

## **Perfil clínico-epidemiológico da criptococose associada e não associada à infecção pelo HIV na região Centro-Oeste do Brasil**

### **Clinical and epidemiological aspects of cryptococcosis associated and non-associated to HIV infection in Central Western region of Brazil**

DOI:10.34117/bjdv8n3-183

Recebimento dos originais: 10/02/2022

Aceitação para publicação: 14/03/2022

#### **Angélica Lima de Bastos**

Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás  
Instituição: Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros - Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (LACEN/SES/GO)  
Endereço: Av. Contorno, nº 3556, Jardim Bela Vista, Goiânia, GO, Brasil  
E-mail: angelicalbastos74@gmail.com

#### **Edna Joana Cláudio Manrique**

Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás  
Instituições: Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros - Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (LACEN/SES/GO) e Escola de Ciências Médicas e da Vida – Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás)  
Endereço: Av. Contorno, nº 3556, Jardim Bela Vista, Goiânia, GO, Brasil  
E-mail: ednamanrique@gmail.com

#### **Luciana Trilles**

Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas pela Fundação Oswaldo Cruz com Pós-Doutorado pela University of Sydney, Austrália  
Instituição: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz (IPEC/FIOCRUZ)  
Endereço: Av. Brasil, nº 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, Brasil  
E-mail: luciana.trilles@ini.fiocruz.br

#### **Márcia dos Santos Lazéra**

Doutorado em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Instituição: Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz (INI/FIOCRUZ)  
Endereço: Av. Brasil, nº 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, Brasil  
E-mail: marcialazera14@gmail.com

#### **Marcia de Souza Carvalho Melhem**

Doutorado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo  
Instituições: Instituto Adolfo Lutz (IAL/SP) e Universidade Federal do Mato Grosso do Sul - Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias (UFMS/PPGDIP)  
Endereço: Av. Dr. Arnaldo, nº 355, São Paulo, SP, Brasil  
E-mail: melhemmr@uol.com.br

**Gabriela Cavalcante Oliveira**

Graduação em Biomedicina pela Universidade Federal de Goiás  
Instituição: Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros - Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (LACEN/SES/GO)  
Endereço: Av. Contorno, nº 3556, Jardim Bela Vista, Goiânia, GO, Brasil  
E-mail: gabi16\_cavalcante@hotmail.com

**Kelly de Oliveira Galvão da Silva**

Mestrado em Saúde Coletiva pela Universidade Federal de Goiás  
Instituição: Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros - Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (LACEN/SES/GO)  
Endereço: Av. Contorno, nº 3556, Jardim Bela Vista, Goiânia, GO, Brasil  
E-mail: k.galvao@yahoo.com.br

**Andrea Cândida Santos Furtado**

Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Salgado de Oliveira  
Instituição: Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros - Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (LACEN/SES/GO)  
Endereço: Av. Contorno, nº 3556, Jardim Bela Vista, Goiânia, GO, Brasil  
E-mail: andrea.santos@goias.gov.br

**Disley Xavier Rodrigues**

Especialização em Auditoria e Regulação em Serviços de Saúde pela Faculdade Delta  
Instituição: Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros - Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (LACEN/SES/GO)  
Endereço: Av. Contorno, nº 3556, Jardim Bela Vista, Goiânia, GO, Brasil  
E-mail: disley.dias@goias.gov.br

**Ailton José Soares**

Especialização em Microbiologia pela Universidade Federal de Goiás  
Instituição: Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros - Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (LACEN/SES/GO)  
Endereço: Av. Contorno, nº 3556, Jardim Bela Vista, Goiânia, GO, Brasil  
E-mail: ailtonjosesoares61@gmail.com

**Paulo Sérgio Sucasas da Costa**

Doutorado em Medicina (Pediatria) pela Universidade de São Paulo com Pós-Doutorado pela University of British Columbia, Vancouver, Canadá  
Instituição: Universidade Federal de Goiás - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (UFG/PPGCS)  
Endereço: Primeira Avenida, s/n, Setor Universitário, Goiânia, GO, Brasil  
E-mail: paulosucasas@ufg.br

**RESUMO**

Objetivo: Analisar as características clínicas-epidemiológicas, segundo a infecção pelo HIV, dos casos de criptococose no estado de Goiás. Métodos: Estudo transversal dos casos de criptococose no período de 2011 a 2014. Utilizou-se registros laboratoriais e prontuários médicos de unidades de saúde referência para a doença. Aplicou testes estatísticos para comparar o grupo HIV positivos e HIV negativos com as variáveis estudadas. Resultados: Identificou 130 casos de criptococose, 116(89,2%) HIV positivos

e 14(10,8%) negativos. A meningoencefalite foi a forma clínica predominante em ambos os grupos, assim como a espécie *Cryptococcus neoformans*. Entre os casos HIV negativos (64,3%) usavam medicamentos imunossupressores. A média da contagem de células TCD4 dos casos HIV positivos foi 58,7 células/mm<sup>3</sup> e 60,8% foram a óbito, entre os sobreviventes, 43,1% ficaram com sequelas, sendo o déficit visual o mais frequente. Conclusões: A criptococose é uma doença grave, dada a elevada letalidade e potencial de provocar danos funcionais.

**Palavras-chave:** criptococose, epidemiologia, infecção por hiv, *cryptococcus neoformans*, *cryptococcus gattii*

## ABSTRACT

**Objective:** To analyze the clinical and epidemiological characteristics, according to HIV infection, of cryptococcosis cases in the state of Goiás. **Methods:** Cross-sectional study of cryptococcosis cases from 2011 to 2014. Laboratory records and medical records from units of health care were used, health reference for the disease. It applied statistical tests to compare the HIV-positive and HIV-negative groups with the studied variables. **Results:** Identified 130 cases of cryptococcosis, 116(89.2%) HIV positive and 14(10.8%) negative. Meningoencephalitis was the predominant clinical form in both groups, as well as the *Cryptococcus neoformans* species. Among HIV negative cases (64.3%) used immunosuppressive drugs. The mean TCD4 cell count of HIV-positive cases was 58.7 cells/mm<sup>3</sup> and 60.8% died, among survivors, 43.1% were left with sequelae, with visual impairment being the most frequent. **Conclusions:** Cryptococcosis is a serious disease, given its high lethality and potential to cause functional damage.

**Keywords:** cryptococcosis, epidemiology, hiv infections; *cryptococcus neoformans*, *cryptococcus gattii*

## INTRODUÇÃO

A criptococose é uma micose sistêmica de elevada letalidade, causada, em regra, por leveduras classificadas em dois complexos de espécies: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, sendo, meningoencefalite sua forma clínica mais grave e frequente.<sup>1</sup> A doença acomete indivíduos hígidos, entretanto, os imunodeprimidos pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) representam o principal grupo suscetível,<sup>2</sup> sendo inclusive considerada uma doença definidora da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)<sup>3</sup> quando ocorre sob forma extrapulmonar. Outras situações que ocasionam imunossupressão, como uso de corticoides, quimioterápicos citotóxicos, inibidores do fator de necrose tumoral (TNF), doenças hematológicas, diabetes e transplantes de órgãos podem favorecer o desenvolvimento da doença.<sup>4</sup>

A maioria dos casos de criptococose é provocada por *C. neoformans* e nesses casos, o perfil predominante dos pacientes é de imunocomprometidos pelo HIV. Em contrapartida, a criptococose por *C. gattii*, afeta preferencialmente hospedeiros

imunocompetentes, ocorrendo de forma endêmica em áreas tropicais e subtropicais, sendo mais frequente nas regiões Norte e Nordeste do Brasil.<sup>5</sup>

O tratamento da criptococose é feito geralmente com anfotericina B (AmB), associada ou não a outros antifúngicos, principalmente, fluconazol (FZ) e 5-fluorocitosina (5-FC).<sup>6</sup> Recidivas e infecção refratária ao tratamento preconizado são relatadas em alguns estudos, indicando possível desenvolvimento de resistência do agente etiológico aos antifúngicos administrados.<sup>6,7</sup>

Mundialmente, alega-se que a estimativa de meningite criptocócica nas pessoas vivendo com HIV (PVHIV) seja de aproximadamente 1 milhão de casos por ano, acarretando cerca de 625.000 óbitos anualmente. As regiões do globo com maior número de casos são a África Subsaariana, onde o número de óbitos chega a ultrapassar o de tuberculose, e o Sudeste Asiático.<sup>8</sup>

No Brasil, num estudo realizado a partir de dados do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, as micoses sistêmicas foram a causa subjacente de 3.583 mortes anuais em 23,6% dos municípios brasileiros, sendo a criptococose responsável por cerca de 25% dessas mortes, porém, assim como as demais infecções fúngicas sistêmicas, a criptococose não está vinculada à lista de doenças de notificação compulsória nacional, ficando difícil avaliar sua real dimensão.<sup>9</sup>

Tendo em vista a relevância do assunto e a escassez de dados consistentes da criptococose no Brasil, e, particularmente na região Centro-Oeste, estudos que a retratam tornam-se necessários para melhor conhecimento da epidemiologia e adoção de medidas de controle da doença. Assim, o presente estudo teve como objetivo analisar as características clínicas-epidemiológicas dos casos de criptococose no estado de Goiás, segundo ocorrência da infecção pelo HIV.

## 2 MÉTODOS

Neste estudo epidemiológico do tipo transversal foram incluídos os casos de criptococose, ocorridos em 60 cidades do estado de Goiás, compreendendo o período de 2011 a 2014, atendidos no Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT/HAA) e cujos resultados das culturas de materiais biológicos foram positivas para *C. neoformans* e *C. gattii* no Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros (LACEN-GO). O HDT/HAA e LACEN-GO constituem, respectivamente, unidades de referência para atendimento/tratamento e diagnóstico laboratorial dos casos

de criptococose do estado de Goiás. Assim, a coleta dos dados ocorreu a partir de registros laboratoriais e prontuários localizados nessas unidades.

O diagnóstico laboratorial da criptococose no LACEN-GO constituiu de metodologia manual e automatizada em bases fenotípicas, a partir da cultura da amostra clínica em ágar Sabouraud dextrose. Após isolamento da levedura seguiu-se a realização de provas de identificação constituídas de: pesquisa de cápsula com tinta da china, assimilação de açúcares (através do aparelho *Vitek*<sup>®</sup>2 *Compact* da Biomérieux) e detecção das enzimas urease e fenoloxidase. A diferenciação entre *C. neoformans* e *C. gattii* foi realizada por quimiotipagem, com o uso do meio L-canavanina-glicina-azul de bromotimol (CGB).

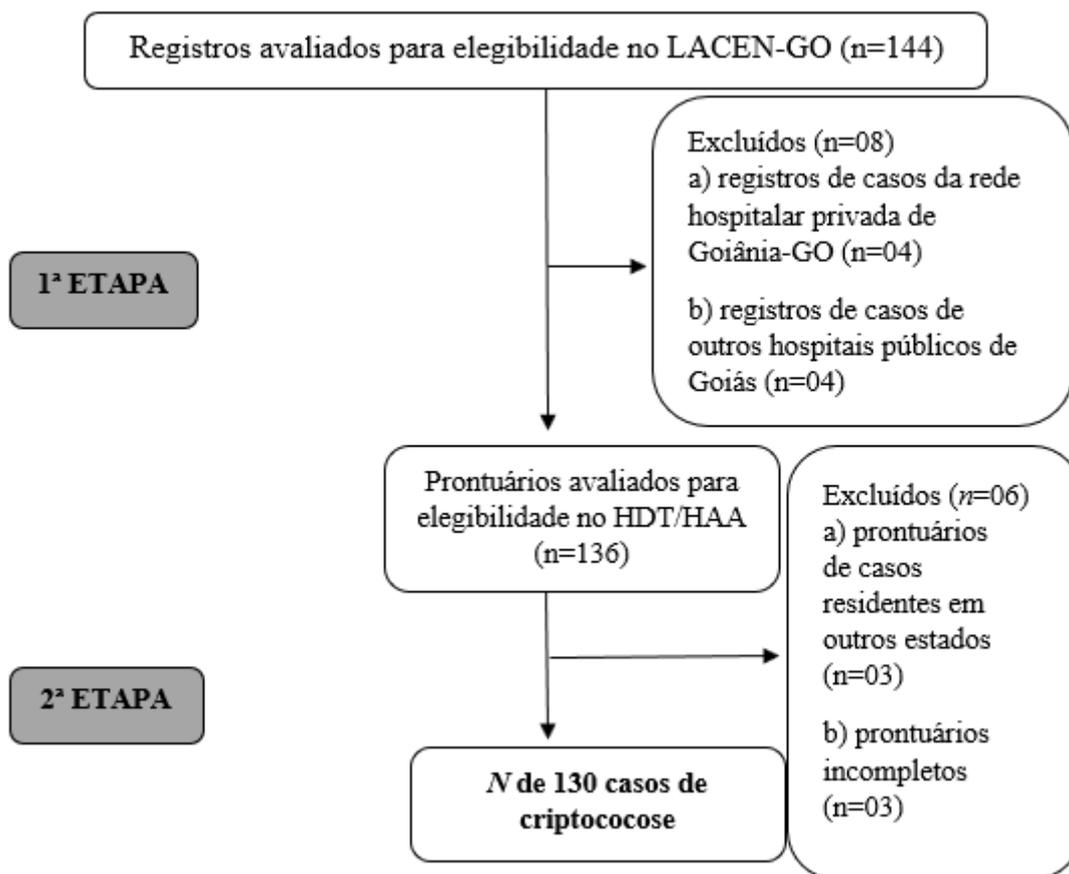
Considerou-se apenas um registro por paciente e os dados coletados referiram-se ao primeiro isolamento do agente. Foram verificadas as culturas positivas para espécies de *Cryptococcus* spp. no período correspondente, obtendo-se os seguintes dados: idade, sexo, espécime clínico positivo, nome do agente etiológico, unidade de saúde procedente e número de prontuário. Em seguida, foram acessados os prontuários médicos dos casos no HDT/HAA, triados no LACEN-GO, obtendo-se os dados clínicos e o restante dos demográficos. As seguintes variáveis foram analisadas: demográficas (idade, sexo, procedência e naturalidade), dados clínicos (manifestações gerais, neurológicas e respiratórias, forma clínica e espécie de *Cryptococcus* spp.), infecção pelo HIV, data do diagnóstico do HIV e da criptococose, outras comorbidades/fatores de risco (transplantes de órgãos, uso de medicação imunossupressora, diabetes mellitus, neoplasias, doenças reumáticas e outras), contagem de células T CD4, carga viral, tratamento (antifúngicos utilizados), dados complementares (terapia antirretroviral, evolução, sequelas).

Nos casos onde houve recidiva (cultura positiva após seis meses de tratamento específico) considerou-se os dados somente do primeiro diagnóstico. E adotou-se como critérios de exclusão: casos residentes em outros estados (em trânsito) e prontuários com dados clínicos incompletos (ausência de informações sobre sinais e sintomas da criptococose e realização da sorologia para o HIV).

O cálculo amostral foi realizado considerando o poder do estudo de 95% e o erro alfa de 5%, no qual indicou que o tamanho da amostra seria de aproximadamente 139 casos. Para realização do cálculo, referências publicadas nacionalmente foram consultadas<sup>5,13</sup>, considerando então a prevalência da criptococose em cerca de 10 % nos pacientes com doença relacionada ao HIV, grupo com o maior número de casos da

doença, inclusive no HDT/HAA. Assim, foram elegíveis para o estudo 144 casos, destes excluiu 14 por não atenderem aos critérios de inclusão, ficando para análise 130 casos de criptococose (Figura 1).

**Figura 1.** Diagrama de fluxo das etapas de busca e de elegibilidade de registros laboratoriais e prontuários médicos no LACEN-GO e HDT/HAA.



Os dados foram tabulados no programa Microsoft® Excel 2013 e a análise foi realizada pelo programa SPSS® (da sigla em inglês *Statistical Package for the Social Sciences for Windows®*, versão 22a.0) por meio de estatística descritiva e os casos HIV positivos e HIV negativos foram comparados com as variáveis demográficas, clínicas e epidemiológicas usando os testes Exato de Fisher e Qui-Quadrado de Pearson. Adotou-se como nível de significância para os testes estatísticos um valor de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

Este estudo seguiu as recomendações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Goiás, CAAE: 48945015.8.0000.5083. Também recebeu parecer consubstanciado favorável no CEP-HDT/HAA, CAAE: 48945015.8.3001.04.

### 3 RESULTADOS

Dos 130 casos com diagnóstico de criptococose, os resultados de sorologia para o HIV mostraram que: 116 (89,2%) eram HIV positivos e 14 (10,8%) HIV negativos.

Quanto ao sexo, 81,5% eram do sexo masculino. Na estratificação entre os casos HIV positivos e HIV negativos, também houve predomínio do sexo masculino (Tabela 1).

A idade variou de 19 a 80 anos e o maior número de casos foi observado na faixa etária de 31 a 40 anos (40,0%). Entre os HIV positivos o maior número de casos foi observado no intervalo de 31 a 40 anos. Nos HIV negativos houve predomínio na faixa etária acima dos 50 anos (Tabela 1).

Em relação a zona de procedência, 93,8% provinham de áreas urbanas e oito 6,2% da zona rural. Um total de 60 cidades goianas estiveram relacionadas com casos de criptococose, sendo a maioria em Goiânia. No total, 81,5% eram naturais do estado de Goiás e 18,5% de outros estados brasileiros. Segundo a infecção pelo vírus do HIV, 82,8% soropositivos e 71,4% soronegativos eram nascidos no estado de Goiás (Tabela 1).

**Tabela 1.** Dados demográficos dos casos com criptococose no estado de Goiás, de acordo com infecção pelo HIV.

Dados Demográficos	Infecção pelo HIV				Total=130		p
	HIV(+) =116 <sup>a</sup>		HIV(-) =14 <sup>b</sup>		n	%	
	n	%	n	%			
<b>Sexo</b>							
Masculino	95	81,9	11	78,6	106	81,5	0,76 <sup>c</sup>
Feminino	21	18,1	3	21,4	24	18,5	
<b>Idade (anos)</b>							
<b>Variação</b>	19-67		25-80		19-80		
Média/Desvio Padrão	38,08/9.82		49,64/17.50		39,32/11.39		
10 a 20	1	0,9	0	0,0	1	0,8	
21 a 30	25	21,6	2	14,3	27	20,8	
31 a 40	49	42,2	3	21,4	52	40,0	0,02 <sup>c</sup>
41 a 50	29	25,0	3	21,4	32	24,6	
Acima de 50	12	10,3	6	42,9	18	13,8	
<b>Zona</b>							
Urbana	111	95,7	11	78,6	122	93,8	0,04 <sup>d</sup>
Rural	5	4,3	3	21,4	8	6,2	
<b>Procedência</b>							
Goiânia	36	31,0	4	28,6	40	30,8	
Aparecida de Goiânia	9	7,8	-	0,0	9	6,9	
Morrinhos	4	3,5	-	0,0	4	3,1	0,18 <sup>c</sup>
Inhumas	3	2,6	-	0,0	3	2,3	

Minaçu	2	1,7	1	7,1	3	2,3	
Outros 55 municípios goianos	62	53,4	9	64,3	71	54,6	
Naturalidade							
Goiás	96	82,8	10	71,4	106	81,5	0,44 <sup>c</sup>
Outros estados	20	17,2	4	28,6	24	18,5	

Equivale a <sup>a</sup>89,2% de HIV(+) e <sup>b</sup>10,8% de HIV(-).

<sup>c</sup>Teste Qui-Quadrado de Pearson.

<sup>d</sup>Teste Exato de Fisher.

Além da infecção pelo HIV, outros fatores de risco para criptococose foram identificados, como: uso prolongado de medicamentos imunossupressores, diabetes mellitus e neoplasias. Todos os casos com uso crônico de imunossupressores eram HIV negativos e tinham patologia de base ( $p < 0,001$  em relação aos HIV positivos), sendo que, a maioria (5/9, 55,6%) apresentavam hanseníase (Tabela 2).

**Tabela 2.** Fatores de risco dos casos com criptococose do estado de Goiás, de acordo com infecção pelo HIV.

Fatores de Risco	Infecção pelo HIV				Total=130		p
	HIV(+) =116 <sup>a</sup>		HIV(-) =14 <sup>b</sup>		n	%	
	n	%	n	%			
Uso crônico de Imunossupressor <sup>c</sup>							
Sim	0	0,0	9	64,3	9	6,9	<0,001 <sup>d</sup>
Não	116	100,0	5	35,7	121	93,1	
Diabetes mellitus							
Sim	2	1,7	0	0,0	2	1,5	1,00 <sup>e</sup>
Não	114	98,3	14	100,0	128	98,5	
Neoplasia							
Sim	4	3,4	0	0,0	4	3,1	1,00 <sup>e</sup>
Não	112	96,6	14	100,0	126	96,9	

Equivale a <sup>a</sup>89,2% de HIV(+) e <sup>b</sup>10,8% de HIV(-).

<sup>c</sup>Corticoide associado com Talidomida para dois casos de hanseníase, corticoide para três casos de hanseníase e corticoides para um caso de artrite reumatoide, um de espondilite anquilosante, um de doença pulmonar obstrutiva crônica e um de asma;

<sup>d</sup>Teste Qui-Quadrado de Pearson.

<sup>e</sup>Teste Exato de Fisher.

Os principais sintomas descritos no total de casos foram: cefaleia (68,5%), febre (65,4%), emagrecimento (46,2%), tosse (38,5%) e vômito (36,9%). Todavia, a análise estatística mostrou significância para a ocorrência de emagrecimento ( $p=0,02$ ) e diarreia ( $p=0,02$ ) entre os HIV positivos e confusão mental ( $p=0,002$ ), convulsão ( $p=0,02$ ) e rigidez de nuca ( $p=0,05$ ) nos HIV negativos (Tabela 3).

Quanto à forma clínica, no total de casos, a meningoencefalite foi a mais encontrada (54,6%), seguida de meningoencefalite e criptococemia associadas (20,8%).

Na separação dos grupos, segundo a infecção pelo o vírus do HIV, a meningoencefalite também predominou como forma mais frequente tanto em HIV positivos como negativos (Tabela 3).

Quanto às espécies isoladas e identificadas na cultura, 93,8% eram *C. neoformans* e 6,2% *C. gattii*. Houve significância estatística do isolamento de *C. neoformans* em HIV positivos ( $p < 0,001$ ) (Tabela 3).

Foi avaliado o uso de terapia antirretroviral (TARV) nos casos HIV positivos, segundo a data do diagnóstico da criptococose. No total, 14 (12,1%) estavam em uso regular de terapia antirretroviral, 34 (29,3%) em uso irregular e 68 (58,6%) sem relato de uso. Nos casos sem relato de uso comparou-se a data do diagnóstico do HIV com a data do diagnóstico da criptococose e verificou-se que 4,4% tiveram diagnóstico da criptococose antes do diagnóstico do HIV, 29,4% tiveram no mesmo dia, em 19,1% o diagnóstico do HIV ocorreu de um a 15 dias antes da criptococose, em 16,2% dos casos de 15 a 30 dias antes e em 30,9% o diagnóstico do HIV ocorreu acima de 30 dias antes do diagnóstico da criptococose.

**Tabela 3.** Dados clínicos dos casos com criptococose do estado de Goiás, de acordo com infecção pelo HIV.

Dados clínicos	Infecção pelo HIV				Total=130		
	HIV(+) =116 <sup>a</sup>		HIV(-) =14 <sup>b</sup>		n	%	p
	n	%	n	%			
Manifestações Gerais							
Febre	75	64,7	10	71,4	85	65,4	0,77 <sup>e</sup>
Emagrecimento	58	50,0	2	14,3	60	46,2	0,02 <sup>e</sup>
Astenia	40	34,5	1	7,1	41	31,5	0,06 <sup>e</sup>
Hiporexia	34	29,3	2	14,3	36	27,7	0,06 <sup>e</sup>
Diarreia	31	26,7	0	0,0	31	23,8	0,02 <sup>e</sup>
Manifestações Neurológicas							
Cefaleia	78	67,2	11	78,6	89	68,5	0,55 <sup>e</sup>
Vômito	44	37,9	4	28,6	48	36,9	0,57 <sup>e</sup>
Confusão mental	33	28,7	10	71,4	43	33,3	0,002 <sup>e</sup>
DNM <sup>c</sup>	30	25,9	3	21,4	33	25,4	1,00 <sup>e</sup>
Rigidez de nuca	23	19,8	6	42,9	29	22,3	0,05 <sup>f</sup>
Náusea	20	17,2	1	7,1	21	16,2	0,33 <sup>f</sup>
Alteração visual	16	13,8	1	7,1	17	13,1	0,69 <sup>e</sup>
Convulsão	10	8,6	4	28,6	14	10,8	0,02 <sup>f</sup>
Manifestações Respiratórias							

Tosse	46	39,7	4	28,6	50	38,5	0,57 <sup>e</sup>
Dispneia	32	27,6	2	14,3	34	26,2	0,29 <sup>f</sup>
Expectoração	10	8,6	0	0,0	10	7,7	0,60 <sup>e</sup>
Forma Clínica							
Meningoencefalite	62	53,4	9	64,3	71	54,6	0,57 <sup>e</sup>
Mn <sup>d</sup> +criptococemia	24	20,7	3	21,4	27	20,8	0,95 <sup>f</sup>
Críptococemia	24	20,7	1	7,1	25	19,2	0,30 <sup>e</sup>
Pulmonar	3	2,6	0	0,0	3	2,3	1,00 <sup>e</sup>
Renal	2	1,7	0	0,0	2	1,5	1,00 <sup>e</sup>
Cutânea	0	0,0	1	7,1	1	0,8	0,11 <sup>e</sup>
Ganglionar	1	0,9	0	0,0	1	0,8	1,00 <sup>e</sup>
Espécie envolvida							
<i>C. neoformans</i>	112	96,6	10	71,4	122	93,8	<0,001 <sup>f</sup>
<i>C. gattii</i>	4	3,4	4	28,6	8	6,2	

Equivale a <sup>a</sup>89,2% de HIV(+) e <sup>b</sup>10,8% de HIV(-).

<sup>c</sup>DNM- déficit neurológico motor.

<sup>d</sup>Mn – meningoencefalite.

<sup>e</sup>Teste Exato de Fisher.

<sup>f</sup>Teste Qui-Quadrado de Pearson.

Os níveis sanguíneos de células T CD4 variaram de 2 a 367 células/mm<sup>3</sup> (média 58,7 células/mm<sup>3</sup>) e em 81,6% dos casos o resultado estava abaixo de 100 células/mm<sup>3</sup>. E a carga viral variou de 41 a 6.474.365 cópias/ml (média 282.403,83 cópias/ml).

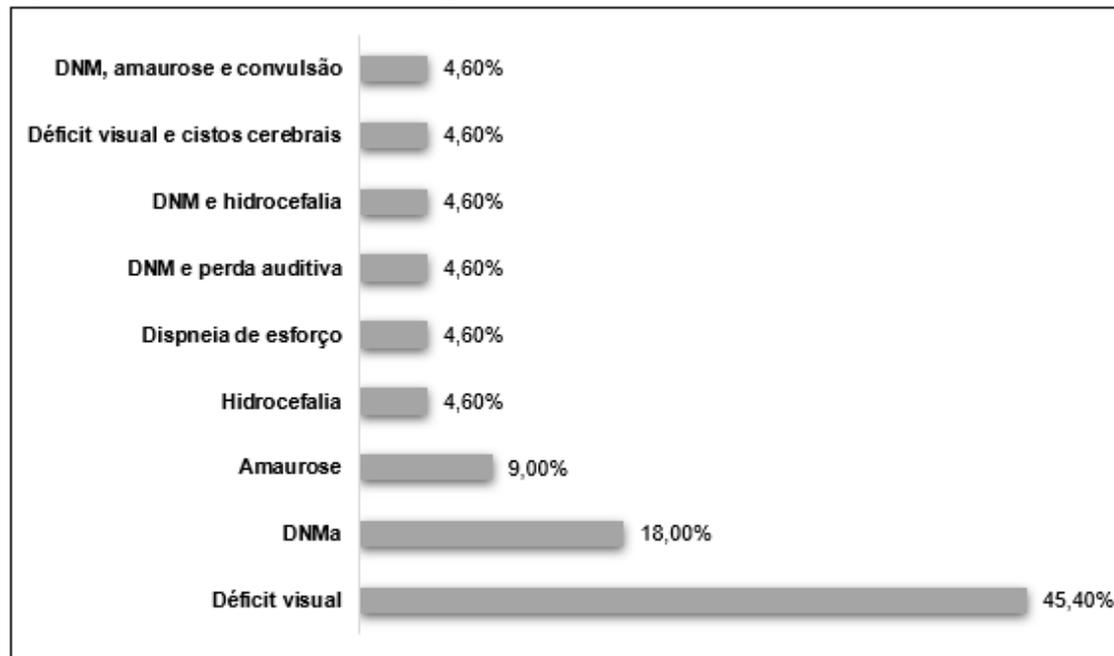
Ao avaliar a conduta terapêutica da criptococose durante a fase de indução, 119 (91,5%) do total de casos fizeram uso de antifúngicos e 11 (8,5%) enquadraram-se no critério sem relato de uso. A maioria utilizou monoterapia de AmB-D (50,8%), seguido de sua associação com FZ (31,5%). Houve relatos de utilização de L-AmB (6,9%), L-AmB associada a FZ (1,5%) e somente FZ. Cerca de 10,0% dos casos tiveram recaída de criptococose após 6 meses de tratamento específico, doze deles eram HIV positivos. Não havia relato de uso em 8,5% casos. Dois deles evadiram no segundo dia de internação, possivelmente antes da tomada de decisão sobre a conduta terapêutica para a criptococose e daí a ausência de dados nos prontuários. Nove evoluíram para o óbito em menos de uma semana após a internação.

A respeito da evolução clínica, 39,2% (51/130) receberam alta hospitalar e 60,8% (79/130) foram a óbito. Dos que foram a óbito, 62,1% (72/116) eram HIV positivos e 50,0% (7/14) eram HIV negativos.

Dos 51 casos que receberam alta, 37,9% (44/116) eram HIV positivos (44/116) e 50,0% HIV negativos (7/14). Houve danos funcionais em 38,6% (17/44) dos HIV

positivos que sobreviveram e em 71,4% (5/7) dos HIV negativos. O *déficit* visual foi a seqüela mais frequente (45,4%), seguida de *déficit* neurológico motor (18,0%) (Figura 2).

**Figura 2.** Sequelas apresentadas nos casos que receberam alta hospitalar após tratamento da criptococose. \*DNM - *déficit* neurológico motor.



#### 4 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos mostraram que a maioria dos casos de criptococose ocorreram nos casos HIV positivos corroborando com estudos que afirmam ser este o principal grupo de acometidos globalmente, sendo, portanto, a presença do vírus, o principal fator de risco para desenvolvimento da doença.<sup>2,10</sup> Hanseníase foi o fator de risco mais importante para os casos HIV negativos.

O predomínio da criptococose no sexo masculino, tanto entre os HIV positivos quanto nos HIV negativos, foi similar ao encontrado em outro levantamento epidemiológico. Em duas grandes áreas metropolitanas dos EUA, Atlanta e Houston, a ocorrência de criptococose em indivíduos do sexo masculino foi de 87% nos HIV positivos e entre os HIV negativos de 56%.<sup>11</sup> A razão da maior predominância em homens não é totalmente compreendida, mas postula-se que influências hormonais e o fato do HIV ser ainda mais incidente em homens sejam fatores contribuintes para tal.<sup>12,13</sup>

A maioria dos casos HIV positivos tinha de 31 a 40 anos. O predomínio da criptococose entre a terceira e quarta década de vida coincide com a faixa etária prevalente para infecção pelo HIV.<sup>14</sup> Em relação aos casos HIV negativos, o predomínio

foi na faixa etária acima dos 50 anos, com média de 49,6 anos de idade. Todavia, um estudo realizado em Mato Grosso do Sul (Brasil), demonstrou a média de 35,9 anos e não observou diferença estatística entre os dois grupos.<sup>14</sup>

A maioria (30,8%) dos casos eram da zona urbana (cidade de Goiânia). As prováveis explicações para a capital concentrar o maior número de casos referem-se ao fato de ter a maior base populacional, da facilidade de acesso ao hospital de referência, localizado na própria capital e por ter as maiores taxas de incidência de PVHIV do estado, no período analisado.<sup>15</sup> Quanto a naturalidade, a maioria dos casos (81,5%) nasceram no estado de Goiás, sugerindo que esses casos sejam autóctones.

Quanto aos outros fatores de risco para a criptococose, observou a diabetes e a neoplasias nos casos HIV positivos. Os casos com diabetes estavam sob uso de TARV, sendo reportado na literatura a associação entre anormalidades na homeostase da glicose e a utilização de terapia antirretroviral.<sup>16,17</sup> Devido à coexistência da imunodeficiência, com depleção das células T CD4 e ativação crônica do sistema imune inato e adaptativo, pacientes HIV positivos tem alto risco de apresentar câncer, principalmente, sarcoma de Kaposi e carcinoma invasivo de colo uterino.<sup>18,19</sup>

O uso crônico de medicamentos imunossupressores (principalmente corticoides) ocorreu em 64,3% dos casos HIV negativos, sendo estatisticamente significante esta associação com a criptococose, como anteriormente descrito. É notável que a hanseníase, pela demanda de altas doses de corticoides, representa uma condição predisponente para a criptococose, como observado neste estudo, corroborando dados prévios.<sup>13,20</sup> O uso concomitante de talidomida em alguns pacientes, como anteriormente descrito, requer maior investigação do papel deste medicamento como fator de risco para criptococose.<sup>21</sup>

As principais manifestações clínicas, analisando o total de casos do estudo, foram cefaleia e febre, em concordância com dados da literatura.<sup>8,22</sup> Entre os casos HIV negativos, houve igual prevalência de febre e confusão mental (71,4%). Quando comparado aos HIV positivos, as elevadas frequências sintomas neurológicos: confusão mental e rigidez de nuca foram, estatisticamente significantes. A confusão mental foi mais frequente entre HIV negativos, estando presente em cerca de 50% desses e em 18 a 28% dos casos HIV.<sup>23</sup> A confusão mental e a convulsão são preditores de neurocriptococose, o que coincide com os resultados desta pesquisa, pois a maioria dos casos de criptococose em HIV negativos ocorreram sob a forma de meningoencefalite associada ou não à criptococemia.<sup>23</sup>

Quanto à forma clínica, a meningoencefalite, independente da presença do HIV, foi prevalente seguida por criptococemia, forma vinculada a pior prognóstico em pacientes com neurocriptococose.<sup>24</sup> Nos casos HIV positivos, a análise estatística mostrou significância para os sintomas gerais, ou constitucionais, de emagrecimento e diarreia quando comparados com aqueles HIV negativos, fato anteriormente descrito e justificado pela natureza consumptiva da AIDS.<sup>14</sup>

O *C. neoformans* foi o agente causador da criptococose em todos os casos, sendo notável a ausência de *C. gattii* entre os HIV negativos, possivelmente, pelo fator de risco de imunossupressão iatrogênica e reforçando dados semelhantes de estudo realizado a mesma região.<sup>13</sup>

A maioria (58,6%) dos casos HIV positivos não faziam uso de TARV. Ao verificar a data do diagnóstico do HIV nesses casos observou-se que a maioria realizou a sorologia em até 15 dias antes do diagnóstico da criptococose. Esses achados podem indicar diagnóstico tardio do HIV, confirmado pelos valores baixos de contagem T CD4 e valores altos de carga viral do grupo avaliado.<sup>3</sup> Em estudo de coorte, a maioria (76%) dos 5.152 pacientes HIV positivos procedentes de 7 países da América Latina e Caribe apresentou diagnóstico tardio do HIV. Essa prevalência é quase duas vezes mais do que o encontrado na Europa (15 a 38%).<sup>25</sup>

O uso de antifúngicos foi de acordo com as diretrizes de tratamento da doença.<sup>1,6,7</sup> No entanto, como descrito em outros estudos, foram registradas recaídas da criptococose, não havendo diferença significativa entre os grupos HIV positivos e negativos. Recaídas da infecção após tratamento inicial não são incomuns, podendo ser provocadas por demora no início do tratamento, resistência às drogas, indisponibilidade de profilaxia secundária, não adesão a TARV, coinfeção com diferentes cepas ou cepas geneticamente modificadas durante a terapia de manutenção.<sup>7,26</sup>

A mortalidade geral no grupo estudado foi alta se comparada a dados de estudos nacionais e internacionais.<sup>10,13,22,27</sup> Quase metade dos casos apresentaram danos funcionais, relacionados à criptococose, sendo o *déficit* visual mais frequente, como já descrito.<sup>22,28</sup> Tendo em vista, a magnitude da doença um estudo de coorte realizado na mesma unidade de saúde do estudo em questão, concluiu que a triagem com Antígeno de *Cryptococcus* (CrAg) para PVHIV gravemente imunossuprimida no Brasil produziu uma prevalência de 7,9%. Nenhuma diferença foi encontrada na prevalência de CrAg estratificado por valores de CD4 (CD4 <100 versus CD4 101–199 células / µl). Nenhum fator clínico ou laboratorial previu a positividade do CrAg, corroborando a necessidade

de implementação da triagem universal do CrAg para PVHIV com CD4 <200 células /  $\mu$ l em ambientes semelhantes. Conseqüentemente, identificação precoce da criptococose e seu tratamento, reduziria os óbitos.<sup>29</sup>

O principal fator limitante durante o estudo foi a incompletude dos prontuários, principalmente, para a variável tratamento utilizado, não permitindo explorar melhor este dado.

## 5 CONCLUSÃO

Conclui-se, dentre os principais fatores clínicos e epidemiológicos observados no presente estudo o sexo masculino preponderou nos dois grupos e a faixa etária de 31 a 40 anos predominou nos HIV positivos e acima de 50 anos nos HIV negativos. O emagrecimento e a diarreia entre os HIV positivos e a confusão mental, a convulsão e a rigidez de nuca nos HIV negativos constituíram os principais sintomas com significância estatística e a meningoencefalite a forma clínica predominante em ambos os grupos. Apesar da criptococose acometer indivíduos hígidos nesta casuística, a maioria dos HIV negativos possuíam patologia de base e todos tinham como similaridade o uso crônico de medicamentos imunossupressores, sugerindo que nas ocasiões de imunossupressão, favoreceu o desenvolvimento da doença. A média da contagem de células T CD4 dos casos HIV positivos foi 58,7 células/mm<sup>3</sup> e *C. neoformans* foi o complexo de espécie prevalente. A maioria fez uso de anfotericina B, entretanto mais da metade foram a óbito e entre os sobreviventes, vários ficaram com sequelas, sendo o déficit visual mais frequente.

Os resultados obtidos neste estudo demonstram a importância de um sistema de vigilância da criptococose no estado de Goiás, corroborando com esta necessidade a criptococose juntamente com outras micoses sistêmicas foram incluídas na lista de doenças de notificação compulsória estadual a partir de 2013, por meio da resolução 004/2013-GAB/SES-GO. Também, remetem a necessidade do diagnóstico precoce do HIV, uma vez que grande parte dos casos soropositivos com criptococose estavam em estágio avançado da AIDS e sem uso de TARV.

## REFERÊNCIAS

1. Kon SA, Grumach AS, Colombo AL, Penalva ACO, Wanke B, Telles FQ, et al. Consenso em Criptococose. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008 Out; 41(5):524-544. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822008000500022>.
2. Santos EF, Figueiredo EFG. Criptococose: consequência da infecção por *Cryptococcus neoformans* em pacientes com AIDS no Brasil. *Res, Soc Dev.* 2021 Nov; 10(15):e150101522591. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i15.22591>.
3. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle de Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos [Internet]. Brasília (DF); 2018. [Cited 2021 Dez 05]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>.
4. Pappas PG. Cryptococcal infections in non-HIV-infected patients. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2013; 124:61-78. PMID: 23874010; PMCID: PMC3715903.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde [Internet]. Brasília (DF); 2019. [Cited 2021 Dez 05]. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_3ed.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf).
6. Mourad A, Perfect JR. The war on cryptococcosis: A Review of the antifungal arsenal. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2018 Feb; 113(7):e170391. <https://doi.org/10.1590/0074-02760170391>.
7. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. [Internet]. 2021. [Cited 2021 Dez 05]. Available from: [https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult\\_OI.pdf](https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult_OI.pdf).
8. Firacative C, Lizarazo J, Illnait-Zaragozí MT, Castañeda E. The status of cryptococcosis in Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2018 Feb; 113(7): e170554. <https://doi.org/10.1590/0074-02760170554>.
9. Prado M, Silva MB, Laurenti R, Travassos LR, Taborda CP. Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009 May; 104(3):513-521. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000300019>.
10. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis.

Lancet Infect Dis. 2017 Ago; 17(8):873–81. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30243-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30243-8).

11. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, Graviss E, Hamill R, Brandt ME, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population - based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992–2000. *Clin Infect Dis*. 2003 Mar; 36(6):789-794. <https://doi.org/10.1086/368091>.

12. McClelland EE, Hobbs LM, Rivera J, Casadevall A, Potts WK, Smith JM, et al. The Role of Host Gender in the Pathogenesis of *Cryptococcus neoformans* Infections. *PLoS ONE*. 2013 May; 8(5):e63632. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063632>.

13. Souza LKH, Costa CR, Fernandes OFL, Abrão FY, Silva TC, Treméa CM, et al. Clinical and microbiological features of cryptococcal meningitis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013 May-Jun; 46(3):343-347. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0061-2012>.

14. Lindenberg ASC, Chang MR, Paniago AMM, Lazéra MS, Moncada PMF, Bonfim GF, et al. Clinical and epidemiological features of 123 cases of cryptococcosis in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Inst Med trop S Paulo*. 2008 Apr; 50(2):75-78. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652008000200002>.

15. Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (GO), Superintendência de Políticas de Atenção Integral à Saúde. Gerência de Programas Especiais. Coordenação Estadual de DST/Aids Sede da Superintendência de Políticas de Atenção Integral à Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS do Estado de Goiás. Goiânia; 2014.

16. Brown T, Cole SR, Li X, Kingsle LA, Palella FJ, Riddle SA, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of Diabetes Mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med*. 2005 May; 165(10):1179-1184. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1179>.

17. Walli R, Goebel FD, Demant T. Impaired glucose tolerance and protease inhibitors. *Ann Intern Med*. 1998 Nov; 129(10):837-838. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-10-199811150-00022>.

18. Maldonado GC, Júnior NTO, Arnóbio A, Alfradique GR, Ornellas MH, Lima DB. Estudo clínico de sarcoma de Kaposi em pacientes com HIV/AIDS, de 1985-1994 e 2005-2014. *Rev HUPE*. 2015 Aug; 14(S1):36-41. <https://doi.org/10.12957/rhupe.2015.17924>.

19. Pinto Neto J, Milanez MC, Golub JE, Miranda AEB. Malignancies in HIV/AIDS patients attending an outpatient clinic in Vitória, State of Espírito Santo, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012 Dec; 45(6):687-690. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822012000600006>.

20. Azulay RV, Mendonça IRM, Santos CM, Monteiro PCF, Lazera MS, Kac BK, et al. Cutaneous cryptococcosis associated with lepromatous leprosy. *Int J Dermatol*. 2001 Jun; 40(6):412-414. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2001.01246-5.x>.

21. Luca DG, Andrade PJS, Sales AM, Menezes VM, Galhardo MCG, Pimentel MIF, et al. Superposition of leprosy and other neglected tropical diseases in the State of Rio de Janeiro: a case series report. *Lepr Rev.* 2013 Dec; 84(4):302–307. <https://doi.org/10.47276/LR.84.4.302>.
22. Ramírez BC, Vega YC, Shepherd BE, Le C, Turner M, Frola C, et al. Outcomes of HIV-positive patients with cryptococcal meningitis in the Americas. *Int J Infect Dis.* 2017 Oct; 63: 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.08.004>.
23. Antinori S. New insights into HIV/AIDS-associated cryptococcosis. *ISRN AIDS.* 2013 Feb; 2013:471363. <https://doi.org/10.1155/2013/471363>.
24. Nunes JO, Tsujisaki RAS, Nunes MO, Lima GME, Paniago AMM, Pontes E, et al. Cryptococcal meningitis epidemiology: 17 years of experience in a State of the Brazilian Pantanal. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018 Jul-Ago; 51(4):485–92. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0050-2018>.
25. Vidal JE, Oliveira ACP, Dauar RF, Boulware DR. Strategies to reduce mortality and morbidity due to AIDS-related cryptococcal meningitis in Latin America. *Braz J Infect Dis.* 2013 Jun; 17(3):353-362. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.10.020>.
26. Lan-fang Fang, Piao-piao Zhang, Jie Wang, Qing Yang, Ting-ting Qu. Clinical and microbiological characteristics of cryptococcosis at an university hospital in China from 2013 to 2017. *Braz J Infect Dis.* 2020 Jan-Feb; 24(1):7-12. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.11.004>.
27. Montanha RM, Kerbauy G, Arcêncio RA, Furuya RK, Ferreira NMA, Tiroli CF, et al. Fatores demográficos e clínicos associados ao óbito por AIDS em uma região no Sul do Brasil. 2022 jan; 8(1)6033–51. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n1-409>.
28. Trilles L, Lazéra MS, Wanke B, Oliveira RV, Barbosa GG, Nishikawa MM, et al. Regional pattern of molecular types of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2008 Aug; 103(5):415-462. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762008000500008>.
29. Borges MASB, Araújo Filho JA, Oliveira BdJS, Moreira IS, Paula VV, Bastos AL, et al. Prospective cohort of AIDS patients screened for cryptococcal antigenaemia, pre-emptively treated and followed in Brazil. *PLoS ONE.* 2019 Jul; 14(7): e0219928. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219928>.