

DANIEL PHILIPPI DE NEGREIROS

NEUROCRIPCOCOSE EM PACIENTES COM SIDA

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão no Curso de Graduação em
Medicina.**

FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA

1999

DANIEL PHILIPPI DE NEGREIROS

NEUROCRÍPTOCOCOSE EM PACIENTES COM SIDA

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, para a conclusão no Curso de Graduação em Medicina.

Presidente do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina: Edson José Cardoso

Orientador: Osvaldo Vitorino Oliveira

Co-orientador: Paulo Cesar Trevisol Bittencourt

FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA

1999

Negreiros, Daniel Philippi de

Neurocriptococose em pacientes com SIDA / Daniel Philippi de
Negreiros. - Florianópolis, 1999.

28p.

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, para a
conclusão no Curso de Graduação em Medicina.

Título em inglês: Neurocryptococosis in AIDS patients.

1. *Cryptococcus neoformans* 2. Criptococose. 3. Síndrome de
imunodeficiência adquirida. 4. Infecções oportunistas.

AGRADECIMENTOS

À DEUS, ao Amor que representa. Sem Ele não teria sido possível;

Ao DR. OSVALDO VITORINO OLIVEIRA, pelo estímulo à ultrapassagem dos aparentes limites da capacidade;

Ao DR. PAULO CESAR TREVISOL BITTENCOURT, mestre na arte de viver aquilo que se acredita;

À DRA. YARA SANTOS MEDEIROS, cuja contribuição na minha formação acadêmica, nunca esquecerei;

Ao DR FÚLVIO BORGES NEDEL, porque às vezes, tudo o que precisamos é um *empurrão* final;

Aos VERDADEIROS AMIGOS. O adjetivo resume o porquê;

À minha FAMÍLIA, por sempre ter sido tudo aquilo que precisei;

À MIRELLE FINKLER, por me amar, compreender, participar e sobretudo, estar sempre *do* meu lado.

E a todos os demais que contribuíram para que este, mais que um *trabalho*, se tornasse uma *lição*.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	01
2. OBJETIVOS.....	04
3. MÉTODO.....	05
4. RESULTADOS.....	07
5. DISCUSSÃO.....	14
6. CONCLUSÕES.....	20
7. REFERÊNCIAS.....	22
RESUMO.....	27
SUMMARY.....	28

1. INTRODUÇÃO

Há aproximadamente duas décadas a Medicina mundial foi surpreendida com um novo desafio, a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), que cresceu de maneira avassaladora. A partir deste ponto, as infecções ditas oportunistas, principais coadjuvantes, ganharam importância e tornaram-se a principal causa de morbi-mortalidade nestas pessoas.

Dentre estas destaca-se a Criptococose, micose sistêmica causada pelo *Cryptococcus neoformans*, que tem o sistema nervoso central (SNC) como principal sítio de acometimento e a meningite como forma clínica mais frequente¹⁻⁴. Até um passado recente ela era considerada rara, acometendo em proporções semelhantes indivíduos com ou sem comprometimento imunológico aparente⁵. Posteriormente, a associação com a SIDA, além de gerar um aumento na sua incidência, modificou os padrões clínicos e laboratoriais da doença⁶.

Por outro lado, a ampla distribuição mundial do *C. neoformans* torna a exposição ao mesmo um fato comum em nosso cotidiano, entretanto somente poucos indivíduos desenvolvem a doença. Este fato sugere que a maioria das pessoas desenvolvem uma resposta imune adequada quando expostas ao microorganismo⁷⁻⁹. Outro aspecto relevante, foi a descoberta de que a imunidade celular é o fator humano mais importante na resistência à doença^{4, 8, 10}, justificando desta forma sua predileção por indivíduos imunodeprimidos. Aliás, a SIDA atualmente é o fator predisponente da doença em 80-90% dos casos⁷.

Tais pacientes exigem uma rápida e eficiente atenção, visto que a meningite criptocócica é a infecção fúngica potencialmente letal mais frequente neste grupo¹. Notável também que entre os indivíduos não portadores da SIDA que

adquirem criptococose, aproximadamente dois terços apresentam alguma forma de imunossupressão, sendo o câncer, o tratamento com corticosteróides e outras drogas imunodebilitantes, a hanseníase e o diabetes mellitus as condições mais frequentemente encontradas^{11, 12}.

A apresentação clínica e laboratorial da criptococose em seu principal sítio de acometimento, o SNC, é muito variável, principalmente naqueles indivíduos acometidos pela SIDA. A associação SIDA-criptococose gera também dificuldades no tratamento^{7, 13}, tanto na questão da erradicação do fungo, o que raramente é possível, como também no manejo dos efeitos adversos provocados pelas drogas utilizadas. O objetivo inicial é o controle da fase aguda da doença onde são empregadas drogas como o Fluconazol e a Anfotericina B, sendo esta última associada ou não ao Flucitosine. Posteriormente, devido ao alto risco de recorrência da doença, tem início a terapia de supressão com drogas antifúngicas em doses menores que deverão ser mantidas por tempo indeterminado.

Os dados da pandemia da SIDA são alarmantes em todo o mundo. Segundo estimativas da OMS/ UNAIDS (Programa das Nações Unidas para a SIDA), ao final do ano de 1998 existiriam 33,4 milhões de pessoas no mundo infectadas pelo HIV, sendo que destas, 5,8 milhões teriam sido contaminadas ainda neste mesmo ano¹⁴. No Brasil, de 1980 até maio de 1999, 163.355 casos de SIDA haviam sido notificados (113 casos/ 100.000 habitantes). No mesmo período foram registrados no Estado de Santa Catarina, 6.277 casos (144,5 casos/ 100.000 habitantes)¹⁵, levando-o a ocupar três entre os quatro primeiros lugares na categoria das cidades com o maior coeficiente de SIDA (taxa por 100.000 habitantes) no Brasil (Itajaí, 854,8 [1º lugar]; Balneário Camboriú, 721,4 [2º lugar]; e Florianópolis, 651,9 [4º lugar])¹⁶.

Entre 1988 e 1998 em nosso país, a criptococose esteve presente em 4,7% dos pacientes maiores que 13 anos no momento da notificação da SIDA¹⁷, índice que apresenta-se de maneira semelhante em nosso Estado. Durante o ano

de 1997, no Hospital Nereu Ramos (HNR) (Florianópolis/ SC), a meningite criptocócica foi responsável por 10,1% das internações de pacientes com SIDA¹⁸. Até ano seguinte, foram previstos 8.000 casos de criptococose em adultos no país, que gerariam um custo estimado de R\$ 4.874.103,00, naquele ano, apenas com a terapia anti-fúngica¹⁹.

O Estado de Santa Catarina, que tem o terceiro maior coeficiente de incidência de SIDA do país¹⁵, ainda desconhece os números desta infecção. O HNR, por ser considerado centro de referência estadual em SIDA, e por atender um número significativo de casos de neurocriptococose (NC) anualmente, fornece condições ideais para o estudo local da doença. Os dados obtidos poderão auxiliar no planejamento das medidas de diagnóstico e manejo da doença, levando a uma melhora no prognóstico final destes pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1 - OBJETIVOS GERAIS

Conhecer as características epidemiológicas e os padrões de apresentação clínica e laboratorial da NC em pacientes portadores da SIDA, internados no HNR entre junho de 1996 e junho de 1999.

2.1 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a frequência da doença na amostra estudada;
- Descrever suas características epidemiológicas (sexo, idade e fator de risco para a infecção pelo HIV);
- Verificar a contagem média de linfócitos T CD₄ no sangue periférico destes pacientes;
- Descrever os sintomas e sinais de exame físico mais frequentes à internação e a sua duração média;
- Descrever as alterações laboratoriais inespecíficas ao exame do líquido cefalo-raquidiano (LCR);
- Determinar a frequência de uso das técnicas para diagnóstico específico do *C. neoformans* e positividade das mesmas;
- Determinar a frequência da utilização de exames de imagem e resultado dos mesmos.

3. MÉTODO

Foi realizado um estudo observacional, descritivo e de corte transversal junto ao Serviço de infectologia do Hospital Nereu Ramos (Florianópolis/ SC), centro de referência estadual para doenças infecciosas e parasitárias.

Com base nos registros dos mapas de internação do Serviço de Arquivos Médicos e Estatística (SAME), foram analisados todos os prontuários de pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV/ SIDA internados durante o período compreendido entre 01 de junho de 1996 a 31 de junho de 1999.

A NC foi definida através de características clínicas compatíveis com a infecção e um ou mais dos seguintes critérios: 1) identificação do fungo à microscopia direta através do exame do LCR com tinta da China; 2) cultura positiva do LCR; 3) látex positivo para o antígeno polissacáride capsular do *C. neoformans* no LCR.

Foram obtidas informações dos prontuários médicos daqueles pacientes que preencheram as condições acima mencionadas através de um protocolo onde as seguintes variáveis foram pesquisadas: identificação (idade, sexo, cor, profissão, procedência), fatores de risco para a infecção pelo HIV, contagem de linfócitos T CD₄, dados de história clínica e de exame físico, exame citoquímico do LCR, exames de diagnóstico específico utilizados (microscopia direta, látex e cultura do LCR), exames de imagem utilizados (tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética) bem como o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico.

Para a coleta de dados sobre a contagem de linfócitos CD₄, foi utilizado o primeiro exame encontrado no período compreendido entre 3 meses antes e 15 dias após a internação. Os resultados foram estratificados em três categorias:

abaixo de 50 células/mm³, de 50 a 99 células/mm³ e de 100 a 200 células/mm³.

Ao mensurar-se o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico, o primeiro foi obtido com base nos dados da anamnese e o último de acordo com a data do primeiro exame confirmatório da doença (microscopia direta, látex ou cultura).

O HNR não dispõe de serviço de emergência médica. Os pacientes internados são provenientes dos ambulatórios desta instituição ou de outras unidades de saúde de todo o Estado. No presente estudo, em 36 pacientes o diagnóstico de NC foi estabelecido durante a internação no HNR, enquanto 30 (45,5%) foram transferidos já com diagnóstico. Nestes pacientes os dados referentes ao protocolo de pesquisa foram obtidos nos SAMEs das respectivas unidades de origem ou através dos dados e exames enviados em anexo ao pedido de transferência dos mesmos.

Nos registros do SAME da instituição, constavam 826 pacientes internados durante o período compreendido entre 1 de junho de 1996 e 31 de junho de 1999 com diagnóstico de infecção pelo HIV/ SIDA. Deste total, 21 (2,6%) não foram incluídos no estudo devido a erros de registro, extravio de prontuário ou documentação médica insuficiente. Em 71 prontuários constava como diagnóstico final a NC, sendo que destes, 5 foram excluídos da pesquisa por não fornecerem dados suficientes de acordo com os critérios pré estabelecidos. Em 66 prontuários foram encontradas as informações necessárias.

Os dados foram armazenados e analisados com o auxílio do *software* EPI-INFO (Centro de Controle de Doenças [Atlanta] e Organização mundial da Saúde [Genebra]). As referências utilizadas foram organizadas e editadas através do *software* EndNote (Niles Software, Inc.).

4. RESULTADOS

Dos 805 pacientes estudados, 66 apresentaram neurocriptococose (8,2%). Destes, 49 eram do sexo masculino (74,2%) e 17 do sexo feminino (25,8%). A idade média foi de 34 anos (17 - 55), sendo 33 (17 - 55) para o sexo masculino e 36 (20 - 54) para o sexo feminino. A distribuição dos pacientes por faixa etária, segundo o sexo, está disposta na Tabela I.

Tabela I. Distribuição em faixas etárias dos pacientes com NC e SIDA internados no HNR entre junho de 1996 e junho de 1999, segundo sexo.

Faixa etária	Masculino		Feminino		Total	
	n	%	n	%	n	%
15-19 anos	2	3,03	0	-	2	3,03
20-24 anos	5	7,6	2	3	7	10,6
25-29 anos	7	10,6	2	3,03	9	13,6
30-34 anos	13	19,7	4	6,06	17	25,8
35-39 anos	9	13,6	3	4,54	12	18,2
40-44 anos	10	15,1	2	3,03	12	18,2
45-49 anos	2	3,03	2	3,03	4	6,1
50-54 anos	0	-	2	3,03	2	3,03
55-59 anos	1	1,5	0	-	1	1,5
Total	49	74,2	17	25,8	66	100

Fonte: protocolo de pesquisa aplicado aos prontuários de pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida e neurocriptococose internados no Hospital Nereu Ramos entre junho de 1996 e junho de 1999.
n = número de pacientes

Tabela II. Procedência dos pacientes com NC e SIDA internados no HNR entre junho de 1996 e junho de 1999.

Município	Número de pacientes	%
1. Florianópolis	28	42,4
2. São José	10	15,2
3. Biguaçu	04	6,1
4. Tijucas	03	4,5
Palhoça	03	4,5
5. Laguna	02	3
Rio do Sul	02	3
Tubarão	02	3
6. Outros municípios de SC	11	16,7
7. Municípios de outros Estados	01	1,5
Total	66	100

Fonte: protocolo de pesquisa aplicado aos prontuários de pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida e neurocriptococose internados no Hospital Nereu Ramos entre junho de 1996 e junho de 1999.

Tabela III. Fatores de risco para a infecção pelo HIV em pacientes com NC e SIDA internados no HNR entre junho de 1996 e junho de 1999, segundo sexo.

Fator de risco	Masculino		Feminino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Uso de drogas injetáveis (UDI)	28	57,1	4	23,5	32	48,5
Relação heterossexual	5	10,2	6	35,3	11	16,7
Relação homo / bissexual	9	18,4	0	-	9	13,6
Relação sexual com parceiro UDI	0	-	1	5,9	1	1,5
Transfusão sanguínea	0	-	1	5,9	1	1,5
Fatores conjuntos	1*	2	0	-	1	1,5
Não especificado	6	12,3	5	29,4	11	16,7
Total	49	100	17	100	66	100

Fonte: protocolo de pesquisa aplicado aos prontuários de pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida e neurocriptococose internados no Hospital Nereu Ramos entre junho de 1996 e junho de 1999.

n = número de pacientes

*UDI + relação homossexual.

Tabela IV. Sinais e sintomas mais frequentes no momento da internação, nos pacientes com NC e SIDA internados no HNR entre junho de 1996 e junho de 1999.

Sintomas	Número de pacientes	%
Cefaléia	54	81,8
Febre	26	39,4
Rigidez de nuca	24	36,4
Astenia	23	34,8
Vômitos	23	34,8
Alterações do estado mental	21	31,8
<i>Confusão mental</i>	13	19,7
<i>Agitação psicomotora</i>	7	10,6
<i>Sonolência</i>	4	6,1
<i>Coma</i>	1	1,5
Náuseas	13	19,7
Alterações visuais	5	7,6
<i>Diplopia</i>	2	3,0
<i>Fotofobia</i>	1	1,5
<i>Diminuição da acuidade</i>	1	1,5
<i>Amaurose central</i>	1	1,5
Convulsões	5	7,6
Alterações auditivas	2	3,0
<i>Fonofobia</i>	1	1,5
<i>Diminuição da acuidade</i>	1	1,5
Hemiparesia	2	3,0

Fonte: protocolo de pesquisa aplicado aos prontuários de pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida e neurocriptococose internados no Hospital Nereu Ramos entre junho de 1996 e junho de 1999.

Tabela V. Características citológicas e bioquímicas do LCR dos pacientes com NC e SIDA internados no HNR entre junho de 1996 e junho de 1999.

Análise do LCR	x	SD	min	max	n
Leucócitos (cels/mm ³)	70,3	200,7	0	1280	58
Linfócitos (%)	91,2	16,3	18	100	31
Neutrófilos (%)	8,4	16,1	0	82	31
Proteínas (mg/ dl)	105,5	129,1	2	905	58
Glicose (mg/ dl)	33,4	16,1	0	76	57
LDH	62,7	66	15	312	18
Cloretos	130,1	39,5	103	256	15

Fonte: protocolo de pesquisa aplicado aos prontuários de pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida e neurocriptococose internados no Hospital Nereu Ramos entre junho de 1996 e junho de 1999.

LCR = Líquido cefalorraquidiano; x = média; SD = desvio padrão; min = valor mínimo encontrado; max = valor máximo encontrado; n = número de pacientes.

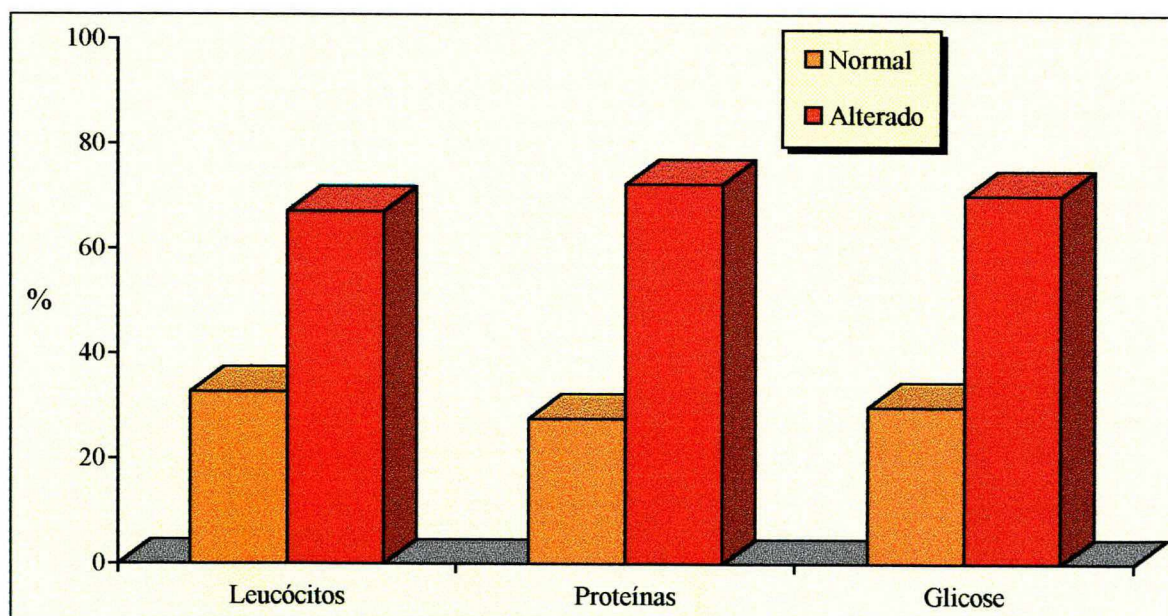


Figura 1. Características do LCR de pacientes com NC e SIDA internados no HNR entre junho de 1996 e junho de 1999. (Normal = leucócitos ≤ 3 cels/ mm³, proteínas < 45 mg/ dl e glicose ≥ 40 mg/ dl; Alterado = leucócitos > 3 cels/ mm³, proteínas ≥ 45 mg/ dl e glicose < 40 mg/ dl)

Tabela VI. Frequência de utilização e resultados dos exames específicos do LCR em pacientes com NC e SIDA internados no HNR entre junho de 1996 e junho de 1999.

Exame	Frequência		Resultado			
	de utilização		Positivo		Negativo	
	n	%	n	%	n	%
Microscopia direta (tinta da China)	60	90,9	52	86,7	8	13,3
Cultura	24	36,4	16	66,7	8	33,3
Látex	35	53	35	100	0	-

Fonte: protocolo de pesquisa aplicado aos prontuários de pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida e neurocriptococose internados no Hospital Nereu Ramos entre junho de 1996 e junho de 1999.

n = número de pacientes

Foram obtidos os níveis séricos de Linfócitos T CD₄ em 41 (62,1%) pacientes. A média foi de 51 células/mm³, a divisão por categorias de valores encontra-se disposta na Tabela VII.

Tabela VII. Contagem de linfócitos T CD₄ em pacientes com NC e SIDA internados no HNR entre junho de 1996 e junho de 1999, segundo categorias de valores.

CD ₄ (cels/ mm ³)	Número de pacientes	%
0 - 49	24	58,5
50 - 99	13	31,7
100 - 199	4	9,8
Total	41	100

Fonte: protocolo de pesquisa aplicado aos prontuários de pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida e neurocriptococose internados no Hospital Nereu Ramos entre junho de 1996 e junho de 1999.

Tabela VIII. Diluição da prova do Látex para *C. neoformans* no líquido de pacientes com NC e SIDA internados no HNR entre junho de 1996 e junho de 1999.

Diluição	Número de pacientes	%
≤ 1:128	07	21,9
1:256	03	9,4
1:512	08	25,0
≥ 1:1024	14	43,7
Total	32	100,0

Fonte: protocolo de pesquisa aplicado aos prontuários de pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida e neurocriptococose internados no Hospital Nereu Ramos entre junho de 1996 e junho de 1999.

Tabela IX. Tomografia computadorizada de crânio de pacientes com NC e SIDA internados no HNR entre junho de 1996 e junho de 1999.

Laudo	Número de pacientes	%
Normal	13	28,3
Alterado	33	71,7
Total	46	100,0

Fonte: protocolo de pesquisa aplicado aos prontuários de pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida e neurocriptococose internados no Hospital Nereu Ramos entre junho de 1996 e junho de 1999.

Tabela X. Período decorrido entre o início dos sintomas e a obtenção do diagnóstico de NC em pacientes com SIDA internados no HNR entre junho de 1996 e junho de 1999.

Período	Dias (variação)
Início dos sintomas - internação	12,8 (1 - 90)
Internação - diagnóstico	11,1 (0 - 78)
Total	23,9 (1 - 94)

Fonte: protocolo de pesquisa aplicado aos prontuários de pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida e neurocriptococose internados no Hospital Nereu Ramos entre junho de 1996 e junho de 1999.

5. DISCUSSÃO

Neurocriptococose é uma doença grave provocada pela invasão do SNC pelo *Cryptococcus neoformans*. Acredita-se que a infecção inicia-se através da inalação do fungo em partículas de poeira suspensas no ar.

O *C. neoformans* é um fungo encapsulado que, com base na sua composição antigênica capsular, é dividido em duas variedades e quatro sorogrupos: *C. neoformans* variedade *neoformans* (sorogrupos A e D) e *C. neoformans* variedade *gatti* (sorogrupos B e C)^{4, 20, 21}. Este fungo é saprófita na natureza e apresenta distribuição mundial^{7, 22, 10}. A variedade *neoformans* é isolada de solos contaminados por fezes de pombos e outras aves, enquanto a variedade *gatti* é encontrada em regiões onde há uma espécie de árvore chamada *Eucalyptus calmadulensis*^{4, 8, 23, 22}. Dentre os sorogrupos conhecidos, sabe-se que o sorogrupo A é o mais frequentemente relacionado à infecção em pacientes portadores da SIDA^{10, 23}. Entretanto neste estudo a diferenciação entre variedades e sorogrupos não foi estudada, visto que tais técnicas não são realizadas rotineiramente em nossos laboratórios.

Após a inalação do fungo, o quadro pulmonar geralmente é assintomático. Em seguida ocorre a disseminação, por via hematogênica, preferencialmente para o SNC^{7, 4, 23, 22}. Além deste, outros órgãos também podem ser acometidos com menor frequência como a pele, os ossos e a próstata, sendo que esta última é considerada um santuário para o fungo durante o tratamento^{4, 23, 22, 10}. Também é sugerido que em alguns casos a doença pode ser originada a partir da reativação de um foco infeccioso latente^{13, 8}.

A apresentação clínica da neurocriptococose é amplamente variável, o quadro, que geralmente é subagudo e progressivo^{4, 24}, também pode evoluir de

maneira rápida e fulminante simulando uma meningite bacteriana. A duração média dos sintomas encontrada por outros autores varia entre 2 e 4 semanas^{25, 10, 3, 26}, situação semelhante à encontrada em nossos pacientes. Segundo Chuck S.L e Sande M.A.²⁷, nenhum sinal ou sintoma da infecção criptocócica é característico o suficiente para diferenciá-la de outras infecções que ocorrem em pacientes com SIDA. De acordo com a literatura mundial, a cefaléia e a febre estão presentes na maioria dos pacientes^{3, 1}, enquanto a presença de rigidez de nuca é em geral inferior a 30% dos casos^{3, 27, 1}. Contudo, em nosso estudo a febre esteve presente em menos de 40% dos casos, demonstrando que a ausência deste sinal não deve afastar a possibilidade do diagnóstico. Torna-se portanto fundamental que todo o paciente HIV positivo que procura atenção médica com *queixas vagas*, principalmente as de cunho neurológico, sejam atentamente avaliados e a hipótese de NC interrogada.

Por outro lado, o já citado aumento na incidência desta co-infecção nas duas últimas décadas, também tem como fator contribuinte o avanço no controle e prevenção de outras doenças oportunistas potencialmente fatais nos indivíduos com SIDA. Este aparente paradoxo é justificado pelo aumento da expectativa de vida dos mesmos, elevando também o risco da infecção pelo *C. neoformans*¹.

Outro fator importante no incremento do risco à NC é o nível de linfócitos T CD₄. Esta doença geralmente ocorre em fases tardias da SIDA, sobretudo quando o número de linfócitos T CD₄ encontra-se abaixo de 200 cels/mm³ ^{26, 28-30}. Nosso estudo demonstrou resultados semelhantes, sendo que a contagem de linfócitos T CD₄ esteve abaixo de 100 cels/mm³ em mais de 90% dos pacientes.

Desta maneira, o aumento na incidência mundial da criptococose deve ser considerado um reflexo da SIDA, já que 5 a 13 % destes pacientes deverão apresentá-la durante a sua vida¹³. Também admite-se que a Criptococose extrapulmonar seja uma das condições definidoras da SIDA, na vigência da infecção pelo HIV³¹. No Instituto de Infectologia Emilio Ribas, em São Paulo, entre

1990 e 1994 esta co-infecção foi a causa de internação em mais de 100 pacientes anualmente, já os casos não associados ao HIV variaram entre 2 e 10 casos/ano¹³. O número de re-internações a que estes pacientes necessitam ser submetidos contribuem para tornar a doença cada vez mais presente em nosso cotidiano. É possível que a frequência com que a NC foi encontrada em nosso estudo (8,2% dos casos de SIDA) tenha sido subestimada em virtude da pouca utilização de exames diagnósticos específicos para a doença, frente a casos compatíveis com a mesma.

A infecção pelo *C. neoformans* é comprovadamente mais comum em adultos^{10, 12}. A média de idade na literatura mundial varia entre 28 e 38 anos de idade sendo que o sexo masculino é acometido em 63 a 93% dos casos^{27-29, 26, 25, 32}. Todavia, Hajjeh R.A., Conn L.A., Stephens D.S. et al.¹² em um estudo caso-controle com 158 pacientes, demonstraram que esta diferença não é significativa. Tal fato sugere que a aparente predileção pelo sexo masculino seja reflexo da SIDA, já que a mesma além de ser mais frequente entre os homens é também o principal fator predisponente à doença. No presente estudo, a idade média dos pacientes foi de 34 anos e o sexo predominante o masculino, com 74% dos casos. Esta distribuição comportou-se de maneira semelhante àquela encontrada entre os pacientes portadores de SIDA no Brasil³³ e aos internados no HNR durante o ano de 1997¹⁸.

Embora sejam conhecidos os principais nichos ecológicos do fungo, a exposição a estes ambientes não é aparentemente associada a uma maior incidência da doença^{7, 4, 23, 12}. No presente estudo 72,3% dos pacientes eram provenientes da região metropolitana de Florianópolis e menos de 20% procedentes de zonas rurais. Apesar da atual tendência de interiorização da SIDA¹⁴, a descentralização do atendimento médico através de unidades de internação regionais parece ser a responsável pela menor demanda destas regiões.

O uso de drogas injetáveis vem sido incriminado como o principal fator de risco para a transmissão do HIV em Santa Catarina, sendo este hábito encontrado em 51,2% dos pacientes infectados pelo HIV internados no HNR durante o ano de 1997¹⁸. Situação semelhante foi observada entre os pacientes avaliados em nosso estudo, onde o mesmo esteve presente em 48,5% dos casos.

Assim como os sintomas iniciais, que frequentemente são discretos e inespecíficos¹, as alterações citoquímicas do LCR, também são difíceis de interpretar³⁴. A frequência com que são encontradas análises do LCR sem alterações varia na literatura entre 0 e 31%^{34, 26, 35}, já neste estudo tal situação foi observada em apenas 5,4% dos pacientes. Todavia, quando presentes, as principais alterações observadas são a pleiocitose com predomínio mononuclear, diminuição do teor de glicose e aumento de proteínas. Deve-se estar atento ao fato de tais alterações serem comuns a outras causas de lesão ao SNC em pacientes com SIDA, como a meningite tuberculosa, seu principal diagnóstico diferencial³⁶.

Tornam-se portanto necessárias provas específicas para o diagnóstico da NC. Dentre os procedimentos laboratoriais empregados na análise do LCR, destacam-se a pesquisa do antígeno polissacáride capsular do *C. neoformans* (Látex), o exame direto com tinta da China e a cultura. Testes sorológicos, estudos histopatológicos e a cultura de materiais orgânicos suspeitos provindos de outros locais, também são úteis no diagnóstico da doença^{7, 13, 4}. Por outro lado, a reação intradérmica, tem utilidade limitada a estudos epidemiológicos.

A cultura do LCR é considerada o padrão ouro para o diagnóstico da infecção³², tendo um índice de positividade que varia na literatura entre 87 e 100%^{26, 37}. Entretanto, além de não possibilitar um diagnóstico imediato, a cultura requer eficiência e qualidade laboratorial, nem sempre presentes em nosso meio. Esta situação também é observada em relação ao exame direto do LCR com tinta da China, que requer experiência profissional para leitura das

lâminas, visto que o fungo pode deixar de ser observado ou confundido com linfócitos²³. Este exame apresenta-se positivo em 74 a 93% dos casos^{26, 37, 27}. Em relação ao látex, a literatura apresenta índices de positividade que variam entre 90 e 100%^{28, 38, 26, 27}, sendo a sua realização rápida e pouco sujeita a erros. Até o presente momento não foram estabelecidos padrões mínimos de diluição do LCR no diagnóstico da NC através deste teste, podendo o mesmo apresentar extensa amplitude^{28, 27}. Resultados similares foram encontrados em nosso estudo.

Também foi observado no presente estudo, uma marcante diferença entre os resultados das microscópicas diretas e das culturas de LCR entre os dois laboratórios que servem o HNR. Assim, foi percebido que em diversos casos houve retardo no diagnóstico da NC por falso-negativo em um dos laboratórios, ou resultados discrepantes como microscopia e látex positivos, com cultura negativa. Este fato poderia explicar a razão pela qual foi encontrado um baixo índice de positividade nas culturas de LCR. Já a microscopia direta apresentou um maior índice de positividade visto que o serviço de melhor qualidade realizou este exame na maioria dos casos.

Além da meningite, o *C. neoformans* também pode gerar outros tipos de danos ao SNC como granulomas³⁶, também chamados de criptocomas, e aumento da pressão intra-craniana, seguida ou não de hidrocefalia³⁹. Esta última, resultante do bloqueio liquórico originado por aderências inflamatórias das meninges, é uma importante causa de alterações visuais e deterioração mental nesta população. Estas alterações podem ser diagnosticadas através de exames de imagem como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM).

Infelizmente, é vasta a gama de processos infecciosos que podem acometer o SNC em pacientes com SIDA, e em nenhum deles são encontrados achados específicos aos exames de imagem⁴⁰. Também são poucos os dados existentes

na literatura sobre a frequência com que são encontradas alterações na TC de crânio de pacientes com NC. Tais números variam entre 20 e 29%^{27, 37}, muito abaixo do encontrado em nosso estudo (71,7%), onde as alterações mais frequentemente observadas foram: redução de volume encefálico, própria da infecção pelo HIV, lesões encefálicas inespecíficas e hidrocefalia. Dentre as lesões encefálicas, observamos que 47% destas foram interpretadas pela radiologia como sendo sugestivas de toxoplasmose, outra importante causa de danos ao SNC em indivíduos com SIDA¹⁸, que deve ser sempre lembrada no diagnóstico diferencial da NC.

6. CONCLUSÕES

Verificamos que a neurocriptococose (NC) nos pacientes com SIDA, internados no Hospital Nereu Ramos (HNR) entre junho de 1996 e junho de 1999, apresentou-se de maneira semelhante à literatura mundial. Como particularidades, ressaltamos os seguintes aspectos: menor frequência de febre (39,4%), pouco uso da prova do látex e cultura do LCR e discrepância de resultados entre os laboratórios que atendem o HNR.

- A NC esteve presente em 66 (8,2%) dos 805 pacientes com SIDA avaliados durante o período do estudo.
- As características epidemiológicas da doença são semelhantes às aquelas encontradas entre os pacientes com SIDA do HNR: 74% homens (razão de masculinidade de 2,9:1); 86,4% dos pacientes entre 20 e 44 anos e 48,5% usuários de drogas injetáveis.
- A predileção da doença por pacientes severamente imunodeprimidos foi também observada, visto que mais de 90% dos mesmos apresentavam-se com níveis de linfócitos T CD₄ inferiores a 100 cels/mm³ ($x^1 = 51 \text{cels/mm}^3$).
- Cefaléia, febre, rigidez de nuca, astenia e vômitos foram os principais sinais e sintomas encontrados, com duração média de 13 dias até a internação.
- As alterações inespecíficas do LCR confirmaram-se como pleiocitose ($x = 70,3 \text{ cels/mm}^3$) com predomínio linfomononuclear (91%), aumento do teor de proteínas ($x = 105,5 \text{ mg/dl}$) e diminuição da glicose ($x = 33,4 \text{ mg/dl}$).
- Quanto as técnicas de diagnóstico específico, verificamos que em 90,9% foi utilizada a microscopia direta, positiva em 86,7% dos casos, em 36,4% foi realizada a cultura do LCR, positiva em 66,7% dos casos e em 53% foi realizada a prova do látex, positiva em 100% dos casos.

¹ x = média

- A tomografia computadorizada de crânio revelou uma alta frequência de alterações no SNC, todavia inespecíficas para o diagnóstico da doença.

7. REFERÊNCIAS

1. Jones GA, Nathwani D. Cryptococcal meningitis. *Br J Hosp Med* 1995;54(9):439-45.
2. Speed B, Dunt D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Infect Dis* 1995;21(1):28-34; discussion 35-6.
3. Dismukes WE. Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1988;157(4):624-8.
4. Dismukes WE. Cryptococcosis. In: Cecil RL, Bennett JC, Plum F, editors. *Cecil textbook of medicine*. 20th ed. Philadelphia: Saunders; 1996. p. 1823-1826.
5. Fujita N, Grinnell V, Edwards JE, Feldman RA. Management of central nervous system cryptococcosis. *West J Med* 1980;132(2):123-33.
6. Cryptococcosis and AIDS [editorial]. *Lancet* 1988;1(8600):1434-36.
7. Diamond R. *Cryptococcus neoformans*. In: Mandell GL BJ, Dolin R, editor. *Principles and practice of infectious diseases*. 4 ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 2331-40.
8. Levitz SM. The ecology of *Cryptococcus neoformans* and the epidemiology of cryptococcosis. *Rev Infect Dis* 1991;13(6):1163-9.
9. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *AIDS : etiology, diagnosis, treatment, and prevention*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
10. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS--100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev* 1995;8(4):515-48.

11. Trevisol-Bittencourt PC. Ketoconazole in the treatment of neurocryptococcosis. *Arq Neuro-Psiquiat* 1991;49(2):208-10.
12. Hajjeh RA, Conn LA, Stephens DS, Baughman W, Hamill R, Graviss E, et al. Cryptococcosis: population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. Cryptococcal Active Surveillance Group. *J Infect Dis* 1999;179(2):449-54.
13. Batista L, Silva MV. Criptococose. In: Veronesi R, Focaccia R, editors. *Tratado de infectologia*. São Paulo: Atheneu; 1996. p. 1112-15.
14. Jointed United Nations Programme on HIV/ AIDS. AIDS epidemic updates. Geneva; 1998. Available from: URL: http://www.unaids.org/hivaidsinfo/statistics/june98/fact_sheets/index.html
15. Programa Nacional de DST/ AIDS (Brasil). Distribuição dos casos de aids e coeficientes de incidência (taxa por 100.000 habitantes) segundo o período de diagnóstico e local de residência (Unidade Federada e Macrorregião). Brasília; 1999. *AIDS: Bol Epidemiol* 1999; 12(2):[1 screen] Available from: URL: http://www.aids.gov.br/boletim/tabela_02.htm.
16. Programa Nacional de DST/ AIDS (Brasil). Distribuição das incidências (taxa por 100.000 hab.), segundo municípios com maiores números de casos de aids e período de diagnóstico. Brasília; 1999. *AIDS: Bol Epidemiol* 1999; 12(2):[1 screen] Available from: URL: http://www.aids.gov.br/boletim/tabela_21.htm.
17. Programa Nacional de DST/ AIDS (Brasil). Distribuição das doenças associadas, sinais e sintomas no momento da notificação do caso de aids entre indivíduos com 13 anos de idade ou mais, por período de diagnóstico. Brasília; 1999. *AIDS: Bol Epidemiol* 1999; 12(1):[1 screen] Available from: URL: http://www.aids.gov.br/udtv/boletim_4898_0899/18_tabela.htm.

18. Menegotto VM. Causas de internação de infectados pelo vírus HIV no hospital Nereu Ramos em 1997 [Trabalho de conclusão no curso de graduação em Medicina]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 1998.
19. Ministério da Saúde (Brasil). Estimativa da necessidade e de custos de medicamentos para AIDS. Brasília; 1998. Available from: URL: http://www.aids.gov.br/assistencia/est_nec_cust.htm.
20. Franzot SP, Fries BC, Cleare W, Casadevall A. Genetic relationship between *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* strains of serotypes A and D. *J Clin Microbiol* 1998;36(8):2200-4.
21. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Letenneur L, Ronin O. Individual and environmental factors associated with infection due to *Cryptococcus neoformans* serotype D. French Cryptococcosis Study Group. *Clin Infect Dis* 1996;23(1):91-6.
22. Crissey JT, Lang H, Parish LC. Manual of medical mycology. Cambridge, Mass., USA: Blackwell Scientific; 1995.
23. Gampertz O, Cornejo L. Criptococose e outras leveduroses. In: Zaitz C, Campbell I, Marques S, Ruiz L, editors. *Micologia médica*. 1 ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1998. p. 297-303.
24. Reese RE, Betts RF. A practical approach to infectious diseases. 4th ed. Boston: Little Brown and Company; 1996.
25. Sierra LO, Suarez M, Rodriguez French A. *Cryptococcus neoformans* meningitis in patients with AIDS at the Saint Thomas Hospital. *Rev Med Panama* 1996;21(1-2):46-50.
26. Heyderman RS, Gangaidzo IT, Hakim JG, Mielke J, Taziwa A, Musvaire P, et al. Cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients in Harare, Zimbabwe. *Clin Infect Dis* 1998;26(2):284-9.
27. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989;321(12):794-9.

28. Bava AJ, Negroni R, Arechavala A, Robles AM, Bianchi M. Cryptococcosis associated with AIDS in the Muniz Hospital of Buenos Aires. *Mycopathologia* 1997;140(1):13-7.
29. Darras-Joly C, Chevret S, Wolff M, Matheron S, Longuet P, Casalino E, et al. *Cryptococcus neoformans* infection in France: epidemiologic features of and early prognostic parameters for 76 patients who were infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996;23(2):369-76.
30. Sande MA, Volberding P. The medical management of AIDS. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 1999.
31. Centers for Disease Control and Prevention (USA). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992;41(RR-17):1-19.
32. Khanna N, Chandramuki A, Desai A, Ravi V. Cryptococcal infections of the central nervous system: an analysis of predisposing factors, laboratory findings and outcome in patients from South India with special reference to HIV infection. *J Med Microbiol* 1996;45(5):376-9.
33. Programa Nacional de DST/ AIDS (Brasil). Distribuição proporcional dos casos de aids, segundo o sexo e a idade. Brasília; 1999. *AIDS: Bol Epidemiol* 1999; 12(2):[1 screen] Available from: URL:http://www.aids.gov.br/boletim/tabela_04.htm
34. 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(6):323-5.
35. Sanchez-Portocarrero J, Perez-Cecilia E, Jimenez-Escrig A, Martin-Rabadan P, Roca V, Ruiz Yague M, et al. Tuberculous meningitis. Clinical characteristics and comparison with cryptococcal meningitis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 1996;53(7):671-6.

36. Merritt HH, Rowland LP. Merritt's textbook of neurology. 9th / ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.
37. Moosa MY, Coovadia YM. Cryptococcal meningitis in Durban, South Africa: a comparison of clinical features, laboratory findings, and outcome for human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients. *Clin Infect Dis* 1997;24(2):131-4.
38. Bergemann A, Karstaedt AS. The spectrum of meningitis in a population with high prevalence of HIV disease. *Qjm* 1996;89(7):499-504.
39. Denning DW, Armstrong RW, Lewis BH, Stevens DA. Elevated cerebrospinal fluid pressures in patients with cryptococcal meningitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1991;91(3):267-72.
40. Juhl JH, Crummy AB. Paul and Juhl's essentials of radiologic imaging. 6th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1993.

RESUMO

A neurocriptococose (NC), infecção do SNC causada pelo fungo *cryptococcus neoformans*, situa-se atualmente como uma das principais causas de morbi-mortalidade em indivíduos com SIDA. Sua incidência vem aumentando substancialmente nas últimas duas décadas, como reflexo do avanço mundial da infecção pelo HIV. No presente estudo, foram verificadas as características clínica, epidemiológicas e laboratoriais desta infecção em indivíduos com SIDA, internados no Hospital Nereu Ramos em Florianópolis/SC, entre junho de 1996 e junho de 1999.

Dentre 805 indivíduos infectados pelo HIV, internados no NHR durante o período do estudo, 66 (8,2%) apresentaram NC. As características epidemiológicas observadas comportaram-se de maneira semelhante à dos portadores do HIV neste hospital. O número de linfócitos T CD₄ situou-se abaixo de 100 cels/ mm³ em mais de 90% dos casos. Cefaléia, febre, rigidez de nuca, astenia e vômitos foram os principais sinais e sintomas encontrados, com duração média de treze dias. As alterações inespecíficas do LCR confirmaram-se como pleiocitose de predomínio linfomononuclear, aumento do teor de proteínas e diminuição da glicose. Foi observada uma baixa frequência de utilização da prova do látex, contrapondo-se ao seu alto índice de positividade. A tomografia computadorizada de crânio revelou uma alta frequência de alterações no SNC, todavia não específicas para o diagnóstico da NC.

A NC nos pacientes com SIDA avaliados neste estudo apresentou-se de maneira semelhante à literatura mundial, com as seguintes particularidades: menor frequência de febre (39,4%), pouco uso da prova do látex e cultura do LCR e discrepância de resultados entre os laboratórios que atendem o HNR.

SUMMARY

Neurocryptococcosis (NC), a central nervous system infection caused by the fungus *Cryptococcus neoformans* is one of the major causes of morbidity and mortality among AIDS patients. Its incidence has substantially grown in the last two decades, as a consequence of the worldwide spreading of HIV. In this study, we described clinical, laboratorial and epidemiological features of SIDA patients with NC, treated at Hospital Nereu Ramos (HNR), Florianópolis/ SC, from June 1996 to June 1999.

Among 805 HIV-infected patients treated at HNR during the period of this study, 66 (8.2%) presented with NC. Its epidemiological features were found to be similar to those encountered in the general HIV-population in this hospital. The number of CD₄ lymphocytes was under 100 cels/ mm³ in more than 90% of the patients. Headache, fever, meningeal signs, malaise and vomits were the main features found in those people. The mean duration of symptoms was 13 days. Lymphocytic pleocytosis, decreased glucose and elevated proteins were the general cerebrospinal fluid profile. A high positivity for latex agglutination test was found in contrast to its low-frequent usage. The head CT scan showed at least one alteration in 71.7% of the cases. These were non-specific to diagnosis.

The NC in AIDS patients evaluated in this study came in way similar to the world literature. The following particularities were encountered: smaller frequency of fever (39,4%), low frequency of latex and LCR culture use and discrepancy of results among the laboratories that assist HNR.

**TCC
UFSC
CM
0427**

N.Cham. TCC UFSC CM 0427
Autor: Negreiros, Daniel
Título: Neurocriptococose em pacientes c



972808231

Ac. 253576

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM