracranial pressure in patients with AIDS-associated cryptococcal meningitis, *Clinical Infectious Diseases* 2000;31:1309-1310.
15. Newton P, Thai LH, Tip N et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of acetazolamide for the treatment of elevated intracranial pressure in cryptococcal meningitis, *Clinical Infectious Diseases* 2002;35:769-772.
16. Woodworth GF, McGirt MJ, Williams MA et al. The use of ventriculoperitoneal shunts for uncontrollable intracranial hypertension without ventriculomegaly secondary to HIV-associated cryptococcal meningitis, *SurgNeurol*. 2005; 63(6): 529-531.
17. Park M., Hospenthal D, Bennett J. Treatment of Hydrocephalus Secondary to Cryptococcal Meningitis by Use of Shunting, *Clinical Infectious Diseases* 1999; 28:629-633.
18. Chumas P, Kulkarni A, Drake J et al. Lumboperitoneal Shunting: a retrospective study in the pediatric population, *Neurosurgery* 1993; 32 (3): 376.
19. Tan CT. Intracranial hypertension causing visual failure in *Cryptococcus meningitis*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;51:944-946.