



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO**

**AVALIAÇÃO AUDIOMÉTRICA EM PACIENTES TRATADOS DE
MENINGITE POR *Cryptococcus gattii***

ROGÉRIO BENJAMIM FRANCISCO ALVES

**Belém – Pará
2007**

ROGÉRIO BENJAMIM FRANCISCO ALVES

**AVALIAÇÃO AUDIOMÉTRICA EM PACIENTES TRATADOS DE
MENINGITE POR *Cryptococcus gattii***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais, área de concentração Clínica das Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Dra. Rita Catarina Medeiros Sousa

**Belém – Pará
2007**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Biblioteca do Núcleo de Medicina Tropical, Belém-PA

Alves, Rogério Benjamim Francisco

Avaliação audiométrica em pacientes tratados de meningite por *Cryptococcus gattii* / Rogério Benjamim Francisco Alves; orientadora; Rita Catarina Medeiros Sousa. - 2007.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará. Núcleo de Medicina Tropical. Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais. Belém, 2007.

1. Distúrbio da audição 2. Audiometria 3. Meningite.
4. *Cryptococcus gattii*. I. Sousa, Rita Catarina Medeiros, orient. II. Título.

CDD: 22. ed. 617.82

ROGÉRIO BENJAMIM FRANCISCO ALVES

**AVALIAÇÃO AUDIOMÉTRICA EM PACIENTES TRATADOS DE
MENINGITE POR *Cryptococcus gattii***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, área de concentração Clínica das Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Banca Examinadora:

Prof^a. Dr^a. Rita Catarina Medeiros Sousa – Orientadora

Prof^a. Dr^a. Marilia Brasil Xavier – Avaliador
Universidade Federal do Pará

Prof. Dr. Juarez Antonio Simões Quaresma – Avaliador
Universidade Federal do Pará

Prof^a. Dr^a. Lúcia Helena Messias Sales – Avaliador
Universidade Federal do Pará

Prof^a. Dr^a. Rosana Feio Libonati – Suplente
Universidade Federal do Pará

**Belém-Pará
2007**

AGRADECIMENTOS

A Deus, fonte de força, que me fez superar obstáculos em todos os momentos.

À Dra. Rita Catarina Medeiros Sousa, minha orientadora e amiga, que soube me transmitir conhecimento e confiança, além de sempre acreditar que eu seria capaz, apesar das dificuldades. Muito obrigado!

Aos meus pais Benjamim e Zuleica e meus queridos irmãos Rosangela, Rosana, Rosimery e Ronaldo, sem vocês nada disso teria sido possível.

Aos meus amigos, indistintamente.

A todos que a mim dirigiram gestos de apoio e carinho, por menores que fossem, sempre terão minha mais sincera gratidão.

“Aprender é a única coisa que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende.”

Leonardo da Vinci

RESUMO

Este estudo mostra a avaliação audiométrica, composta de audiometria tonal limiar e imitanciometria, em pacientes tratados de meningite por *Cryptococcus gattii*. Trata-se de um estudo tipo relato de casos. Foram avaliados seis pacientes com infecção comprovada do sistema nervoso central pelo *Cryptococcus gattii*, internados no Hospital Universitário João de Barros Barreto, entre janeiro de 2000 a novembro de 2007, para tratamento antifúngico. A idade dos pacientes analisados variou entre 12 e 37 anos. Três eram homens e três mulheres. Todos procedentes de municípios vizinhos, não sendo ninguém da capital Belém. As principais manifestações clínicas foram cefaléia e vômitos, presentes nas histórias de todos os pacientes, seguidas de febre e rigidez de nuca, cada uma delas ausentes em apenas um paciente, não coincidentes. O tempo de doença até o diagnóstico variou de 3 a 8 semanas. Dos três homens avaliados, dois apresentaram perda auditiva. Num deles a perda foi moderada e unilateral e no outro foi assimétrica e bilateral. Das três mulheres, apenas uma apresentou alteração auditiva. Nessa paciente houve apenas um rebaixamento leve numa frequência isolada, de 4.000 Hz. Descreve-se achados audiométricos em relato de casos de pacientes tratados de meningite por *Cryptococcus gattii*.

Palavras-chave: Meningite. *Cryptococcus gattii*. Perda auditiva.

ABSTRACT

This study shows the audiometric evaluation, composed by tonal audiometry and imitanciometry, in patients treated for *Cryptococcus gattii* meningitis. It was analyzed six patients with proven *Cryptococcus gattii* central nervous system infection, interned in the Hospital Universitário João de Barros Barreto, Belém, PA, Brazil, between January of 2000 and November of 2007, for antifungal treatment. The age of the analyzed patients ranged from 12 to 37 years-old. Three were men and three women. All of them originating from neighboring cities, nobody from the capital, Belém. The most common clinical findings were headache and vomiting, present in all the patients; fever and nuchal rigidity, each one absent in only one patient, not coincident. The time of illness until the diagnosis varied from 3 to 8 weeks. Of the three evaluated men, hearing loss was presenting in two. In one of them deafness was moderate and unilateral and in the other it was bilateral and not symmetrical. Of the three women, only one presented hearing impairment. In this patient, occurred just a mild alteration in an isolated frequency, of 4.000 Hz. It is described audiometric findings in a relate of cases of patients treated for meningeal neurocryptococcosis due to *Cryptococcus gattii*.

Key words: Meningitis. *Cryptococcus gattii*. Hearing loss.

LISTA DE ABREVIATURAS

AnB	Anfotericina B
<i>C. gattii</i>	<i>Cryptococcus gattii</i>
Céls.	Células
CMV	Citomegalovirus
dB	Decibel/decibels
dL	Decilitro
Fem.	Feminino
Flu	Fluconazol
kg	Quilograma
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LMN	Linfomononuclear
Masc.	Masculino
MCC	Meningite criptocócica
mg	Miligramma
mm ³	Milímetro cúbico
MTB	Meningite tuberculosa
N°	Número
PMN	Polimorfonuclear
5-FC	5-Fluorocitosina
µm	Micrómetro

LISTA DE SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos
CGB	Meio de canavanina, glicina e azul-bromotimol
CLIFA	Clínica de Fonoaudiologia
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CT	Computed Tomography
DVP	Derivação ventrículo-peritoneal
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida
HUJBB	Hospital Universitário João de Barros Barreto
ICBN	Código Internacional de Nomenclatura Botânica
LCR	Líquido cefalorraquidiano
NMT	Núcleo de Medicina Tropical
PAS	Ácido periódico de Schiff
SNC	Sistema Nervoso Central
TC	Tomografia Computadorizada
UFPA	Universidade Federal do Pará
UNAMA	Universidade da Amazônia

SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS.....	12
1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 CRIPTOCOCOSE	13
1.1.1 Etiologia	13
1.1.2 Epidemiologia.....	14
1.1.3 Patogenia	16
1.1.4 Manifestações Clínicas.....	18
1.1.5 Exames Complementares.....	22
1.1.6 Tratamento.....	24
1.2 MENINGITES E MANIFESTAÇÕES OTOLÓGICAS	25
1.3 AVALIAÇÃO DA AUDIÇÃO.....	32
1.3.1 Audiometria Tonal Limiar	32
1.3.2 Imitanciometria.....	34
2 JUSTIFICATIVA	36
3 OBJETIVOS.....	37
3.1 GERAL.....	37
3.2 ESPECÍFICOS	37
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	38
4.1 TIPO DE ESTUDO	38
4.2 PERÍODO DE REALIZAÇÃO	38
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	38
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	38
4.5 POPULAÇÃO ALVO	39
4.6 TAMANHO DA AMOSTRA.....	39
4.7 PROCESSO DE SELEÇÃO	39
4.8 PROCESSO DE OBTENÇÃO DE DADOS	39
4.9 LOCAL DE REALIZAÇÃO.....	40
4.10 ASPECTOS ÉTICOS E DE BIOSSEGURANÇA.....	40

5	RESULTADOS	42
6	DISCUSSÃO.....	53
7	CONCLUSÃO	57
	REFERÊNCIAS.....	58
	APÊNDICES	64

LISTA DE QUADROS

Figura 1: Abertura numa árvore de <i>Eucalyptus camaldulensis</i> mostrando acúmulo de debris de madeira, habitat natural para o <i>Cryptococcus gattii</i>	16
Figura 2: <i>C. neoformans</i> em tecido pulmonar. Coloração de Gram, 100X.....	17
Figura 3: Células fúngicas capsuladas, em tecido cerebral, coloração de Mucicarmin	19
Figura 4: RNM mostrando múltiplos criptococomas (massas brancas) no cérebro..	20
Figura 5: O meio Azul Canavanina-glicina-bromotimol pode ser usado para distinguir o <i>C. neoformans</i> (meio aparece amarelo) do <i>C. gattii</i> (torna-se azul em 2-3 dias)	23
Figura 6: Audiometria Tonal Limiar do paciente 1	47
Figura 7: Audiometria Tonal Limiar da paciente 2	48
Figura 8: Audiometria Tonal Limiar da paciente 3	49
Figura 9: Audiometria Tonal Limiar da paciente 4	50
Figura 10: Audiometria Tonal Limiar do paciente 5	51
Figura 11: Audiometria Tonal Limiar do paciente 6	52

1 INTRODUÇÃO

1.1 CRIPTOCOCOSE

A criptococose, também conhecida como torulose e blastomicose européia, é uma micose sistêmica, geralmente com evolução subaguda ou crônica, de natureza cosmopolita e que normalmente manifesta-se como meningoencefalite, principalmente em pacientes imunocomprometidos (EDWARDS et al., 1970; GIORGI et al., 1974; KRITSKI, 1986).

O primeiro caso de infecção criptocócica em seres humanos foi relatado em 1984 por Busse e Buschke, que descreveram um caso de lesão de tíbia em mulher de 31 anos de idade. Em 1985, Sanfelice isolou do suco de frutas deterioradas uma levedura que denominou *Sacharomyces neoformans* (CASADEVALL; PERFECT, 1998).

1.1.1 Etiologia

O *Cryptococcus neoformans* é um fungo encapsulado patogênico ao homem e que causa a criptococose (KWON-CHUNG, 1992; CASADEVALL; PERFECT, 1998).

Outras espécies como o *Cryptococcus albidus* e *Cryptococcus laurentii* têm sido implicadas em doença humana, mas o significado desses isolamentos permanece duvidoso (GOMPERTZ; CORNEJO, 1998).

São descritos cinco sorotipos de *C. neoformans* (A, B, C, D e AD), tradicionalmente subdividido em três variedades conhecidas como *C. neoformans* var. *grubii* (sorotipo A), *C. neoformans* var. *neoformans* (sorotipo D) e *C. neoformans*

var. *gattii* (sorotipos B e C) (FRANZOT et al., 1999). Nesta classificação a designação correta para o sorotipo AD ainda não foi resolvida (LENGELER et al., 2001). Entretanto, recentes estudos moleculares têm indicado que estas variedades deveriam ser reconhecidas como duas espécies separadas, *C. neoformans* e *C. gattii*. De acordo com esta nova classificação, a espécie *C. neoformans* seria dividida em var. *neoformans* e var. *grubii* (DIAZ et al., 2000; KWON-CHUNG et al., 2002).

Este trabalho adotará a nova taxonomia proposta, segundo Kwon-Chung (2002) e Art. 14 do ICBN:

Reino: FUNGI

Filo: BASIDIOMYCOTA

Classe: HETEROBASIDIOMYCETES

Ordem: TREMELLALES

Família: TRAMELLOMYCETIDAE)

Gênero: FILOBASIDIELLA

Espécies:

Teleomorfo: *Filobasidiella neoformans*

Anamorfo: *Cryptococcus neoformans* (sorotipos A e D)

Teleomorfo: *Filobasidiella bacillispora*

Anamorfo: *Cryptococcus gattii* (sorotipos B e C)

1.1.2 Epidemiologia

A fonte natural mais importante do *Cryptococcus neoformans* são excrementos de pombos e outras aves, acumulados no solo por longo período de tempo. O *Cryptococcus gattii* não tem sido isolado de fezes de animais, mas

associado a uma espécie de árvore – *Eucalyptus camaldulensis* – muito comum na Austrália, de onde foi exportada para outros países (México, Brasil, Sul da Califórnia, Sudeste da Ásia e África) (GOMPertz; CORNEJO, 1998). A infecção pelo *C. gattii* ocorre principalmente em regiões de clima tropical e subtropical, sendo o fungo encontrado no meio-ambiente em detritos de plantas de algumas espécies de *Eucalyptus*, como *Eucalyptus camaldulensis* e *E. tereticornis* e no interior de árvores tropicais (LAZERA et al., 2000; MONTENEGRO; PAULA, 2000).

No Brasil, o fungo foi isolado na Bahia, São Paulo, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul (SILVA, 1960; AJELLO, 1958; MELO et al., 1987; ROGERS; BENEKER, 1964; LAZERA, 1989; MACHADO et al., 1993 apud MAGALHÃES, M.T.F., 2005, p. 5-6). Lazera (1989) documentou, pela primeira vez, a presença de *C. neoformans* em fezes de morcego e, como achado inédito, registrou a presença do fungo em oco de Jamelão (*Syngium jombolana*). Desde então, estudos atuais têm permitido descrever novos habitat, como substratos de vegetais, inclusive relacionados à madeira em decomposição de árvores tropicais (LAZERA et al., 1996; LAZERA et al., 2000; NISHIKAWA, 2003 apud MAGALHÃES, M.T.F., 2005, p.6). A infecção pelo *C. gattii* ocorre principalmente em regiões de clima tropical e subtropical, sendo o fungo encontrado no meio-ambiente em detritos de plantas de algumas espécies de *Eucalyptus*, como *Eucalyptus camaldulensis* (Figura 1) e *E. tereticornis* e no interior de árvores tropicais (LAZERA et al., 2000; MONTENEGRO; PAULA, 2000).



FONTE: <http://www.doctorfungus.org/imageban/index.htm>

Courtesy of
The Geraldine Kaminski Medical Mycology Library
Produced by: David Ellis and Roland Hermanis
Copyright © 2003 Doctorfungus Corporation

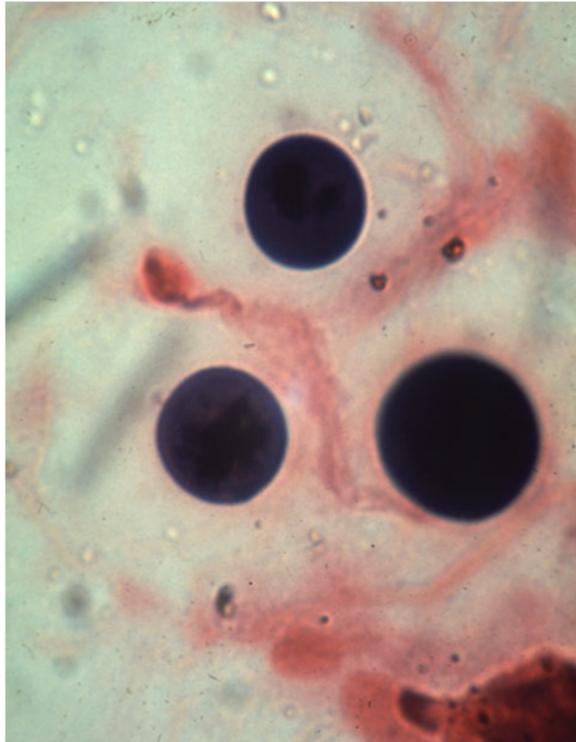
Figura 1: Abertura numa árvore de *Eucalyptus camaldulensis* mostrando acúmulo de debris de madeira, habitat natural para o *Cryptococcus gattii*.

Crescente número de casos tem sido descrito na região Norte e Nordeste do Brasil (CAVALCANTI, 1997; CORRÊA, 2002). Em um período de sete anos (1992 a 1998), 19 (24%) dentre 79 pacientes com criptococose, hospitalizados em Belém, foram crianças menores de 13 anos de idade. Em nove (47%) das 19 crianças, o *C. gattii* foi identificado como agente causador da micose. Esse achado faz presumir que o Estado do Pará constitua uma região endêmica de criptococose por *C. gattii* (CORRÊA et al., 1999).

1.1.3 Patogenia

A infecção humana ocorre quando a poeira do solo contaminado pelo organismo é inalada, levando a um quadro de infecção pulmonar (Figura 2) que se

dissemina, posteriormente, por via hematogênica, podendo atingir meninges, pele, rins e outros órgãos (CRISSEY et al., 1997).



FONTE: <http://www.doctorfungus.org>

Figura 2: *C. neoformans* em tecido pulmonar. Coloração de Gram, 100X.

O fungo chega ao pulmão após a inalação de partículas fúngicas em suspensão aérea, nas formas de basidiósporos e/ou leveduriformes não capsuladas ou esparsamente capsuladas (formas menores de $3\mu\text{m}$), já que as formas totalmente capsuladas não alcançam as pequenas vias aéreas pelo seu tamanho. A penetração pela pele e mucosa, embora possível, é rara.

Na patogenia da criptococose, dois fatores são fundamentais: a virulência do fungo e a resposta imunológica do hospedeiro. Os fatores de virulência do fungo são: a cápsula composta por material mucopolissacarídico com propriedades antifagocitária e a produção de fenoloxidasas e proteases em grande quantidade (OLIVEIRA, 1997). A resposta imunológica do hospedeiro é o fator mais importante no aparecimento da doença. O comprometimento da imunidade celular é o principal

predisponente para a infecção oportunista pelo *C. neoformans* (DIAMOND; BENNETT, 1974; DROMER et al., 1996), havendo um aumento importante dos casos de neurocriptococose após o advento da AIDS e a utilização de drogas imunossupressoras (DISMUKES, 1988; ROZENBAUM; GONÇALVES, 1994). No entanto, encontramos ainda um número expressivo de pacientes aparentemente imunocompetentes que são acometidos por criptococose por *C. gattii* (MITCHELL; PERFECT, 1995). De fato, o *C. gattii*, ao contrário do *C. neoformans*, pode determinar doença em hospedeiro imunocompetente como patógeno primário (KWON-CHUNG, 1992; MITCHELL et al., 1995). No Brasil, em pacientes imunocompetentes, a criptococose vem sendo descrita como doença primária, especialmente em crianças e adultos jovens (KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; CAVALCANTI, 1997; CORRÊA, 2002; MARTINS, 2003).

1.1.4 Manifestações Clínicas

A infecção pulmonar subclínica é a forma mais comum da criptococose, ainda que seja diagnosticada menos freqüentemente do que a meningite, por ser muitas vezes transiente e assintomática (GOMPertz; CORNEJO, 1998). As manifestações clínicas, quando ocorrem, são semelhantes às de outras infecções pulmonares (febre, emagrecimento, tosse com pouca secreção e às vezes escarros sangüíneos). A dor torácica pode existir, assim como a presença de estertores ou, mais raramente, atrito pleural (OLIVEIRA, 1997).

O *Cryptococcus sp* apresenta um tropismo evidente pelo sistema nervoso central (Figura 3), sendo a infecção do cérebro e das meninges a forma clínica mais importante (LACAZ et al., 2002). Esta preferência é atribuída à concentração ótima de nutrientes existentes no líquido cefalorraquidiano (LCR), que são assimiláveis

pelo fungo, assim como pela falta do sistema complemento no LCR e a fraca ou ausente atividade de resposta inflamatória do tecido cerebral (LITTMAN; SCHNEIRSON, 1959 APUD CORRÊA, 2001).



Figura 3 – Células fúngicas capsuladas, em tecido cerebral, coloração de Mucicarmin.

A meningoencefalite subaguda ou crônica é a maneira usual da doença manifestar-se, com a evolução durando semanas ou meses, em raros casos, pode haver remissão e exacerbações mesmo sem tratamento. As manifestações clínicas podem incluir: cefaléia de localização e intensidade variável; sinais de irritação meníngea (rigidez de nuca, sinal de Kernig, Brudzinski e Lasègue), febre geralmente moderada ou de pequena intensidade; náuseas e vômitos; comprometimento do estado geral; alterações mentais: confusão, distúrbio da personalidade, perda de memória, agitação psicomotora, desorientação; convulsões generalizadas ou focais; e distúrbios oculares freqüentes (40%): fotofobia, estrabismo, diplopia, dor retro-orbital, borramento e edema de papila, déficit visual, anisocoria, cegueira. Pode haver hemiplegia ou hemiparesia e paralisia facial periférica. Caso o diagnóstico não seja firmado e o tratamento realizado, a doença progride com torpor, coma e morte. Menos freqüentemente, a criptococose do SNC apresenta-se com sintomatologia de

processo expansivo dado por granuloma ou abscesso criptocócico localizado, podendo não estar associado a sinais de irritação meníngea, dificultando o diagnóstico que, às vezes, só é realizado após craniotomia e biópsia ou retirada da lesão. É comum que no desenvolvimento da doença haja hipertensão intracraniana e hidrocefalia (Figura 4); que são determinados geralmente pela diminuição da reabsorção do líquido cefalorraquidiano (LCR), aumento da sua produção e a oclusão das vias de circulação do mesmo. Deve-se realçar que, aproximadamente 15% dos pacientes não apresentam sintomatologia neurológica, sendo o diagnóstico estabelecido após o fungo ter sido encontrado em outro órgão, daí a necessidade de realizar-se a punção líquórica em todos os doentes com criptococose extracerebral (OLIVEIRA, 1997).

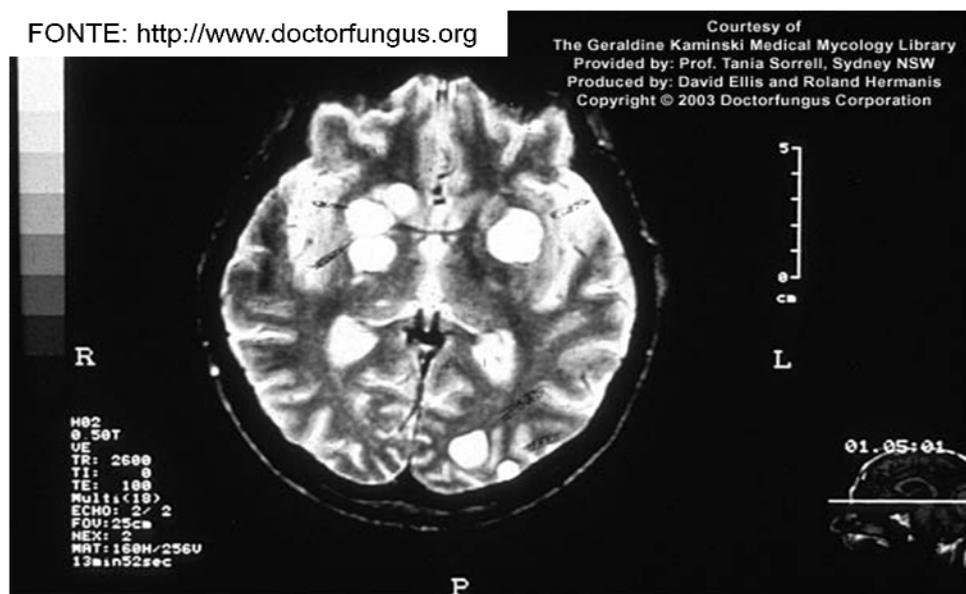


Figura 4 – RNM mostrando múltiplos criptococomas (massas brancas) no cérebro.

Estudo realizado detectou alterações em todas as tomografias de crânio de 11 crianças imunocompetentes infectadas pelo *Cryptococcus gattii*. Nódulos hipodensos foram observados em todos os pacientes. As demais anormalidades

foram as seguintes: nove tiveram atrofia difusa, seis tiveram hidrocefalia, e cinco tiveram hidrocefalia coexistindo com atrofia difusa (CORRÊA et al., 2002).

A disseminação hematogênica determina lesões de pele em 10 a 15% dos casos, sendo mais comum em imunocomprometidos. As lesões podem apresentar-se como abscessos, pápulas, pústulas que tendem a ulcerar com o tempo, com evidências de necroses. Granulomas superficiais e placas lembram equimoses; lesões múltiplas, pequenas, maculopapulares têm sido descritas em pacientes com AIDS. Lesões trombóticas ou com aparência de celulite podem ocorrer (GOMPERTZ; CORNEJO, 1998). Raramente a doença se limita a lesões cutâneas, sendo necessária a investigação laboratorial sistêmica (OLIVEIRA, 1997).

Comprometimento ósseo pode ser encontrado em 5 a 10% dos casos, com predileção para proeminência de ossos longos, ossos do crânio e vértebras. Exames radiográficos revelam lesões bem circunscritas, às vezes solitárias, sem esclerose (GOMPERTZ; CORNEJO, 1998). Pode haver dor e edema localizado, ocasionalmente evoluindo para fistulização. O comprometimento articular sob forma de artrite também pode ocorrer (OLIVEIRA, 1997).

Coração, testículos, próstata e olhos são muitas vezes comprometidos. Rins, adrenais, fígado, baço e nódulos linfáticos geralmente não são atingidos pelo fungo (GOMPERTZ; CORNEJO, 1998).

Na criptococose as seqüelas mais comumente encontradas são as de ordem neurológica como: amaurose causada por atrofia óptica, estrabismo, hemiparesias ou hemiplegias, crises convulsivas e hidrocefalia (OLIVEIRA, 1997).

As manifestações otológicas como complicações da meningite criptocócica, pela evidente importância para esse trabalho, serão tratadas em outra parte.

1.1.5 Exames Complementares

Os exames para o diagnóstico da criptococose podem ser divididos em específicos e inespecíficos. Dentre as provas específicas destacam-se:

- Exame microscópico direto: podendo ser realizado em qualquer material orgânico suspeito (LCR, escarro, sangue, urina e fragmentos de tecidos obtidos por biópsia). As preparações devem ser a fresco, misturando-se um pouco do material suspeito com uma gota de tinta da China (tinta nanquim), permitindo a fácil visualização do fungo capsulado por contraste negativo. Nos casos de biópsia com coloração habitual, o fungo apresenta-se com halo incolor, que corresponde à cápsula; as colorações pelo método PAS (ácido periódico de Schiff), mucicarmin e impregnação pela prata ressaltam a cápsula.
- Cultura: o fungo cresce bem no meio sólido de Sabouraud-dextrose, em temperatura ambiente ou a 37°C, formando colônias cremosas, de coloração esbranquiçada ou branco-amarelada, mucóides e brilhantes e, quando velhas, ficam amareladas e, até mesmo, escuras (OLIVEIRA, 1997). Em meio de Canavanina-Glicina-Azul de Bromotimol (CGB), o *Cryptococcus gattii*, por hidrolisar a glicina e ser resistente à L-Canavanina, utiliza a glicina como fonte de carbono elevando o pH de 5,8 para 7,0, fazendo com que o azul de bromotimol torne o meio azul cobalto, conferindo resultado positivo ao teste (Figura 5). O *Cryptococcus neoformans* não utiliza a glicina e é sensível à L-Canavanina, não sendo capaz de crescer no meio CGB, mantendo a cor do meio inalterada e conferindo resultado negativo ao teste (MAGALHÃES, 2005).



FONTE: <http://www.doctorfungus.org/imageban/index.htm>

Figura 5: O meio Azul Canavanina-glicina-bromotimol pode ser usado para distinguir o *C. neoformans* (meio aparece amarelo) do *C. gattii* (torna-se azul em 2-3 dias).

– Histopatologia: nas preparações histológicas coradas pela hematoxilina e eosina, pelo PAS e impregnadas pela prata, o fungo é facilmente evidenciado pelo halo claro, vazio, que aparece em torno dos elementos fúngicos representados pela cápsula que não é corada. O mucicarmin é o único corante que tem afinidade pela cápsula, tornando-a avermelhada.

– Sorologia: o teste para verificação do antígeno capsular é a ajuda sorológica mais importante no diagnóstico da criptococose.

Dentre as provas inespecíficas destacam-se:

– Características do LCR: pressão elevada, turbidez leve a moderada, aumento discreto da celularidade à custa principalmente de linfócitos, glicose e cloretos diminuídos e proteína elevada.

– Tomografia de crânio: pode mostrar hidrocefalia, toruloma, edema, infarto, abscesso, cerebrite e pseudocisto.

– Radiografia de tórax: evidencia mais freqüentemente lesão nodular ou massa unilateral, pneumonia segmentar unilateral ou bilateral, múltiplos nódulos circunscritos, cavitação, adenopatia mediastínica, micronódulos bilaterais, edema intersticial difuso e, com menos freqüência, derrame pleural (OLIVEIRA, 1997).

1.1.6 Tratamento

O tratamento de escolha para a criptococose depende do local anatômico envolvido e do estado imune do hospedeiro (SAAG et al., 2000). Para hospedeiros imunocompetentes com doença pulmonar isolada, deve ser feita observação criteriosa; no caso de infecção sintomática, indica-se tratamento com Fluconazol, 200-400 mg/dia por 3 a 6 meses. Em pacientes sem foco no SNC, porém com titulação do antígeno criptocócico maior que 1:8, ou com doença do trato urinário ou manifestação cutânea, o tratamento recomendado também é o Fluconazol por 3 a 6 semanas. Para indivíduos com intolerância ao Fluconazol, Itraconazol (200-400 mg/dia por 6 a 12 meses) é uma alternativa aceitável. Para pacientes com doença mais severa, pode ser necessário tratamento com Anfotericina B (0,5-1 mg/kg/dia) por 6 a 10 semanas. Por outro lado, em indivíduos saudáveis com acometimento do SNC, a terapia padrão consiste de Anfotericina B (0,7-1 mg/kg/dia) mais 5-Fluorocitosina (100 mg/kg/dia) por 6-10 semanas. Um esquema alternativo seria Anfotericina B (0,7-1 mg/kg/dia) mais 5-Fluorocitosina (100 mg/kg/dia) por 2 semanas, seguido de Fluconazol (400 mg/dia) por um período mínimo de 10 semanas. Dependendo da evolução clínica, a terapia com Fluconazol pode ser mantida por 6 a 12 meses. Em hospedeiros com sorologia negativa para o vírus HIV, mas imunocomprometidos, o tratamento seria idêntico àqueles com comprometimento do SNC, independentemente do local da lesão.

1.2 MENINGITES E MANIFESTAÇÕES OTOLÓGICAS

Em um estudo retrospectivo de 547 casos de meningite (NADOL, 1978), 236 foram de etiologia bacteriana, 304 virais e 7 fúngicas. Dos 110 sobreviventes de meningite bacteriana acima de 2,5 anos de idade, 23 (21%) sofreram perda auditiva neurossensorial parcial ou completa. Nesses casos, o local de injúria auditiva foi a cóclea. Dos 7 pacientes com meningite fúngica, 3 sofreram perdas auditivas sugestivas de lesão retrococlear. Estudos histopatológicos mostraram um envolvimento neural na meningite fúngica, demonstrando granulomas no canal auditivo interno. Apesar dos limitados dados audiológicos existentes, a meningite fúngica parece estar associada com lesão retrococlear ao invés da perda auditiva coclear vista nas meningites bacterianas. Também foi encontrada uma correlação positiva entre a perda auditiva e a espécie do organismo, tempo de instituição do tratamento, glicose baixa no LCR e pleocitose no LCR.

No estudo de Harada (1979) foi reportado o caso de um paciente que sobreviveu de meningite criptocócica por oito anos antes de ir a óbito. Foi notada uma perda auditiva neurossensorial bilateral pouco tempo antes de o paciente ser admitido no hospital e foi a única complicação após a recuperação da doença. Estudo histopatológico dos ossos temporais mostrou um padrão patológico similar em ambas as orelhas, sendo o aspecto mais característico a perda severa de células do gânglio espiral no canal de Rosenthal e de fibras do nervo coclear na lâmina espiral óssea e meato acústico interno. O nervo vestibular estava aparentemente livre de patologia. O órgão de Corti estava atrófico, mas a população de células ciliadas parecia quase normal. Um discreto número de criptococos foi observado em áreas limitadas dos nervos coclear e sacular, no meato acústico interno. A patologia do nervo coclear foi compatível com a evolução audiológica, que apontava para uma

lesão retrococlear, demonstrando alguns aspectos característicos da infecção do osso temporal por criptococose.

O autor Rosenhall (1980) observou a recuperação da audição em dez pacientes que sofreram perda auditiva após meningite ou meningoencefalite. Destes, oito tiveram meningites purulentas (cinco por *Haemophilus influenzae* e um por meningococo) e dois meningoencefalites virais. A perda auditiva foi observada em 19 orelhas. Em oito delas a perda foi profunda e, em onze, a perda variou de leve à moderada. A recuperação da audição ocorreu em 16 orelhas e foi completa em oito e parcial em oito delas. Aproximadamente 25% dos pacientes com perda auditiva por meningite recuperam a audição parcialmente ou completamente em uma ou ambas as orelhas.

Há relato de caso de meningite criptocócica apresentando-se como surdez súbita (MASLAN et al., 1985). Paciente com perda auditiva profunda bilateral de aparecimento súbito seguido de um período de dois meses de doença neurológica. Microscopia e cultura do LCR revelaram *Cryptococcus neoformans*, sendo que o tratamento com anfotericina B e 5-fluorocitosina falhou em restaurar a audição. Audiometria de tronco cerebral e estimulação elétrica do promontório sugerem disacusia profunda com pobre sobrevivência neuronal. Achados consistentes com os relatos histopatológicos de osso temporal de indivíduos que morreram de meningite criptocócica, sugerindo lesão retrococlear.

Mayer et al. (1990) relataram o caso de uma jovem de 16 anos que teve perda auditiva, tremor paroxístico, alteração de marcha e distúrbios psiquiátricos como manifestação inicial de meningoencefalite criptocócica. A avaliação por imagem demonstrou hidrocefalia obstrutiva e a exploração neuro-otológica mostrou surdez retrococlear e envolvimento difuso de tronco cerebral. Houve melhora

dramática da audição após terapia antimicótica, sugerindo que a perda auditiva da meningite criptocócica pode ser reversível.

Diferentemente da característica retrococlear das perdas auditivas observada nas meningites criptocócicas, Bhatt et al. (1991), num estudo histopatológico de ossos temporais de cobaias inoculadas intratecalmente com 10⁵ pneumococos para induzir meningite bacteriana, observou inflamação aguda dos espaços perilinfáticos incluindo o aqueduto coclear, sugerindo perda de etiologia coclear. Observou ainda que em todas as cobaias ocorreu disacusia profunda numa média de 48 horas após a instalação da infecção, sendo a incidência e severidade da perda fortemente correlacionada com a duração da meningite.

Segundo estudo de Kwartler et al. (1991), avaliando paciente com perda auditiva súbita e que posteriormente mostrou-se estar relacionada com meningite criptocócica associada com AIDS, os achados histopatológicos foram similares aos relatados em pacientes sem AIDS. Como a infecção criptocócica é muito mais comum em pacientes com AIDS do que na população em geral, o diagnóstico de criptococose deve ser sempre considerado como um fator causal em pacientes com AIDS e perda auditiva progressiva ou súbita. Dessa forma, pode-se oferecer aos pacientes uma chance de tratamento mais efetivo e precoce.

A criptococose é uma causa importante de meningite linfocítica, especialmente, mas não necessariamente, em pacientes imunocomprometidos. Num relato de caso (SCHEPELMANN, 1993) de um paciente do sexo masculino, 23 anos de idade, apresentando meningoencefalite criptocócica não havia evidência de imunodeficiência. A doença apresentou evolução rápida e severa, levando a perda visual, perda auditiva, doença psicótica e radiculopatia. Tratamento com Anfotericina B e Fluorcitosina levou à melhora dos sintomas, mas não erradicaram os micro-

organismos do LCR. Foi necessário manutenção da terapia com Fluconazol para melhora da patologia do LCR.

Michaels et al. (1994) realizou uma investigação histopatológica pós-morte em ossos temporais de pacientes com AIDS. Encontrou alterações em 49 ossos temporais de 25 pacientes: otite média severa em cinco pacientes (20%), otite média de baixo grau em 15 (60%), criptococose labiríntica em dois (8%), depósitos de Sarcoma de Kaposi no oitavo par de um paciente, e células com inclusão de CMV na orelha interna e média de seis (24%).

Ao estudar pacientes com história de meningite bacteriana, Richardson (1997) demonstra a importância do tempo de doença meníngea e a ocorrência de perda auditiva. Foram estudadas 124 crianças entre 4 semanas e 16 anos de idade com diagnóstico de meningite bacteriana através de audiometria de tronco cerebral, emissões otoacústicas e imitanciometria para distinguir patologia coclear, retrococlear e condutiva. Dessas, 3 crianças (2,4%) tiveram disacusia neurosensorial permanente e 13 (10,5%) tiveram perda auditiva reversível. A cóclea foi identificada como local da lesão tanto nos pacientes com disacusia permanente, quanto nos pacientes com patologia reversível. A perda auditiva foi mais freqüente em crianças que estiveram doentes por mais de 24 horas (risco relativo de 2,72).

De acordo com Wright (1999), em um editorial que relaciona meningite bacteriana e surdez, a meningite bacteriana seria a causa mais comum de perda auditiva adquirida na infância e, em sobreviventes, há uma incidência entre 5 e 30% de disacusia neurosensorial que pode acometer um ouvido ou, menos freqüentemente, ambos. A lesão à orelha interna ocorreria durante os estágios mais precoces da meningite. As células ciliadas externas, aproximadamente 12.000, são muito mais frágeis do que as 3.500 células ciliadas internas. A perda das células

ciliadas externas resultaria em uma perda auditiva de 60-70 dB, visto que o amplificador coclear interno estaria destruído. A perda das células ciliadas internas, mais robustas, daria uma perda muito mais profunda, visto serem elas que virtualmente geram as informações que passam através das 30.000 fibras do nervo acústico em direção ao cérebro. As células ciliadas não têm um suprimento sangüíneo direto, sendo nutridas dos fluidos que as circundam (perilínfa e endolínfa). Mudanças nesses fluidos, contaminação com certas drogas ou infecções bacterianas podem e matam as células ciliadas. Terminações do nervo acústico fazem contato com as células ciliadas internas. Os corpos celulares das fibras nervosas são as células do gânglio espiral e ficam próximos às células ciliadas. Essas células ganglionares também devem ser suscetíveis à destruição devido à infecção bacteriana, ou pela bactéria entrando pelo nervo vindo do LCR, ou vindo dos espaços fluidos da orelha interna.

Em um estudo de 1999, Dichgans demonstrou o envolvimento da orelha interna usando RNM de alta resolução em adultos com perda auditiva como complicação de meningite bacteriana. De sete pacientes avaliados, um apresentou aumento de contraste das estruturas vestibulo-cocleares unilateral (n=1) e quatro apresentaram comprometimento bilateral (n=4). As estruturas envolvidas mais freqüentemente foram: o nervo coclear (n=9), a primeira volta da cóclea (n=9), o vestíbulo (n=9), os canais semicirculares (n=7). Houve uma correlação significativa entre os achados clínicos e os achados da RNM: todas as nove orelhas com aumento de contraste coclear tiveram perdas profundas (perda maior que 90 dB), enquanto nenhuma das orelhas com achados normais de RNM teve perdas maiores do que 90 dB.

Uma análise retrospectiva (WOOLLEY, 1999) feita em crianças com diagnóstico de meningite, admitidas no Children's Hospital entre 1985 e 1995, avaliou alguns fatores de risco para perda auditiva em crianças com meningite bacteriana. Das 432 crianças com meningite, 59 (13,7%) desenvolveram perda auditiva. Dessas 59 crianças, 46 (78,0%) tiveram perda auditiva neurossensorial estável e 13 (22,0%) tiveram perda auditiva progressiva ou flutuante. Cinco variáveis avaliadas através de regressão logística pareceram ser fatores preditivos significativos de perda auditiva futura: evidência de hipertensão intracraniana na tomografia computadorizada de crânio, sexo masculino, baixo nível de glicose no LCR, *Streptococcus pneumoniae* como agente causal e a presença de rigidez de nuca.

Num estudo de Xie (1999) para diferenciar pacientes com diagnóstico de meningite tuberculosa (MTB) de pacientes com diagnóstico de meningite criptocócica (MCC), a perda auditiva esteve presente em 2% (1/53) dos pacientes com MTB e em 16% (9/55) dos pacientes com MCC. Outras diferenças entre MTB e MCC também são apontadas como importantes, como: cefaléia não acompanhada de febre, presença e grau de edema de papila, elevação da pressão líquórica e diminuição visual.

Lu et al. (1999) avaliaram fatores de prognóstico para meningite criptocócica em pacientes HIV-negativo. Foram avaliados 71 pacientes com meningite criptocócica, 46 homens e 25 mulheres, com idade variando entre 15 e 83 anos. Os pacientes foram tratados com três esquemas terapêuticos: Anfotericina-B, Fluconazol e terapia combinada. Não houve diferença estatística na evolução dos pacientes entre os três regimes terapêuticos. Entretanto, pacientes tratados com Fluconazol necessitaram 36% a menos de dias de hospitalização, quando

comparado com o grupo que recebeu Anfotericina-B. Fatores de mau prognóstico incluíram: baixo nível de glicose no LCR, alto nível de lactato no LCR, titulação elevada de antígeno criptocócico (maior ou igual a 1:1024) no LCR, nível de consciência inicial, presença de convulsões, hidrocefalia e vasculite do sistema nervoso central.

A meningite criptocócica pode apresentar-se para o otologista com perda auditiva e disfunção vestibular (LOW, 2002). Foi feito estudo histopatológico do osso temporal pós-morte de paciente do sexo masculino com meningite criptocócica apresentando diagnóstico de disacusia neurossensorial profunda e disfunção vestibular. O estudo sugere que há ocorrência de lesão do nervo coclear em pacientes com surdez associada à meningite e que a destruição retrococlear pode ser resultado da implantação coclear, com má evolução.

Num estudo em pacientes com perda auditiva neurossensorial, Reeck (2003) descreveu três casos de ossificação vestibular isolada após quadro de meningite bacteriana. Acredita-se que a disacusia seja secundária à inflamação coclear pela penetração direta da bactéria pelo aqueduto coclear. Foram avaliados três pacientes com ossificação vestibular isolada sem evidência tomográfica de osteogênese coclear. Apesar da ossificação coclear com ou sem envolvimento vestibular ser comum, a ossificação vestibular isolada é rara.

Num estudo do prognóstico da alteração auditiva em pacientes com meningite criptocócica e sorologia negativa para o vírus HIV, oito pacientes com disacusia neurossensorial foram avaliados. Após um período mínimo de seguimento de três anos, um paciente foi a óbito. Entre os sete sobreviventes, três tiveram melhora da audição, dois estabilizaram e dois progrediram. Cita-se entre os fatores preditivos: alteração visual, impregnações meníngeas de contraste ao exame de

RNM e titulação de antígeno criptocócico maior do que 1:1.024. Disacusia neurossensorial foi encontrada em 30,8% (8/26) pacientes com meningite criptocócica (WANG, 2005).

Matos (2006) relata um caso de perda auditiva reversível em paciente com meningite criptocócica. Paciente do sexo feminino, 29 anos de idade, com quadro clínico de cefaléia intensa, desconforto, náusea, diplopia e diminuição da acuidade visual. O período entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de oito semanas. Havia rigidez de nuca e paralisia do nervo abducente à D. Prova do látex, exame com tinta nanquim e LCR indicou criptococose. Sorologia negativa para o vírus HIV. O paciente foi tratado com Anfotericina-B até a dose de 1725 mg. Após 100 dias de hospitalização, o paciente recebeu alta com melhora clínica e recuperação parcial da acuidade auditiva.

1.3 AVALIAÇÃO DA AUDIÇÃO

A avaliação da função auditiva pode ser realizada por meio de inúmeros testes subjetivos e objetivos, que buscam informações acerca da audição periférica e central. Nesse estudo serão usados dois testes, um subjetivo (Audiometria Tonal Limiar) e outro objetivo (Imitanciometria).

1.3.1 Audiometria Tonal Limiar

A Audiometria Tonal é um teste indispensável, que permite a medição da audição periférica através da obtenção dos limiares auditivos aéreos e ósseos, cujos valores em indivíduos otologicamente normais encontram-se no máximo em 20 dB NA. As pesquisas das vias aérea e óssea são realizadas, respectivamente, através

de fones e de vibrador ósseo, utilizando-se como estímulo acústico o tom puro. A audiometria permite aferir se a audição periférica é normal, quantificar as perdas auditivas e estabelecer o topodiagnóstico (FROTA, 1998).

Quanto ao grau, pode-se classificar as perdas auditivas em grupos separados, segundo o valor da média dos limiares tonais de via aérea, nas frequências de 500, 1.000 e 2.000 Hz. Adotou-se nesse trabalho o critério, que é uma adaptação da proposta sugerida por DAVIS; SILVERMAN (1978), para classificar a deficiência auditiva em: normal (entre 0 e 20 dB), leve (21 a 40 dB), moderada (41 a 70 dB), severa (71 a 90 dB) e profunda (acima de 90dB).

Quanto ao tipo de perda auditiva, podemos classificar as curvas audiométricas em: normal, condutiva, neurosensorial e mista (MINITI, 1993).

A perda será condutiva, quando o local da lesão encontra-se na orelha externa e/ou média. Caracteriza-se por uma diminuição dos limiares tonais da via aérea (pior que 20 dB NA) e pela conservação dos limiares da via óssea (entre 10 e 20 dB NA), mantendo entre eles a presença de um *gap* que deve ser de no mínimo 15 dB e no máximo 60 dB (FROTA, 1998).

A perda será neurosensorial, quando o local da lesão encontra-se na cóclea e/ou VIII par. Os limiares da via aérea e via óssea estão rebaixados (pior que 20 dB NA) e acoplados, ou seja, não existe *gap*.

A perda será mista, quando a lesão apresenta-se simultaneamente na cóclea e/ou VIII par e na orelha média e/ou externa. Os limiares de via aérea e via óssea estão diminuídos, porém existindo entre eles um *gap*. É possível que o *gap* exista apenas em algumas frequências e as demais estejam acopladas.

No presente trabalho será considerado como critério de exclusão os pacientes que apresentem perda auditiva condutiva ou mista.

1.3.2 Imitanciometria

A medida da imitância acústica da orelha média é um método objetivo e de fácil execução, tanto em adultos como em crianças. Por ser rápido, simples e oferecer dados importantes no diagnóstico clínico, deve fazer parte integrante da rotina audiológica. Imitância acústica indica transferência de energia acústica, independente da forma pela qual ela é medida. Quando uma onda sonora passa de um meio a outro, perde grande parte de sua energia por reflexão. A impedância relaciona-se à quantidade de energia refletida, e a admitância, à quantidade de energia absorvida: assim, o termo imitância acústica refere-se tanto a um como a outro. Na imitanciometria não se consegue medir a quantidade de som que é refletido, mas o som que é absorvido pelo sistema, o qual se chama de admitância (ROSSI, 1998).

Timpanometria é a medida da admitância com relação à variação de pressão, ou seja, são as diferentes posições que a membrana timpânica assume conforme a variação de pressão durante a avaliação imitanciométrica. Pode ser representada graficamente através dos Timpanogramas.

Quanto à classificação (JERGER, 1970), os timpanogramas podem ser dos tipos: A, As, Ad, B e C.

Timpanograma do Tipo A: Inicia com admitância mínima em +200 mm de água, adquire o ponto máximo de relaxamento (pico de curva) em torno de 0 mm de água e alcança a admitância mínima em aproximadamente -200 mm de água. Encontra-se em indivíduos com orelha média em estado normal.

Timpanograma do Tipo As: Apresenta as mesmas características do timpanograma do Tipo A, porém o ponto máximo de relaxamento está rebaixado por falta de mobilidade do sistema tímpano-ossicular. Encontra-se em indivíduos que apresentam rigidez neste sistema. O indivíduo pode apresentar placas de esclerose na membrana timpânica, alguma alteração na articulação dos ossículos ou a fixação da platina do estribo na janela oval.

Timpanograma do Tipo Ad: À medida que a pressão aproxima-se de 0 mm de água, apresenta um exagerado aumento da amplitude do pico, sem máxima admitância; é a chamada curva aberta. Encontra-se em indivíduos com disjunção de cadeia ossicular, onde a membrana timpânica está muito flácida.

Timpanograma do Tipo B: Apresenta-se com curva achatada, mesmo às maiores variações de pressão, não alcançando o ponto máximo de relaxamento. Graficamente em -200 mm de água a admitância é mínima. À medida que a bomba de pressão é acionada, a admitância aumenta um pouco e permanece estável até -600 mm de água. Encontra-se em indivíduos que apresentam líquido na orelha média.

Timpanograma do Tipo C: São encontrados em indivíduos com disfunção tubária, isto é, apresentam pressão negativa dentro da tuba auditiva. A curva mantém as mesmas características da encontrada em indivíduos normais, porém seu ponto máximo de relaxamento encontra-se nas pressões negativas no timpanograma.

2 JUSTIFICATIVA

A escassez de trabalhos na literatura mundial correlacionando perda auditiva em pacientes com seqüela de meningoencefalite criptocócica, causada pelo *Cryptococcus gattii*, justifica o presente estudo para que se possa conhecer melhor a ocorrência de alterações auditivas.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar o comprometimento auditivo conseqüente à meningite por *Cryptococcus gattii*, em pacientes tratados no Hospital Universitário João de Barros Barreto.

3.2 ESPECÍFICOS

Avaliar audiometricamente os pacientes tratados de meningite por *Cryptococcus gattii*, através de Audiometria Tonal Convencional e Imitanciometria.

Classificar os tipos de perdas auditivas encontradas quanto ao tipo e quanto ao grau.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Apresentação de relato de casos.

4.2 PERÍODO DE REALIZAÇÃO

Novembro de 2006 a novembro de 2007.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes a partir de cinco anos de idade, de ambos os sexos, com diagnóstico laboratorial comprovado de meningite por *Cryptococcus gattii*, tratados no Hospital Universitário João de Barros Barreto entre Janeiro de 2000 e Novembro de 2007, provenientes da cidade de Belém e municípios vizinhos, tendo assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos do estudo pacientes com: menos de cinco anos de idade; doença neurológica prévia; doença crônica prévia; sorologia positiva para o vírus HIV, história de disacusia prévia; história de patologia de orelha externa e média prévia; alteração de orelha externa e média (constatadas no exame otorrinolaringológico); curvas auditivas do tipo condutiva ou mista; timpanograma com curvas dos tipos As, Ad, B e tipo C; ou, que se negarem a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.5 POPULAÇÃO ALVO

Selecionou-se pacientes moradores de Belém e municípios vizinhos, tratados no Hospital Universitário João de Barros Barreto de meningite por *Cryptococcus gattii* entre Janeiro de 2000 e Novembro de 2007.

4.6 TAMANHO DA AMOSTRA

Foram selecionados seis pacientes de forma randomizada, sendo três do sexo masculino e três do sexo feminino, com idade entre 12 e 37 anos.

4.7 PROCESSO DE SELEÇÃO

Foram escolhidos pacientes tratados no Hospital Universitário João de Barros Barreto de meningite por *Cryptococcus gattii* entre Janeiro de 2000 e Novembro de 2007. Os pacientes que já haviam recebido alta definitiva do hospital foram contactados através do telefone de contato deixado na DAME do HUIBB. No caso dos pacientes internados, o contato foi feito diretamente com o próprio paciente ou com o responsável por este.

4.8 PROCESSO DE OBTENÇÃO DE DADOS

Todos os pacientes foram submetidos à anamnese, exame clínico otorrinolaringológico e, através dos prontuários, completou-se a ficha clínico-epidemiológica (Apêndice B).

A avaliação audiométrica de cada paciente compreendeu: Audiometria Tonal Limiar e Imitanciometria.

O exame de Audiometria Tonal Limiar foi realizado em cabine audiométrica, com o Audiômetro GSI-6, fones TDH 39.8, coxim MX-41.AR, da marca DANAVOX, modelo ORBITER 922 – versão 1, de acordo com as normas do Padrão ANSI 1969 e lançado no local apropriado da Ficha Clínico-Epidemiológica. Determinou-se os limiares de audibilidade, por via aérea, nas frequências de 250, 500, 1.000, 2.000, 4.000, 6.000 e 8.000 Hz.

O exame de Imitanciometria foi realizado com o Imitanciômetro AZ-7, de acordo com as normas do Padrão ANSI 1969 e lançado no local apropriado da Ficha Clínico-Epidemiológica. Determinou-se o tipo de curva, fazendo parte da casuística apenas os pacientes com audiometria normal, ou então que, em caso de alteração desta, apresentaram Imitanciometria Tipo A.

4.9 LOCAL DE REALIZAÇÃO

A avaliação audiométrica foi realizada na Clínica de Fonoaudiologia (CLIFA) da Universidade da Amazônia (UNAMA). No caso dos pacientes internados, os mesmos foram conduzidos até o local de exame pela ambulância do HUJBB, com a devida ciência do Serviço Social do hospital.

4.10 ASPECTOS ÉTICOS E DE BIOSSEGURANÇA

Quanto aos aspectos éticos, o projeto apresentou riscos mínimos para os pacientes avaliados e seguiu todas as orientações e exigências contidas na Resolução 196/9-CNS/MS. Dessa forma foi submetido e aprovado pelo Comitê de

Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos, do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, durante a reunião realizada no dia 05/10/2006.
Protocolo: N° 056/2006-CEP/NMT.

5 RESULTADOS

No período de novembro de 2006 a novembro de 2007, foram avaliados audiologicamente seis pacientes com diagnóstico de criptococose por *C. gattii*. Três deles estavam internados no HUIBB, uma em tratamento para micose profunda com AnB. Os outros três foram chamados e aceitaram vir até Belém para realizar o exame audiométrico e de imitanciometria.

Dos seis pacientes, três eram mulheres com idades entre 15 e 37 anos e três eram homens, com idades entre 12 e 24 anos (Quadro 1).

Todos os pacientes são procedentes do interior do Estado do Pará. Dois deles são irmãos (pacientes 4 e 5), com história de criptococose em momento diferentes, em 2002 e 2000, respectivamente (Quadro 1).

Paciente	Sexo	Idade	Procedência	Profissão	Data Internação
1	Masc.	12	Tracuateua	Estudante	07/06/07
2	Fem.	15	Moju	Estudante	26/07/07
3	Fem.	37	Bragança	Professora	06/11/07
4	Fem.	18	Colares	Estudante	02/11/02
5	Masc.	24	Colares	Roceiro	12/04/00
6	Masc.	16	Cametá	Estudante	22/04/99

Quadro 1 – Perfil demográfico dos pacientes com criptococose por *C. gattii*, que realizaram o exame audiométrico.

O tempo de doença até o diagnóstico variou de três a oito semanas entre os seis pacientes estudados. Nas mulheres, variou de três a oito semanas e nos homens de três a seis semanas (Quadro 2).

As principais manifestações clínicas foram cefaléia e vômitos, presentes nas histórias de todos os pacientes, seguidas de febre e rigidez de nuca, cada uma delas

ausente em apenas um paciente, respectivamente os pacientes 3 e 4. As alterações visuais estiveram presentes em três pacientes; duas mulheres, pacientes 2 e 3 e um homem, paciente 5 (Quadro 2).

Paciente	Tempo de doença	Cefaléia	Vômitos	Febre	Rigidez de nuca	Alterações visuais
1	4 sem.	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO
2	4 sem.	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
3	8 sem.	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM
4	3 sem.	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO
5	6 sem.	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
6	3 sem.	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO

Quadro 2 – Tempo de doença até o diagnóstico e principais manifestações clínicas na internação.

Dentre os pacientes que apresentaram alterações visuais, em dois houve estrabismo, pacientes 2 e 3. Diplopia ocorreu apenas no paciente 3 e dificuldade visual isolada no paciente 5 (Quadro 3).

Paciente	Alterações visuais
2	Estrabismo
3	Diplopia + Estrabismo convergente
5	Dificuldade visual

Quadro 3 – Tipos de alterações visuais nos pacientes acometidos.

A glicorraquia de entrada dos pacientes variou entre 1 e 60 mg/dL, sendo extremamente baixa nos pacientes 1 e 3, respectivamente 4 e 1 mg/dL. A celularidade no LCR também variou bastante também entre os pacientes, de 66 até

463 céls./mm³. Entretanto, houve predomínio evidente no percentual de LMN com relação ao percentual de PMN em todos os pacientes avaliados (Quadro 4).

Paciente	Glicorraquia (mg/dL)	Celularidade (céls./mm³)	% LMN	% PMN
1	4	96	97	3
2	34	170	88	12
3	1	363	83	17
4	40	463	91	9
5	60	66	92	8
6	49	308	99	1

Quadro 4 – Glicorraquia e celularidade no LCR, com percentual de LMN e PMN.

Quanto aos achados na CT de crânio, apenas a paciente 4 apresentou exame normal. Dentre as alterações encontradas, destacam-se a presença de criptocomas (pacientes 3 e 6) e hidrocefalia (pacientes 1 e 5). Apenas o paciente 1 sofreu intervenção neurocirúrgica, para DVP (Quadro 5).

Paciente	Achados na CT de crânio	Intervenções no SNC
1	Hidrocefalia	DVP
2	Foco puntiforme de realce anômalo no joelho da cápsula interna.	NÃO
3	Criptocomas	NÃO
4	NÃO	NÃO
5	Hidrocefalia discreta	NÃO
6	Criptocomas	NÃO

Quadro 5 – Achados na CT de crânio e intervenções no SNC.

Dos seis pacientes avaliados, foi observada alteração audiométrica em três (pacientes 4, 5 e 6). Dentre os homens avaliados, dois apresentaram perda auditiva

(pacientes 5 e 6). Das três mulheres, apenas uma apresentou alteração auditiva. A perda auditiva, nos três pacientes que apresentaram alteração audiométrica, foi do tipo neurosensorial (Quadro 6).

Paciente	Alteração audiométrica	Tipo de perda
1	NÃO	-
2	NÃO	-
3	NÃO	-
4	SIM	Neurosensorial
5	SIM	Neurosensorial
6	SIM	Neurosensorial

Quadro 6 – Presença de alteração audiométrica e tipo de perda auditiva encontrada.

Apesar de não ser encontrada nenhuma alteração audiométrica dos pacientes 1, 2 e 3 durante a avaliação, as condições de realização dos exames não foram ideais, visto que os mesmos encontravam-se bastante debilitados. Esses três pacientes estavam internados no HUIBB à época em que foram avaliados e foram conduzidos em ambulância até a Clínica de Fonoaudiologia da UNAMA, onde foram avaliados.

Nos três pacientes acometidos, com relação à classificação quanto ao grau de perda, pode-se dizer que: na única mulher acometida, a paciente 4, houve apenas um rebaixamento leve e bilateral na frequência de 4.000 Hz; e, nos dois homens, a perda foi moderada e unilateral no paciente 6 e assimétrica e bilateral no paciente 5 (Quadro 7).

Paciente	Grau de perda auditiva	
	Orelha D	Orelha E
4	Rebaixamento leve em 4.000 Hz	
5	Rebaixamento leve de 3.000 a 8.000 Hz	Perda moderada com rebaixamento importante de 3.000 a 8.000 Hz
6	-	Rebaixamento leve de 3.000 a 8.000 Hz

Quadro 7 – Grau de perda auditiva nos pacientes acometidos.

Será apresentado a seguir um resumo da Ficha Clínico-Epidemiológica de cada um dos seis pacientes avaliados, acompanhado dos respectivos audiogramas.

PACIENTE 1

Identificação: RSP, 12 anos, masculino, cor branca.

Procedência: Tracuateua, PA.

Profissão: Estudante

Internação: 07/06/07 (matrícula 230.008).

Manifestações Clínicas: Cefaléia, febre, vômitos, emagrecimento, tontura, rigidez de nuca e palidez.

Tempo de doença até o diagnóstico: 4 semanas.

Glicorraquia: 4 mg/dL.

Celularidade do LCR: 96 cel./mm³ (LMN 97%, PMN 3%).

Esquema antifúngico: Anfotericina B, seguido de Fluconazol.

Achados na CT de crânio: Hidrocefalia.

Intervenções SNC: Derivação ventrículo-peritoneal em 29/06/07.

Audiometria Tonal Limiar: Normal em 05/11/07 (Figura 6).

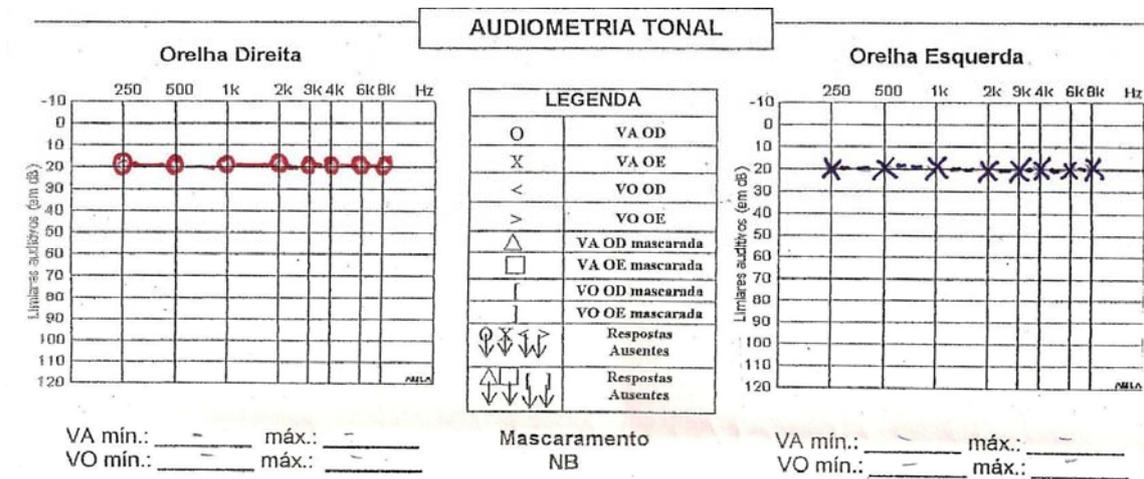


Figura 6: Audiometria Tonal Limiar do paciente 1.

PACIENTE 2

Identificação: ES, 15 anos, feminino, cor parda.

Procedência: Moju, PA.

Profissão: Estudante

Internação: 26/07/07 (matrícula 231.326).

Manifestações Clínicas: Cefaléia, febre, vômitos, rigidez de nuca, convulsões e estrabismo.

Tempo de doença até o diagnóstico: 4 semanas.

Glicorraquia: 34 mg/dL.

Celularidade do LCR: 170 cel./mm³ (LMN 88%, PMN 12%).

Esquema antifúngico: Anfotericina B, seguido de Fluconazol.

Achados na CT de crânio: Foco puntiforme de realce anômalo no Joelho da cápsula interna.

Intervenções SNC: Até a data da avaliação audiométrica, não.

Audiometria Tonal Limiar: Normal em 30/10/07 (Figura 7).

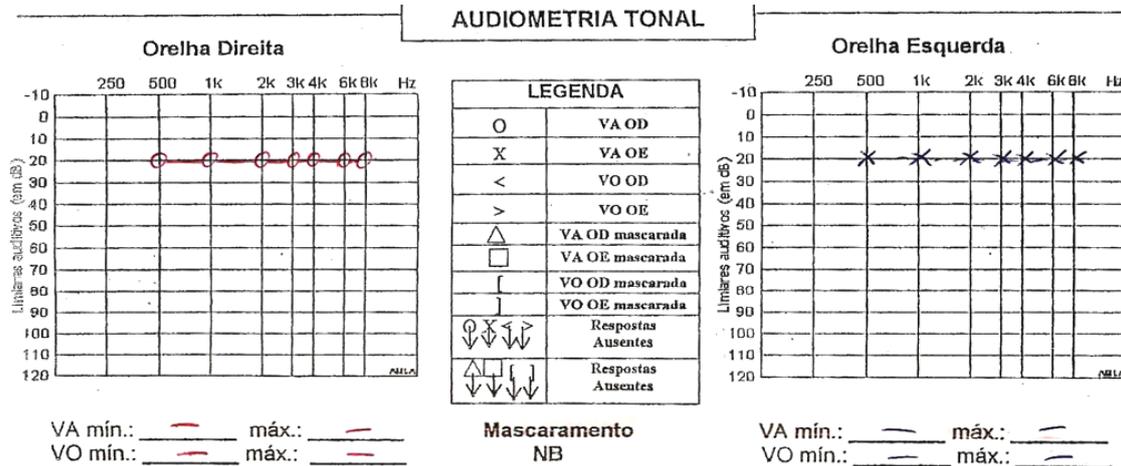


Figura 7: Audiometria Tonal Limiar da paciente 2.

PACIENTE 3

Identificação: ACSS, 37 anos, feminino, cor branca.

Procedência: Bragança, PA.

Profissão: Professora.

Internação: 06/11/07 (matrícula 234.317).

Manifestações Clínicas: Cefaléia, vômitos, rigidez de nuca, diplopia, estrabismo convergente.

Tempo de doença até o diagnóstico: 8 semanas.

Glicorraquia: 1 mg/dL.

Celularidade do LCR: 363 cel./mm³ (LMN 83%, PMN 17%).

Esquema antifúngico: Anfotericina B.

Achados na CT de crânio: Criptococomas.

Intervenções SNC: Não.

Audiometria Tonal Limiar: Normal em 09/11/07 (Figura 8).

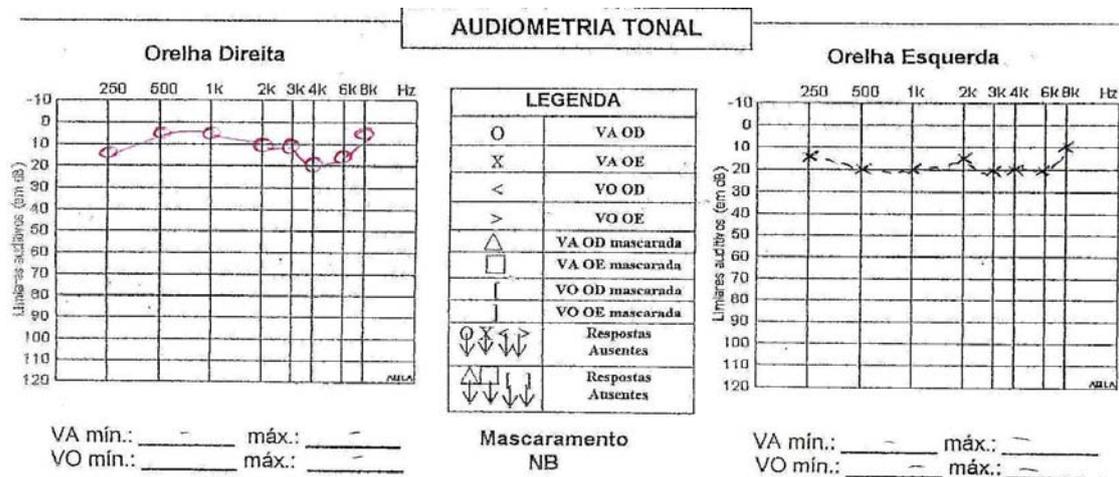


Figura 8: Audiometria Tonal Limiar da paciente 3.

PACIENTE 4

Identificação: TCF, 18 anos, feminino, cor parda.

Procedência: Colares, PA.

Profissão: Estudante.

Internação: 02/11/02 (matrícula 158.123).

Manifestações Clínicas: Cefaléia, febre, vômitos, tontura e palidez.

Tempo de doença até o diagnóstico: 3 semanas.

Glicorraquia: 40 mg/dL.

Celularidade do LCR: 463 cel./mm³ (LMN 91%, PMN 9%).

Esquema antifúngico: Anfotericina B, seguido de Fluconazol.

Achados na CT de crânio: Nenhum.

Intervenções SNC: Não.

Audiometria Tonal Limiar: Alteração bilateral em 20/11/07 (Figura 9).

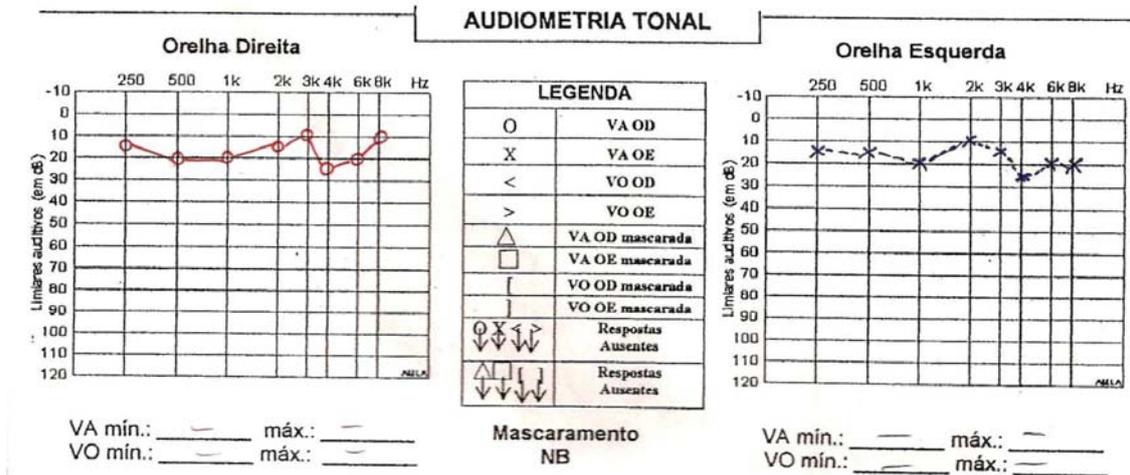


Figura 9: Audiometria Tonal Limiar da paciente 4.

PACIENTE 5

Identificação: ACF, 24 anos, masculino, cor parda.

Procedência: Colares, PA.

Profissão: Trabalha na roça.

Internação: 12/04/00 (matrícula 152.467).

Manifestações Clínicas: Cefaléia, febre, vômitos, rigidez de nuca, dificuldade visual, astenia, perda auditiva bilateral e dor articular.

Tempo de doença até o diagnóstico: 6 semanas.

Glicorraquia: 60 mg/dL.

Celularidade do LCR: 66 cel./mm³ (LMN 92%, PMN 8%).

Esquema antifúngico: Anfotericina B, seguido de Fluconazol.

Achados na CT de crânio: Hidrocefalia discreta.

Intervenções SNC: Não.

Audiometria Tonal Limiar: Alteração bilateral em 20/11/07 (Figura 10).

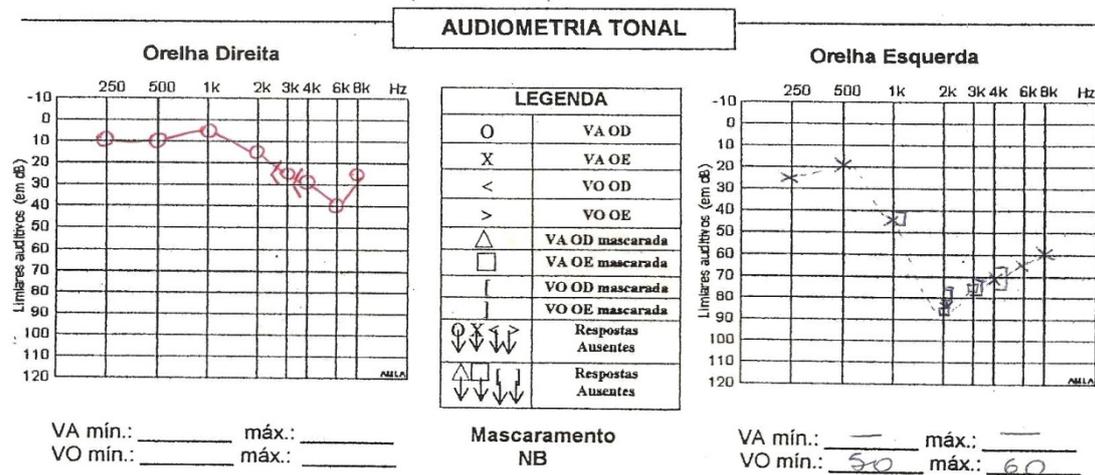


Figura 10: Audiometria Tonal Limiar do paciente 5.

PACIENTE 6

Identificação: DLGM, 16 anos, masculino, cor parda.

Procedência: Cametá, PA.

Profissão: Estudante

Internação: 22/04/99 (matrícula 143.332).

Manifestações Clínicas: Cefaléia, febre, vômitos, rigidez de nuca.

Tempo de doença até o diagnóstico: 3 semanas.

Glicorraquia: 49 mg/dL.

Celularidade do LCR: 308 cel./mm³ (LMN 99%, PMN 1%).

Esquema antifúngico: Anfotericina B, seguido de Fluconazol.

Achados na CT de crânio: Criptococomas.

Intervenções SNC: Não.

Audiometria Tonal Limiar: Alteração unilateral em 12/11/07 (Figura 11).

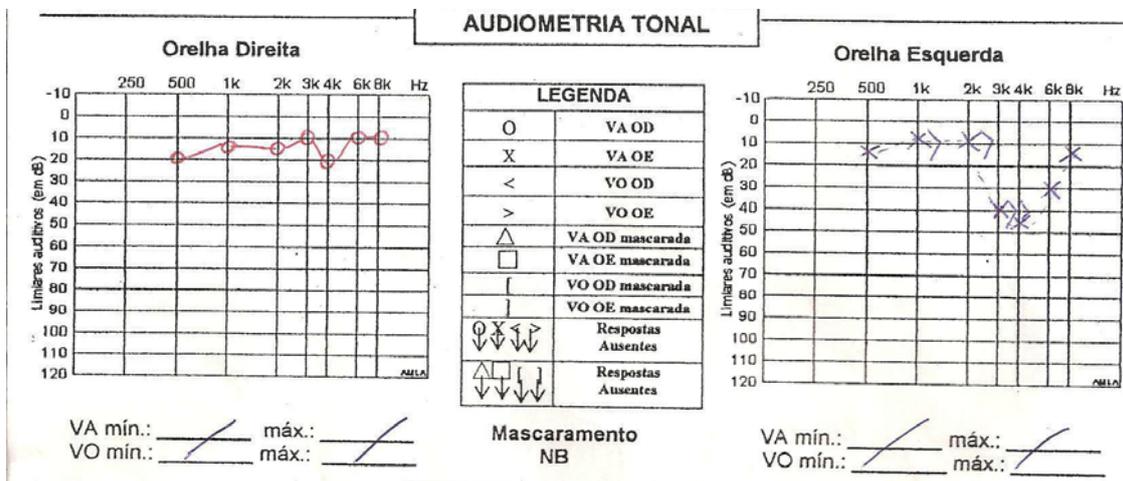


Figura 11: Audiometria Tonal Limiar do paciente 6.

6 DISCUSSÃO

Conforme observado nas avaliações audiométricas dos pacientes tratados de meningite por *Cryptococcus gattii*, houve presença de alteração auditiva em três, dos seis pacientes avaliados audiometricamente (50%). A classificação quanto ao tipo de perda nesses pacientes foi neurosensorial, não havendo lesão condutiva nem mista em nenhum dos lados avaliados. A avaliação pelo exame de Audiometria Tonal Limiar não permite inferir o topodiagnóstico da lesão auditiva (se o acometimento é na cóclea ou retrococlear), mas apenas classificá-la quanto ao tipo de perda. Num estudo retrospectivo de 547 casos de meningite, Nadol (1978) encontrou 236 casos de etiologia bacteriana, 304 virais e sete fúngicas. Dos sete pacientes com meningite fúngica avaliados, três (43%) sofreram perdas auditivas neurosensoriais, sugestivas de lesão retrococlear.

No presente estudo, a média entre o tempo de duração da doença e o diagnóstico, foi maior nos pacientes sem lesão auditiva (acima de 5 semanas) do que nos pacientes com alteração audiométrica (4 semanas). No entanto, no mesmo estudo retrospectivo de Nadol (1978), foi encontrada uma correlação positiva entre a perda auditiva e o tempo de instituição do tratamento. Da mesma forma, Richardson (1997) mostra a importância do tempo de doença meníngea e a ocorrência de perda auditiva em pacientes com história de meningite bacteriana.

Com relação ao sexo, dos três pacientes do sexo masculino, dois (66%) apresentaram alteração audiométrica. Com relação às mulheres, apenas uma (33%) mostrou exame audiométrico fora dos padrões de normalidade. O sexo masculino foi uma das variáveis avaliadas por Woolley (1999) e que parece ser fator preditivo significativo de perda auditiva. No entanto, o estudo foi feito em crianças do Children's Hospital com diagnóstico de meningite bacteriana, entre 1985 e 1995.

Foram analisadas as medidas da glicorraquia e da celularidade no LCR, ambas antes da instituição do tratamento. Com relação à hipoglicorraquia, definida como glicorraquia menor que 40 mg/dL (SHIH, 2000), a mesma estava presente em metade dos pacientes. No entanto, nenhum deles apresentou perda auditiva. Todos os seis pacientes apresentaram pleocitose, com valores que variaram entre 66 e 463 céls./mm³. Nadol (1978) em seus estudos encontrou uma correlação positiva entre perda auditiva e hipoglicorraquia, assim como entre perda auditiva e aumento da celularidade. Num estudo de regressão logística, Woolley (1999) também refere o baixo nível de glicose no LCR como fator preditivo significativo de perda auditiva.

Dos seis pacientes, a paciente 4 foi a única que não apresentou nenhum achado alterado na CT de crânio. Coincidentemente, também foi a única que não apresentou rigidez de nuca entre as manifestações clínicas. No entanto, em avaliação audiométrica, a mesma apresentou rebaixamento leve bilateral e isolado na frequência de 4.000 Hz. Vale ressaltar que, segundo Woolley (1999), a rigidez de nuca também é considerada como fator preditivo significativo de perda auditiva futura.

A paciente 2 foi internada pela segunda vez por quadro de irritabilidade, confusão mental e cefaléia intensa intermitente. Realizou a avaliação audiométrica, porém, apresentava-se pouco colaborativa, bastante irritada e impaciente no momento da avaliação. Soube-se que dois dias após a avaliação audiométrica foi diagnosticada hipertensão intracraniana e hidrocefalia, e que a mesma seria submetida à intervenção cirúrgica para colocação de válvula de derivação ventrículo-peritoneal.

A paciente 3 foi a única que realizou a avaliação audiométrica durante o período em que estava internada pelo quadro de meningite. O intervalo entre a data

da avaliação audiométrica e o diagnóstico de meningite foi de apenas 2 dias. Dessa forma, a mesma já estava recebendo tratamento com Anfotericina-B há 2 dias.

A paciente 4 foi a única mulher que não se encontrava internada no momento da avaliação audiométrica. A característica da curva auditiva, com rebaixamento na frequência de 4.000 Hz bilateralmente, pode sugerir uma perda auditiva induzida por ruído, ainda que a paciente não tenha referido, durante a anamnese, nenhum antecedente de exposição continuada ao ruído ou trauma acústico. O paciente 5 também apresentou acometimento bilateral, ao exame de Audiometria Tonal Limiar, com rebaixamento neurosensorial nas frequências de 3.000 a 8.000 Hz em OD e disacusia neurosensorial de grau moderado em OE. Harada (1979) já havia estudado um caso paciente com meningite criptocócica e perda auditiva neurosensorial bilateral. Em seu editorial, Wright relata incidência de disacusia entre 5 e 30% dos pacientes com meningite bacteriana, podendo o acometimento ser unilateral ou, menos freqüentemente, bilateral.

Um dado interessante e inesperado, é que os pacientes 4 e 5 são irmãos e tiveram meningite com intervalo de aproximadamente dois anos. O paciente 5 teve a doença no ano de 2000 e a paciente 4 em 2002. Possivelmente, a experiência com um caso na família, fez com que o intervalo entre o início dos sintomas e a internação no HUJBB, que foi de aproximadamente 6 semanas no paciente 5, fosse abreviada para 3 semanas na paciente 4. Pode-se questionar se o maior intervalo entre o início dos sintomas e a instituição do tratamento não foi um fator de mau prognóstico, no sentido de manifestação auditiva, para o paciente 5 quando comparado com sua irmã, a paciente 4. Nadol (1978) e Richardson (1997) demonstram em seus estudos correlação entre tempo de doença meníngea e ocorrência de perda auditiva.

Outro ponto a salientar, é que não é possível descartar a possibilidade de etiologia congênita para os irmãos, pacientes 4 e 5, visto que não temos uma audiometria de controle antes da meningite. Entretanto, todos os dois referem diminuição da audição depois do quadro de meningite, negando qualquer história de alteração auditiva prévia, ou na família.

O paciente 6 foi o único a apresentar alteração auditiva unilateral. Foi também o paciente avaliado com o maior intervalo de tempo entre o quadro de internação por meningite criptocócica e a realização da Audiometria Tonal Limiar. Em 1990, Mayer et al. Relatam um caso de melhora dramática da audição após terapia antimicótica, sugerindo que a perda auditiva na meningite criptocócica pode ser reversível. Em outro estudo mais recente, Matos (2006) relata um caso em que houve recuperação parcial da audição de paciente com meningite criptocócica após tratamento com AnB. Dessa forma, é possível questionar se os resultados audiométricos dos pacientes que apresentaram alteração auditiva, não seriam ainda piores se a avaliação fosse feita num período mais próximo do quadro agudo de meningite.

Durante a revisão de literatura, ressalta-se que, além da pequena quantidade de artigos abordando perda auditiva em pacientes com história de meningite criptocócica, normalmente a diferenciação entre *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* não é feita.

Descreve-se, pela primeira vez na literatura, achados audiométricos em série de casos de pacientes tratados de meningite por *Cryptococcus gattii*.

7 CONCLUSÃO

Considerando-se os achados audiométricos nos seis pacientes tratados de meningite por *Cryptococcus gattii*, dos quais três apresentaram perda auditiva, chegou-se à conclusão que é importante atentar-se para o acometimento da audição, o que justificaria a avaliação auditiva como parte do protocolo de investigação desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- AJELLO, L. Occurrence of *Cryptococcus neoformans* in soil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 67, p. 72-77, 1958.
- AYRES, M.; AYRES, M. Jr.; AYRES, D.L.; SANTOS, A.S. **Bioestat 4.0: Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biológicas e Médicas**. Sociedade Civil Mamirauá/CNPq, 2006.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023: Informação e Documentação: referências: elaboração**. Rio de Janeiro, 2002.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 10520: Informação e Documentação: citações em documentos: apresentação**. Rio de Janeiro, 2002.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 14724: Informação e Documentação: trabalhos acadêmicos: apresentação**. Rio de Janeiro, 2002.
- BENSADON, R. L. **Estudo clínico e audiológico da ototoxicidade da cisplatina: comparação entre os exames de audiometria tonal convencional, audiometria de altas frequências e emissões otoacústicas**. Tese. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP, São Paulo, Brasil, 1998.
- BHATT, S.; HALPIN, C.; HSU, W.; THEDINGER, B. A.; LEVINE, R. A.; TUOMANEN, E.; NADOL, J. B. J. R. Hearing Loss and Pneumococcal Meningitis: An Animal Model. **Laryngoscope**. v. 101, n. 12, p. 1285-1292, 1991.
- CASADEVALL, A.; PERFECT, J. R. ***Cryptococcus neoformans***. Washington, ASM Press, 1998. p. 41-70.
- CAVALCANTI, M. A. S. **Criptococose e seu agente etiológico no meio norte, Estados do Piauí e Maranhão**. Tese. Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil, 1997.
- CONDURÚ, M. T.; PEREIRA, J. A. R. **Elaboração de Trabalhos Acadêmicos: Normas, Critérios e Procedimentos**. Belém: NUMA-UFPA, EDUFPA, 2005. p. 184
- CORRÊA, M. P. S. Neurocriptococose pediátrica no Estado do Pará: Espectro de achados tomográficos na infecção por *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. **Dissertação de Mestrado – Mestrado em Medicina Tropical – Universidade Federal do Pará**, 2001.
- CORRÊA, M. P. S.; OLIVEIRA, E. C.; DUARTE, R. R. B.; Pardal, P. P. O. OLIVEIRA, F. M.; SEVERO, L. C. Criptococose em crianças no Estado do Pará, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, p. 505-508, 1999.
- CORRÊA, M. P. S.; SEVERO, L. C.; OLIVEIRA, F. M. The spectrum of Computerized Tomography (CT) findings in Central Nervous System (CNS) infection due to

Cryptococcus neoformans var. *gattii* in immunocompetent children. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 44, p. 5, 2002.

CRISSEY, J. T.; LANG, H.; PARISH, L. C. **Manual of Medical Mycology**. 1st edition. Blackwell Science, New York, 436-458, 1997.

DAVIS, H.; SILVERMAN, R. S. **Hearing and Deafness**. 4th edition. Rinehart; Winston, New York, p. 41-59, 1998.

DIAMOND, R. D.; BENNETT, J. E. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. *In: Annals of Internal Medicine*. v. 80, p. 176-781, 1974.

DIAZ, M. R.; BOEKHOUT T.; THEELEN, B.; FELL J. W. Molecular sequence analyses of the intergenic spacer (IGS) associated with rDNA of the two varieties of the pathogenic yeast, *Cryptococcus neoformans*. **Systematic and Applied Microbiology**, v. 23, p. 535-545, 2000.

DICHGANS, M.; JAGER, L.; MAYER, T.; SCHORN, K.; PFISTER, H.W. Bacterial meningitis in adults: Demonstration of inner ear involvement using high-resolution MRI. **Neurology**, v. 52, n. 5, p. 1003-1009, 1999.

DISMUKES, W. E. Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 157, p. 624-628, 1988.

DROMER, F.; MATHOULIN, S.; DUPONT, B.; LETENNEUR, L.; RONIN, O.; French Cryptococcosis study group - Individual and environmental factors associated with infection due to *Cryptococcus neoformans* serotype D. **Clinical Infectious Diseases**. V. 23, p. 91-96, 1996.

EDWARDS, V. E.; SUTHERLAND, J. M.; TYRER, J. H. Cryptococcosis of the central nervous system. Epidemiological, clinical, and therapeutic features. **Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry**, v.33, p. 415-425, 1970.

FRANZOT, S. P.; SALKIN, I. F.; CASADEVALL, A. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*: separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 37, p. 838-840, 1999.

FROTA, S. Avaliação Básica da Audição. *In: FROTA, S. Fundamentos em Fonoaudiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A. p. 41-59, 1998.

GIORGI, D. R.; REIS, J. B.; BEI, A.; REIS, FILHO J.B. Criptococose do sistema nervoso central. Experiência atual do Serviço de Neurologia da Escola Paulista de Medicina. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 32, p. 77-92, 1974.

GOMPERTZ, O. F.; CORNEJO, L. Z. Criptococose e Outras Leveduras. *In: ZAITZ, C. (Editor), Micologia Médica*. Editora Médica e Científica Ltda, São Paulo, Brasil, p. 297-308, 1998

HARADA, T.; SANDO, I.; MYERS, E. N. Temporal bone histopathology in deafness due to cryptococcal meningitis. **Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology**. v. 88, p. 630-636, 1979

JERGER, J.; JERGER, S., MAULDIN, L. Studies in impedance audiometry. **Archives of Otolaryngology**. v. 96, p. 513-523, 1972.

KRITSKI, A. L.; GONÇALVES, A. R.; ROZEMBAUM, R.; ARTUS, M. C.; NOGUEIRA, S. A.; ANDRADE, E.M.; CLEMENTE, H. Criptococose do sistema nervoso central. Relato de seis casos e revisão da literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**. v. 22, p. 171-178, 1986.

KWARTLER, J. A.; LINTHICUM, F. H.; JAHN, A. F.; HAWKE, M. Sudden hearing loss due to AIDS-related cryptococcal meningitis: a temporal bone study. **Otolaryngology Head and Neck Surgery**, v.104, n. 2, p. 265-269, 1991.

KWON-CHUNG, K. J.; BENNETT, J. E. Epidemiologic differences between the two variants of *Cryptococcus neoformans*. **American Journal of Epidemiology**. v. 120, p. 123-130, 1984.

KWON-CHUNG, K. J. Cryptococcosis. In: KWON-CHUNG, K. J.; BENNETT, J. E., ed. **Medical mycology**. Philadelphia, Lea; Febiger, 1992. p. 397-466.

KWON-CHUNG, K. J.; BOEKHOUT, T.; FELL, J. W.; DIAZ, M. Proposal to conserve the name *Cryptococcus gattii* against *C. hondurians* and *C. bacillisporus* (*Basidiomycota, Hymenomyces, Tremellomycetidae*). **Taxonomy**, v. 51, p. 804–806, 2002.

LACAZ, C. S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E. C.; HEINS-VACCARI, E. M.; MELO, N. T. **Tratado de Micologia Médica**. São Paulo: Sarvier, 2002, p. 356-378.

LAZERA, M. S.; PIRES, F. D. A.; CAMILO-COURA, L. T. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* in decaying woodforming hollows in living trees. **Journal of Medical Veterinary Mycology**, v. 34, p. 127-131, 1996.

LAZERA, M. S.; SALMITO CAVALCANTI, M. A.; LONDERO, A. T.; TRILLES, L.; NISHIKAWA, M. M.; WANKE, B. Possible primary ecological niche of *Cryptococcus neoformans*. **Medical Mycology**, v. 38, p. 379-383, 2000.

LAZERA, M. S. Fontes saprofíticas de *Cryptococcus neoformans* na cidade do Rio de Janeiro. **Dissertação de Mestrado** – Mestrado em Medicina Tropical – Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1989.

LENGELER, K. B.; COX, G. M.; HEITMAN, J. Serotype AD strains of *Cryptococcus neoformans* are diploid or aneuploid and are heterozygous at the mating-type locus. **Infection and Immunity**, v. 69, p. 115-122, 2001.

LITTMAN, M. L.; SCHNEIERSON, S. S. *Cryptococcus neoformans* in pigeon excreta in New York City. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 69, p. 49-59, 1959.

LOW, W. K. Cryptococcal meningitis: implications for the otologist. **Journal for Otorhino-laryngology and Its Related Specialties**, v.64, n. 1, p. 35-37, 2002.

LU, C. H.; CHANG, W. N.; CHANG, H. W.; CHUANG, Y. C. The prognostic factors of cryptococcal meningitis in HIV-negative patients. **Journal of Hospital Infection**, v. 42, n. 4, p. 313-20, 1999.

MACHADO, C. C.; AMARAL A. A.; e SEVERO L. C. *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* isolado do solo. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. v. 35, p. 77-79, 1993.

MAGALHÃES, M. T. F. Caracterização fenotípica de isolados de *Cryptococcus gattii*. **Dissertação de Mestrado** – Mestrado em Medicina Tropical – Universidade Federal do Pará, 2005.

MARTINS, L.M.S.; Lazera, M.S., Leal, M.J.S., Cavalcanti, M.A.S., Eulálio, K.D. e Wanke, B. Infecção mista por sorotipo A e B de *Cryptococcus neoformans* como causa de meningoencefalite em criança de Itaituba – PA: relato de caso. **Revista Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 1, p. 216, 2003.

MASLAN, M. J.; GRAHAM, M. D.; FLOOD, L. M. Cryptococcal meningitis: presentation as sudden deafness. **American Journal of Otology**, v. 6, n. 5, p. 435-437, 1985.

MATOS, J. O.; ARRUDA, A. M.; TOMITA, S.; ARAUJO, P. P. M.; MADEIRA, F. B.; SARMENTO, K. M.A. Cryptococcus meningitis and reversible hearing loss. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. v. 72, n. 6, p. 849, 2006.

MAYER, J. M.; CHEVALIER, X., ALBERT, E. Reversible hearing loss in a patient with cryptococcosis. **Archives of Otolaryngology - Head; Neck Surgery**, v. 116, p. 962-968, 1990.

MELO, N. T.; NIGRO, R. C.; PEREIRA A. D. Isolamento de *Cryptococcus neoformans* de fezes de pombos, do solo e ninhos de pombos. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 44, p. 19–23, 1987.

MICHAELS, L.; SOUCEK, S.; LIANG, J. The ear in the acquired immunodeficiency syndrome: temporal bone histopathologic study. **The American Journal of Otology**, v. 15, n. 4, p. 515-22, 1994.

MINITI, A.; BENTO, R.F.; BUTUGAN, O. **Otorrinolaringologia Clínica e Cirúrgica**. São Paulo, Atheneu, 2002, p. 85-102.

MITCHELL, T. G.; PERFECT, J. R. Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 8, p. 515-548, 1995.

MITCHELL, D. H.; SORREL, T. C.; ALLWORTH, A. M. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. **Clinical Infectious Diseases**, v. 20, p. 611-616, 1995.

MONTENEGRO, H.; PAULA, C. R. Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* and *C. neoformans* var. *neoformans* in the city of São Paulo, Brazil. **Medical Mycology**, v. 38, p. 385-390, 2000.

NADOL J. B. J. R. Hearing loss as a sequela of meningitis. **Laryngoscope**, v. 88, p. 739-752, 1978.

NISHIKAWA, M. M.; LAZERA, M. S.; BARBOSA, G. G.; TRILLES, L.; BALASSIANO, B. R.; MACEDO, R. C. L.; BEZERRA, C. C. F.; PÉREZ, M. A.; CARDARELLI P.; WANKE, B. Serotyping of 467 *cryptococcus neoformans* Isolates from Clinical and Environmental Sources in Brasil: Analysis of Host and Regional Patterns. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 41, p. 73-77, 2003.

OLIVEIRA, B. P. R. Criptococose. In: LEÃO, R. N. Q. (Editor), **Doenças Infeciosas e Parasitárias**. Editora Cejup, Pará, Brasil, p. 749-58, 1997

REECK, J. B.; LALWANI, A. K. Isolated vestibular ossification after meningitis associated with sensorineural hearing loss. **Otology; Neurology**, v. 24, n. 4, p. 576-581, 2003.

RICHARDSON, M. P.; REID, A.; TARLOW, M. J.; RUDD, P. T. Hearing loss during bacterial meningitis. **Archives of Disease in Childhood**, v. 76, n. 2, p. 134-138, 1997.

ROGERS, A. L.; BENEKER, E. S. Human pathogenic fungi recovered from Brazilian soil. **Mycopathologia**, v. 22, p. 15-20, 1964.

ROSENHALL, U.; AIRA, K. Hearing alterations following meningitis: Hearing Improvement. **Ear; Hearing**, v. 1, n. 4, p. 185-190, 1980.

ROSSI, A. G. Imitanciometria. In: FROTA, S. **Fundamentos em Fonoaudiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A. 41-59, 1998.

ROZENBAUM, R.; GONÇALVES, A. J. R. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 18, p. 369-380, 1994.

SAAG, M. S.; GRAYBILL, R. J.; LARSEN, R. A.; PAPPAS, P. G.; PERFECT, J. R.; POWDERLY, W. G.; SOBEL, J. D.; DISMUKES, W. E. Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 30, p. 710-8, 2000.

SCHEPELMANN, K.; MÜLLER, F.; DICHGANS, J. Cryptococcal meningitis with severe visual and hearing loss and radiculopathy in a patient without immunodeficiency. **Mycoses**, v.36, p. 11-12, p. 429-32, 1993.

SHIH, C. C.; CHEN, Y. C.; CHANG, S. C. ;LUH, K. T.; HSIEH, W. C. Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 93, p. 245-251, 2000.

SILVA, M. E. Ocorrências de *Cryptococcus neoformans* e *Mycrosporium gypseum* em solos da Bahia. **Brasilian Foundation G. Muniz**, v. 17, p. 1-14, 1960.

WANG, H. C.; CHANG, W. N.; LUI, C. C.; PENG, J. P.; HUANG, C. R.; CHANG, H. W.; LILIANG, P. C.; LU, C. H. The prognosis of hearing impairment complicating HIV-negative cryptococcal meningitis. **Neurology**, v. 65, n. 2, p. 320-322, 2005.

WOOLLEY, A. L.; KIRK, K. A.; NEUMANN, A. M. J. R.; MCWILLIAMS, S. M.; MURRAY, J.; WIATRAC, B. J. Risk Factors for Hearing Loss From Meningitis in Children. The Children's Hospital Experience. **Archieves of Otolaryngology, Head and Neck Surgery**, v. 125, n. 5, p. 509-514, 1999.

WRIGHT, T. Bacterial meningitis and deafness (Ed.). **Clinical Otolaryngology; Allied Sciences**. Blackwell Science Ltd. v. 24, n. 5, p.385-387, 1999.

APÊNDICE A
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO: “AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA EM PACIENTES TRATADOS DE MENINGITE POR *Cryptococcus gattii*”

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa acima citado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você.

Eu,
.....,
(profissão)....., residente
e domiciliado na,
portador (a) da Cédula de identidade, RG....., e inscrito (a) no
CPF/MF....., nascido (a) em ____ / ____ / ____ , abaixo assinado (a), concordo de
livre e espontânea vontade em participar como voluntário (a) do estudo intitulado: “AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA
EM PACIENTES TRATADOS DE MENINGITE POR *Cryptococcus gattii*”. Declaro que obtive todas as
informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos quanto às dúvidas por mim
apresentadas.

Estou ciente que:

O estudo se faz necessário para que se possam conhecer melhor as alterações da audição (problemas para escutar) que ocorrem em pacientes com seqüelas de Neurocriptococose. Causada por um fungo chamado *Cryptococcus gattii*, a Neurocriptococose acomete o cérebro (Sistema Nervoso Central) do homem, podendo levar a perdas auditivas;

Serão feitos testes de audição que oferecem riscos mínimos a sua pessoa. Para a realização dos mesmos, você entrará numa cabine com isolamento acústico e será colocado um fone de ouvido bilateral, aonde chegará o som em seus ouvidos, a fim de ser identificado;

A realização dos testes de audição em nada influenciará o seu tratamento; não vai curá-lo; não vai custar nada; não vai causar-lhe praticamente nenhum problema, exceto o pequeno incômodo causado pelo som no momento

da realização dos testes de audição;

A participação neste projeto não tem por objetivo submetê-lo a um tratamento, bem como não lhe acarretará qualquer ônus pecuniário com relação aos procedimentos médico-clínico-terapêuticos efetuados com o estudo;

Você terá liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem a necessidade de qualquer explicação;

A desistência não causará nenhum prejuízo a sua saúde ou bem estar físico. Não virá a interferir no atendimento ou tratamento médico;

Os resultados obtidos durante este ensaio serão mantidos em sigilo, mas você concorda que sejam divulgados em publicações científicas, desde que seus dados pessoais não sejam mencionados;

Caso você desejar, poderá pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final desta pesquisa:

Desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

Não desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

Belém, de de

Paciente/ Responsável:

Responsável pelo Projeto:

Rogério Benjamim Francisco Alves - MÉDICO OTORRINO - CRM/PA 7731

Telefone para contato: (91) 8817-7923

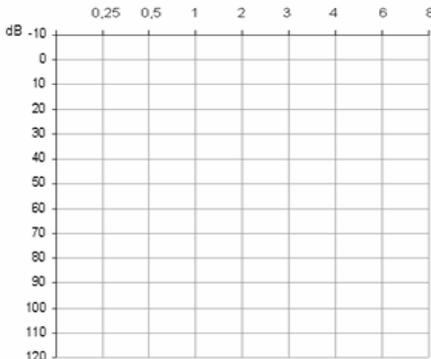
Tv Vileta, 2080, APTO 1105, Marco, BELÉM, PARÁ

APÊNDICE B

Projeto: “AVALIAÇÃO AUDIOMÉTRICA EM PACIENTES TRATADOS DE MENINGITE POR *Cryptococcus gattii*”

FICHA CLÍNICO - EPIDEMIOLÓGICA

Dados Pessoais		
Nome:		
Endereço:		
Município:		
Matrícula:	Profissão:	Sexo:
Estado civil:	DN:	Idade:
Dados de Atendimento		
Data do atendimento:	Data do diagnóstico:	
Dados Clínicos		
Tempo de doença até diagnóstico:		
Tempo de doença até início do tratamento antifúngico:		
Apresentação clínica:		
Doença neurológica prévia: S () ou N () Qual (is)?	Disacusia prévia: S ou N () Qual (is)?	
Doença crônica prévia: S () ou N () Qual (is)?		
História prévia de patologia de orelha externa ou média: S () ou N () Qual (is)?		
Exame Físico Otorrinolaringológico		
Ouvido:		
Nariz:		
Garganta:		

Dados Laboratoriais	
Hemograma:	Glicemia:
Sorologia para <i>Cryptococcus.sp.</i> :	Sorologia anti-HIV:
Espécie isolada:	
Imunohistoquímica L.C.R.:	
Glicorraquia: _____	Proteínas: _____
Celularidade: _____	% LMN: _____ %PMN: _____
Prova do Látex para cripto: _____	
Tomografia de Crânio: S () ou N ()	
Achados:	
Nódulos hipodensos: S () ou N () Nº: _____	Obs.:
Atrofia difusa: S () ou N ()	
Hidrocefalia: S () ou N ()	
Hidrocefalia+ atrofia difusa: S () ou N ()	
Tratamento Antifúngico	
Droga utilizada:	Dose acumulada:
Obs.:	
Intervenções Cirúrgicas no SNC	
Houve intervenção: S () ou N () Qual (is)?	
Avaliação Audiométrica	
	No. _____ _____ / _____ / _____ SRT: OD _____ OE _____ Discriminação: OD _____ a _____ OE _____ a _____ Timpanometria: OD _____ OE _____
Obs.:	
Imitanciometria	
Curva:	