



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Características clínico-epidemiológicas da neurocriptococose em pacientes internados em um hospital de Salvador (Bahia) – Brasil

Edenivaldo Cardoso da Silva Júnior

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

S586 Silva Júnior, Edenivaldo Cardoso da
 Características clínico-epidemiológicas da neurocriptococose em pacientes internados em um hospital de Salvador (Bahia) -Brasil / Edenivaldo Cardoso da Silva Júnior. Salvador: EC, da Silva Júnior, 2014.

VIII + 24 p.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Áurea Angélica Paste.

Palavras Chaves: 1. Criptococose. 2. SIDA. 3. Saúde pública. I. Paste, Áurea Angélica. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU: 616.98



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Características clínico-epidemiológicas da neurocriptococose em pacientes internados em um hospital de Salvador (Bahia) – Brasil

Edenivaldo Cardoso da Silva Júnior

Professora orientadora: **Áurea Angélica Paste**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)

Agosto, 2014

Monografia: *Características clínico-epidemiológicas da neurocriptococose em pacientes internados em um hospital de Salvador (Bahia) – Brasil*, de **Edenivaldo Cardoso da Silva Júnior**.

Professor orientador: **Áurea Angélica Paste**

COMISSÃO REVISORA:

- **Áurea Angelica Paste**, Professora do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia
- **Elvira Barbosa Quadros Cortes**, Professora do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia
- **Paula Cristina Andrade Almeida**, Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

*Minha vida é andar por esse país,
Pra ver se um dia descanso feliz* (extraído da música “A vida do
viajante”, de **Luiz Gonzaga**)

Ao meu filho

EQUIPE

- Edenivaldo Cardoso da Silva Júnior, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Salvador, Bahia, Brasil. Correio-e: jrmedufba@gmail.com;
- Áurea Angélica Paste, Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (FMB-UFBA).

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

HOSPITAL COUTO MAIA

FONTES DE FINANCIAMENTO

| |
|----------------------|
| 1. Recursos Próprios |
|----------------------|

AGRADECIMENTOS

♦ À minha professora orientadora, doutora **Áurea Angélica Paste**, pelas orientações, discussões, disponibilidade e apoio fundamental na construção desta monografia.

SUMÁRIO

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS | 2 |
| I. RESUMO | 3 |
| II. OBJETIVOS | 4 |
| III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA | 5 |
| IV. METODOLOGIA | 9 |
| V. RESULTADOS | 11 |
| VI. DISCUSSÃO | 15 |
| VII. CONCLUSÕES | 18 |
| VIII. SUMMARY | 19 |
| IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 20 |
| X. ANEXOS | 22 |

ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS

QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1. Frequência de resultados de exames diagnósticos para criptococose no laboratório de microbiologia do HCM entre 2011 e 2013. | 11 |
|--|----|

TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Estatística descritivas da população (n=66). | 12 |
| Tabela 2. Frequência de sinais e sintomas da neurocriptococose | 13 |
| Tabela 3. Achados do liquor dos pacientes com neurocriptococose | 14 |

I. RESUMO

Introdução: A Criptococose é uma micose de natureza sistêmica de porta de entrada inalatória causada por fungos do complexo *Cryptococcus neoformans*. A infecção do sistema nervoso central pelo *Cryptococcus Neoformans*, a neurocriptococose, é a mais frequente infecção fúngica em pacientes com AIDS, e também é a mais comum das complicações secundárias não focais do SNC. **Objetivo:** O presente estudo objetivou avaliar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes internados num hospital de referência no tratamento de doenças infecto-contagiosas na cidade de Salvador, Bahia. **Metodologia:** Estudo de corte transversal com coleta de dados através da análise de prontuário. Foram incluídos pacientes internados no HCM com diagnóstico de neurocriptococose no período de janeiro de 2008 a setembro de 2013. **Resultados:** Após a avaliação de 138 pacientes para a infecção por *Cryptococcus neoformans/gatti*, foram envolvidos 66 pacientes com diagnóstico de neurocriptococose. Deles, 74,2% eram do sexo masculino, a média de idade foi de 41,4 anos e 63,6% eram procedentes da capital Salvador. Cinquenta e seis pacientes (84,8%) eram HIV positivos. O tempo médio de diagnóstico de SIDA até a admissão foi de 2,9 anos. O tempo de início dos sintomas da neurocriptococose até a admissão no HCM variou de 1 a 150 dias, com média de 25,3 dias. Cefaleia foi o sintoma mais freqüente, 63 pacientes (95,5%). Vômitos e febre foram identificados em 56,8% e 49,1%. **Conclusão:** Na população avaliada, a neurocriptocose se manifestou na maioria dos casos como uma meningite subaguda que acomete pacientes de centros urbanos imunocomprometidos, na sua maioria, HIV positivos. O quadro clínico, evolução e perfil laboratorial se mostraram variados.

Palavras-Chave: 1. Neurocriptococose; 2. Epidemiologia; 3. Infectologia.

II. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

1. Avaliar a positividade dos exames específicos para criptococose no laboratório de microbiologia do Hospital Couto Maia (HCM) em Salvador (Bahia) no período de 2008 a 2013.
2. Avaliar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com Neurocriptococose internados no Hospital Couto Maia em Salvador (Bahia) no período de 2008 a 2013.

2.2. Objetivos específicos

1. Avaliar os aspectos referentes ao estudo do Líquido Céfalo-Raquidiano (LCR) dos pacientes com Neurocriptococose internados no HCM no período descrito.
2. Avaliar o perfil da terapêutica da Neurocriptococose dos pacientes internados no HCM no período descrito.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A criptococose é uma infecção oportunista grave sistêmica, causada pelo complexo *Cryptococcusneoformans*, levedura capsulada de distribuição mundial^{1,2}. A micose abrange duas entidades distintas do ponto de vista clínico e epidemiológico^{1,2}:

- Criptococose oportunista, cosmopolita, associada a condições de imunodepressão celular causada predominantemente por *Cryptococcusneoformans*;
- Criptococose primária de hospedeiro aparentemente imunocompetente, endêmica em áreas tropicais e subtropicais, causada predominantemente por *Cryptococcusgattii*.

Ambas causam meningoencefalite de evolução grave e fatal – neurocriptococose – acompanhada ou não de lesão pulmonar evidente, fungemia e focos secundários para pele, ossos, rins, supra-renal, entre outros. A mortalidade por criptococose é estimada em 10% nos países desenvolvidos chegando a 43% nos países em desenvolvimento como a Tailândia em um tempo médio de sobrevivência de 14 dias³.

Afeta sobretudo, os doentes com deficiência de células T tendo aumentado drasticamente a sua incidência desde o aparecimento da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). *Cryptococcusneoformans* e *gattii* correspondem a forma assexuada dos basidiomicetos, leveduras globosas ou ovaladas com brotamento único ou múltiplo de colo estreito envolvido por uma capsula mucopolissacaríde. Dentre os mecanismos de virulência destacam-se a termotolerância, resistência a fagocitose mediada por neutrófilos, macrófagos e monócitos; inibição da ligação de IgG, bloqueio da fixação do componente C3 do complemento e da ativação do complemento pela via clássica, supressão da proliferação da expressão das moléculas de adesão, além da produção de melanina que aumentam a propensão desses fungos a infectarem o sistema nervoso central (SNC)^{4,5}.

Cryptococcusneoformans é geralmente encontrado em habitat de aves, excretas secas, vegetações em decomposição. Foram identificados em árvoresdediferentes partes do Brasil (RJ, PI, RR, SP, AM)^{6,7}. Já o *Gattii* tem sido isolado principalmente

em regiões tropicais e subtropicais. Seu habitat natural foi inicialmente descrito em restos vegetais de eucaliptos⁸. No Brasil estudos clínico-epidemiológico mostram a importância da criptococosegatti de sistema nervoso central em adultos jovens de ambos os sexos com uma letalidade de 35-40%⁹. Esses fungos podem acometer tanto a pele, como o trato respiratório inferior, porém a meningite é a forma mais freqüente de criptococose entre aqueles com imunodepressão avançada. Apresenta-se, mais freqüentemente como meningite ou meningoencefalite aguda ou subaguda, entretanto lesões focais únicas ou múltiplas em SNC, simulando neoplasias, associadas ou não ao quadro meníngeo são observadas no hospedeiro imunocompetente. Esta última apresentação tem sido associada ao *Cryptococcusgatti*.

Segundo Veronesi-Focaccia, 2010, nos pacientes portadores de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) ou outras doenças imunossupressoras (terapia com glicocorticóides, transplantes de órgão sólidos, cancro, sarcoidose e insuficiência hepática) esta doença manifesta-se principalmente com sintomas gerais como febre, mal-estar geral e marcante cefaléia (sintoma capital dessa infecção). Alterações do estado mental e da acuidade visual podem estar presentes, sobretudo nos quadros mais graves¹⁰. No exame físico o paciente geralmente encontra-se letárgico, confuso, febril, taquipnéico, pode apresentar molusco infeccioso na pele, 6% apresentam déficit motor e pode haver um aumento da pressão diastólica sugerindo um aumento da pressão intracraniana (PIC). Os exames laboratoriais revelam: anemia, leucopenia, hipoalbuminemia, aumento da fração de gamaglobulinas. O estudo do LCR geralmente revela: pleocitose (abaixo de 50 células) com predomínio de mononucleares, proteínas ligeiramente aumentadas, glicorraquia baixa. Vinte e cinco a trinta por cento dos pacientes com cultura positiva para criptococo apresentam um LCR normal^{11,12}.

Segundo dados do consenso brasileiro de Criptococose do ano de 2008, o quadro clínico da infecção criptocócica no imunocompetente costuma ser mais exuberante, cursando com sinais de irritação meníngea (náuseas, vômitos, rigidez de nuca), sinais de meningoencefalite (alteração da consciência, déficit de memória, linguagem e cognição) e acometimento de pares cranianos (III, IV, VI e VII mais frequentemente). A demência pode ser o único sinal clínico da doença³. No exame físico desses doentes, podemos encontrar sinais de Brudzinsky, Kerning, Laségue positivos, sinais de hipertensão intracraniana (papiledema), além de ataxia, afasia e

alteração do sensório. O estudo do liquor revela: 20-200 células com predomínio de mononucleares, glicose baixa com proteína elevada. Entre as complicações as mais frequentes estão a hidrocefalia e ventriculitefúngica.

O diagnóstico da meningoencefalite criptocócica é fundamentalmente baseado no exame do LCR no qual as anormalidades gerais (pleocitose, aumento da proteína e hipoglicorraquia) são discretas, podendo ser até completamente normais. No entanto, a pesquisa de antígeno criptocócico, a coloração com tinta da china e a cultura, são bastante reveladoras do diagnóstico, servindo também, especialmente esta última, no controle terapêutico¹³. O exame considerado padrão ouro para o diagnóstico da meningoencefalite criptocócica é a cultura do LCR³ sendo positiva em 89% dos pacientes não infectados pelo HIV e de 95-100% em pacientes com SIDA. A tinta da china pode ser positivo em pacientes não HIV em até 50% e 80% em pacientes com SIDA¹⁴. O antígeno criptocócico no LCR é muito útil no diagnóstico já que pode ser positivo em 90% dos pacientes com SIDA. É importante a realização de culturas extra-neurais para afastar outros sítios de infecção¹⁵.

Exames de imagem como a Ressonância Magnética de Crânio e a Tomografia Computadorizada de Crânio também são úteis no diagnóstico e servem para afastar lesão expansiva que contraindique punção lombar diagnóstica ou terapêutica, além de ajudar no diagnóstico diferencial de casos duvidosos¹⁶. Deve ser sempre considerada a meningite criptocócica em pacientes SIDA que apresentem cefaléia e febre inexplicada, demência e confusão, mental principalmente aqueles com contagem de CD4 < 50 células/mm³.

O tratamento preconizado pela Sociedade Americana de Infectologia é dividido de acordo se o paciente com meningoencefalite criptocócica possui SIDA ou não. Nos pacientes portadores de SIDA, o tratamento consta de 03 etapas¹⁷:

- Fase de indução duração de 02 semanas
- Fase de Consolidação duração de 08 semanas
- Fase de Manutenção que deve ser mantida até CD4 > 100 céls/mm³.

A fase de indução deve ser feita com a Anfotericina B Desoxicolato na dose de 0.7-1 mg/kg/dia intravenosa associada com Flucitosina na dose de 100 mg/kg/dia, por via oral, por 02 semanas – ambas as drogas são fungicidas e tem como objetivo promover a esterilização do fluido cerebrospinal^{3,17}. A fase de consolidação é feita com Fluconazol 400 mg/dia, por via oral, por um período de 08 semanas, droga com efeito fungistático. Formulações lipídicas de Anfotericina B, incluindo a Anfotericina B lipossomal (3-4 mg/kg/dia, intravenosa) e o complexo lipídico de Anfotericina B (5mg/kg/dia, intravenosa) também podem ser utilizadas³. Existem outros esquemas alternativos como: Itraconazol 200 mg, 02 vezes ao dia, via oral, por 10 a 12 semanas³.

O tratamento preconizado pela Sociedade Americana de Infectologia para pacientes que não são portadores de SIDA envolve fase de indução, que deve ser feita com Anfotericina B desoxicolato na dose de 0.7-1mg/kg por dia, intravenosa, associado a Fluocitosina 100mg, por via oral, por um período de 04 a 06 semanas^{3,17}. A fase de consolidação com Fluconazol 400 mg por dia durante 08 semanas deve ser realizada. Em pacientes com baixo risco de fracasso terapêutico a terapia de indução com combinação de Anfotericina B associada à Fluocitosina deverá ser feita por 02 semanas, seguido de consolidação com Fluconazol por 08 semanas. Depois da terapêutica de indução e consolidação, a manutenção deverá ser feita com Fluconazol 200 mg, por via oral, por dia durante 06 a 12 meses¹⁷.

Grande parte dos estudos que descreveram a apresentação clínica da meningoencefalite criptocócica foram realizados no exterior (ex.: Estados Unidos). Alguns dados brasileiros estão descritos na literatura, entretanto um panorama mais local, que reflita a realidade da doença entre portadores de SIDA ou não na Bahia ainda não foi publicado. Por tratar-se de uma doença fúngica grave muito comum em pacientes com SIDA ou com outros tipos de imunodeficiência é importante conhecer o perfil epidemiológico e clínico dessa patologia. Diante disso, o presente estudo tem como objetivo descrever o perfil clínico, epidemiológico e laboratorial de pacientes diagnosticados com meningoencefalite criptocócica admitidos num hospital de referência em doenças infecciosas – o Hospital Couta Maia (HCM) em Salvador (Bahia).

IV. METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Estudo de corte transversal com coleta de dados através da análise de prontuário. Os dados foram coletados seguindo um questionário (Anexo 1), sendo o anonimato e a confidencialidade assegurados a todos os participantes.

4.2 População estudada

Fizemos um levantamento no laboratório de microbiologia do Hospital Couto Maia de todos os pacientes com resultado positivo da tinta da China, látex para criptococos e/ou cultura para criptococos no LCR. Os pacientes internados no HCM com um dos exames anteriores positivos e com diagnóstico de criptococose no período de janeiro de 2008 a setembro de 2013 foi a população do estudo.

4.3 Critério de inclusão

- Ser maior de 18 anos de idade.
- Ter diagnóstico de Neurocriptococose confirmado através do estudo do LCR por uma das seguintes técnicas: tinta da china, aglutinação por látex ou cultura para criptococos.
- Ter sido internado para diagnóstico e tratamento da Neurocriptococose no HCM no período de janeiro de 2008 a setembro de 2013.

Estratégia de seleção: A amostragem é de conveniência, ou seja, é uma amostragem não probabilística que inclui os pacientes mais acessíveis ao estudo.

4.5 Critério de exclusão

Foram excluídos os pacientes menores de 18 anos ou que não tiveram o diagnóstico confirmado por uma das técnicas supracitadas.

4.6 Variáveis de interesse

Foram investigadas as seguintes variáveis: idade, gênero, naturalidade, procedência, tempo de internamento, SIDA, doenças de base, TARV, profissão, carga viral, CD4+, CD8+, tempo de apresentação da doença, sinais e sintomas apresentados, LCR (Tinta da China, Látex para criptococcus, Cultura para criptococcus), terapia inicial e uso de Fluconazol.

4.7 Análise dos dados

A análise descritiva das variáveis de interesse foi realizada no programa *Microsoft Office Excel for Windows* versão 2013.

4.7 Aspectos Éticos

O estudo foi realizado através da análise de prontuários, o que não oferece riscos aos pacientes. Esse estudo foi submetido ao Comitê de Ética do Hospital Couto Maia e aprovado no dia 04.11.2013 (Anexo 2). A folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos e que autoriza a realização deste estudo encontra-se em anexo (Anexo 3).

V. RESULTADOS

Foram identificados 138 pacientes com resultado positivo da T. da China e/ou látex para criptococos e/ou cultura para criptococos positivos no levantamento realizado no laboratório de microbiologia do HCM. Esses resultados são mostrados no quadro abaixo:

Quadro 1. Frequência de resultados de exames diagnósticos para criptococose no laboratório de microbiologia do HCM entre 2011 e 2013.

| | Positivo | Negativo/Não fez | Total |
|-----------------------|-----------|------------------|-------|
| Tinta da China | 128 (93%) | 10(7%) | 138 |
| Látex | 29 (21%) | 109 (79%) | 138 |
| Cultura | 106 (77%) | 32 (23%) | 138 |

Para diagnóstico de neurocriptococose a cultura é o padrão ouro. Das 106 culturas positivas observamos 104 (98%) tintas da china positivas, mostrando que esse exame pode ser suficiente para o diagnóstico.

Do total de 138 pacientes identificados com diagnóstico de neurocriptococose analisamos os prontuários de 66 pacientes que foram internados no HCM no período de 23 de janeiro de 2008 a 10 de setembro de 2013.

Da amostra estudada, 50 (75,8%) pacientes eram do sexo masculino e 16 (24,2%) do sexo feminino. A idade mais acometida foi a dos adultos e a média foi de 41,4 anos, somente 4 (6%) dos pacientes eram maiores de 60 anos. Quarenta e dois(63,6%) pacientes eram procedentes da capital do estado, Salvador. Quatro pacientes (6,1%) eram procedentes de Lauro de Freitas. Outras cidades das quais os pacientes eram procedentes incluem: Feira de Santana, Tucano, Seabra, Santo Antonio de Jesus, Capim Grosso, Euclides da Cunha, Jacobina, Mulungu do Morro, Vitória da Conquista, Xique-Xique, São Sebastião do Passé, Nilo Peçanha e Itagi – todas do estado da Bahia.

Cinquenta e três pacientes (80,3%) eram HIV positivos e 13 (19,7%) pacientes eram HIV negativos. Entre os 53 pacientes com SIDA, 10 deles haviam apresentado infecção oportunista prévia – quatro tuberculose, dois pneumocistose, um diarreia e um

neurotoxoplasmose. Em 24 deles (45,3%), a neurocriptococose foi a primeira infecção oportunista. Trinta (56,6%) estavam em uso de Terapia Antiretroviral (TARV) e 17 (36,7%) disseram fazer uso regular da medicação. Vinte e três pacientes faziam uso de inibidor da transcriptase reversa nucleosideo associado a não nucleosideo (zidovudina + lamivudina +efavirenz ou lamivudina + tenofovir + efavirenz) e cinco pacientes usavam inibidor da transcriptase reversa nucleosideo associado a inibidor de protease (zidovudina + lamivudina+ lopinavir/ritonavir ou atazanavir + ritonavir) e outros dois em uso de outro esquema não especificado. Dos 53 pacientes com SIDA, 26 (49%) tinham registrado no prontuário o valor do CD4 e em 22 (84,6%) era menor que 100 células/mm³ e em 25 (96%) era menor que 200 células/mm³. Treze (19,7%) pacientes não eram portadores da SIDA e apresentavam como comorbidades: 2 com hipertensão arterial (HAS), 1 com diabetes melitus (DM), 1 com HAS e DM, 1 com artrite reumatoide, 1 com hanseníase e 7 negavam qualquer doença de base . A idade média nesse grupo foi de 38 anos.

O tempo de início dos sintomas da neurocriptococose até a admissão no HCM variou de 1 a 100 dias, com média de 28,2 dias. **A tabela 1** resume as características gerais da amostra. Em relação aos sinais e sintomas apresentados, cefaleia foi o mais freqüente, seguido de vômitos e febre conforme a tabela 2. Rigidez de nuca, um sinal clássico de meningites, foi referida apenas por 04 pacientes (6,1%). Outros sintomas com frequência relevante foram náuseas (28,0%) e perda ponderal (23,6%), embora sejam bastante inespecíficos. Outros sintomas descritos em menor frequência foram convulsão, rebaixamento do sensório e desorientação.

Tabela 1. Estatísticas descritivas da população (n=66)

| | |
|--|-------------|
| Sexo masculino; n (%) | 50 (75,8%) |
| Idade; média ± DP | 41,4 ± 12,1 |
| Procedente de Salvador; n (%) | 42 (63,6%) |
| Diagnóstico de SIDA; n (%) | 53 (80,3%) |
| Em uso de TARV; n (%) | 30 (45,4%) |
| Uso regular de TARV; n (%) | 19 (28,3%) |
| Tempo de diagnóstico de SIDA em anos; media ± DP | 2,9 ± 2,93 |
| Tempo do início dos sintomas ao internamento em dias; média ±DP | 23,9 ± 24,8 |
| CONTINUA | |

Tabela 1. [Continuação]**Comorbidades**

| | |
|--------------------|----------|
| Sífilis | 1 (1,5%) |
| Hanseníase | 1 (1,5%) |
| Tuberculose | 4 (6,1%) |
| Pneumocistose | 2 (3,0%) |
| HAS | 3(4.5%) |
| DM | 2(3,0%) |
| Artrite reumatóide | 1(1,5%) |
| Diarréia | 1(1,5%) |
| Neurotoxoplasmose | 1(1,5%) |

DP: desvio padrão, SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, TARV: Terapia Antiretroviral

A **tabela 2** resume a frequência de todos os sinais e sintomas encontrados na amostra.

Tabela 2 – Frequência de sinais e sintomas da neurocriptococose

| Sinal/sintoma | % |
|-----------------|-----------|
| Cefaleia | 63 (95,5) |
| Vômitos | 38 (57,8) |
| Febre | 33 (50,0) |
| Náuseas | 19 (28,8) |
| Perda ponderal | 13 (19,7) |
| Tontura | 6 (9,1) |
| Astenia | 6 (9,1) |
| Rigidez de nuca | 5 (7,6) |
| Déficit motor | 5 (7,6) |
| Tosse | 5 (7,6) |
| Mialgia | 5 (7,6) |

No que se refere ao estudo do LCR dos pacientes, em relação aos aspectos gerais, foi observada pleocitose frequente, além de hiperproteinorraquia. A celularidade média das amostras estudadas dos pacientes foi de 70,5 células/mm³ (variou de 1 a 970). A

proteinorraquia média foi de 82,7 mg/dl (variou de 25 a 397). A glicorraquia média foi de 47,4 mg/dL com desvio-padrão de 13,5(variou de 9 a 103).

Tabela 3 - Achados do liquor dos pacientes com neurocriptococose

| | | |
|------------------------|-----------------|------------|
| Celularidade | <100 | 51 (78,5%) |
| | Entre 101 a 200 | 8 (14,5%) |
| | >201 | 6 (10,9%) |
| Proteinorraquia | <40 | 21 (32,85) |
| | Entre 41 e 100 | 28 (43,7%) |
| | >100 | 15 (23,4%) |
| Glicorraquia | <60 | 57 (87,7%) |
| | >60 | 8 (12,3%) |

Quando os exames micológicos foram procurados nos prontuários encontramos 56 (84,8%) tintas da china positivas, 5 negativas e 5 não encontradas. A cultura positiva estava no prontuário de 23 (34,8%) e em 37 prontuários não havia esse resultado. Tal fato mostra a alta taxa de desvio de exames.

O tratamento dos pacientes admitidos com meningoencefalitecriptocócicafoi com anfotericina B desoxicolato na sua fase de indução em 55 deles (83,3%). Quatro pacientes receberam associação de Anfotericina B e Fluconazol na fase de indução e um deles foi tratado somente com Fluconazol.Os efeitos colaterais mais frequentes foram a insuficiência renal e hipocalemia.

Quanto ao tempo de permanência hospitalar, 32% permaneceram na unidade por menos de 30 dias, 52% entre 30 e 60 dias e 16% por mais de 60 dias. Em relação ao tipo de saída do hospital, 53 pacientes (80,3%) tiveram alta – um deles alta a pedido. Foram registrados 12(18,2%) óbitos e um dos pacientes foi transferido para outro hospital.Dentre os 13 pacientes HIV-negativo houve2 (15,4%) óbitos e entre os 53 pacientes com SIDA 10 (18,8%) pacientes evoluíram para o óbito.

VI. DISCUSSÃO

A criptococose, causada pelo *Cryptococcus neoformans*, é uma doença cosmopolita e o ambiente ideal para o crescimento da levedura dessa espécie, são os centros urbanos onde há presença de aves, onde também a doença do homem é mais frequente³. Da população envolvida no presente estudo – internados no Hospital Couto Maia, referência no tratamento de doenças infecto-contagiosas no estado da Bahia – a grande maioria (63,6%) era procedente do principal centro urbano do estado, a capital Salvador. Foi notório o predomínio do sexo masculino na população estudada (74,2%), o que é concordante com a análise de outras populações de portadores de criptococose^{18,19}. A idade média foi de 41,4 anos, refletindo o perfil de adultos-jovens que é característico da população de HIV-positivos. Entretanto, a variação de idade foi de 8 a 80 anos, evidenciando que a neurocriptococose pode ocorrer em qualquer faixa etária. Dos pacientes com neurocriptococose avaliados, 85,2% foram diagnosticados com SIDA. Alguns não eram HIV-positivos, o que mostra que o *Cryptococcus neoformans* pode infectar o sistema nervoso central de imunocomprometidos com uma frequência que não é irrisória.

Embora a criptococose ocorra como primeira manifestação oportunista em apenas cerca de 5 por cento dos pacientes HIV positivos, encontramos em 24 pacientes (45,3%) a neurocriptococose como primeira infecção oportunista. Embora seja uma amostra de conveniência concentrada num centro de referência no tratamento da doença, possivelmente este fato se deva por uma maior prevalência dessa infecção oportunista na região estudada.

O tempo médio de início dos sintomas relacionados à neurocriptococose até a admissão hospitalar foi de 25,3 dias, variando de 1 a 150 dias. Tal dado reflete a natureza de evolução subaguda da doença. Entretanto, mostra que a evolução do quadro clínico pode variar, apresentando-se de maneira mais aguda, levando o paciente a procurar atendimento médico em 24h, como também, evoluir de maneira mais arrastada. Quanto ao quadro clínico, cefaleia, que geralmente está associada ao aparecimento de hipertensão intracraniana complicando a meningite, apareceu como o sintoma mais referido na população (95,5%) – numa frequência até maior que em outras séries^{3,13}. Outro sintoma que tem frequência descrita elevada em séries da literatura é febre, porém esteve presente na população deste estudo em somente 49,1% dos pacientes. Somente uma pequena

parcela apresentou confusão mental, rebaixamento do nível de consciência e déficits neurológicos focais, mostrando que o acometimento meningítico predominou sobre o encefalítico nos pacientes com neurocriptococose avaliados – o que reflete a descrição clássica da doença^{3,13,17}. Rigidez de nuca, que é um sinal classicamente esperado em pacientes com suspeita de meningite esteve presente em somente 6,1% dos pacientes, sugerindo que não é um sinal sensível de acometimento meníngeo na neurocriptococose e que não deve ser esperado na prática clínica para se suspeitar ou afastar o diagnóstico de meningite criptocócica.

Em relação ao perfil dos exames complementares, no estudo do LCR dos pacientes, a neurocriptococose, na população estudada se apresentou como uma meningite que causa leve pleocitose (média de 70 células), porém foi visto que pode haver grande variação. A proteinorraquia média foi de 82,7. A glicorraquia média foi de 47,4 mg/dL com desvio-padrão de 13,5, variando de 9 a 65. No geral, pode-se afirmar que o líquido na neurocriptococose apresenta-se com pleocitose, níveis de proteína levemente elevados e níveis de glicose moderadamente diminuídos. Em relação ao diagnóstico, foi observado que a tinta da China apresentou boa concordância com resultados de cultura, sendo um exame diagnóstico de boa acurácia quando comparado ao padrão-ouro. Dentre os pacientes HIV positivos, que apresentavam valores de contagem de células CD4 registrado no prontuário, 84,6% possuíam valores menores que 100 células/mm³ e 96% menor que 200 células/mm³, esse resultado demonstra a conhecida relação da infecção criptocócica – notadamente a meningoencefalite – com imunodeficiência celular. Tal achado é observado de maneira semelhante em outras populações, como numa série de pacientes internados em Uberlândia, Minas Gerais cuja variação da contagem de CD4 foi entre 1 e 209 células/mm³.¹⁸

Em relação ao tratamento, foi observado que no Hospital Couto Maia, referência no estado para o tratamento da doença, dos pacientes admitidos com meningoencefalite criptocócica, 55 deles (83,3%) foram tratados com Anfotericina B desoxicolato na sua fase indução. Quatro pacientes receberam associação de Anfotericina B e Fluconazol na fase de indução e um deles foi tratado somente com Fluconazol.

A letalidade da neurocriptococose na população estudada foi relativamente baixa, quando comparada à outras séries descritas na literatura. Foi observada uma letalidade de apenas 18,2%. Na literatura são descritos valores de 45 a 72%³. Numa série de casos

relatados do Hospital das Clínicas de Uberlândia, 75,3% pacientes com infecção por *C. neoformans* foram à óbito¹⁸. O fato de serem todos pacientes que receberam cuidados num centro especializado no tratamento da doença com a terapia indicada, pode ter influenciado no baixo número de óbitos observados.

VII. CONCLUSÕES

1 – A neurocriptococose, na população estudada, mostrou-se uma doença que acomete principalmente adultos-jovens do sexo masculino, imunocomprometidos (HIV-positivos em sua maioria), podendo entretanto, acometer indivíduos imunocompetentes de qualquer faixa-etária.

2 – O quadro clínico se caracterizou como uma meningite de evolução subaguda, tendo cefaleia como sintoma mais frequente e perfil liquórico caracterizado por leve pleocitose, leve hiperproteinorraquia e moderada hipoglicorraquia.

3 – A evolução, apresentação clínica e perfil liquórico podem variar substancialmente na minoria dos casos.

4 – Na população internada e tratada no Hospital Couto Maia durante o período avaliado, a letalidade da doença se mostrou bastante reduzida quando comparada ao descrito na literatura.

VIII. SUMMARY

Introduction: Cryptococcosis is a systemic mycosis caused by fungi of *Cryptococcus neoformans* complex. Central nervous system infection by *Cryptococcus neoformans*, neurocryptococcosis, is the most frequent fungal infection in AIDS patients. **Objective:** This study had the aim of evaluate the clinical and epidemiological profile of a inpatients group from a reference center in infectious diseases in the city of Salvador, Bahia. **Methods:** Cross-sectional study. Data collected from medical records. Enrolled patients with neurocryptococcosis from January 2008 to September 2013 from Hospital Couto Maia. **Results:** A hundred thirty eight patients were tested for *Cryptococcus neoformans/gatti* infection. Sixty-six had confirmed diagnosis of neurocryptococcosis. Mean age was 41.14 yo, 74.2% were male. Fifty-six patients (84.8%) had positive HIV sorology. Headache was the most frequent symptom, presented by 95.5% of patients. Vomiting and fever were presented by 56.8% e 49.1% respectively. **Conclusion:** On this population, neurocryptococcosis presented as a subacute meningitis that mostly affects immunocompromised people from urban centers, most of them HIV positive. Clinilca presentation, evolution and laboratorial profile fluctuated.

Keys words: 1. Cryptococcosis; 2. AIDS; 3. Public Health.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Casadevall A, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*. ASM Press 1998; Washington DC.
2. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infection Diseases Clinical of North American* 2002;16:837-874.
3. Grupo do Consenso de Criptococose. Consenso em Criptococose 2008. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2008;41(5):524-544.
4. Magliani W, Conti S, Arseni S, Salati A, Ravanetti L, Maffei DL, Giovati L, Polonelli L. Antibody-mediated protective immunity in fungal infections. *New Microbiology* 2005;28:299-309.
5. Shoham S, Levitz SM. The immune response to fungal infections. *British Journal of Hematology* 2005;129: 569-582.
6. Filiú WF, Wanke B, Agüena SM, Vilela VO, Macedo RC, Lazéra M. Avian habitats as sources of *Cryptococcus neoformans* in the city of Campo Grande, Mato Grosso do Sul (Brazil). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2002;35:591-595.
7. Lazéra MS, Salmito Cavalcanti MA, Londero AT, Trilles L, Nishikawa MM, Wanke B. Possible primary ecological niche of *Cryptococcus neoformans*. *Medical Mycology* 2000;38:379 -383.
8. Lazéra MS, Cavalcanti MA, Trilles L, Nishikawa MM, Wanke B. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* evidence for a natural habitat related to decaying wood in a pottery tree hollow. *Medical Mycology* 1998;36:119 -122.
9. Correa MPSC, Oliveira EC, Duarte RRBS, Pardal PPO, Oliveira FM, Severo LC. Criptococose em crianças no estado do Pará, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1999;2:505-508.
10. VERONESI, Ricardo; FOCACCIA, Roberto. *Tratado de Infectologia*. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 2010.
11. Darras-Joly C, Chevret S, Wolff M, 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* 1996;23:369.
12. Garlipp CR, Rossi CL, Bottini PV. Cerebrospinal fluid profiles in acquired immunodeficiency syndrome with and without neurocryptococcosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1997;39:323.
13. Graybill JR, Sobel J, Saag M, 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* 2000;30:47.
14. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1.
15. Cox GM, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* and *gattii* and *Trichosporon* species. In: Topley and Wilson's *Microbiology and Microbial Infections*, 9th Ed, London 1997, Edward LA (Ed), *Arnold Press*.

16. Sánchez-Portocarrero J, Pérez-Cecilia E. Intracerebral mass lesions in patients with human immunodeficiency virus infection and cryptococcal meningitis. *DiagnMicrobiolInfectDis* 1997;29:193.
17. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2010;50:291.
18. Moreira TA, Ferreira MS, et al. Criptococose: estudo clínico-epidemiológico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2006;39(3):255-258.
19. Fernandes OFL, Costa TR, et al. *Cryptococcus neoformans* isolados de pacientes com AIDS. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2000;33(1):75-78.

X. ANEXOS**ANEXO I****QUESTIONÁRIO DE CRIPTOCOCOSE - HOSPITAL COUTO MAIA**

Nome _____ Idade _____ RG _____

Profissão _____ Natural _____ Procedência _____

Data Intern. _____ Data Saída _____ Tipo Saída _____

SIDA Sim () Não () Outra _____ doença de base _____

SIDA desde _____ TARV _____

Data Início TARV _____ Uso regular: () sim () não (IO infec. oportun

IO prévia _____ Data _____ IO _____ Data _____

Ultimo CD4 _____ Data _____ CV _____ Data _____

Sintomas atuais _____ Tempo _____; _____ tempo _____

_____ tempo _____; _____ tempo _____;

tempo _____; _____ tempo _____; _____ tempo _____

Tratamento _____ Data início _____

LCR: (PA pressão abertura DT dose total)

Data _____ PA _____ Cel _____ Prot _____ Glic _____

T.china _____ Cultura _____ DT Anfo _____ Creat _____ K _____ leuco _____

LCR: Data _____ PA _____ Cel _____ Prot _____ Glic _____

T. china _____ Cultura _____ DT Anfo _____ Creat _____ K _____ leuco _____

LCR: Data _____ PA _____ Cel _____ Prot _____ Glic _____

T. china _____ Cultura _____ DT Anfo _____ Creat _____ K _____ leuco _____

Consultas de Seguimento no ambulatório de HIV: sim _____ não _____

Número de consultas de seguimento _____

Uso de Fluconazol após CD4 > de 200 céls: sim _____ não _____ Tempo de uso _____

PREENCHIDO POR _____

HOSPITAL COUTO
MAIA/SES/BA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DA NEUROCRYPTOCOCOSE NO HOSPITAL COUTO MAIA

Pesquisador: AUREA ANGELICA PASTE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 20480013.0.0000.0046

Instituição Proponente: Hospital Couto Maia/SES/BA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 445.885

Data da Relatoria: 04/11/2013

Apresentação do Projeto:

Projeto "Perfil clínico e epidemiológico da neurocriptococose no Hospital Couto Maia", apresentado pela Dra. Aurea Angélica Paste. Proposta de estudo retrospectivo a partir da coleta de dados em prontuários de doentes adultos internados no HC Maia, no período de fevereiro de 2011 a agosto de 2013, com cronograma previsto para finalização em fevereiro de 2014.

Objetivo da Pesquisa:

Traz como objetivo primário, avaliar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com Neurocriptococose internados no H. Couto Maia. Como objetivo secundário, propõe-se a avaliar a adequação do acompanhamento e da instituição das medidas terapêuticas conforme preconiza a sociedade americana de doenças infecciosas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo proposto não oferece riscos aos pacientes uma vez que se trata de estudo retrospectivo a partir da coleta de dados em prontuários e está explícita no projeto detalhado a garantia do sigilo quanto à identificação pessoal dos participantes, demonstrando a preocupação ética. Os benefícios estão assegurados pela perspectiva de ampliação do conhecimento acerca da patologia em questão, o que favorece ao tratamento de outros doentes no futuro.

Endereço: Rua Rio São Francisco, s/n°

Bairro: Monte Serrat

CEP: 40.425-060

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3316-3084

Fax: (71)3316-3467

E-mail: hcm.cep@saude.ba.gov.br

ANEXO II

HOSPITAL COUTO
MAIA/SES/BA



Continuação do Parecer: 445.685

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto, apresentado em segunda versão, apresenta-se adequado com relação aos itens de inadequação apontados anteriormente, estando em condições de trazer boas contribuições com o desenvolvimento da pesquisa acerca do tratamento da Neurocriptocose.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto dispensa a apresentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), uma vez que os dados serão colhidos em prontuário. O questionário padronizado com as informações que serão colhidas é apresentado em anexo.

Recomendações:

Recomenda-se a adequação do período proposto para coleta de dados no cronograma do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há novas pendências a esclarecer.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado em reunião do dia 04/11/2013, acatou o parecer do relator e aprovou o projeto. Lembramos ao pesquisador a necessidade de apresentar a este Comitê o relatório parcial e ou final no período de 6 (seis) meses a 1 (um) ano conforme recomendação da Resolução CNS 466/2012, XI.2 letra d.

SALVADOR, 04 de Novembro de 2013

Assinado por:
CLAUDILSON JOSÉ DE CARVALHO BASTOS
(Coordenador)

Endereço: Rua Rio São Francisco, s/n°

Bairro: Monte Serrat

CEP: 40.425-060

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3316-3084

Fax: (71)3316-3467

E-mail: hcm.cep@saude.ba.gov.br