



Meningite criptocócica em gestantes

Cryptococcal meningitis in pregnant women

Meningitis criptocócica en mujeres embarazadas

João Pedro Veras Muniz Farias¹, Natánias Macson da Silva², Micássio Fernandes de Andrade³, Mirna Cavalcante Gurjão⁴, Cristianny Cardoso de Souza⁵, Ângela Maria Veras Stolp⁶, Allyssandra Maria Lima Rodrigues Maia⁷.

RESUMO

Objetivo: Revisar os aspectos epidemiológicos e clínicos da meningite criptocócica (MC) em gestantes, com enfoque no manejo diagnóstico, terapêutico e das complicações. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa com busca de alta sensibilidade nas bases de dados Medline (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Web Of Science, Cochrane Library e Embase (Elsevier). Para isso, usamos os descritores Meningitis, Cryptococcal e Pregnancy. **Resultados:** A inclusão de 13 estudos resultou em 24 relatos de gestantes acometidas pela MC, com idade média de 26,7 anos. Entre elas, metade foi infectada no segundo trimestre (n=12). A maioria das gestantes apresentou a sorologia para o HIV positiva na admissão hospitalar (n=13, 54%). Os principais achados clínicos foram cefaleia, náuseas, vômitos e sintomas de hipertensão intracraniana. O *C. neoformans* foi o responsável por 100% das infecções. A taxa de mortalidade materna foi de 18,2%, enquanto que a taxa de mortalidade fetal/neonatal foi mais elevada (42,1%). **Considerações finais:** A MC apresenta-se como uma condição grave na gestante, conferindo-lhe alta morimortalidade. A anfotericina B é a droga de escolha, com o período de indução perfazendo quatro semanas. O período de consolidação, manutenção e profilaxia depende da resposta clínica e de condições de base.

Palavras-chave: Meningite criptocócica, Gravidez, Assistência pré-natal.

ABSTRACT

Objective: To review the epidemiological and clinical aspects of cryptococcal meningitis (CM) in pregnant women, with a focus on diagnostic and therapeutic management and complications. **Methods:** This is an integrative review with a highly sensitive search in the Medline (PubMed), Virtual Health Library (VHL), Web Of Science, Cochrane Library and Embase (Elsevier) databases. To do this, we used the descriptors Meningitis, Cryptococcal and Pregnancy. **Results:** The inclusion of 13 studies resulted in 24 reports of pregnant women affected by CM, with a mean age of 26.7 years. Half of them were infected in the second trimester (n=12). Most of the pregnant women had positive HIV serology on hospital admission (n=13, 54%). The main clinical findings were headache, nausea, vomiting and symptoms of intracranial hypertension. *C. neoformans* was responsible for 100% of the infections. The maternal mortality rate was 18.2%, while the

¹ Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN), Mossoró - RN.

² Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza - CE.

fetal/neonatal mortality rate was higher (42.1%). **Final considerations:** CM is a serious condition in pregnant women, causing high morbidity and mortality. Amphotericin B is the drug of choice, with an induction period of four weeks. The period of consolidation, maintenance and prophylaxis depends on the clinical response and underlying conditions.

Keywords: Meningitis cryptococcal, Pregnancy, Prenatal care.

RESUMEN

Objetivo: Revisar los aspectos epidemiológicos y clínicos de la meningitis criptocócica (MC) en mujeres embarazadas, con especial atención al manejo diagnóstico y terapéutico y a las complicaciones. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora con una búsqueda altamente sensible en las bases de datos Medline (PubMed), Virtual Health Library (BVS), Web Of Science, Cochrane Library y Embase (Elsevier). Para ello se utilizaron los descriptores Meningitis, Cryptococcal y Pregnancy. **Resultados:** La inclusión de 13 estudios dio lugar a 24 informes de mujeres embarazadas afectadas por MMC, con una edad media de 26,7 años. La mitad de ellas se infectaron en el segundo trimestre (n=12). La mayoría de las embarazadas tenían serología positiva para el VIH en el momento del ingreso hospitalario (n=13, 54%). Los principales hallazgos clínicos fueron cefalea, náuseas, vómitos y síntomas de hipertensión intracraneal. *C. neoformans* fue responsable del 100% de las infecciones. La tasa de mortalidad materna fue del 18,2%, mientras que la tasa de mortalidad fetal/neonatal fue superior (42,1%). **Consideraciones finales:** La MC es una enfermedad grave en la mujer embarazada, causante de una elevada morbimortalidad. La anfotericina B es el fármaco de elección, con un periodo de inducción de cuatro semanas. El periodo de consolidación, mantenimiento y profilaxis depende de la respuesta clínica y de las condiciones subyacentes.

Palabras clave: Meningitis criptocócica, Embarazo, Atención prenatal.

INTRODUÇÃO

A Meningite Criptocócica (MC) é a causa mais comum de meningite fúngica, responsável por mais de 220.000 casos e cerca de 181.000 mortes por ano em todo o mundo (FISHER KM, et al., 2021). Nos Estados Unidos, estima-se uma incidência de 3.000 casos por ano (RAJASINGHAM R, et al., 2017), dos quais 80% são pacientes soropositivos para o *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) (PYRGOS V, et al., 2013). No Brasil, a MC é considerada a doença que mais oferece risco de morte ao grupo de portadores do HIV; e as suas taxas de incidência e mortalidade variam de acordo com a região (VIDAL JE, et al., 2013). Essa doença sistêmica é provocada por leveduras encapsuladas pertencentes ao gênero *Cryptococcus*. Atualmente, há duas espécies mais relevantes no contexto da meningoencefalite: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* (OREFICE R, 2020).

Apesar das diferenças, ambas são contraídas por meio da inalação de basidiósporos ou leveduras desidratadas que provocam um quadro pulmonar que pode ser assintomático. Após algum tempo no organismo, a levedura pode alcançar outros órgãos e tecidos através da corrente sanguínea, apresentando notável tropismo pelo Sistema Nervoso Central (SNC), devido à concentração de catecolaminas necessárias para a produção da melanina depositada na parede celular do fungo. Assim, a infecção pode evoluir para uma meningite e/ou meningoencefalite, conferindo alta mortalidade nesse grupo de pacientes (FAVALESSA OC, et al., 2014; NUNES JO, et al., 2018). A MC em gestantes é uma condição altamente preocupante no meio médico, pois é potencialmente fatal, independente do estado de imunodeficiência ou da implementação do tratamento antifúngico. Isso ocorre porque o estado gravídico promove várias mudanças no sistema imunológico da mulher, a fim de permitir maior tolerância materno-fetal (OREFICE R, 2020).

Essa regulação do estado de vigilância imunológica na gestação favorece infecções oportunistas, como é o caso de micoses superficiais e, mais raramente, sistêmicas (SANGARÉ I, et al., 2020; ROBALO NUNES T, et al., 2021). Embora a MC em gestantes tenha sido relatada em poucos estudos na literatura, essa condição promove alta morbimortalidade na mulher e ao feto, tanto pela evolução natural da neurocriptococose quanto pelos efeitos deletérios do tratamento antifúngico e o risco de recidiva da doença (CORREA EA, et al., 2019;

OREFICE R, 2020). Diante desse pressuposto, esta revisão buscou avaliar o perfil clínico e diagnóstico da meningite criptocócica em gestantes, de maneira a contribuir com o diagnóstico e manejo precoce na assistência pré-natal e, por conseguinte, auxiliar na redução da morbimortalidade desse grupo e maior resolutividade na promoção à saúde.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão integrativa com busca sistemática de alta sensibilidade nas plataformas de base: Medline (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Web Of Science, Cochrane Library e Embase (Elsevier). A pergunta norteadora desta revisão “Quais as evidências científicas sobre o perfil clínico e diagnóstico da meningite criptocócica em gestantes?” direcionou a seleção dos seguintes descritores utilizados na busca de alta sensibilidade: *Meningitis, Cryptococcal e Pregnancy*. Ambos os descritores e todos os seus sinônimos foram selecionados na plataforma *Mesh* (PubMed), por se tratarem de vocabulários controlados para a indexação de artigos e reconhecidos universalmente.

A estratégia de busca de alta sensibilidade foi formulada por duas linhas, combinadas pelo operador booleano *AND*. Cada linha foi constituída por um dos descritores escolhidos (“*Meningitis, Cryptococcal*” ou “*Pregnancy*”), e todos os seus sinônimos, os quais foram combinados entre si pelo operador booleano *OR*. Foram incluídos (1) estudos primários, (2) com dados clínicos e diagnósticos e (3) amostra/população do estudo composta por gestantes com meningite criptocócica. Excluímos os estudos que (1) não responderam a pergunta norteadora da pesquisa, (2) manuscritos duplicados e (3) estudos não primários (do tipo revisão de literatura, carta ao editor, resumos, entre outros). A busca sistemática foi realizada em 24 de Maio de 2023 (atualizada em novembro de 2024) e considerou a busca ativa nas listas de referências de estudos de revisão recuperados (mesmo que tenham sido excluídos, de acordo com os critérios de elegibilidade).

Os estudos coletados nas bases de dados foram armazenados no Software Rayyan Web (OUZZANI M, et al., 2016). Essa ferramenta permitiu aperfeiçoar as etapas de remoção das duplicatas e as etapas de inclusão e exclusão de estudos, as quais foram realizadas por dois revisores independentes (às cegas). Nos casos de discordância, um terceiro avaliador foi requisitado para o processo de elegibilidade, auxiliando na decisão final em comum acordo com os demais revisores. Após a definição dos artigos incluídos nesta revisão, iniciou-se a fase de extração de dados. Essa etapa também foi realizada por dois pesquisadores independentes, com base no instrumento validado por Ursi e Gavão (2006). Os dados extraídos (às cegas) foram cruzados, determinando o nível de concordância entre os pesquisadores e inserção dos dados nesse estudo.

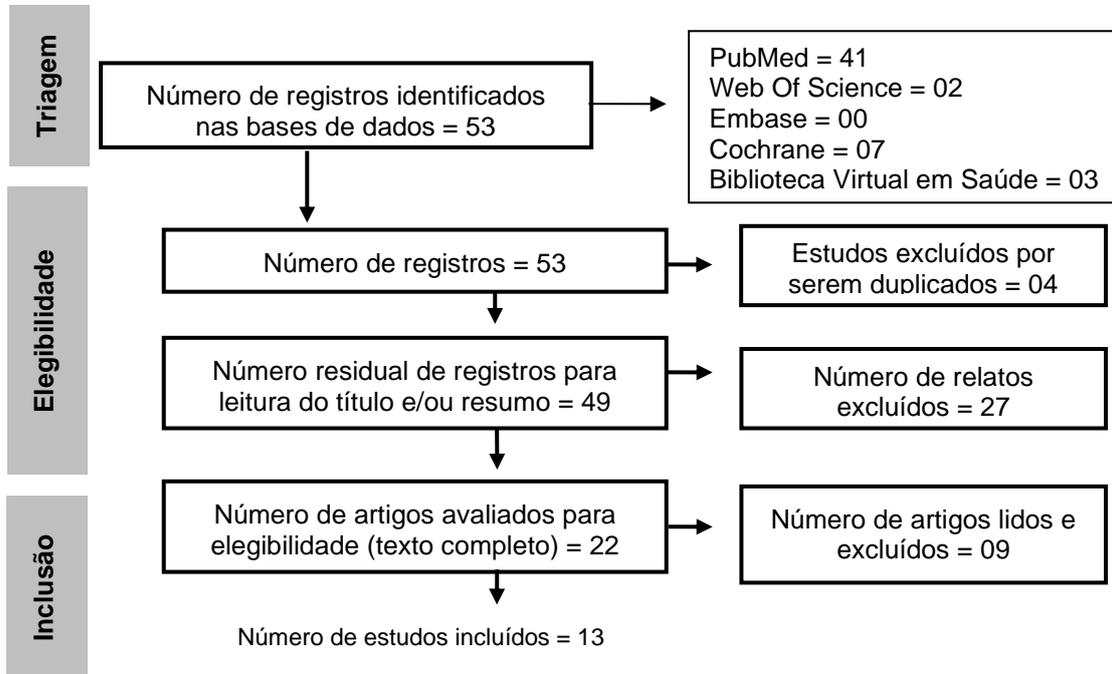
RESULTADOS

A busca nas bases de dados permitiu obter, inicialmente, 53 estudos, os quais foram submetidos à remoção de quatro manuscritos duplicados. Os estudos residuais passaram pelo processo de elegibilidade, resultando na escolha de 13 manuscritos (Figura 1), com abordagem de 24 relatos de casos de gestantes acometidas pela MC, entre 1962 e 2023. Os dados coletados permitiram traçar (1) um perfil clínico, contemplando as seguintes variáveis: idade, idade gestacional, coinfeção com o HIV, uso de medicamentos antirretrovirais, história de infecção pelo HIV anterior e manifestações clínicas; e, por fim, (3) uma revisão sobre os exames complementares realizados no transcurso diagnóstico, (4) as abordagens terapêuticas e os desfechos clínicos (sobrevivência, complicações materno-fetais e óbito materno). Na avaliação do perfil clínico, os estudos mostraram que o grupo de gestantes possui uma idade média de 26,7 anos (**Quadro 1**). A maioria das gestantes foi infectada no segundo trimestre (n=12, 50%), com diagnóstico sorológico do HIV confirmado para 54% (n=13) das gestantes.

Ainda, no perfil clínico, observou-se que entre as pacientes com história de infecção pelo HIV, 61,5% (n=8) não fez uso contínuo da terapia antirretroviral. Em alguns estudos não foi possível verificar o diagnóstico sorológico para o HIV (Quadro I). Contudo, os casos trazem evidências de infecções oportunistas anteriores ao quadro de MC, o que retoma a possibilidade de um estado de imunodeficiência como fator de risco para a infecção pelo *Cryptococcus* sp. Outras comorbidades foram encontradas na anamnese de 62,5% das

pacientes, como anemia grave, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistêmico, ancilostomíase, acidente vascular encefálico e pneumonia por *Cryptococcus* sp.

Figura 1 - Processo de triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.



Fonte: Farias JPVM, et al., 2025.

Quadro 1 – Síntese do Perfil clínico de 24 casos de Meningite Criptocócica em gestantes.

Autor/Ano	Caso	Idade (anos)	Trimestre Gestacional	Status HIV*	Terapia Antirretroviral**	Infecção Oportunista Anterior
Aitken GW e Symonds EM (1962)	01	26	2º Trimestre	NE	NE	NE
Bright PD, et al. (2017)	02	34	3º Trimestre	SP	TDF/3TC/EFV	NÃO
Chen CP e Wang KG (1996)	03	18	2º Trimestre	SN	NE	NE
Costa ML, et al. (2009)	04	37	2º Trimestre	SN	NE	NE
Ely EW, et al. (1998)	05	19	3º Trimestre	SN	NSA***	NÃO
Jones JM e Craig WA (1983)	06	29	3º Trimestre	SN	NSA***	NÃO
Kiggundu R, et al. (2014)	07	32	3º Trimestre	SP	Sem Adesão	NÃO
Khoo CS, et al. (2020)	08	26	3º Trimestre	SN	NSA***	NÃO
Nath R, et al. (2016)	09	20	2º Trimestre	SN	NSA***	NÃO
Nayak SU, et al. (2011)	10	20	2º Trimestre	SP	Baixa Adesão com Resistência aos Antirretrovirais	Meningite Criptocócica
Pastick KA, et al. (2020)	11	18	1º Trimestre	SP	Sem Adesão aos antirretrovirais	NÃO

Pastick KA, et al. (2020)	12	23	NE	SP	TDF/3TC/EFV	NE
Pastick KA, et al. (2020)	13	35	2º Trimestre	SP	NÃO	NE
Pastick KA, et al. (2020)	14	24	1º Trimestre	SP	NÃO	NÃO
Pastick KA, et al. (2020)	15	32	2º Trimestre	SP	NÃO	NE
Pastick KA, et al. (2020)	16	21	NE	SP	NÃO	NE
Pastick KA, et al. (2020)	17	35	2º Trimestre	SP	TDF/3TC/EFV	NE
Pastick KA, et al. (2020)	18	32	2º Trimestre	SP	NÃO	NE
Pastick KA, et al. (2020)	19	27	1º Trimestre	SP	TDF/3TC/EFV	NE
Pastick KA, et al. (2020)	20	25	2º Trimestre	SP	AZT/3TC/NVP	NE
Pereira CAP, et al. (1993)	21	29	2º Trimestre	SN	NSA***	NÃO
Pereira CAP, et al. (1993)	22	37	1º Trimestre	SN	NSA***	NÃO
Philpot CR e Lo D (1972)	23	33	NE	NE	NE	Pneumonia por Micobactéria Anônima
Philpot CR e Lo D (1972)	24	16	2º Trimestre	NE	NE	Pneumonia por Criptococose

Fonte: Farias JPVM, et al., 2025. **Legenda:** * Status HIV: Soro Positivo (SP), Soro Negativo (SN) ou Não Especificado (NE). **Terapia Antirretroviral combinada: Tenofovir (TDF), Lamivudina (3TC) e Efavirenz (EFV), Zidovudina (AZT) e Nevirapina (NVP). ***NSA: Não se aplica.

No atendimento médico inicial às gestantes, os principais sinais e sintomas se relacionaram a alterações neurológicas, como cefaleia podendo estar associada a náuseas e/ou vômitos, rebaixamento de nível de consciência e outros comemorativos neurológicos, como alteração motora e sinais meníngeos (**Tabela 1**). Dentre os fatores de mau prognóstico para a meningite criptocócica, destacaram-se: (1) alteração do estado mental (37,5%, n=9), devido à encefalite ou à hipertensão intracraniana, (2) titulação do *Cryptococcus* maior que 1:1.024 (12,5%, n=3) e (3) contagem de leucócitos < 20 células/ μ L no Líquido Cefalorraquidiano (LCR) (20,8%, n=5).

O manejo diagnóstico observado nos relatos ocorreu com a detecção do antígeno capsular polissacarídico criptocócico (CrAg) em líquido em 50% (n=12) dos casos. Embora o teste do CrAg no líquido tenha se solidificado como padrão ouro para o diagnóstico, outras ferramentas diagnósticas utilizadas foram a análise do perfil celular e bioquímico do LCR, cultura com antifungograma e tinta da China. Dentre os estudos que mencionaram a espécie do criptococo isolado (n=13), o *C. neoformans* foi o responsável por 100% das infecções. Em relação à terapia antifúngica, a primeira escolha para o tratamento da MC em gestantes foi a anfotericina B, nas doses e períodos descritos na (**Quadro 2**).

Durante o período de internação hospitalar, outras abordagens complementares foram necessárias, sobretudo sessões de punção lombar para a redução da pressão intracraniana, relatadas em 37,5% (n=9) dos casos. Após a alta hospitalar, a maioria dos estudos relatou um período de terapia antifúngica complementar, com o uso de anfotericina B, 5-Fluorocitosina e/ou fluconazol. A média de dias de internação para tratamento da meningite criptocócica em gestantes foi de 37,1 dias, após o início do tratamento antifúngico específico.

Embora o manejo terapêutico tenha sido empregado com base no agente etiológico, a taxa de mortalidade materna foi de 18,2% (n=4). Nos casos com desfecho de sobrevivência, 56% (n=10) das gestantes cursaram com complicações importantes, como: hemorragia vaginal com hematoma retro placentário, ruptura prematura de membranas, criptococose placentária, síndrome hipertensiva, diabetes mellitus gestacional, pré-eclâmpsia e sofrimento fetal agudo (**Quadro 3**).

Tabela 1 - Achados clínicos na história progressa à admissão ou no exame físico inicial da gestante suspeita de Meningite Criptocócica.

Achados clínicos	N = 24	%	Casos
Cefaleia	14	58,33%	01, 03, 04, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 15, 20, 21, 22, 23
Náuseas	11	45,83%	01, 03, 04, 07, 08, 09, 10, 11, 15, 21, 24
Vômitos	11	45,83%	01, 03, 04, 07, 08, 09, 10, 11, 15, 21, 24
Hipertensão intracraniana	08	33,33%	02, 03, 04, 06, 07, 08, 10, 11
Alteração de sono/vigília	07	29,16%	02, 03, 04, 07, 11, 23, 24
Alteração motora	07	29,16%	01, 02, 04, 06, 07, 08, 24
Febre	06	25%	02, 03, 08, 09, 21, 24
Torpor	06	25%	02, 03, 04, 11, 23, 24
Rigidez nucal	05	20,83%	03, 07, 08, 09, 24
Papiledema	04	16,66%	01, 06, 08, 24
Visão turva	03	12,5%	08, 11, 23
Crise convulsiva	03	12,5%	08, 23, 24
Fotofobia	03	12,5%	08, 10, 11
Dispneia	03	12,5%	01, 07, 24
Hipertensão arterial sistêmica	02	8,33%	04, 21
Disartria / afasia	02	8,33%	02, 04
Vertigem	02	8,33%	01, 04
Diplopia	02	8,33%	01, 06
Estrabismo divergente	01	4,16%	04
Palidez cutânea	01	4,16%	23

Fonte: Farias JPV, et al., 2025. **Legenda:** N - Dados em frequência absoluta.

Tais complicações podem estar associadas à alta taxa de mortalidade fetal/neonatal, que foi de 42,1% (n=8), acentuando-se nos casos de gestantes soropositivas para o HIV (taxa de mortalidade fetal/neonatal de 61,54%, n=7). Nos neonatos sobreviventes, 68,42% (n=13) apresentaram alguma complicação, tais como: prematuridade, baixo peso ou muito baixo peso ao nascer e APGAR reduzido, necessitando de suplementação de oxigênio e, em alguns casos, reanimação cardiopulmonar, intubação orotraqueal e internamento em Unidade de Terapia Intensiva neonatal.

Quadro 2 - Manejo terapêutico de 24 casos de Meningite Criptocócica em gestantes.

Autor/Ano	Caso	Tratamento de Indução e Consolidação	Tratamento de Manutenção	Abordagens Terapêuticas Secundárias
Aitken GW e Symonds EM (1962)	01	Anfotericina B: Posologia NE Período: 12 dias	Droga NE	Punções Lombares – redução da pressão intracraniana
Bright PD, et al. (2017)	02	Anfotericina B: 1mg /Kg/dia; Período: 2 semanas	Fluconazol: 800 mg/dia Período: 2 semanas Fluconazol: 400 mg/dia Período: 14 semanas	Punções Lombares – redução da pressão intracraniana
Chen CP e Wang KG (1996)	03	Anfotericina B: 50g /dia; Período: 6 semanas	Fluconazol - 3g/dia;	Punções Lombares – redução da pressão intracraniana
Costa ML, et al. (2009)	04	Anfotericina B: 50g/dia Período: 30 dias	Fluconazol: 750mg/dia Período: 16 semanas	Punções Lombares – redução da pressão intracraniana
Ely EW, et al. (1998)	05	Anfotericina B: 30g/ dia; Período: 30 dias	Droga NE	NE
Jones JM e Craig WA (1983)	06	Anfotericina B: Posologia NE Período: NE	Anfotericina B 40-50 mg/dia, 3x / semana associada a 5-Fluorocitosina diária por 7 meses (Posologia NE)	Derivação ventrículo peritoneal (DVP)
Kiggundu R, et al. (2014)	07	Fluconazol: 800 mg/dia; Período: 5 semanas	Anfotericina B: 50 mg/dia associada ao Fluconazol IV 800 mg/dia. Período: 10 dias	Punções Lombares – redução da pressão intracraniana
Khoo CS, et al. (2020)	08	Anfotericina B: 1mg/Kg/dia; Período: 1 semana	Fluconazol: 800 mg/dia Período: 8 semanas Fluconazol: 200 mg/dia	Punções Lombares – redução da pressão intracraniana

			Período: 12 meses	
Nath R, et al. (2016)	09	Anfotericina B: 1mg/Kg/dia; Período: 1 semana	Droga NE	NE
Nayak SU, et al. (2011)	10	Anfotericina B: 1mg /Kg/dia; Período: 2 semanas	Anfotericina B: 1mg/Kg/dia; Período: 2 semanas. Fluconazol: 400 mg/dia Período: NE	NE
Pastick KA, et al. (2020)	11	Anfotericina B: 0,7-1mg/Kg/dia; Fluconazol: 800 mg/dia Período: 10 semanas	Anfotericina B: 0,7-1mg/Kg/dia; Período: 10 semanas. Fluconazol: 200 mg/dia a partir da 16 semana de gestação.	NE
Pastick KA, et al. (2020)	12	Anfotericina B: 0,7-1mg/Kg/dia; Período: 17 semanas	Anfotericina B: 0,7-1mg/Kg/dia; Período: 14 semanas	NE
Pastick KA, et al. (2020)	13	Anfotericina B: 0,7-1mg/Kg/dia; Período: NE	Fluconazol: NE	NE
Pastick KA, et al. (2020)	14	Anfotericina B: 0,7-1mg/Kg/dia; Período: 14 semanas	Anfotericina B: 0,7-1mg/Kg/dia; Período: NE	NE
Pastick KA, et al. (2020)	15	Anfotericina B: 0,7-1mg/Kg/dia; Período: 14 semanas	Fluconazol: 200mg/dia após iniciar 3º trimestre da gestação. Período: NE	Punções Lombares – redução da pressão intracraniana
Pastick KA, et al. (2020)	16	Anfotericina B: 0,7-1mg/Kg/dia; Período: 14 semanas	Fluconazol: 800mg/dia após resolução da gestação. Período: NE	NE
Pastick KA, et al. (2020)	17	Anfotericina B: 0,7-1mg/Kg/dia; Período: NE	Fluconazol: posologia NE	NE
Pastick KA, et al. (2020)	18	Anfotericina B: 0,7-1mg/Kg/dia; Período: 6 semanas	Fluconazol: posologia NE	NE
Pastick KA, et al. (2020)	19	Anfotericina B: 200 mg/dia; Período: NE	Droga NE	NE
Pastick KA, et al. (2020)	20	Anfotericina B: 0,7-1mg/Kg/dia; Período: 7 semanas	Anfotericina B: 0,7-1mg/Kg/dia; Período: 4 semanas	NE
Pereira CAP, et al. (1993)	21	Anfotericina B: Posologia NE. Período: 74 dias	Droga NE	NE
Pereira CAP, et al. (1993)	22	Anfotericina B: Posologia NE Período: 16 meses	5 Fluorocitosina Posologia: NE Período: 52 dias	Punções Lombares – redução da pressão intracraniana
Philpot CR e Lo D (1972)	23	Anfotericina B: Posologia NE Período: 6 dias	Droga NE	NE
Philpot CR e Lo D (1972)	24	Anfotericina B: Posologia NE Período: 11 dias	5 Fluorocitosina 100 mg /kg/dia. Período: 11 semanas	Punções Lombares – redução da pressão intracraniana

Fonte: Farias JPV, et al., 2025. **Legenda: NE** – Não Esclarecido.

Quadro 3 – Síntese de Desfechos clínicos de 24 casos de Meningite Criptocócica em gestantes.

Autor/Ano	Caso	Desfecho Clínico	Complicações Gestacionais	Desfecho Clínico Fetal / Neonatal
Aitken GW e Symonds EM (1962)	01	Sobrevivência da primoinfecção / Recorrência da MC	Hemorragia vaginal com hematoma retro placentário	Sobrevivência com complicações: prematuridade, baixo peso ao nascer, APGAR 2 no primeiro minuto e necessidade de intubação orotraqueal.
Bright PD, et al. (2017)	02	Óbito	Aborto Espontâneo	Óbito
Chen CP e Wang KG (1996)	03	Sobrevivência	Ruptura Prematura de Membranas	Sobrevivência sem complicações

Costa ML, et al. (2009)	04	Sobrevivência	Sofrimento Fetal	NE
Ely EW, et al. (1998)	05	NE	NE	NE
Jones JM e Craig WA (1983)	06	Sobrevivência	NE	Sobrevivência com complicações: prematuridade e baixo peso ao nascer.
Kiggundu R, et al. (2014)	07	Óbito	NE	Sobrevivência com complicações: prematuridade e baixo peso ao nascer, APGAR 5/10.
Khoo CS, et al. (2020)	08	Sobrevivência	NE	Sobrevivência sem complicações
Nath R, et al. (2016)	09	NE	NE	NE
Nayak SU, et al. (2011)	10	Sobrevivência do primoinfecção / Recorrência da MC	Criptococose Placentária	Sobrevivência sem complicações
Pastick KA, et al. (2020)	11	Sobrevivência	NE	Sobrevivência sem complicações
Pastick KA, et al. (2020)	12	Sobrevivência	Aborto Espontâneo	Óbito Fetal
Pastick KA, et al. (2020)	13	Sobrevivência	NE	NE
Pastick KA, et al. (2020)	14	Sobrevivência	Aborto Espontâneo	Óbito Fetal
Pastick KA, et al. (2020)	15	Sobrevivência	NE	Sobrevivência sem complicações
Pastick KA, et al. (2020)	16	Sobrevivência	Aborto Espontâneo	Óbito Fetal
Pastick KA, et al. (2020)	17	Sobrevivência	NE	Sobrevivência sem complicações
Pastick KA, et al. (2020)	18	Óbito	NE	Natimorto
Pastick KA, et al. (2020)	19	Sobrevivência	Aborto Espontâneo	Óbito Fetal
Pastick KA, et al. (2020)	20	Sobrevivência	NE	Natimorto
Pereira CAP, et al. (1993)	21	Sobrevivência	Síndrome Hipertensiva, Diabetes Mellitus Gestacional	NE
Pereira CAP, et al. (1993)	22	Sobrevivência	NE	Sobrevivência com complicações: sofrimento fetal e APGAR 7,5/8.
Philpot CR e Lo D (1972)	23	Óbito	Aborto Espontâneo	Óbito Fetal
Philpot CR e Lo D (1972)	24	Sobrevivência	Pré-eclâmpsia	Sobrevivência com complicações: prematuridade e muito baixo peso ao nascer.

Fonte: Farias JPVM, et al., 2025. **Legenda:** MC - Meningite Criptocócica. NE - Não Especificado.

DISCUSSÃO

Métodos diagnósticos

A MC está bem caracterizada em pacientes HIV-positivos, porém é pouco comum em gestantes soropositivas (FISHER KM, et al., 2021). Em gestantes, os achados clínicos mais frequentes são cefaleia, fadiga, náusea, vômito, rigidez cervical e aumento da pressão intracraniana, embora não pareça haver agravamento dos sintomas quando se compara gestantes HIV soropositivas e HIV soronegativas; isso aponta para a possibilidade de a gravidez ser um fator imunossupressor significativo e independente. Entretanto, o tempo de início dos sintomas é menor em gestantes HIV-positivos e a existência de comorbidades e/ou fatores imunossupressores pode predispor a um pior prognóstico (COSTA ML, et al., 2009; BRIGHT PD, et al., 2017; KIGGUNDU R, et al., 2014; PASTICK KA, et al., 2020).

A criptococose está associada a uma elevada taxa de morbimortalidade, considerando que a gravidez

pode ser um fator predisponente para o desenvolvimento da doença criptocócica, cuja proteção depende de uma resposta imune satisfatória de células TCD4+, que está reduzida na gravidez. Em adição, em gestantes soropositivas para HIV esse risco é substancialmente maior, considerando ser este um dos mais importantes fatores imunossupressores (AYE C, et al., 2016; BRIGHT PD, et al., 2017). Um diagnóstico clínico e laboratorial precoce é fundamental para reduzir as sequelas e melhorar o prognóstico e o desfecho clínico do paciente (ABASSI M, et al., 2015; FISHER KM, et al., 2021).

Os testes tradicionais para confirmação do diagnóstico da MC incluem: a análise quimiohistológica do LCR para verificar os níveis de cloreto, glicose, proteína, assim como a celularidade. Estes parâmetros auxiliam na diferenciação entre as meningites infecciosas. Na MC, o LCR geralmente apresenta-se límpido e incolor, com níveis normais de cloreto, porém com hiperproteínoorraquia e hipoglicorraquia. A cultura do LCR é positiva em 70% dos casos e, embora seja um processo que demande mais tempo para a emissão do laudo microbiológico, é considerada o padrão ouro por permitir a realização do antifungograma e a identificação da espécie. Outro teste é a pesquisa do antígeno criptocócico (CrAg) que deve ser solicitado nos pacientes com AIDS e meningite (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; FISHER KM, et al., 2021).

Recentemente foi introduzida na rotina laboratorial uma abordagem molecular sindrômica por meio de uma Reação em Cadeia de Polimerase (RCP) multiplex, que detecta o material genético dos principais agentes infecciosos em apenas uma hora com sensibilidade e especificidade próximas a 100% (AYE C, et al., 2016). Apenas 1 caso (4,17%) utilizou o sequenciamento do DNA do microrganismo identificando a variante *C. neoformans var. grubii* (NATH R, et al., 2016).

Manejo Terapêutico da Meningite Criptocócica em Gestantes

Os relatos de caso incluídos nesta revisão indicam que os cuidados gerais, incluindo manejo avançado das vias aéreas, administração de fluidos e isolamento da gestante devem ser garantidos o mais precocemente possível. Evidências mostram que o uso de dexametasona está associado ao maior risco de complicações e maiores taxas de morbimortalidade (BEARDSLEY J, et al., 2016). Por isso, o seu uso não é recomendado no manejo inicial da MC (PERFECT JR e BICANIC T, 2015). As gestantes admitidas com um quadro suspeito de meningite devem ser tratadas empiricamente como portadoras de meningite bacteriana.

Contudo, na vigência de fatores imunossupressores deve-se iniciar de maneira empírica o uso de antifúngico intravenoso, até elucidação etiológica (FISHER KM, et al., 2021). O tratamento antifúngico deve ocorrer em três etapas: (1) indução, a qual é indicada para todas as gestantes com suspeita de MC e tem um tempo de duração médio de 4 semanas, devendo ser estendido para 6 semanas se complicações neurológicas; (2) supressão/consolidação, a qual cursa com um tempo médio de 8 semanas; e, por fim, (3) manutenção, com um tempo médio de 12 meses, dependente do status imunológico da paciente (PERFECT JR e BICANIC T, 2015; HENAO-MARTÍNEZ AF, et al., 2018).

Independentemente da associação com comorbidades, estado de imunossupressão por associação com o HIV ou transplante, a anfotericina B intravenosa (3 a 4 mg/kg/dia) é a droga de escolha para todas as gestantes com suspeita de MC (PERFECT JR e BICANIC T, 2015), devendo ser empregada em associação com a flucitosina (100 mg/kg/dia) (SLOAN e PARRIS, 2014; ABASSI M, et al., 2015). Na falta da apresentação lipossomal, a anfotericina B deoxicolato (0,7 a 1,0 mg/kg/dia) é uma alternativa, porém essa apresentação confere maior risco de nefrotoxicidade e, por isso, ela é relativamente contraindicada em pacientes com doença renal ou submetidos ao transplante renal. Na falta de ambas as apresentações anteriores, a anfotericina B (Complexo Lipídico) (5 mg/kg/dia) pode ser associada à flucitosina (PERFECT JR e BICANIC T, 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; FISHER KM, et al., 2021).

Em relação ao manejo das medicações antifúngicas em gestantes, a anfotericina B é a única medicação que pode ser administrada com segurança na gestação, para os casos de meningite e/ou encefalite. A flucitosina e o fluconazol são medicações classificadas nas categorias C e D, respectivamente, de acordo com a *Food and Drug Administration*, por isso a administração dessas drogas deve ocorrer de maneira individualizada, se possível, em idades gestacionais mais avançadas (segundo e terceiro trimestre) (HENAO-MARTÍNEZ AF, et al., 2018); em casos de insuficiência renal aguda, essas medicações devem ser ajustadas

de acordo com a função renal da gestante (SCHUTZ C, et al., 2017).

Manejo Profilático da Meningite Criptocócica em Gestantes

A profilaxia ganha maior importância em gestantes com estado de imunossupressão. Dentre as causas de imunossupressão, a mais frequente é a associação com o HIV. Assim, para as gestantes com teste sorológico positivo ou na indisponibilidade do teste, as diretrizes recomendam a profilaxia antifúngica preventiva. Geralmente, a profilaxia é feita com fluconazol, em pessoas não gestantes. Porém, na gestação, os riscos de toxicidade para a gestante e defeitos congênitos para o feto devem ser considerados. Baseado nisso, a idade gestacional e os efeitos adversos dos antifúngicos são medidas consideradas para a melhor escolha do antifúngico profilático (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

É importante ressaltar que nas gestantes com HIV, a detecção sérica do *Cryptococcus* sem associação com sinais e/ou sintomas confirma o estado de infecção sistêmica assintomática, o que é fortemente preditiva da presença da meningite criptocócica (HENAO-MARTÍNEZ AF, et al., 2018; FISHER KM, et al., 2021). Em razão disso, recomenda-se que nas gestantes que possuem a contagem de células CD4 + igual ou inferior a 100 células/ μ L seja realizado triagem com antígeno criptocócico sérico, a fim de definir se haverá um esquema profilático ou início do tratamento específico, no caso de positividade do teste para a presença do *Cryptococcus* sp (FORD N, et al., 2018).

Fatores Prognósticos

De maneira geral, são indicadores de mau prognóstico: doença renal ou hepática crônica, malignidade hematológica subjacente, pacientes positivos para o HIV, diagnóstico tardio, alterações sensoriais, ausência de cefaleia, estado mental anormal devido ao aumento da Pressão Intracraniana (PIC) e/ou encefalite, contagem de leucócitos no LCR < 20 /microL, pressão de abertura do LCR ≥ 25 cmH₂O e titulação de antígeno no LCR $> 1:1024$ (alta carga fúngica) (FISHER KM, et al., 2021).

Em pacientes com meningite criptocócica e HIV há uma estimativa de letalidade de cerca de 10% em regiões com alta disponibilidade de assistência médica especializada e medicações, enquanto que em regiões de baixa ou média disponibilidade desses recursos a taxa de mortalidade aproxima-se de 60% a 70% (PARK BJ, et al., 2009). Sobre a associação com a gestação, os estudos mostram que o prognóstico é ainda mais sombrio, principalmente se o diagnóstico e manejo terapêutico forem realizados tardiamente (HENAO-MARTÍNEZ AF, et al., 2018; FISHER KM, et al., 2021). Nesta revisão, a taxa de mortalidade materna foi de 18,2%.

Principais Complicações da Meningite Criptocócica em Gestantes

A principal complicação descrita nos relatos de caso foi a Hipertensão Intracraniana (HIC). Isso ocorre por causa da liberação da cápsula polissacarídica pelas leveduras que obstrui o sistema de drenagem do líquido, gerando acúmulo do LCR e aumento da pressão intracraniana (PIC) (CHERIAN J, et al., 2016), a qual deverá ser aferida durante a punção lombar, com programação para drenagem terapêutica de 10-30 mL de LCR para pressões ≥ 25 cmH₂O (SLOAN DJ e PARRIS V, 2014; ABASSI M, et al., 2015). Múltiplas drenagens terapêuticas podem ser necessárias até o desaparecimento dos sinais e sintomas (ABASSI M, et al., 2015), circunstância observada na maioria dos casos incluídos nesta revisão.

Em casos de persistência da elevação da PIC, uma avaliação da neurocirurgia deve ser considerada para inserção da derivação ventriculoperitoneal, a qual foi descrita em um dos casos reunidos nesta revisão. Outra complicação importante é a Insuficiência Renal Aguda (IRA), que pode se instalar em 42% dos pacientes com MC durante o tratamento (SCHUTZ C, et al., 2017). Em razão disso, a insuficiência renal deve ser conduzida de maneira precoce. Nesses casos, a anfotericina B permanece como primeira escolha na prevenção da IRA, mesmo em casos de diálise renal, haja vista que os outros antifúngicos alternativos possuem alta nefrotoxicidade (HONG N, et al., 2017).

Síndrome inflamatória da reconstituição imune

A Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SIRI) é uma condição de extrema preocupação para a

gestante com HIV que retoma o uso de antirretrovirais, visto que possibilita de maneira exacerbada a recuperação funcional do sistema imunológico e ativação de mecanismos pró-inflamatórios, o que promove deterioração clínica em múltiplos órgãos. A SIRI na criptococose (SIRI-C) ocorre em um terço dos pacientes com HIV e apresenta como requisitos: (1) o diagnóstico da MC anterior ao início da terapia antirretroviral e (2) boa resposta terapêutica aos antifúngicos, com resolução parcial ou completa dos sinais e sintomas e redução quantitativa do antígeno no LCR (HADDOW LJ, et al., 2010).

A SIRI-C pode ser confundida com a falha do tratamento medicamentoso, porém ela sempre deve ser considerada mediante critérios clínicos não observados anteriormente, como (1) piora clínica em um período de até 12 meses a partir do início, reintrodução ou reajuste da terapia antirretroviral, (2) início de um novo quadro, (3) lesões cerebrais expansivas, (4) linfadenopatia, (5) doença multifocal/disseminada, (6) doença pulmonar, (7) lesões cutâneas e (8) lesões de partes moles (FISHER KM, et al., 2021; HADDOW LJ, et al., 2010; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A meningite criptocócica em gestantes ainda apresenta-se como um grande desafio para a comunidade médica mundial, marcado pela alta taxa de mortalidade materna, bem como incidência de complicações materno-fetais durante e após o estado infeccioso, as quais podem conferir sequelas permanentes à paciente. O tratamento de primeira escolha é com a infusão da anfotericina B, preferencialmente a apresentação lipossomal por apresentar menor risco de toxicidade. Em relação à profilaxia preventiva, há uma maior importância nas gestantes com estado de imunossupressão, como a associação com o HIV. Uma situação especial é a SIRI-C, quadro que pode confundir a equipe médica com uma possível falha terapêutica. Nesse cenário, recomendamos vigilância contínua durante a reconstituição imunológica com inserção, retomada ou alteração da terapia antirretroviral. Por fim, também recomendamos a manutenção e/ou otimização das medicações antifúngicas para os casos suspeitos de SIRI-C, com contínua vigilância infecciosa, hidroeletrólítica, renal e neurológica, em especial, o controle da pressão intracraniana, sendo esta a principal complicação da MC.

REFERÊNCIAS

1. ABASSI M, et al. Cryptococcal Meningitis: Diagnosis and Management Update. *Curr Trop Med Rep*, 2015; 2(2): 90-99.
2. AITKEN GW e SYMONDS EM. Cryptococcal meningitis in pregnancy treated with amphotericin B. A case report. *J Obstet Gynaecol Br Emp*, 1962; 69: 677-9.
3. AYE C, et al. Cryptococcosis-the impact of delay to diagnosis. *Clin Microbiol Infect*, 2016; 22(7): 632-5.
4. BEARDSLEY J, et al. CryptoDex Investigators. Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med*, 2016; 374(6): 542-54.
5. BRIGHT PD, et al. The treatment of a pregnant HIV positive patient with cryptococcal meningitis in Malawi. Case report and review of treatment options. *Med Mycol Case Rep*, 2017; 19: 9-12.
6. CHEN CP e WANG KG. Cryptococcal meningitis in pregnancy. *Am J Perinatol*, 1996; 13(1): 35-6.
7. CHERIAN J, et al. Shunting in cryptococcal meningitis. *J Neurosurg*, 2016; 125(1): 177-86.
8. CORREA EA. Identificação, resistência e sensibilidade de cepas de *Cryptococcus neoformans* e de *Candida* sp., presentes em excretas de pombos no município de Porto Velho, RO – BRASIL. *South American Journal of Basic Education, Technical and Technological*, 2019; 6(1).
9. COSTA ML, et al. Cryptococcal meningitis in HIV negative pregnant women: case report and review of literature. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2009; 51(5): 289-94.
10. ELY EW, et al. Cryptococcal pneumonia complicating pregnancy. *Medicine (Baltimore)*, 1998; 77(3): 153-67.
11. FAVALESSA OC, et al. Molecular typing and in vitro antifungal susceptibility of *Cryptococcus* spp from patients in Midwest Brazil. *J Infect Dev Ctries*, 2014; 8(8): 1037-43.
12. FISHER KM, et al. Cryptococcal meningitis: a review for emergency clinicians. *Intern Emerg Med*, 2021; 16(4): 1031-1042.
13. FORD N, et al. CD4 Cell Count Threshold for Cryptococcal Antigen Screening of HIV-Infected Individuals: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2018; 66(2): 152-159.

14. HADDOW LJ, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. *The Lancet infectious diseases*, 2010; 10(11): 791-802.
15. HENAO-MARTÍNEZ AF, et al. Treatment of cryptococcosis in non-HIV immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis*, 2018; 31(4): 278-285.
16. HONG N, et al. Cryptococcosis in HIV-negative Patients with Renal Dialysis: A Retrospective Analysis of Pooled Cases. *Mycopathologia*, 2017; 182(9-10): 887-896.
17. JONES JM e CRAIG WA. Cryptococcal meningitis: resolution eight months after antifungal therapy. *South Med J*, 1983; 76(12): 1567-9.
18. KHOO CS, et al. Cerebral Lupus and Cryptococcal Meningitis in a Pregnant Woman. *J Neurosci Rural Pract*, 2020; 11(1): 183-186.
19. KIGGUNDU R, et al. Unmasking cryptococcal meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome in pregnancy induced by HIV antiretroviral therapy with postpartum paradoxical exacerbation. *Med Mycol Case Rep*, 2014; 29(5): 16-9.
20. MS. MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2019. In: Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 3ª. ed. – Brasília. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf Acesso em: 22 mar. 2024.
21. NATH R, et al. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* Infection in HIV-Seronegative Patients from Northeast India: Report of Two Cases with Review of Literature. *Mycopathologia*, 2016; 181(3-4): 315-21.
22. NAYAK SU, et al. Cryptococcal Meningitis in an HIV-Positive Pregnant Woman. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*, 2011; 10(2): 79-82.
23. NUNES JO, et al. Cryptococcal meningitis epidemiology: 17 years of experience in a State of the Brazilian Pantanal. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2018; 51(4): 485-492.
24. OREFICE RR. Immunology and the immunological response in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020; 76: 3-12.
25. OUZZANI M, et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*, 2016; 5(1): 210.
26. Park BJ, et al. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *Aids*, 2009; 23(4): 525-530.
27. PASTICK KA, et al. Cryptococcosis in pregnancy and the postpartum period: Case series and systematic review with recommendations for management. *Medical mycology*, 2020; 58(3): 282-292.
28. PEREIRA CAP, et al. Cryptococcal meningitis in pregnancy: review of the literature. Report of two cases. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 1993; 35: 367-371.
29. PERFECT JR e BICANIC T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now. *Fungal Genetics and Biology*, 2015; 78: 49-54.
30. PHILPOT CR e LO D. Cryptococcal meningitis in pregnancy. *Med J Aust*, 1972; 2(18): 1005-7.
31. PYRGOS V, et al. Epidemiology of cryptococcal meningitis in the US: 1997-2009. *PLoS One*, 2013; 8(2): 56269.
32. RAJASINGHAM R, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*, 2017; 17(8): 873-881.
33. ROBALO NUNES T, et al. Cryptococcal Meningitis in an HIV-Negative Puerperal Woman. *Case Rep Infect Dis*, 2021; 6665624.
34. SANGARÉ I, et al. Prevalence of vulvovaginal candidiasis in pregnancy at three health centers in Burkina Faso. *J Mycol Med*, 2018; 28(1): 186-192.
35. SCHUTZ C, et al. Acute Kidney Injury and Urinary Biomarkers in Human Immunodeficiency Virus-Associated Cryptococcal Meningitis. *Open Forum Infect Dis*, 2017; 4(3): 127.
36. SLOAN DJ e PARRIS V. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. *Clin Epidemiol*, 2014; 6: 169-82.
37. URSI ES e GAVÃO CM. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura [Perioperative prevention of skin injury: an integrative literature review]. *Rev Lat Am Enfermagem*, 2006; 14(1): 124-31.
38. VIDAL JE, et al. Strategies to reduce mortality and morbidity due to AIDS-related cryptococcal meningitis in Latin America. *Braz J Infect Dis*, 2013; 17(3): 353-62.
39. WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018. Guidelines for The Diagnosis, Prevention and Management of Cryptococcal Disease in HIV-Infected Adults, Adolescents and Children: Supplement to the 2016 Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection. Geneva: World Health Organization; 2018. PMID: 30285342. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550277>.