



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

**ROSE SHEYLA RODRIGUES CARNEIRO**

**FATORES PROGNÓSTICOS DE LETALIDADE NA MENINGOENCEFALITE  
CRIOCÓCICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES NO ESTADO DO PARÁ**

**Belém**

**2016**

**ROSE SHEYLA RODRIGUES CARNEIRO**

**FATORES PROGNÓSTICOS DE LETALIDADE NA MENINGOENCEFALITE  
CRIPTOCÓCICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES NO ESTADO DO PARÁ**

Dissertação de Mestrado apresentada à banca examinadora do Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Anderson Raiol Rodrigues

Co-orientadora: Prof. Dra. Rita Catarina Medeiros Sousa

**Belém**

**2016**



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

**ROSE SHEYLA RODRIGUES CARNEIRO**

**FATORES PROGNÓSTICOS DE LETALIDADE NA MENINGOENCEFALITE  
CRÍPTOCÓCICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES NO ESTADO DO PARÁ**

Dissertação de Mestrado apresentada para obtenção de título de Mestre em Doenças Tropicais.

Aprovada em:

Conceito:

Banca Examinadora

---

Prof. Dr. Anderson Raiol Rodrigues  
Orientador – NMT/UFPA

---

Prof. Dra. Rita Catarina Medeiros Sousa  
Co-orientadora – NMT/UFPA

---

Profa. Dra. Maria da Conceição Nascimento Pinheiro  
NMT/UFPA

---

Profa. Dra. Tereza Cristina de Oliveira Corvelo  
NMT/UFPA

Suplente:

---

Prof Dr. Givago da Silva Souza - NMT/UFPA

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

---

Carneiro, Rose Sheyla Rodrigues

Fatores prognósticos de letalidade na Meningoencefalite Criptocócica em crianças e adolescentes no estado do Pará / Rose Sheyla Rodrigues Carneiro; orientador, Anderson Raiol Rodrigues. – 2016.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará. Núcleo de Medicina Tropical. Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais. Belém, 2016.

1. Meningoencefalite - Pará. 2. Meningite criptocócica - Pará. 3. Meningoencefalite - Crianças e adolescentes. I. Rodrigues, Anderson Raiol, orient. II. Título.

CDD: 22. ed. 616.969

---

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a meus pais, José e Dolores Carneiro, exemplos de dignidade e perseverança, que sempre me fizeram acreditar na realização dos meus sonhos e trabalharam muito para que eu pudesse realizá-los.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por me amparar nos momentos difíceis, me dar força interior para superar as dificuldades, mostrar o caminho nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades.

À minha família, a qual amo muito, pelo carinho, paciência e incentivo.

A todos os colegas e professores da pós-graduação em Doenças Tropicais pelo convívio e aprendizado.

Ao meu Orientador Prof. Dr. Anderson Raiol Rodrigues, a minha admiração, respeito e agradecimento pela paciência e generosidade na orientação deste trabalho, sem os quais não seria possível a conclusão do mesmo.

À Dra. Rita Catarina Medeiros Sousa, cujo exemplo de pessoa e profissional foi fundamental para a minha formação durante a residência médica e estimuladores para o ingresso no Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais.

## RESUMO

**Introdução:** A criptococose é uma infecção fúngica sistêmica que frequentemente acomete adultos, especialmente os indivíduos portadores de alterações na imunidade celular. A Região Norte do Brasil é considerada área endêmica para a doença e apresenta uma maior prevalência da criptococose em crianças e adolescentes, dados que divergem de outras regiões do mundo, onde a criptococose é descrita como doença rara em pediatria.

**Objetivo:** Descrever o perfil clínico, epidemiológico, radiológico e laboratorial das crianças e adolescentes com meningoencefalite criptocócica e avaliar quais as circunstâncias que afetam a evolução desses pacientes e aumentam as taxas de mortalidade da doença.

**Materiais e Métodos:** Foi realizada um estudo longitudinal de coorte retrospectiva, através de revisão de prontuários, em que foram avaliados os fatores prognósticos de 62 pacientes com menos de 16 anos de idade, com diagnóstico de meningoencefalite criptocócica, admitidas no Hospital Universitário João de Barros Barreto, referência para pacientes com doenças infecciosas em Belém-PA, no período de 1999-2013.

**Resultados:** A idade variou de 4 a 15 anos. A média de idade foi de 10 anos e 66% eram do sexo masculino. A distribuição dos casos conforme as microrregiões do Estado do Pará apresentou a seguinte classificação: Cametá (n=18; 29%), Guamá (n=8; 12,9%), Belém (n=8; 12,9%), Tomé-Açu (n=7; 11,3%), Bragantina (n=6; 9,7%), Castanhal (n=4; 6,5%) e outros (n=11; 17,7%). A apresentação clínica predominante foi a forma subaguda, descrito em 50% dos casos. As manifestações clínicas mais frequentes foram: cefaléia (n=61; 98,4%), febre (n=57; 91,9%) e vômito (n=55; 88,7%). A tomografia computadorizada do crânio foi realizada em 54 pacientes, e foram identificadas anormalidades em 43 (79,6%) crianças. A hidrocefalia foi descrita em 27 casos. O *Cryptococcus gattii* foi o principal agente envolvido (n=35; 71,4%). No total, (n=57; 91,9%) dos pacientes foram tratados com anfotericina B em monoterapia durante a fase de indução.

**Conclusões:** Taxa de letalidade de 19,3%. A presença de convulsão foi um fator prognóstico de letalidade. No Estado do Pará, onde a criptococose por *Cryptococcus gattii* é endêmica, a doença em crianças é relativamente frequente. No entanto, os estudos nesta população são ainda escassos e não há diretrizes próprias para manejo dos casos. Novos estudos são necessários para melhorar o atendimento de crianças com meningite criptocócica.

**Palavras-chave:** Criptococose; Crianças; meningoencefalite.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cryptococcosis is a systemic fungal infection that often affects adults, especially those who have an alteration in their cellular immunity. Its frequency in children is low.

**Objective:** to describe the clinical, epidemiological, radiological and laboratorial profile of children with meningitis cryptococcal, and to evaluate what are the circumstances that affect the evolution of these patients and increase the fatality rates of the disease.

**Materials and methods:** we performed a retrospective review of medical records in which we evaluated the prognostic factors of 62 children less than 16 years old, diagnosed with cryptococcal meningoencephalitis, admitted in the at João de Barros Barreto Hospital, reference for patients with infectious diseases in Belém-PA, from 1999-2013.

**Results:** Ages ranged from less than 4 to 15 years. The average age was 10 and 66% were male. The Para state microregions, presented by order of decreasing frequency, showed: Cametá (29%), Guamá (12,9%), Belém (12,9%), Tomé-Açu (11,3%), Bragantina (9,7%) and others (39%). The predominant clinical presentation was the subacute form, represented by 50% of the cases. The most frequent clinical manifestations were headache (98,4%), fever (91,9%) and vomiting (88,7%). A skull tomography was performed in 54 patients, and abnormalities were reported in 43 (79,6%). Hydrocephalus was described in 27 cases. *Cryptococcus gattii* was the main agent involved, identified in 35 children (71,4%). In total, 91,9% of the patients were treated with amphotecicin B (AmB) alone.

**Conclusions:** Rate of lethality from 19,3%; Seizure was a prognostic factor of lethality. In the State of Pará, where cryptococcosis by *Cryptococcus gattii* is endemic, the disease in children is relatively frequent. However, studies in this population are still scarce and there are no own management guides. New studies are needed to improve the management of children by this fungal infection.

**Key words:** Cryptococcosis; Children; Meningoencephalitis.



## LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 - Uma apresentação esquemática do complexo *C. neoformans*/ *C. gattii*, de acordo com a classificação filogenética atual.....21
- FIGURA 2 - Distribuição geográfica de 43 casos de criptococose com base no tipo molecular e mesorregião do Estado do Pará.....24
- FIGURA 3 - Um esquema da interação entre o *C. neoformans* com macrófagos. O processo é apresentado em 4 fases com 4 resultados possíveis: Fase 1: O *C. neoformans* é opsonizado com anticorpos específicos e em seguida fagocitado pelo macrófago. Após a ingestão, o macrófago pode destruir ou inibir a replicação do *C. neoformans* (resultado 1) ou inicia-se a Fase 2: O *C. neoformans* replica-se dentro do macrófago e, ocasionalmente, escapa para espaço extracelular (resultado 2); Fase 3: Um fagossomo gigante forma-se a partir de replicação intracelular do fungo; Fase 4: A saída do *C. neoformans* para o espaço extracelular através de dois mecanismos: extrusão do fagossomo (resultado 3) ou da lise da célula hospedeira (resultado 4). .....27
- FIGURA 4 - Possíveis rotas utilizadas pelo criptococo para atravessar a abarreira hematoencefálica: 1) mecanismo “Cavalo de Tróia” 2) Transferência lateral e 3) Travessia de leveduras isoladas através de uma via transcelular (transcitose)....28
- FIGURA 5 - A habilidade do *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* em influenciar o ambiente intracelular de macrófagos durante a proliferação fúngica e a expulsão e transferência entre células é provavelmente dependente de fatores fúngicos que são secretados na superfície das células hospedeiras. Esses fatores são liberados através de vesículas denominadas “pacotes de distribuição de fatores de virulência” após a fusão das mesmas com a membrana plasmática....33
- FIGURA 6 - Número total de pacientes internados no HUIBB com diagnóstico de criptococose, no período de 1999 a 2013.....44
- FIGURA 7 - Distribuição temporal dos casos de meningite criptocócica em crianças internadas no HUIBB, conforme ano de internação. Período de 1999 a 2013....48
- FIGURA 8 - Distribuição de casos de meningite criptocócica em crianças internadas no HUIBB, conforme faixa etária. Período de 1999 a 2013.....49
- FIGURA 9 - Distribuição de casos de meningite criptocócica em crianças internadas no HUIBB, conforme o sexo. Período de 1999 a 2013. ....49

FIGURA 10 - Distribuição espacial de casos de meningite criptocócica em crianças internadas no HUIBB, conforme a microrregião envolvida. Período de 1999 a 2013.....	50
FIGURA 11 - Distribuição dos casos de meningite criptocócica em crianças internadas no HUIBB, conforme o tempo de instalação da doença apresentado à admissão hospitalar. Período de 1999 a 2013.. .....	50
FIGURA 12 - Distribuição da frequência dos sinais e sintomas apresentados na admissão, em crianças com meningite criptocócica internadas no HUIBB. Período de 1999 a 2013.....	51
FIGURA 13 - Distribuição da frequência das alterações encontradas na Tomografia Computadorizada de Crânio de 54 crianças com meningite criptocócica internadas no HUIBB. Período de 1999 a 2013.....	52
FIGURA 14 - Distribuição dos resultados dos métodos utilizados para diagnóstico de meningite criptocócica nas 62 crianças internadas no HUIBB. Período de 1999 a 2013.....	53
FIGURA 15 - Distribuição de casos de meningite criptocócica em crianças internadas no HUIBB, conforme agente etiológico identificado na cultura do LCR. Período de 1999 a 2013. ....	54
FIGURA 16 - Distribuição da frequência de sequelas descritas nas 50 crianças com meningite criptocócica no HUIBB que receberam alta hospitalar. Período de 1999 a 2013. ....	56
FIGURA 17 - Idade distribuída por faixas etárias versus o desfecho final - sobrevivente ou óbito - em crianças e adolescentes internados com meningite criptocócica no HUIBB. Período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB. ....	58
FIGURA 18 - Idade (em anos) versus o desfecho final - sobrevivente ou óbito - em crianças e adolescentes internados com meningite criptocócica no HUIBB. Período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB. ....	58
FIGURA 19 - Celularidade líquórica e sua correlação com o tempo de doença em crianças e adolescentes internados com meningite criptocócica no HUIBB. Período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.....	61
FIGURA 20 - Celularidade líquórica e sua correlação com o tempo de doença em crianças e adolescentes internados com meningite criptocócica no HUIBB. Período de	

1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.....	62
FIGURA 21 - Celularidade liquórica e sua correlação com o desfecho – sobrevivente ou óbito - em crianças e adolescentes internados com meningite criptocócica no HUIBB. Período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.....	62
FIGURA 22 - Celularidade liquórica e sua correlação com o desfecho – sobrevivente ou óbito- em crianças e adolescentes internados com meningite criptocócica no HUIBB. Período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB. ....	63
FIGURA 23 - Tipo de lesão encontrada na tomografia computadorizada do crânio e sua correlação com o tempo de doença em crianças e adolescentes internados com meningite criptocócica no HUIBB. Período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB. ....	64
FIGURA 24 - Espécie de Cryptococcus identificada e sua correlação com a ocorrência de sequelas em crianças e adolescentes internados com meningite criptocócica no HUIBB. Período de 1999 a 2013. Teste do qui quadrado. Fonte: DAME/HUIBB. ....	65

## LISTA DE TABELAS

- TABELA 1** - Características líquóricas encontradas em crianças e adolescentes internados com meningite criptocócica, no HUIBB. Período de 1999 a 2013.....53
- TABELA 2** - Características do tratamento de 62 crianças e adolescentes internados com meningite criptocócica, no HUIBB. Período de 1999 a 2013.....555
- TABELA 3** - Distribuição das variáveis de desfecho ao final da internação hospitalar, conforme o diagnóstico final, presença ou ausência de sequelas e o tipo de alta hospitalar (óbito ou melhorado) em 62 crianças e adolescentes internados com meningite criptocócica, no HUIBB. Período de 1999 a 2013.....55
- TABELA 4** - Fatores prognósticos de letalidade na meningite criptocócica em crianças e adolescentes internados no HUIBB. Análise de acordo com faixa etária, sexo, origem, zona de ocupação, tempo de instalação da doença e tempo de internação hospitalar. Período de 1999 a 2013.....57
- TABELA 5** - Fatores prognósticos de letalidade na meningite criptocócica em crianças e adolescentes internados no HUIBB. Análise de acordo com sinais e sintomas apresentados na admissão hospitalar. Período de 1999 a 2013.....59
- TABELA 6** - Fatores prognósticos de letalidade na meningite criptocócica em crianças e adolescentes internados no HUIBB. Análise de acordo com achados laboratoriais no LCR. Período de 1999 a 2013.....61
- TABELA 7** - Fatores prognósticos de letalidade na meningite criptocócica em crianças e adolescentes internados no HUIBB. Análise de acordo com achados na tomografia computadorizada do crânio. Período de 1999 a 2013.....63
- TABELA 8** - Fatores prognósticos de letalidade na meningite criptocócica em crianças e adolescentes internados no HUIBB. Análise de acordo com agente etiológico identificado na cultura do LCR. Período de 1999 a 2013. ....65

## LISTA DE ABREVIATURAS

5-FC	Flucitosina
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
EUA	Estados Unidos da América
GalXM	Galactoxilomanana
GXM	Glicuroxilomanana
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy – Terapia Antiretroviral Altamente Eficaz
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HUJBB	Hospital Universitário João de Barros Barreto
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MLST	Multilocus sequence typing – Tipagem por sequenciamento por multilocus
MP	Manoproteína
SNC	Sistema nervoso central
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2.</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>17</b>
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>18</b>
<b>3.1.</b>	<b>GERAL.....</b>	<b>18</b>
<b>3.2.</b>	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>18</b>
<b>4.</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>19</b>
4.1.	INTRODUÇÃO .....	19
4.2.	AGENTE ETIOLÓGICO.....	20
4.3.	TAXONOMIA .....	20
4.4.	ECO-EPIDEMIOLOGIA .....	22
4.5.	PATOGENIA E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA .....	26
4.6.	FATORES DE VIRULÊNCIA .....	29
<b>4.6.1.</b>	<b>Cápsula.....</b>	<b>29</b>
<b>4.6.2.</b>	<b>Melanina.....</b>	<b>30</b>
<b>4.6.3.</b>	<b>Termotolerância .....</b>	<b>30</b>
<b>4.6.4.</b>	<b><i>Mating Types</i> .....</b>	<b>31</b>
<b>4.6.5.</b>	<b>Outros Determinantes De Virulência .....</b>	<b>32</b>
4.7.	APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA MENINGOENCEFALITE CRIPTOCÓCICA.....	33
4.8.	CRIPTOCOCOSE E IMUNODEPRESSÃO .....	34
4.9.	PARTICULARIDADES NO HOSPEDEIRO IMUNOCOMPETENTE.....	35
4.10.	CRIPTOCOCOSE EM CRIANÇAS.....	36
4.11.	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA MENINGOENCEFALITE CRIPTOCÓCICA.....	37
<b>4.11.1.</b>	<b>Exame citoquímico do líquido cefalorraquidiano (LCR) .....</b>	<b>37</b>
<b>4.11.2.</b>	<b>Exame direto do líquido cefalorraquidiano (LCR).....</b>	<b>37</b>
<b>4.11.3.</b>	<b>Diagnóstico Imunológico.....</b>	<b>38</b>
<b>4.11.4.</b>	<b>Cultura do líquido cefalorraquidiano e de outros sítios .....</b>	<b>38</b>
4.12.	DIAGNÓSTICO NEURORRADIOLÓGICO .....	39
4.13.	TERAPIA ANTIFÚNGICA.....	40
4.14.	MANEJO DA HIPERTENSÃO INTRACRANIANA (HIC).....	41
4.15.	FATORES PROGNÓSTICOS .....	41

<b>5.</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>43</b>
5.1.	TIPO DE ESTUDO .....	43
5.2.	LOCAL DO ESTUDO .....	43
5.3.	POPULAÇÃO DO ESTUDO .....	43
5.4.	COLETA DOS DADOS .....	44
5.5.	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	46
5.6.	ASPECTOS ÉTICOS .....	47
<b>6.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>48</b>
<b>7.</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>66</b>
<b>8.</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>72</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>73</b>
	<b>ANEXO A –FORMULÁRIO UTILIZADO PARA COLETA E ARMAZENAMENTO DE DADOS DOS PACIENTES.....</b>	<b>79</b>
	<b>ANEXO B – TERMO DE APROVAÇÃO .....</b>	<b>80</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A criptococose é uma infecção fúngica invasiva, usualmente oportunista e atribuída a fungos do gênero *Cryptococcus*. Devido ao tropismo deste patógeno pelo sistema nervoso central (SNC), a doença comumente se apresenta na forma meningoencefálica, de evolução grave, potencialmente fatal, acompanhada ou não de lesão pulmonar evidente e de focos secundários para outros órgãos (GRUMACH *et al.*, 2008; SANTOS *et al.*, 2008; SEVERO *et al.*, 2009; GAZZONI *et al.*, 2009; COSTA *et al.*, 2009a; BRIZENDINE *et al.*, 2013).

Os sinais e sintomas da meningoencefalite criptocócica estão geralmente presentes por diversas semanas e podem incluir: cefaleia, febre, neuropatia craniana, alteração da consciência, letargia, perda de memória, sinais de irritação meníngea e coma (ECEVIT *et al.*, 2006; SEVERO *et al.*, 2009; NAGOTKAR *et al.*, 2011).

De acordo com a literatura internacional, a criptococose é uma doença rara na população pediátrica, mesmo na África subsaariana, onde se concentram cerca de 90% de todas as crianças com HIV, a maioria das quais infectadas por transmissão vertical. (HUANG *et al.*, 2010; CHIMALIZENIY *et al.*, 2010; DEBOURGOGNE *et al.*, 2012; ILLNAIT ZARAGOZÍ *et al.*, 2013). A prevalência da doença em crianças HIV-positivas encontra-se em torno de 1 a 1,4%, diferente da população adulta, onde a prevalência varia de 4 a 8% (CASTRO *et al.*, 2006).

Em estudo realizado na província de Gauteng, África do Sul, no período de 2002 a 2004, do total de 2.753 casos de criptococose documentados, 24 pacientes (0,9%) tinham idade inferior a 15 anos (HUANG *et al.*, 2010). Em outro estudo de base populacional realizado na África do Sul, no período de 2005 a 2006, foi verificado que, de 9.952 casos de criptococose, 199 (2%) eram de crianças com idade inferior a 15 anos e 96% delas eram infectadas pelo HIV (MIGLIA *et al.*, 2011). Na Tailândia, no período de 1994 a 2001, foi observado que, de 707 pacientes HIV positivos hospitalizados com meningite criptocócica, somente 21 (2,97%) apresentavam idade inferior a 16 anos (Likasitwattanakul *et al.*, 2004). Similarmente, a incidência de criptococose entre crianças colombianas (<16 anos) com AIDS, no período de 1997 a 2005, foi de 2,7% (LIZARAZO *et al.*, 2007). Nos Estados Unidos da América (EUA), a prevalência é menor (0,85-1,4%) em crianças infectadas pelo HIV (LIZARAZO *et al.*, 2014).



Na América Latina, o Uruguai registra uma prevalência de 1,3% de criptococose em crianças HIV positivas (QUIAN *et al.* 2012). Em uma análise clínica e epidemiológica realizada na Colômbia, entre 1993 e 2010, foram relatados 41 casos de criptococose em pacientes com idade inferior a 16 anos, entre os 1.578 inquéritos recebidos (prevalência de 2,6%). Em 46,3% dos casos, não foram identificados fatores de risco, enquanto que 24,4% dos pacientes eram HIV-positivos. A meningite foi a apresentação clínica mais frequente (87,8%). Dos 34 isolados estudados, que incluíram líquido cefalorraquidiano (LCR) (n=27; 79,5%), LCR e sangue (n=3; 8,9%), sangue (n=1; 2,9%) e outros (n= 3; 8,7%) foram identificados *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* em 94,1% dos casos (VNI 85,3%, VNII 8,8%) e *Cryptococcus gattii* em 5,9% dos casos (todos VGII) (LIZARAZO *et al.*, 2014).

Apesar da literatura internacional apontar a raridade da criptococose em crianças, estudos realizados nas regiões Norte e Nordeste do Brasil têm mostrado uma alta taxa de prevalência da doença nesse grupo de pacientes: 32%, no Estado da Bahia (DARZÉ *et al* 2000), 24% no Estado do Pará (CORRÊA *et al.*, 1999) e de 9,5% no Estado do Piauí (MARTINS *et al.*, 2011).

No Pará, um estudo realizado no período de 2003 a 2007 verificou uma alta frequência de meningite criptocócica por *Cryptococcus gattii* em crianças HIV-negativas (18,6%), sugerindo que a infecção pelo fungo ocorre precocemente nesta região. O principal agente identificado foi o tipo molecular VGII, considerado o genótipo mais virulento (SANTOS *et al.*, 2008). Outros estudos têm apontado as regiões Norte e Nordeste como áreas de alta endemicidade de infecção por *Cryptococcus gattii* (CORRÊA *et al.*, 1999; CORRÊA *et al.*, 2002; FREIRE *et al.*, 2012).

Já foram identificados fatores prognósticos de letalidade da meningoencefalite criptocócica na população geral, tais como os relacionados ao tempo de instalação da doença, acometimento do nível de consciência e à espécie de *Cryptococcus* envolvida (LUI *et al.*, 2006). Estas informações têm sido úteis no norteamiento do manejo dos quadros clínicos mais agressivos, tais como na doença causada pelo *Cryptococcus gattii*, de curso mais grave (SEVERO *et al.*, 2009; D'SOUZA *et al.*, 2011).

Porém, em virtude da baixa prevalência mundial de casos de criptococose em crianças e adolescentes, existem poucos estudos que abordam, com casuística satisfatória, a meningoencefalite criptocócica neste grupo de pacientes, incluindo a análise de fatores prognósticos de mortalidade, subsídios que seriam de vital importância na Região Norte, que

abrange uma maior frequência de casos da doença entre as crianças. Deste modo, o manejo apropriado da doença em crianças permanece controverso, dada a carência de evidências que suportem os tratamentos disponíveis, que são resultantes de estudos baseados em adultos (GUO et al., 2012; ILLNAIT-ZARAGOZI et al., 2013).

## 2. JUSTIFICATIVA

A meningoccefalite criptocócica acomete indivíduos de todas as idades, tanto imunodeprimidos quanto imunocompetentes, sendo uma importante causa de morbimortalidade e de sequelas neurológicas irreversíveis e incapacitantes. Alguns estudos já identificaram fatores de mau prognóstico na criptococose, tais como: criptococemia (JEAN *et al.*, 2002), carga fúngica elevada, alterações sensoriais, aumento da pressão intracraniana (BRIZENDINE *et al.*, 2013), tempo de instalação da doença prolongado, diminuição da celularidade líquórica. Porém, por se tratar de uma doença rara em pediatria, existem poucas publicações direcionadas especificamente para crianças e, portanto, os fatores prognósticos, assim como as diretrizes diagnósticas e terapêuticas para a criptococose neste grupo de pacientes é baseada em resultados de estudos realizados em adultos, principalmente imunodeprimidos, onde a doença é mais prevalente (CHIMALIZENIY *et al.*, 2010; NAGOTKARL *et al.*, 2011; ALOUI *et al.*, 2013)

Nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, entretanto, tem-se verificado uma maior prevalência da doença entre crianças, inclusive nas imunocompetentes. Um estudo realizado no Pará no período de 1992 a 1998 verificou que, de 78 casos diagnosticados de meningite criptocócica, 19 (24,6%) eram menores de 13 anos de idade (CORRÊA *et al.*, 2002). Em outra publicação, desenvolvida na Bahia, Darzé e colaboradores, no período de 1972 a 1996, observaram que 1/3 dos 104 pacientes com meningite criptocócica encontravam-se na faixa etária inferior a 15 anos e nenhum deles aparentemente apresentava fatores predisponentes (DARZÉ *et al.*, 2000).

Dessa forma, o conhecimento de fatores prognósticos, bem como das características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e radiológicas da meningite criptocócica em crianças internadas em hospital de referência no Estado do Pará, poderá permitir o melhor entendimento das peculiaridades de uma doença endêmica na nossa Região, identificando precocemente os casos com maior risco de letalidade, permitindo uma abordagem terapêutica diferenciada, implementada mais precocemente.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. GERAL**

Avaliar a taxa de letalidade e os fatores prognósticos relacionados ao óbito na meningoencefalite criptocócica em crianças internadas no Hospital Universitário João de Barros Barreto no período de 1999 a 2013.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever o perfil epidemiológico, clínico, laboratorial e radiológico da população a ser estudada;
- Determinar a taxa de letalidade das crianças com meningoencefalite criptocócica;
- Identificar possíveis fatores prognósticos associados ao desfecho clínico desfavorável estudado (óbito).

## 4. REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1. INTRODUÇÃO

A criptococose, também conhecida como doença de Busse-Buschke, torulose e blastomicose européia, é uma doença infecciosa fúngica de caráter sistêmico de ocorrência mundial, causada por fungos do gênero *Cryptococcus* (SANTOS *et al.*, 2008; GAZZONI *et al.*, 2009; DEBOURGOGNE *et al.*, 2012).

Como fatores de risco para a infecção, têm se estabelecido as enfermidades ou terapias que deterioram o sistema imunológico celular, tais como AIDS (*Acquired immunodeficiency syndrome* – Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida); transplantes de órgãos; neoplasias malignas (particularmente transtornos linfoproliferativos) e doenças do colágeno, principalmente o lúpus eritematoso sistêmico e a sarcoidose. Ademais, tem-se descrito outros fatores menos relevantes, como: diálise peritoneal, diabetes *mellitus* insulino-dependente, cirrose hepática e alcoolismo (NAGOTKARL *et al.*, 2011).

A doença assumiu um papel relevante por ser considerada uma das micoses mais comuns em pacientes imunodeprimidos, particularmente nos indivíduos que convivem com o HIV, acometendo principalmente o sistema nervoso central e ocorrendo como primeira manifestação oportunista em cerca de 4,4% dos casos de AIDS no Brasil (GRUMACH *et al.*, 2008). Após o advento da AIDS, houve aumento da letalidade da meningoencefalite criptocócica, sendo descritas taxas de até 72%. A diminuição da incidência da criptococose entre pacientes infectados pelo HIV tem sido documentada após a introdução da HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy* – Terapia Antiretroviral Altamente Eficaz). Em contraste, tem-se observado um aumento da criptococose entre pacientes HIV–negativos pelo amplo uso de terapia imunossupressora no tratamento de diversas patologias (JONGWUTIWES *et al.*, 2008). A raridade da criptococose em crianças com AIDS é uma característica inexplicável dessa micose e vem reforçar a hipótese de que a infecção nos adultos resulta da reativação e não da infecção primária (GRUMACH *et al.*, 2008).

Apesar do comprometimento da imunidade celular ser considerada a principal condição predisponente para a infecção por esse microrganismo (MANSOUR *et al.*, 2011), diversos estudos têm relatado a ocorrência de criptococose em indivíduos sem nenhum fator de risco para imunodeficiência (CORRÊA *et al.*, 2002; CARNIATO *et al.*, 2009; HUANG *et*

*al.*, 2010). Em um estudo realizado para comparar aspectos clínicos da criptococose entre pacientes HIV positivos e HIV negativos, foi identificada uma condição imunossupressora na maioria dos pacientes HIV-negativos. Porém, aproximadamente 1/3 dos pacientes não apresentavam nenhum fator de risco para imunodepressão, sendo considerados imunocompetentes (LUI *et al.*, 2006).

#### 4.2. AGENTE ETIOLÓGICO

O principal agente de meningite fúngica no mundo é o *Cryptococcus* spp, representado por duas espécies: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* (QUEIROZ *et al.*, 2008). É um fungo ubíquo, que vive como sapróbio no meio ambiente (MANSOUR *et al.*, 2011; ILLNAIT-ZARAGOZI *et al.*, 2013). Apresentam-se como leveduras globosas ou ovaladas, com 3 a 8µm de diâmetro, com brotamento único ou múltiplo, envolvidas por característica cápsula mucopolissacáride. A capacidade de produção de melanina com formação de colônias marrons em meios com extrato de sementes de niger é característica de *C. neoformans* e *C. gattii*, não ocorrendo em outras espécies do gênero *Cryptococcus*, nem outras leveduras de interesse médico (GRUMACH *et al.*, 2008).

#### 4.3. TAXONOMIA

Anteriormente, o agente etiológico da criptococose era reconhecido como uma espécie denominada *Cryptococcus neoformans*, subdividido em duas variedades distintas: *Cryptococcus neoformans* var *neoformans* e *Cryptococcus neoformans* var *gattii*, que, posteriormente, alcançaram status de espécies – *C. neoformans* e *C. gattii*, respectivamente. (SANTOS *et al.*, 2008). A nova taxonomia é baseada em diferenças nos aspectos genéticos, na composição da estrutura do polissacarídeo capsular, nas propriedades bioquímicas, na distribuição geográfica e no estado imunológico do hospedeiro, entre outros fatores que individualizam as espécies (CHENJ *et al.*, 2008; D’SOUZA *et al.*, 2011; FREIRE *et al.*, 2012).

De acordo com a composição de polissacarídeos presentes na cápsula, o *Cryptococcus* spp. é classificado em cinco sorotipos capsulares: A, B, C, D ou AD. Os sorotipos A e D e o híbrido AD pertencem à espécie *C. neoformans*, enquanto as cepas com sorotipos B e C têm

sido classificadas como *C. gattii*. (SANTOS *et al.*, 2008; MARTINS *et al.*, 2011). As cepas do sorotipo A foram nomeadas *C. neoformans* var. *grubii*, e as cepas do sorotipo D foram nomeadas *C. neoformans* var. *neoformans* (GRUMACH *et al.*, 2008).

Além disso, através de novas informações moleculares e de estudos evolucionários, cada uma das duas espécies compreende ainda grupos moleculares: *C. neoformans* (VNI, VNII, VNIII e VNIV) e *C. gattii* (VGI, VGII, VGIII e VGIV). Recentemente, por técnicas de tipagem por sequenciamento por multilocus (MLST, do inglês *multilocus sequence typing*) foi revelada a existência de um novo tipo molecular de *C. neoformans* (genótipo VNB), descrito em Botswana, que parece ser, geograficamente, restrito à África Sub-Saariana (COGLIATI, 2013). (FIGURA 1).

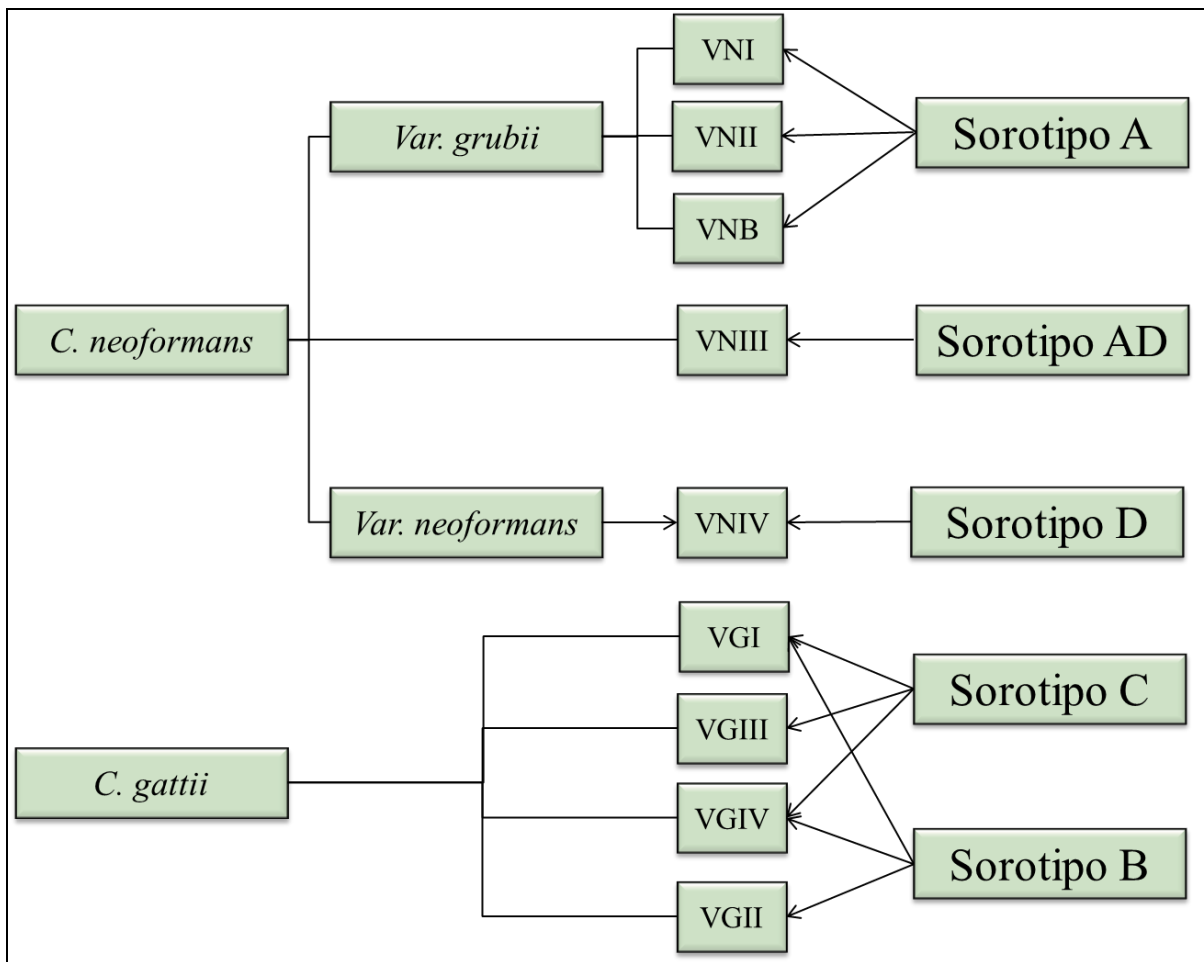


FIGURA 1 - Uma apresentação esquemática do complexo *C. neoformans*/*C. gattii*, de acordo com a classificação filogenética atual. Adaptado de MA, 2009.

As infecções causadas por *C. neoformans* e *C. gattii*, bem como os seus sorotipos e tipos moleculares correspondentes, apresentam-se com diferentes sintomas clínicos e têm um prognóstico diverso. A micose causada por *C. neoformans* sorotipo A (*Cryptococcus neoformans* var. *grubii*) é generalizada e predominantemente infecta indivíduos imunocomprometidos. No entanto, *C. neoformans* sorotipo D (*C. neoformans* var. *neoformans*) é caracteristicamente encontrada na Europa e infecta principalmente os idosos, embora tenha sido raramente detectado no Brasil (SANTOS *et al.*, 2008).

A criptococose causada por *C. gattii* (principalmente o sorotipo B) tem sido predominantemente detectada em pacientes imunocompetentes, podendo vir acompanhada de lesão pulmonar, geralmente descrita como nódulo ou massa, que pode simular um tumor maligno. O quadro meningoencefálico pode causar cegueira ou surdez em indivíduos HIV-negativos e normalmente evolui de forma sub-aguda ou crônica, sendo muitas vezes confundida com meningoencefalite viral ou bacteriana ou outras infecções, incluindo tuberculose (SANTOS *et al.*, 2008).

#### 4.4. ECO-EPIDEMIOLOGIA

O *C. neoformans* é um fungo cosmopolita que ocorre em diversos substratos orgânicos, principalmente em excretas de pombos e em ocos de árvores (SEVERO *et al.*, 2009). Condições favoráveis ao crescimento abundante desta levedura formam microfocos, notadamente em centros urbanos, inclusive no ambiente domiciliar (GRUMACH *et al.*, 2008).

O hábitat natural do *C. gattii* foi inicialmente descrito na Austrália, associado a restos vegetais de *Eucalyptus camaldulensis*. Durante anos, esta espécie de fungo era encontrada em regiões tropicais e subtropicais (GRUMACH *et al.*, 2008). Porém, a infecção por *C. gattii* é de ocorrência geográfica mais ampla do que o habitualmente relatado. A descrição do fungo em Vancouver, no Canadá, sugere que *C. gattii* também está adaptado a climas mais temperados ou o aquecimento global pode ter criado um ambiente com condições climáticas favoráveis à sobrevivência e propagação de esporos do *C.gattii* (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010; D'SOUZA *et al.*, 2011; MARTINS *et al.*, 2011; SLOAN *et al.*, 2014; SANTOS *et al.*, 2008).



Em um estudo de revisão publicado em 2013 por Cogliati, é apresentada a distribuição geográfica mundial dos principais tipos moleculares de *Cryptococcus*. Na ocasião, um total de 68.811 isolados de *Cryptococcus* haviam sido relatados em diversos artigos. A maioria dos isolados foi notificada na Ásia e na África (19.651 e 19.647, respectivamente), seguido das Américas Central e do Sul (10.548), Europa (8.736), América do Norte (7.922) e Oceania (2.518). Os países com maior número de notificações de casos foram à África do Sul (15.361), China (9.736), EUA (6.198) e Brasil (5.709). A relação *C. neoformans*/*C. gattii* é variável para cada continente, sendo 68:1 na Europa, 33:1 na África, 7.6:1 na Ásia, 4.5:1 na Américas Central e do sul, 3.5:1 na América do Norte e 1:1,5 na Oceania, onde o *C. gattii* é a espécie prevalente (COGLIATI, 2013).

Entre os 10.548 isolados de *Cryptococcus* relatados nas Américas Central e do Sul, 53% foram descritos no Brasil, 22% na Colômbia, 15% na Argentina e uma menor porcentagem em outros países. Os isolados ambientais de *C. neoformans* foram detectados a partir de excretas de pombos e outras aves, solo, poeira e habitações contaminadas, bem como a partir de árvores de eucalipto, amêndoas e outras espécies, tais como: *Senna siamea*, *Cassia grandis*, *Caesalpinia peltophoroides* e *Anadenanthera peregrina*. Alguns isolados também foram recuperados a partir de insetos e ovelhas. O *C. gattii* foi isolado a partir do solo, poeira e excretas de aves psitacíformes, além de *Eucalyptus camaldulensis*, amendoeira, *Senna siamea*, *Licania tomentosa*, *Corymbia ficifolia* e *Pilosocereus royenii*. A infecção animal foi relatada em uma cabra e em alguns psitacídeos. A análise conjunta dos dados de tipagem molecular relatados no Brasil, um total de 1.439 isolados, mostrou que todos os tipos moleculares, com exceção de VGIV, estão representados no nosso país. A maioria dos isolados no Brasil pertence ao tipo molecular VNI seguido por VGII, enquanto VNII, VNIV, VGI e VGIII ocorreram em um percentual menor (COGLIATI, 2013).

No Brasil, o Sorotipo A (*Cryptococcus neoformans* var. *grubii*) é o mais prevalente em isolados clínicos (89%) e ambientais (90,2%) nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste, enquanto que *C. gattii* predomina na região Nordeste em isolados clínicos e ambientais (64%) (SANTOS *et al.*, 2008).

Estudos realizados no Norte do Brasil mostram que o *C. gattii* é um patógeno primário endêmico na região, afetando indivíduos HIV-negativos, incluindo um número inesperadamente elevado de crianças, com a maioria dos casos causados pelo tipo molecular

VGII. Ressalta-se, também, a ocorrência de casos em pacientes procedentes de área metropolitana de Belém (SANTOS *et al.*, 2008) (FIGURA 2).

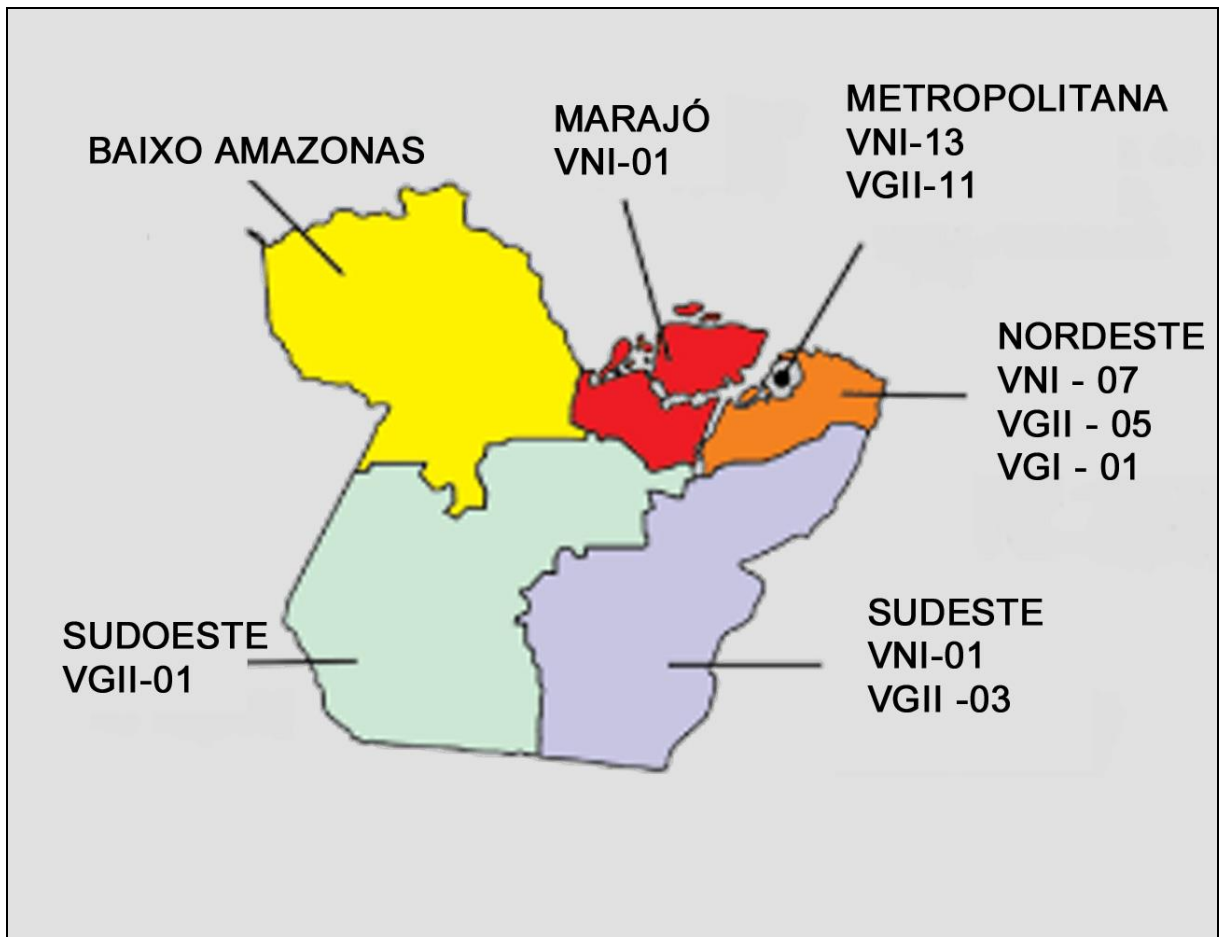


FIGURA 2 - Distribuição geográfica de 43 casos de criptococose com base no tipo molecular e mesorregião do Estado do Pará. Adaptado de SANTOS *et al.*, 2008.

Recentemente, um estudo de Brito-Santos e colaboradores revelou a ocorrência exclusiva de *C. gattii* VGII em poeira domiciliar obtida de habitações de um assentamento humano isolado na floresta amazônica, em Santa Isabel do Rio Negro. A positividade foi de 5,9% nas amostras de poeira domiciliar, sugerindo a exposição humana diária a esses agentes dentro das residências. As casas no assentamento eram construídas com tábuas de madeira obtidos a partir da extração de espécies nativas de árvores na floresta circundante, especialmente a castanheira (BRITO-SANTOS *et al.*, 2015).

A descrição de casos de Criptococose na capital, Belém, tem estimulado a pesquisa do fungo em potenciais fontes ambientais no centro urbano. Tanto o *C. neoformans* quanto o *C.*

*gattii* já foram isolados a partir de fontes ambientais na cidade de Belém-Pará. A detecção do sorotipo VGII em um oco de árvore na cidade de Belém reforça que este tipo molecular como um patógeno primário de grande importância na nossa região. No mesmo estudo, foi relatada a identificação de amostras de *C. neoformans* sorotipo A tipo VNI em fezes de pássaros e também dentro de ocos de árvore (COSTA *et al.*, 2009b).

Descobertas anteriores em ecossistemas no Brasil sugerem que os membros do complexo *Cryptococcus neoformans* / *Cryptococcus gattii* não estão associados com uma árvore particular, mas com um nicho especializado resultante da biodegradação natural da madeira (BRITO-SANTOS *et al.*, 2015; COGLIATI, 2013)

O *Cryptococcus gattii* é considerado um agente endêmico nas regiões Norte e Nordeste do Brasil. O *C. gattii* causa doença em hospedeiros imunocompetentes, que têm massas inflamatórias significativas (criptococomas) e comumente produzem sequela neurológica que requer cirurgia e terapia antifúngica prolongada (ECEVIT *et al.*, 2006; GAZZONI *et al.*, 2009; D'SOUZA *et al.*, 2011; MANSOUR *et al.*, 2011). Porém, em áreas de grande pressão endêmica por *C. gattii*, também é possível observar a associação deste agente com AIDS (FERNANDES *et al.*, 2000). Em um estudo realizado no Estado do Pará (SANTOS *et al.*, 2008), foram analisados isolados obtidos de 43 pacientes com meningite. O estudo mostrou que *C. gattii* foi o principal agente causal da meningite nos pacientes HIV-negativos e também ocorreu em 2 pacientes HIV positivos. Também foi observada uma alta frequência de meningite criptocócica entre crianças HIV-negativas, um resultado semelhante ao de outros estudos realizados na região, o que sugere que a infecção criptocócica ocorre em estágios precoces da vida nesta região (CORRÊA *et al.*, 1999).

No Sudeste e Sul do Brasil, a criptococose humana apresenta como principal agente o *C. neoformans* sorotipo A, tipo VNI, estando associado com a AIDS (SANTOS *et al.*, 2008). Tipicamente, o *C. neoformans* acomete pacientes imunodeprimidos, causando pequenas lesões radiológicas pulmonares associadas à meningite e, devido a sua atividade proteolítica, apresenta criptococemia e criptococúria, manifestações raramente encontradas em infecções por *C. gattii* (SEVERO *et al.*, 2009). Existem relatos de que o *C. neoformans* também seja capaz de causar infecção em indivíduos aparentemente imunocompetentes (GRUMACH *et al.*, 2008).

#### 4.5. PATOGENIA E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

A história natural da infecção criptocócica está diretamente relacionada com a suscetibilidade do hospedeiro (LUI *et al.*, 2006). A infecção natural ocorre por inalação de basidiósporos ou leveduras desidratadas, sendo os primeiros resistentes às condições ambientais e apontados como prováveis propágulos infectantes (MARTINS *et al.*, 2011). Estas partículas necessitam apresentar 2µm de diâmetro para permitir sua penetração no parênquima pulmonar e assim, encontrar um meio propício ao seu crescimento – nutrição adequada e temperatura entre 36 e 37°C. No interior do alvéolo, alojam-se nos macrófagos, escapando da resposta imunológica ao reduzir a produção de anticorpos, através da expressão de ácido siálico, biossíntese de melanina, manitol, fosfolipase e superóxido desmutase e, da presença de polissacárides capsulares como o GXM que é um polissacarídeo com propriedades antifagocíticas (GAZZONI *et al.*, 2009; D’SOUZA *et al.*, 2011).

Após o evento pulmonar inicial, a infecção evolui como quadro regressivo e formação de eventuais focos extrapulmonares, de estrutura tecidual granulomatosa nos hospedeiros normais, que raramente calcificam. Focos residuais, de infecções latentes, podem reativar anos após. Por outro lado, alguns pacientes sintomáticos podem representar tanto infecção primária progressiva como reinfeção (GOLDMAN *et al.*, 2001; GRUMACH *et al.*, 2008).

O *Cryptococcus spp* é um patógeno intracelular facultativo que utiliza as células fagocíticas do hospedeiro para disseminar-se mais eficientemente e escapar da resposta imunológica. A capacidade do *C. neoformans* em se tornar patogênico pode ter sido originada de uma pressão seletiva ambiental imposta por organismos predadores como amebas e nematódeos, uma vez que muitos fatores de virulência conferem vantagens para o desenvolvimento do fungo tanto no hospedeiro como no meio ambiente. Uma comparação entre as estratégias de sobrevivência intracelular de *C. neoformans* e *Yersinia pestis*, uma bactéria gram-negativa, encapsulada, evidenciou que ambos os organismos puderam sobreviver em um ambiente onde eles seriam vulneráveis à predação por protozoários ameboides, sugerindo que as semelhanças globais em seus mecanismos patogênicos são um exemplo de evolução convergente que resultou em mecanismos de sobrevivência intracelular. (FIGURA 3) (BLISKA *et al.*, 2009).

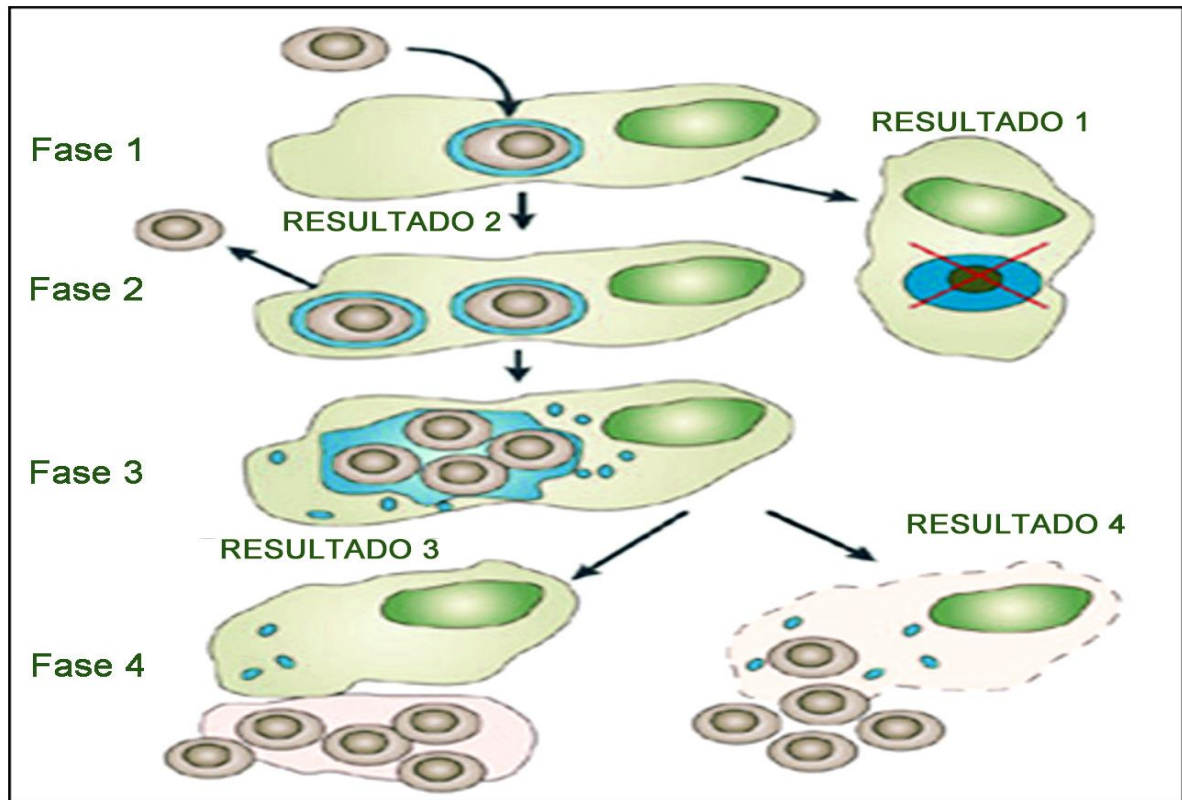


FIGURA 3 - Um esquema da interação entre o *C. neoformans* com macrófagos. O processo é apresentado em 4 fases com 4 resultados possíveis: Fase 1: O *C. neoformans* é opsonizado com anticorpos específicos e em seguida fagocitado pelo macrófago. Após a ingestão, o macrófago pode destruir ou inibir a replicação do *C. neoformans* (resultado 1) ou inicia-se a Fase 2: O *C. neoformans* replica-se dentro do macrófago e, ocasionalmente, escapa para espaço extracelular (resultado 2); Fase 3: Um fagossomo gigante forma-se a partir de replicação intracelular do fungo; Fase 4: A saída do *C. neoformans* para o espaço extracelular através de dois mecanismos: extrusão do fagossomo (resultado 3) ou da lise da célula hospedeira (resultado 4). Adaptado de Bliska *et al.*, 2009.

No estágio de disseminação da localização pulmonar, que ocorre através de via hematogênica ou linfática, o cérebro torna-se o órgão com maior propensão a ser o sítio alvo da doença clínica. Daí o motivo para predomínio das manifestações da doença no pulmão ou no sistema nervoso central. Esse tropismo pelo SNC é atribuído à concentração ótima de nutrientes assimiláveis pelo fungo (tiamina, ácido glutâmico, glutamina, dopamina, carboidratos e minerais), existentes no líquido, à falta de atividade do sistema complemento no líquido e à fraca ou ausente atividade de resposta inflamatória do tecido cerebral (CORRÊA *et al.*, 2002; JONGWUTIWESU *et al.*, 2008).

Foram descritos três possíveis mecanismos pelos quais o *Cryptococcus spp* pode atravessar a barreira hematoencefálica e penetrar no SNC. O primeiro mecanismo indica que a levedura pode ultrapassar a barreira hematoencefálica no interior de macrófagos via mecanismo de “cavalo de troia”. O segundo processo sugere que pode ocorrer uma transferência lateral, onde fagócitos infectados transferem a levedura para o interior de células endoteliais dos capilares da barreira hematoencefálica. No terceiro mecanismo, as células fúngicas são capazes de ultrapassar sozinhas as células endoteliais e assim atingir o tecido cerebral (FIGURA 4) (MA, 2009).

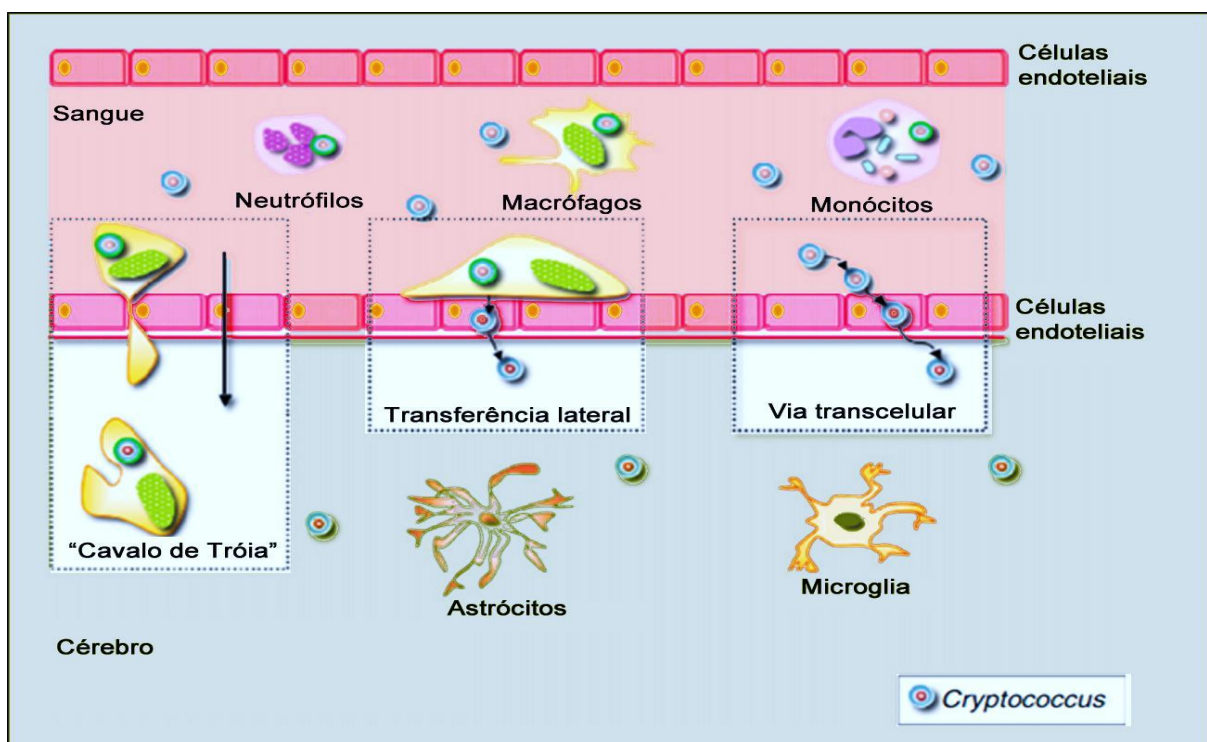


FIGURA 4 - Possíveis rotas utilizadas pelo criptococo para atravessar a abarreira hematoencefálica: 1) mecanismo “Cavalo de Tróia” 2) Transferência lateral e 3) Travessia de leveduras isoladas através de uma via transcelular (transcitose). Adaptado de MA, 2009.

Ao contrário do que acontece na meningite bacteriana, onde a hipertensão intracraniana devido à liberação de citocinas, gerando edema cerebral pró-inflamatória, na meningoencefalite criptocócica, a resposta inflamatória que é desencadeada é mínima ou mesmo ausente, observando-se pouca ou nenhuma pleocitose. O mecanismo de hipertensão intracraniana nessa patologia pode ser explicado pela obstrução mecânica causada pelos criptococos ao fluxo de líquido através das vilosidades aracnoides. Agregados de

polissacarídeos capsulares podem acumular-se nos espaços subaracnóides deixando como predominante meio de drenagem do LCR os canais linfáticos e interferindo na saída de fluido intersticial para aqueles espaços, o que leva ao edema do parênquima cerebral (AMADOR-LARA, 2011).

#### 4.6. FATORES DE VIRULÊNCIA

Existem inúmeros fatores de virulência importantes para a patogenicidade dos fungos *C. neoformans* e *C. gattii*, incluindo a cápsula polissacarídica, produção de melanina, a habilidade em crescer a temperatura de 37° C, e a produção de enzimas (fosfolipases e proteinases).

##### 4.6.1. Cápsula

A cápsula polissacarídica é considerada um dos mais importantes fatores de virulência do *Cryptococcus spp*, tendo como principais componentes 2 polissacarídeos - Glicuroxilomanana (GXM) e a Galactoxilomanana (GalXM). As manoproteínas (MPs) constituem menos de 1% da massa capsular e também apresentam funções na modulação do sistema imunológico (VECCHIARELLI *et al.*, 2013).

Os mecanismos propostos para explicar a contribuição da cápsula para a virulência são: a capacidade de inibir a fagocitose e a proteção do microrganismo no interior de macrófagos. As moléculas polissacarídicas da cápsula formam um agregado na superfície da célula fúngica, que inibe a captação por células hospedeiras. O polissacarídeo capsular também pode desenvolver uma importante função na patogênese intracelular de *C. neoformans*, uma vez que leveduras internalizadas por macrófagos produzem e liberam GXM e GalXM no ambiente extracelular através de vesículas secretórias (VECCHIARELLI *et al.*, 2013).

Estes compostos da cápsula, que são liberados no meio extracelular, apresentam propriedades tanto imunossupressoras quanto imunoestimulantes. A GXM pode afetar diretamente múltiplas funções das células do sistema imunológico inato pela regulação da atividade de macrófagos, monócitos, neutrófilo e células dendríticas. Os macrófagos e monócitos são envolvidos na captura e internalização de GXM por meio de diferentes

receptores celulares, particularmente: receptores *Toll-like* (TLRs), CD14, CD18 e FcγRIIB. (Monariet *et al.*, 2005).

Uma vez no interior dos macrófagos, a GXM produz múltiplos efeitos incluindo a redução da função das células apresentadoras de antígeno (APCs), indução de Ligante Fas (FasL), e desregulação de secreção de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. Tanto a GXM e a GalXM são capazes de induzir apoptose em células T e em macrófagos, sendo a apoptose mediada pela expressão do ligante Fas. O sistema imunológico também pode ser afetado pela GXM em sua atividade secretória. Já foi demonstrado que a GXM é hábil em inibir citocinas pró-inflamatórias e aumentar a produção de citocinas anti-inflamatórias. As manoproteínas, que correspondem a aproximadamente 1% da composição da cápsula de *Cryptococcus*, são altamente imunogênicas e induzem resposta imunológica

mediada por células T, ao se ligar ao receptor de manose em células apresentadoras de antígeno (MONARI *et al.*, 2005; GRUMACH *et al.*, 2008).

#### 4.6.2. Melanina

A melanina é um pigmento de coloração marrom ou preta, de alto peso molecular, hidrofóbico, formado pela polimerização de compostos fenólicos e/ou indólicos. No *Cryptococcus spp.*, a capacidade de sintetizar a melanina é conferida pela enzima lacase que converte compostos exógenos como L-DOPA, dopamina, norepinefrina e epinefrina no pigmento. O neurotropismo do *Cryptococcus* pode ser explicado em parte pela habilidade do fungo em utilizar os neurotransmissores norepinefrina e dopamina como substrato para produção de melanina. No ambiente, a melanização é um mecanismo de proteção contra amebas, altas temperaturas e contra na radiação ultravioleta (KARKOWSKA-KULETA, 2009; MA *et al.*, 2009).

#### 4.6.3. Termotolerância

A capacidade de sobreviver e replicar a 37°C é uma característica comum dos fungos patogênicos, tais como *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii* e o *Cryptococcus spp.* A habilidade de crescer a essa temperatura é crucial para o fungo invadir o tecido e causar infecção. Existem pelo menos 1,5 milhão de espécies fúngicas conhecidas e que são



responsáveis pela maior parte da degradação da biomassa no planeta. No entanto, a grande maioria das espécies de fungos crescem otimamente entre 25 e 35 ° C e há apenas algumas espécies de fungos que são relativamente termotolerantes (crescimento a 35-40°C). Essa característica física torna-se um pré-requisito para a produção de doença em um hospedeiro mamífero.

Essa característica biológica simples, a capacidade de crescer a altas temperaturas ambientais, que proporcionou aos fungos *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* o status de um importante patógeno em humanos. Nem todas as espécies de *Cryptococcus* possuem essa termotolerância. Por exemplo, o *Cryptococcus podzolicus*, possui outros fatores de virulência, tais como cápsula e produção de melanina. Porém, não possui a capacidade de crescer em altas temperaturas ambientais (35-40° C) e não produz doenças de mamíferos.

Por outro lado, as estirpes de *C. neoformans* têm mostrado ter temperaturas de crescimento ótimas e máximas de 32 e 40 ° C, respectivamente. No entanto, dentro das várias estirpes e variedades de *C. neoformans* a tolerância em alta temperatura realmente pode variar. Por exemplo, quando se estuda o crescimento de um grande número de estirpes, verifica-se que as estirpes de *C. neoformans* var. *grubii* (sorotipo A) geralmente têm uma melhor tolerância à alta temperatura de *C. neoformans* var. *neoformans*.

É interessante especular que *C. neoformans* var. *neoformans* é encontrada principalmente no norte da Europa, porque é, em geral, menos aptos para as altas temperaturas ambientais dos trópicos e áreas mais próximas ao equador. No entanto, pode haver sobreposição entre estirpes individuais e variedades na sua termotolerância para o crescimento e, assim, esta característica física não precisamente distinguir entre as variedades (PERFECT *et al.*, 2006).

#### **4.6.4. Mating Types**

A reprodução do *C. neoformans* e *C. gattii* é assexuada, ocorrendo por brotamento, estando a grande maioria dos isolados clínicos e ambientais presentes na forma anamórfica haploide. Entretanto, essa levedura pode se reproduzir sexuadamente, correspondendo ao estado perfeito, denominado de *Filobasidiella neoformans*, forma anamorfa *C. neoformans* e *filobasidiella bacillispora*, forma anamorfa *C. gattii*. Apresentam dois tipos de relação sexual ou *mating types* (MAT), os quais são complementares. Possuem um locus com dois alelos ‘ $\alpha$ ’

(MAT $\alpha$ ) e 'a' (MAT a). Mais de 95% dos isolados clínicos e ambientais corresponde ao MAT $\alpha$  (MIGLIA *et al.*, 2011). A progênie do tipo  $\alpha$  é mais virulenta que o tipo a, sugerindo que isolados MAT $\alpha$  apresentam vantagem seletiva na sobrevivência ambiental. Durante a co-infecção, cepas MAT $\alpha$  e MATa são equivalentes em tecido periférico, mas as células  $\alpha$  têm uma predileção acentuada para penetrar no SNC. Isto pode explicar a marcante prevalência de MAT $\alpha$  em isolados clínicos (COSTA, 2008).

#### **4.6.5. Outros Determinantes de Virulência**

Muitos fungos secretam proteases extracelulares relacionadas com a patogênese. Estas enzimas hidrolisam ligações peptídicas de importantes proteínas do tecido do hospedeiro, tais como colágeno digerindo proteínas de importância imunológica (anticorpos e complemento) e facilitando a aderência e a sobrevivência do patógeno em superfícies mucosas.

As fosfolipases constituem um grupo heterogêneo de enzimas que são capazes de hidrolisar uma ou mais ligações ésteres de glicerofosfolídeos. As ações das fosfolipases podem resultar em desestabilização de membranas, lise celular e liberação de lipídeos. Essa enzima atua como fator de virulência, pois auxilia o *C. neoformans* na invasão tecidual, agindo na camada externa de membranas celulares e surfactantes pulmonares, ricas em fosfolípídios, facilitando a adesão da levedura no tecido pulmonar. (CAMPOS *et al.*, 2010; MA *et al.*, 2009; KARKOWSKA-KULETA, 2009). (FIGURA 5).

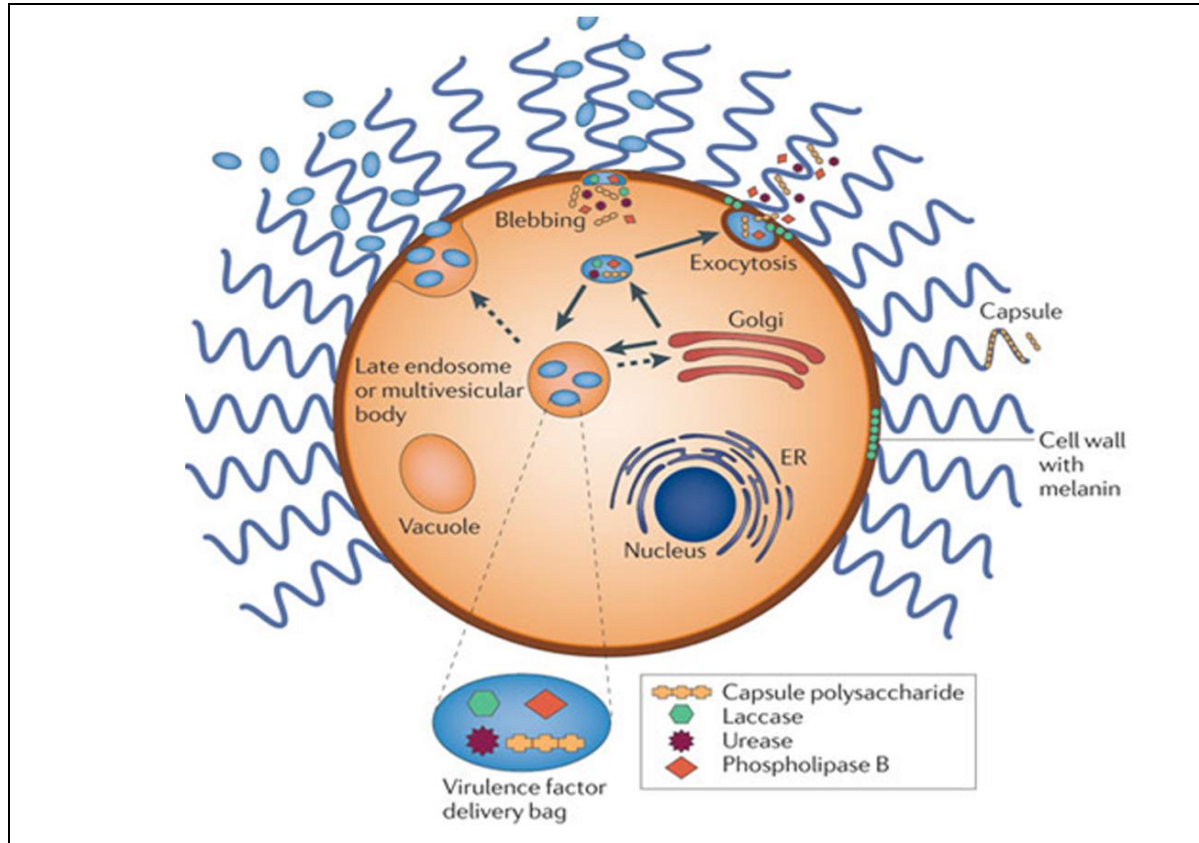


FIGURA 5 - A habilidade do *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* em influenciar o ambiente intracelular de macrófagos durante a proliferação fúngica e a expulsão e transferência entre células é provavelmente dependente de fatores fúngicos que são secretados na superfície das células hospedeiras. Esses fatores são liberados através de vesículas denominadas “pacotes de distribuição de fatores de virulência” após a fusão das mesmas com a membrana plasmática. Adaptado de: KRONSTAD *et al.*, 2011.

#### 4.7. APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA MENINGOENCEFALITE CRIPTOCÓCICA

A primeira descrição de criptococose do sistema nervoso central ocorreu em 1905 por Von Hanseman. Até 1956, ano de advento da anfotericina B, essa apresentação clínica tinha curso inexoravelmente fatal e, mesmo com o surgimento de novas abordagens terapêuticas, as taxas de letalidade e recidiva ainda permanecem elevadas. No sistema nervoso central, a criptococose apresenta-se, mais frequentemente como meningite ou meningoencefalite aguda ou subaguda (GRUMACH *et al.*, 2008; NAGOTKARL *et al.*, 2011).

Os sinais e sintomas estão geralmente presentes por diversas semanas e incluem cefaleia, febre, neuropatia craniana, alteração da consciência, letargia, perda de memória, sinais de irritação meníngea e coma. Porém, a meningite pode ser assintomática ou

oligosintomática, podendo se apresentar apenas com cefaleia moderada (SEVERO *et al.*, 2009).

A diminuição do nível de consciência tem sido descrita como preditora de letalidade em diversas encefalites infecciosas. Acredita-se que este dado traduza maior agressão encefálica que pode estar associada à hipertensão intracraniana, vasculite e alterações eletrolíticas. A infecção causada pelos *C. neoformans* e *C. gattii*, assim como seus sorotipos e tipos moleculares correspondentes, apresentam-se com diferentes sintomas clínicos. O prognóstico também diverge entre ambas as espécies (MANSOUR *et al.*, 2011).

#### 4.8. CRIPTOCOCOSE E IMUNODEPRESSÃO

O principal fator predisponente no desenvolvimento da criptococose é a deficiência da imunidade celular, mais frequentemente vista na infecção pelo HIV. Embora reconhecida há mais de um século, a criptococose se tornou o principal patógeno com a emergência da epidemia da AIDS nos anos 80 (GAZZONI *et al.*, 2009; RHEIN *et al.*, 2012; LIZARAZO *et al.*, 2014).

A meningite criptocócica associada ao HIV e em indivíduos severamente imunodeprimidos tem um quadro agudo ou subagudo, progressivo. Os sintomas mais comumente encontrados são: febre (65%) e cefaleia (76%). A hipertensão intracraniana ocorre em cerca de 50% dos pacientes e alteração da consciência ocorre em 30% dos casos (GRUMACH *et al.*, 2008; RHEIN *et al.*, 2012).

O HIV associado à criptococose produz maior envolvimento extrapulmonar e do SNC, além de alta taxa de positividade nos exames com tinta da china (nigrosina), hemocultura positiva e poucas células inflamatórias no líquido. Esses resultados clínicos sugerem que pacientes infectados com HIV apresentam alta concentração de organismos e pouca reação inflamatória no sítio da infecção (SEVERO *et al.*, 2009).

Um episódio de meningite criptocócica pode evoluir com um número significativo de sequelas e déficits neurológicos. As mais frequentes são diminuição da capacidade mental (30%), redução da acuidade visual (8%), paralisia permanente de nervos cranianos (5%) e hidrocefalia (GRUMACH *et al.*, 2008).

#### 4.9. PARTICULARIDADES NO HOSPEDEIRO IMUNOCOMPETENTE

A proporção de pacientes imunocompetentes com criptococose varia muito entre diferentes regiões e países, independentemente da idade dos pacientes. Por exemplo, na Ásia, especialmente na China, a incidência de criptococose neste grupo é alta quando comparada a dados coletados na Europa e nas Américas do Norte, Central e do Sul. Nos EUA, um estudo mostrou que, de um grupo de 306 pacientes com criptococose e sem infecção pelo HIV, somente 29% não apresentavam nenhum fator predisponente para imunodepressão (PAPPAS *et al.*, 2001) enquanto que, em outro estudo realizado no Vietnã, de 57 pacientes estudados, 81% não apresentavam doença de base, sendo o agente etiológico mais comumente envolvido o *C. neoformans var grubii* (CHAU *et al.*, 2010).

Defeitos sutis na imunidade ou linfopenia CD4 idiopática poderiam ser responsáveis por essas variações, assim como diferenças étnicas. Mais estudos são necessários para explicar a variação regional da incidência de criptococose entre populações imunocompetentes (GUO *et al.*, 2012).

O estado imunológico do hospedeiro pode afetar a manifestação clínica da doença. No hospedeiro imunocompetente, podem ser observadas lesões focais únicas ou múltiplas no SNC, simulando neoplasias, associadas ou não ao quadro meníngeo. Esta última apresentação tem sido associada ao *C. gattii*, sendo que, tipicamente evolui de forma subaguda ou crônica e frequentemente confundida com meningoencefalite bacteriana ou viral ou outras infecções, incluindo a tuberculose (SANTOS *et al.*, 2008).

Além disso, o quadro clínico resultante da inflamação do sistema nervoso é exuberante: sinais meníngeos (náuseas, vômitos, rigidez de nuca); sinais de meningoencefalite em um terço dos pacientes na admissão (alterações de consciência, déficit de memória, linguagem e cognição); acometimento de pares cranianos (estrabismo, diplopia, ou paralisia facial (III, IV, VI e VII). Ao exame físico podem ser evidenciados sinais de irritação meníngea (Brudzinsky, Kernig e Laségue), sinais de hipertensão intracraniana, como o papiledema, que geralmente, corresponde a pressão intracraniana >350mmH<sub>2</sub>O. Outros sinais neurológicos, tais como ataxia, alteração do sensório e afasia podem ser observados. Complicações como ventriculite fúngica, hidrocefalia obstrutiva por bloqueio sem meningite e, hidrocefalia por má absorção do LCR (líquido cefalorraquidiano) pela meningite são frequentes. A tomografia cerebral pode ser normal em até 50% dos casos (GRUMACH *et al.*, 2008).

#### 4.10. CRIPTOCOCOSE EM CRIANÇAS

Tanto o *Cryptococcus neoformans* quanto o *Cryptococcus gattii* são considerados ubíquos no meio ambiente e já foi verificado que a exposição ambiental ao fungo ocorre ainda na infância, principalmente a partir dos 2 anos de idade. Em um estudo conduzido em Nova Iorque por Goldman e colaboradores (2001), foram analisados os soros de 185 crianças do Bronx e observado que maioria das crianças com mais de dois anos apresentavam evidência sorológica de infecção por *Cryptococcus neoformans*. Esses resultados reforçam a ubiquidade do fungo no meio ambiente e levantam discussão a respeito da sintomatologia da criptococose em crianças imunocompetentes, que poderia manifestar-se de forma assintomática ou oligossintomática, sendo confundida com quadros gripais ou outras infecções mais comuns. Além disso, diferenças quantitativas e qualitativas na exposição ao fungo entre adultos e crianças podem existir. A infecção persistente pelo fungo pode ter implicações relevantes. Em um modelo realizado em ratos, a infecção pulmonar persistente por *Cryptococcus neoformans* foi associada a uma alteração na regulação da resposta imunológica (GOLDMAN *et al.*, 2000; GOLDMAN *et al.*, 2001).

Na população pediátrica, a criptococose ocorre mais frequentemente na infância média (6-12 anos), raramente se apresentando durante os primeiros 2 anos de vida (SEVERO *et al.*, 2009). Entretanto, na África do Sul, a criptococose em crianças tem uma apresentação bimodal com um pico no primeiro ano de vida e um outro que aparece entre 5 e 10 anos de idade. A alta incidência da criptococose em crianças com menos de 1 ano de vida é explicado pelos altos índices de transmissão vertical do HIV na África do Sul. (MEIRING *et al.*, 2012). A transmissão vertical da criptococose é rara (GRUMACH *et al.*, 2008). No Brasil, um caso de infecção criptocócica com provável transmissão materno-fetal durante o período periparto foi relatado por CASTRO e colaboradores (2006). No relato, a infecção disseminada por *Cryptococcus neoformans* foi observada em um recém-nascido que apresentava febre e sintomas respiratórios desde o 52º dia de vida. A mãe tinha infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e apresentou infecção pulmonar e meningite criptocócica. Neste caso, procedente de zona urbana de Ribeirão Preto no Estado de São Paulo, o *Cryptococcus neoformans* foi identificado tanto em cultura do sangue quanto no LCR (CASTRO *et al.*, 2006).

A meningoencefalite criptocócica em crianças apresenta uma variedade de apresentações clínicas, sendo que os sinais e sintomas mais comumente relatados são: febre, cefaleia, vômitos, rigidez de nuca e convulsões. Tais achados constituem importantes sinalizadores para a suspeita diagnóstica em regiões endêmicas (SEVERO *et al.*, 2009).

No Pará, a maior casuística de criptococose em crianças imunocompetentes foi relatada por Corrêa e colaboradores (1999), que estudaram 19 crianças entre 2 e 13 anos de idade. Todos os casos apresentavam envolvimento do sistema nervoso central e diversos achados na tomografia computadorizada do crânio foram descritos, tais como: nódulos, atrofia difusa e hidrocefalia. O *Cryptococcus gattii* foi responsável por metade dos casos e o óbito ocorreu em 30% das crianças (CORRÊA *et al.*, 1999). A criptococose disseminada é rara e frequentemente fatal em crianças. (SEVERO *et al.*, 2009).

#### 4.11. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA MENINGOENCEFALITE CRIPTOCÓCICA

##### 4.11.1. Exame citoquímico do líquido cefalorraquidiano (LCR)

As características citoquímicas do LCR na meningite criptocócica variam conforme o status imunológico do hospedeiro (GRUMACH *et al.*, 2008). A celularidade total é geralmente baixa (0 a 50cels/mm<sup>3</sup>) nos pacientes com AIDS e alta nos indivíduos imunocompetentes (20 a 200cels/mm<sup>3</sup>). Há predomínio de mononucleares em ambas as situações (MILAN *et al.*, 2008). A escassez de marcadores inflamatórios no LCR na punção lombar inicial é um indicador de mal prognóstico na meningite criptocócica (RHEIN *et al.*, 2012). Quanto aos níveis de proteína, estes podem ser normais ou elevados (40 a 500 mg/dL) e a glicose, normal ou diminuída (10 a 60 mg/dL) (MILANA *et al.*, 2008; RHEIN *et al.*, 2012).

##### 4.11.2. Exame direto do líquido cefalorraquidiano (LCR)

A meningite criptocócica é uma das micoses de mais fácil diagnóstico por apresentar importante tropismo pelo sistema nervoso central, com abundância de elementos fúngicos no LCR. O exame microscópico direto para pesquisa de levedura encapsulada no LCR, utilizando-se tinta-da-china é um teste amplamente utilizado, rápido, de baixo custo, que não

exige tecnologia avançada (GRUMACH *et al.*, 2008). A técnica é capaz de demonstrar leveduras encapsuladas em aproximadamente 75% dos pacientes com AIDS e em 50% dos pacientes não infectados pelo HIV (MILANA *et al.*, 2008). Embora seja um teste útil para diagnóstico, ele não é preditor da evolução da doença (GRUMACH *et al.*, 2008).

#### **4.11.3. Diagnóstico Imunológico**

O teste para o antígeno criptocócico no LCR é um importante auxiliar diagnóstico que evita ou diminui os falso-positivos encontrados com a pesquisa pela tinta-da-china. Este teste mostra-se positivo em mais de 90% dos pacientes com AIDS e um pouco menos em imunocompetentes, sugerindo a presença de infecção antes dos resultados de culturas. A aglutinação pelo látex e o teste ELISA são métodos preferidos para a detecção dos antígenos no LCR. Ambos têm sensibilidade e especificidade equivalente (MILANA *et al.*, 2008).

A sensibilidade do látex é de 90% em pacientes com AIDS, que geralmente, apresentam títulos altos. A presença de aglutinação pelo látex em títulos  $>1:1024$  indica alta carga fúngica, déficit imunitário e, quando persistente após 2 semanas de tratamento ( $<1:512$ ), pode sugerir dificuldade na resposta terapêutica (GRUMACH *et al.*, 2008; DEBOURGOGNE *et al.*, 2012).

#### **4.11.4. Cultura do líquido cefalorraquidiano e de outros sítios**

O diagnóstico definitivo da meningite criptocócica é estabelecido pela cultura para o fungo no LCR. Em pacientes com AIDS, a cultura geralmente é positiva, dada a grande quantidade de micro-organismos no líquido (MILAN *et al.*, 2008). Nos pacientes sem infecção pelo HIV, a cultura é positiva em 89% dos casos (GRUMACH *et al.*, 2008).

Pareada à cultura do LCR, a hemocultura pode revelar a presença do fungo no sangue na doença disseminada, sendo que a criptococemia é reconhecida como preditora de mortalidade (BRIZENDINE *et al.*, 2013).

As culturas de sítios extra-neurais devem ser realizadas a fim de diagnosticar a doença criptocócica e avaliar a extensão do acometimento. Sangue, lesões cutâneas, líquido pleural, escarro e outros espécimes podem apresentar culturas positivas para *Cryptococcus*,



particularmente nos pacientes imunodeprimidos (GRUMACH *et al.*, 2008; GAZZONI *et al.*, 2009; NAGOTKARL *et al.*, 2013).

#### 4.12. DIAGNÓSTICO NEURORRADIOLÓGICO

Os exames de imagem são de grande utilidade e de indicação obrigatória nos pacientes com meningoencefalite criptocócica. As características radiográficas são variadas, encontrando-se desde sinais de meningite, caracterizados por realce meníngeo e leptomeníngeo, detectado em imagem de tomografia computadorizada do crânio com contraste e ressonância magnética contrastada com gadolínio. Outras características encontradas são a presença de massas intraparenquimatosas, criptococomas e atrofia cerebrocortical, observada frequentemente em pacientes com infecção concomitante com o HIV (GRUMACH *et al.*, 2008; CRUZ *et al.*, 2008).

O estado imunológico do indivíduo e a espécie de fungo são fatores diferenciadores no aspecto neurorradiológico da meningoencefalite criptocócica. Em pacientes com imunodepressão grave, a infecção das meninges se difunde para o parênquima cerebral através da superfície ependimária e dos espaços subaracnoideos, levando ao acúmulo de exsudatos mucinosos, ricos em fungos, com predileção pelos núcleos da base.

Por outro lado, outros padrões de imagem, tais como: realce meníngeo, ependidimite, ventriculite, meningite circunscrita e, ainda, criptococomas, na sua forma clássica ou miliar, sugere uma resposta imunológica do hospedeiro, sendo estes caracterizados por reação granulomatosa crônica, com predomínio de macrófagos e linfócitos. Estes achados se fazem mais presentes na infecção por *C. gattii*, e mais frequentemente, em pacientes imunocompetentes (GRUMACH *et al.*, 2008).

Em crianças, estudos tem verificado que as lesões mais evidentes são nódulos hipodensos múltiplos, localizados principalmente na região de gânglios da base e na substancia branca cerebral, que podem evoluir para atrofiada substancia branca cerebral e dilatação ventricular, com proeminência de sulcos cerebrais, em virtude de hidrocefalia compensatória ou hipertensão intracraniana.

As sequelas neurológicas são frequentes nesses pacientes e, em alguns casos, as lesões podem ser reversíveis com o tratamento antifúngico adequado (CORRÊA *et al.*, 2002; PERFECT *et al.*, 2010).

#### 4.13. TERAPIA ANTIFÚNGICA

A meningite criptocócica é invariavelmente fatal, se não tratada e, mesmo com o surgimento de novas abordagens terapêuticas, as taxas de letalidade e recidiva ainda permanecem elevadas (NAGOTKAR *et al.*, 2011).

A anfotericina B, isolada ou associada a 5-fluocitosina (5-FC), e o fluconazol são as drogas de escolha no tratamento dessa micose (MOREIRA *et al.*, 2006; SLOAN *et al.*, 2014).

A fase inicial de tratamento, denominada indução, tem como objetivo a negatificação ou a redução efetiva da carga fúngica, tendo período mínimo de tratamento de duas semanas. A droga de escolha nesta fase é a Anfotericina B, na sua forma convencional ou lipídica, associada a 5-FC (GRUMACH *et al.*, 2008; CHIMALIZENIY *et al.*, 2010; DEBOURGOGNE *et al.*, 2012).

A fase de consolidação, com uso de fluconazol, objetiva a manutenção de negatividade micológica e normalização de parâmetros clínicos e laboratoriais, por pelo menos, oito semanas. A droga é mantida para a fase seguinte, de manutenção, por no mínimo 1 ano com tempo adicional variando conforme a condição do estado imunológica do hospedeiro (GRUMACH *et al.*, 2008; PERFECT *et al.*, 2010).

A toxicidade da anfotericina B na sua apresentação convencional é fator limitante no sucesso do tratamento, uma vez que suspensões precoces da terapia são frequentes devido aos efeitos adversos da droga.

A formulação lipossomal de anfotericina B (4mg/kg/dia) foi testada comparativamente à anfotericina B convencional (0,7mg/kg/dia), em um grupo pequeno de pacientes e não mostrou diferença na evolução da doença, mas apresentou menor toxicidade renal e esterilização mais rápida do que a anfotericina B convencional. Portanto as formulações lipídicas podem ser usadas em substituição à anfotericina B, quando esta não estiver indicada (GRUMACH *et al.*, 2008).

A maioria das recomendações para o tratamento de meningite criptocócica são baseadas em estudos realizados, nos Estados Unidos, em pacientes com AIDS.

Embora estes estudos sejam a base para nortear a terapêutica atual da criptococose, não está claro se podemos aplicar a mesma força de evidência para o tratamento em crianças (CHIMALIZENIY *et al.*, 2010).

#### 4.14. MANEJO DA HIPERTENSÃO INTRACRANIANA (HIC)

O manejo adequado da hipertensão intracraniana e da hidrocefalia constituem terapias adjuvantes importantes na meningite criptocócica (AMADOR-LARA, 2011). A hipertensão intracraniana é definida como a pressão líquórica inicial medida por raquimanometria  $>250\text{mmH}_2\text{O}$  com o paciente em decúbito lateral, e ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com neurocriptococose, contribuindo para significativo aumento da morbimortalidade da doença. A principal intervenção recomendada para a redução da HIC é a punção lombar intermitente. A derivação líquórica deve ser considerada em pacientes que não toleram a punção diária e persistem com sinais e sintomas de edema cerebral. Quando as punções sequenciais falham em controlar os níveis pressóricos, com persistência ou progressão de sinais, sintomas ou déficits neurológicos, está indicada a derivação lombo-peritoneal (GRUMACH *et al.*, 2008).

#### 4.15. FATORES PROGNÓSTICOS

Os fatores prognósticos de letalidade na meningoencefalite criptocócica descritos até o momento na literatura estão relacionados a três dados principais: gravidade da doença de base, capacidade de resposta inflamatória do paciente e carga microbiológica. Os pacientes portadores de SIDA foram os mais estudados neste aspecto, apresentando letalidade elevada que varia de 45 a 72%. A presença de infecção pelo HIV como doença de base já é um fator de mal prognóstico (LIZARAZO *et al.*, 2012) e vários fatores têm sido implicados na letalidade nos pacientes HIV-positivos, destacando-se: elevada carga de fungos, comprovada pela pesquisa no líquido e pelos títulos da reação do látex elevados ( $> 1/1024$ ); alterações sensoriais no início da apresentação clínica, tais como obnubilação, torpor e coma; ausência de resposta inflamatória no LCR ( $< 20$  cels / $\text{mm}^3$ ); presença de invasão micótica fora do SNC (pulmões, sangue, fígado, pele, dentre outros) e imunossupressão avançada (linfócitos T CD4  $< 50$  cels / $\text{mm}^3$ ) (GRUMACH *et al.*, 2008).

Já foram descritos outros fatores preditores de mortalidade, tais como os relacionados ao tempo de instalação da doença, acometimento do nível de consciência e à espécie de *Cryptococcus* envolvida, criptococcemia, presença de câncer como doença de base, altos títulos de antígenos criptocócicos. Por outro lado, idade abaixo de 50 anos, tosse e cefaléia

foram negativamente associados à mortalidade (LUI *et al.*, 2006; BRIZENDINE *et al.*, 2013). Em um estudo com 306 pacientes HIV-negativos, Pappas e colaboradores (2001) descreveram os seguintes fatores predisponentes para a mortalidade: idade  $\geq 60$  anos, doença hematológica maligna e falência de órgão. Outra casuística, envolvendo tanto pacientes HIV-positivos quanto imunocompetentes, mostrou que alterações do estado de consciência, convulsões e baixa celularidade no LCR estão associados à mortalidade (LIZARAZO *et al.*, 2012).

Estas informações têm sido úteis no norteamiento do manejo dos quadros clínicos mais agressivos, tais como na doença causada pelo *Cryptococcus gattii*, de curso mais grave, que pode requerer terapia antifúngica prolongada (SEVERO *et al.*, 2009; D'SOUZA *et al.*, 2011). Porém, existem poucos dados sobre o tema na população pediátrica.

## 5. METODOLOGIA

### 5.1. TIPO DE ESTUDO

Estudo de coorte retrospectivo, através de revisão de prontuários de crianças e adolescentes com meningoencefalite criptocócica internadas em hospital de referência no Estado do Pará.

### 5.2. LOCAL DO ESTUDO

Os casos de meningoencefalite criptocócica foram oriundos do Hospital Universitário João de Barros Barreto/UFGA, unidade de referência em doenças infectocontagiosas no Estado do Pará.

### 5.3. POPULAÇÃO DO ESTUDO

Os dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e radiológicos da população estudada foram coletados a partir da revisão dos prontuários do arquivo médico do HUIBB (DAME) de pacientes com o diagnóstico confirmado de meningite criptocócica internados no período de 1 de Janeiro de 1999 a 31 de dezembro de 2013, com idade até 15 anos.

**Critérios de inclusão no estudo:** Os pacientes incluídos no estudo deveriam ter até 15 anos de idade na ocasião da admissão hospitalar e apresentar um ou mais dos seguintes critérios para meningite criptocócica:

1. Cultura positiva para *Cryptococcus* no líquido cefalorraquidiano (LCR);
2. Coloração de *Cryptococcus* pela tinta da China positiva no LCR;
3. Presença de antígeno de polissacarídeo capsular para *Cryptococcus* através da técnica de aglutinação em látex no líquido.

**Critérios de exclusão no estudo:** ausência de dados no prontuário que atendessem ao propósito da pesquisa e presença de infecção pelo HIV.

Dentre as 68 crianças e adolescentes identificados, foram excluídos 6 casos que não atendiam aos critérios de inclusão no estudo, tais como: outras formas de criptococose, porém sem a presença de meningite confirmada (um caso ganglionar e um caso cutâneo); diagnóstico

de infecção pelo HIV (um caso); assim como dados incompletos no prontuário que impossibilitaram a análise proposta (4 casos). No total, foram selecionados 62 pacientes para o estudo (FIGURA 6).

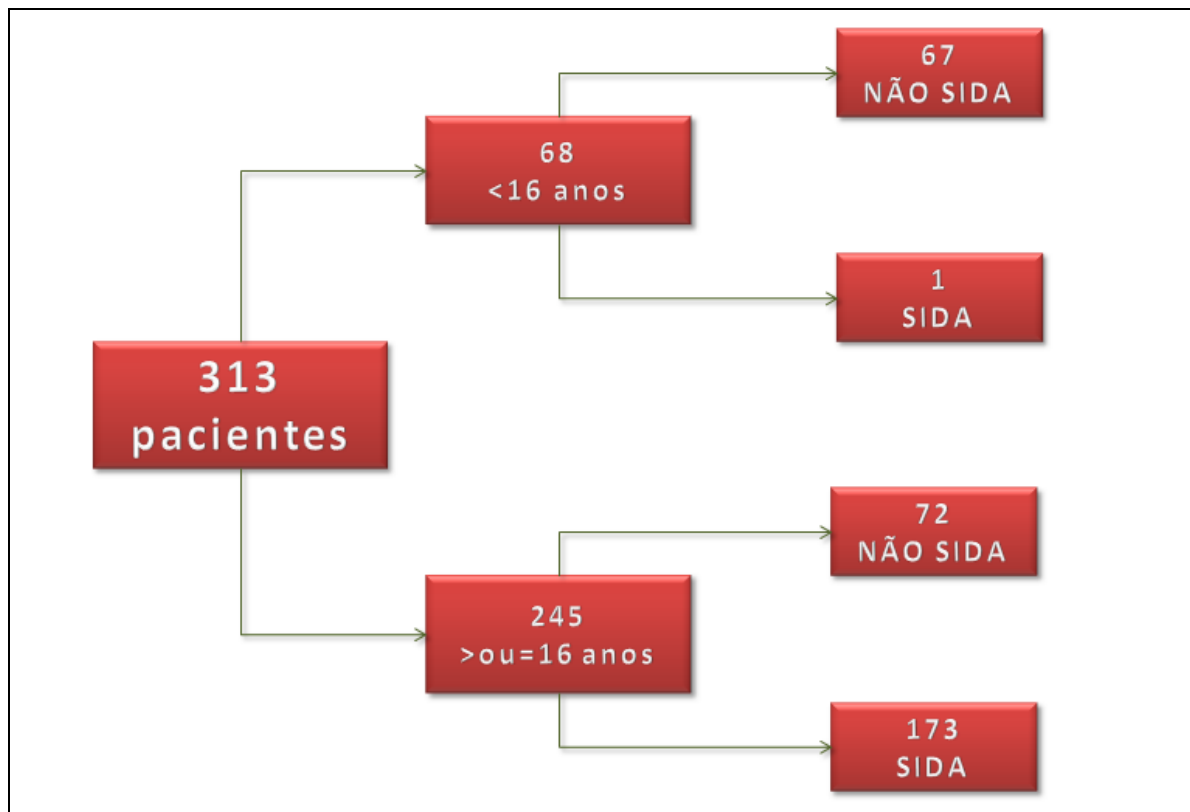


FIGURA 6 - Número total de pacientes internados no HUIBB com diagnóstico de criptococose, no período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.

#### 5.4. COLETA DOS DADOS

As informações referentes às variáveis epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e radiológicas foram obtidas a partir dos prontuários, fornecidos pelo DAME/HUIBB.

##### a) Variáveis independentes:

- **Epidemiológicas:**
  - **Idade:** intervalo entre data de nascimento e a data de internação hospitalar;
  - **Sexo:** duas categorias: feminino e masculino.
  - **Município de procedência;**
  - **Zona de ocupação:** rural ou urbana.

- **Clínicas:**
  - **Tempo de instalação da doença** (considerado como o período decorrido entre o início dos sintomas e a data de admissão hospitalar): aguda (até 7 dias), subaguda (7 a 14 dias) e crônica (>14 dias).
  - **Sinais e sintomas relatados à admissão hospitalar (variáveis dicotômicas: sim /não):** febre; cefaleia; rigidez de nuca; vômitos; convulsões; mialgia; Sinais de irritação meníngea (Sinais de Kernig e/ou Brudzinsk positivos); paresia/paralisia de membros; alteração da visão; alteração da linguagem; alteração da audição; alteração do nível de consciência; alteração da personalidade; tosse; adenomegalias; visceromegalias; sintomas respiratórios; ataxia/afasia; hemoptise.
  - **Forma clínica:** meningoencefalitecriptocócica sem ou com acometimento de outros focos à distancia;
  
- **Radiológicas:**
  - **Alterações neurorradiológicas na Tomografia Computadorizada de Crânio ou Ressonância Nuclear Magnética (variáveis dicotômicas: sim /não):**
    - Hidrocefalia;
    - Lesão hipodensa única;
    - Lesão hiperdensa única;
    - Lesões hipodensas múltiplas;
    - Lesões hiperdensas múltiplas;
    - Desvio da linha média.
  
  - **Liquóricas (LCR diagnóstico)**
    - Celularidade;
    - Glicorraquia;
    - Proteinorraquia;
    - Contagem de formas de *Cryptococcus spp*;
    - Cultura (positiva/negativa);
    - Espécie de *Cryptococcus spp* identificada.

- **Terapêuticas:**
  - Droga utilizada na indução (anfotericina B, fluconazol, associação);
  - Ocorrência de suspensão precoce;
  - Reações adversas a anfotericina B convencional;
  
- b) Variável dependente (desfecho): Óbito.**

## 5.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

**Hipótese de nulidade (H<sub>0</sub>)** – as características clínicas, epidemiológicas, líquóricas e radiológicas nas crianças com meningitoencefalite criptocócica que foram a óbito não diferem estatisticamente das crianças com o mesmo diagnóstico e que tiveram alta hospitalar;

**Hipótese alternativa (H<sub>1</sub>)** – as características clínicas, epidemiológicas, líquóricas e radiológicas nas crianças com meningoencefalite criptocócica que foram a óbito diferem estatisticamente das crianças com o mesmo diagnóstico e que obtiveram alta hospitalar.

A organização dos dados e a edição do texto foram realizadas segundo o uso da suíte de programas Microsoft Office, a partir dos programas Access e Word, respectivamente. Os dados foram armazenados em banco de dados (ANEXO A) e analisados pelo programa BIOESTAT 5.0. Como estatísticas descritivas foram calculadas as distribuições de frequência, as medidas de tendência central e de dispersão das variáveis contínuas e as proporções de acontecimento das variáveis categóricas em estudo, bem como as razões de associação entre variáveis, a partir dos valores de prevalência, sendo estas informações apresentadas graficamente quando pertinente. Para as correlações entre variáveis, foram realizadas as correlações de Pearson, sendo as comparações feitas entre variáveis contínuas, com os dados de correlação apresentados em gráficos de dispersão. Para as comparações entre grupos, para dados quantitativos, foi aplicado o teste *t* de Student. As associações entre variáveis dicotômicas e categóricas foram realizadas através do teste qui-quadrado, quando possível, ou os testes G e Exato de Fisher, quando o primeiro não foi possível. A análise de regressão logística foi aplicada para examinar a associação entre fatores selecionados e a variável de desfecho (óbito). Todos os procedimentos estatísticos foram realizados para alfa igual a 5%.



## 5.6. ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho é um subprojeto do projeto de pesquisa “Neurocriptococose no Estado do Pará” - aprovado e financiado pela FAPESPA, edital PPSUS 2009, conforme rege a Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, sobre os aspectos éticos envolvendo a pesquisa com seres humanos (ANEXO B).

## 6. RESULTADOS

Pesquisa no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do Hospital Universitário João de Barros Barreto identificou, através do banco de dados, que no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2013, houve o registro de 313 pacientes de todas as idades, que internaram com o diagnóstico de criptococose. Destes, 68 (22%) tinham idade inferior a 16 anos. No total, foram selecionados 62 pacientes para o estudo, pois preenchiam os critérios de inclusão.

A distribuição de casos ao longo dos anos revela um maior número de ocorrências nos anos de 2003 (n=10; 16,1%) e 2007 (n=10; 16,1%). A média de casos por ano foi de 4,4 (DP=2,6 casos) (FIGURA 7).

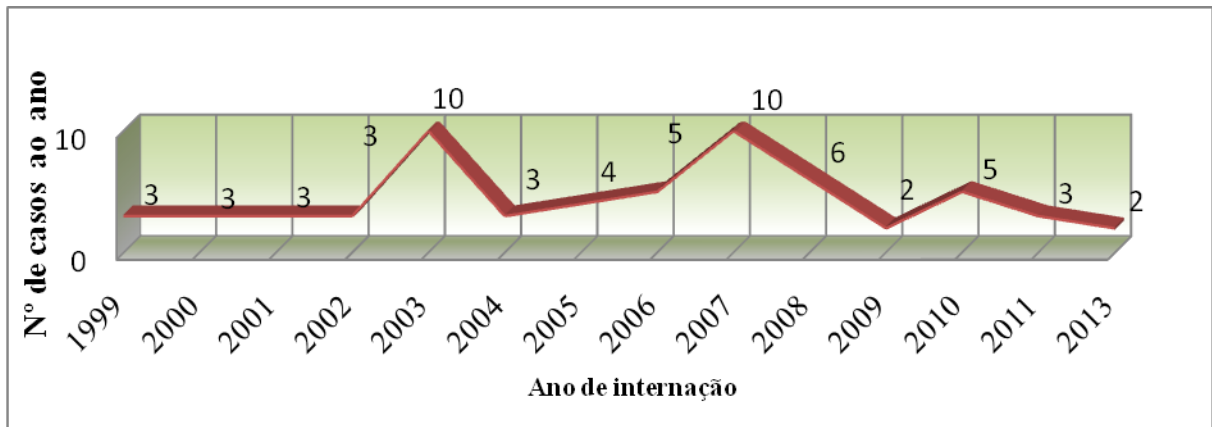


FIGURA 7 – Distribuição temporal dos casos de meningite criptocócica em crianças e adolescentes internados no HUIBB, conforme ano de internação. Período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.

A média de idade dos pacientes foi de 10 anos. A idade variou de 4 a 15 anos. A faixa etária de maior número de casos foi a de 6-12 anos (n=38; 61,3%). A distribuição por faixa etária está ilustrada na Figura 8.

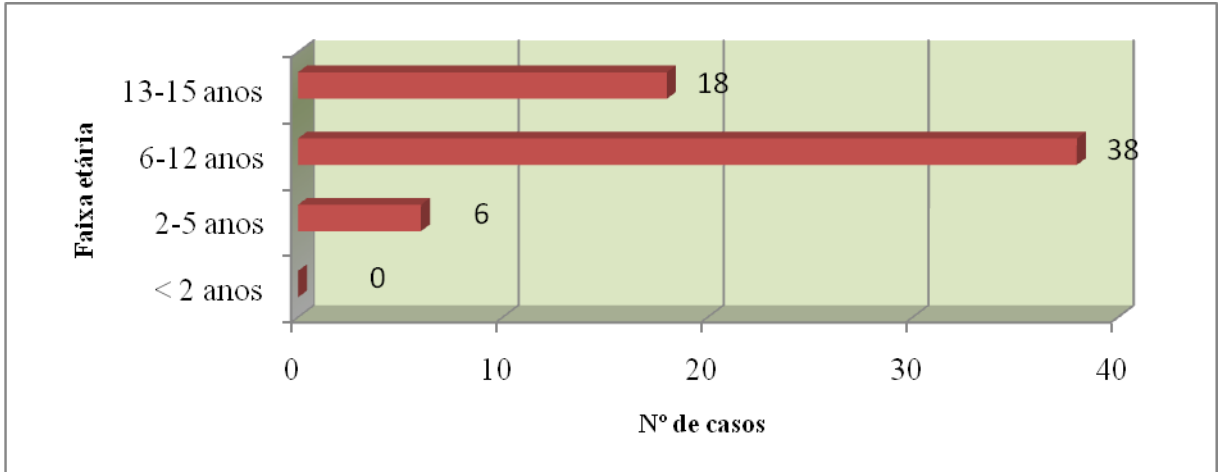


FIGURA 8 - Distribuição de casos de meningite criptocócica em crianças e adolescentes internados no HUIBB, conforme faixa etária. Período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.

A distribuição por sexo evidenciou predomínio do sexo masculino ( $n=41$ ; 66%) na população estudada (FIGURA 9).

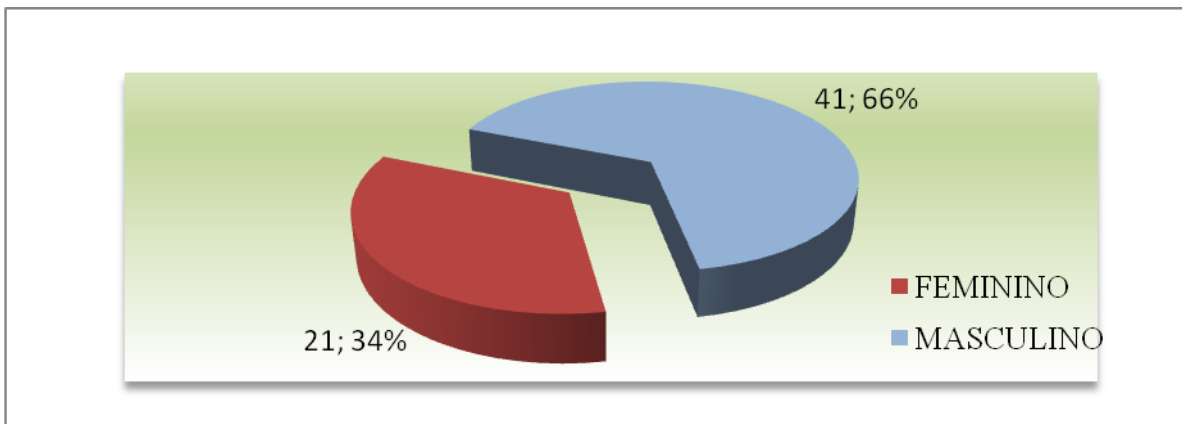


FIGURA 9 - Distribuição de casos de meningite criptocócica em crianças e adolescentes internados no HUIBB, conforme o sexo. Período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.

Com relação à procedência, todos os pacientes eram oriundos de 38 municípios do Estado do Pará. Cametá foi o município com maior número de casos ( $n=8$ ; 12,9%), seguido de Belém ( $n=6$ ; 9,7%) e Mocajuba ( $n=5$ ; 8,1%). Para melhor estudo da distribuição da meningite criptocócica no Estado, a FIGURA 10 ilustra a ocorrência dos casos de acordo com a Microrregião envolvida.

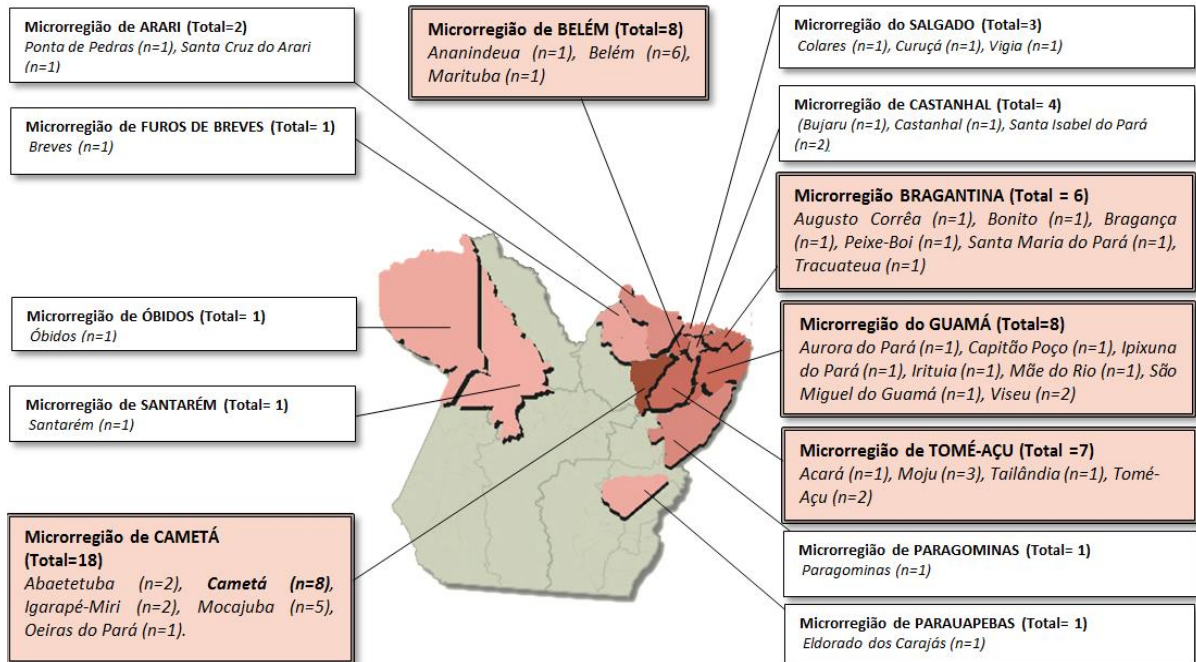


FIGURA 10 - Distribuição espacial de casos de meningite criptocócica em crianças e adolescentes internados no HUIBB, conforme a microrregião envolvida. Período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.

Foi encontrada uma média de 37,29 dias de tempo de instalação da doença, com extremos de 4 a 270 dias e mediana de 23,5 dias. A evolução Subaguda (7 a 29 dias) foi a mais observada na amostra estudada (n=31; 50%), seguida da evolução Crônica (n=28; 45,2%). Somente 3 pacientes apresentaram evolução Aguda (n=3; 4,8%) (FIGURA 11).

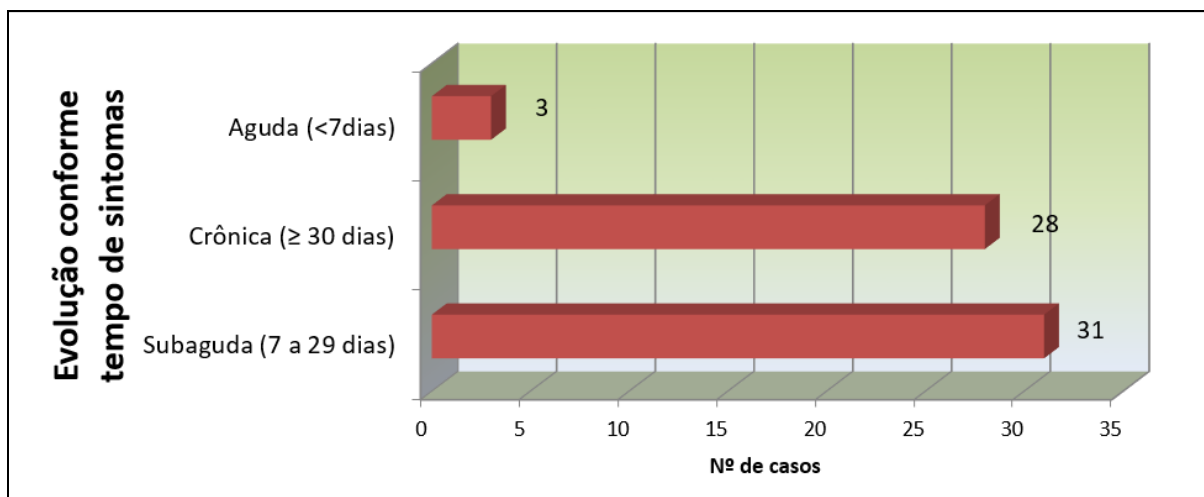


FIGURA 11 - Distribuição dos casos de meningite criptocócica em crianças e adolescentes internados no HUIBB, conforme o tempo de instalação da doença apresentado à admissão hospitalar. Período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.

Os sinais e sintomas clínicos mais relatados à admissão hospitalar foram: cefaleia (n=61; 98,4%), febre (n=57; 91,9%), vômitos (n=55; 88,7%) e rigidez de nuca (n=47; 75,8%) (FIGURA 12).

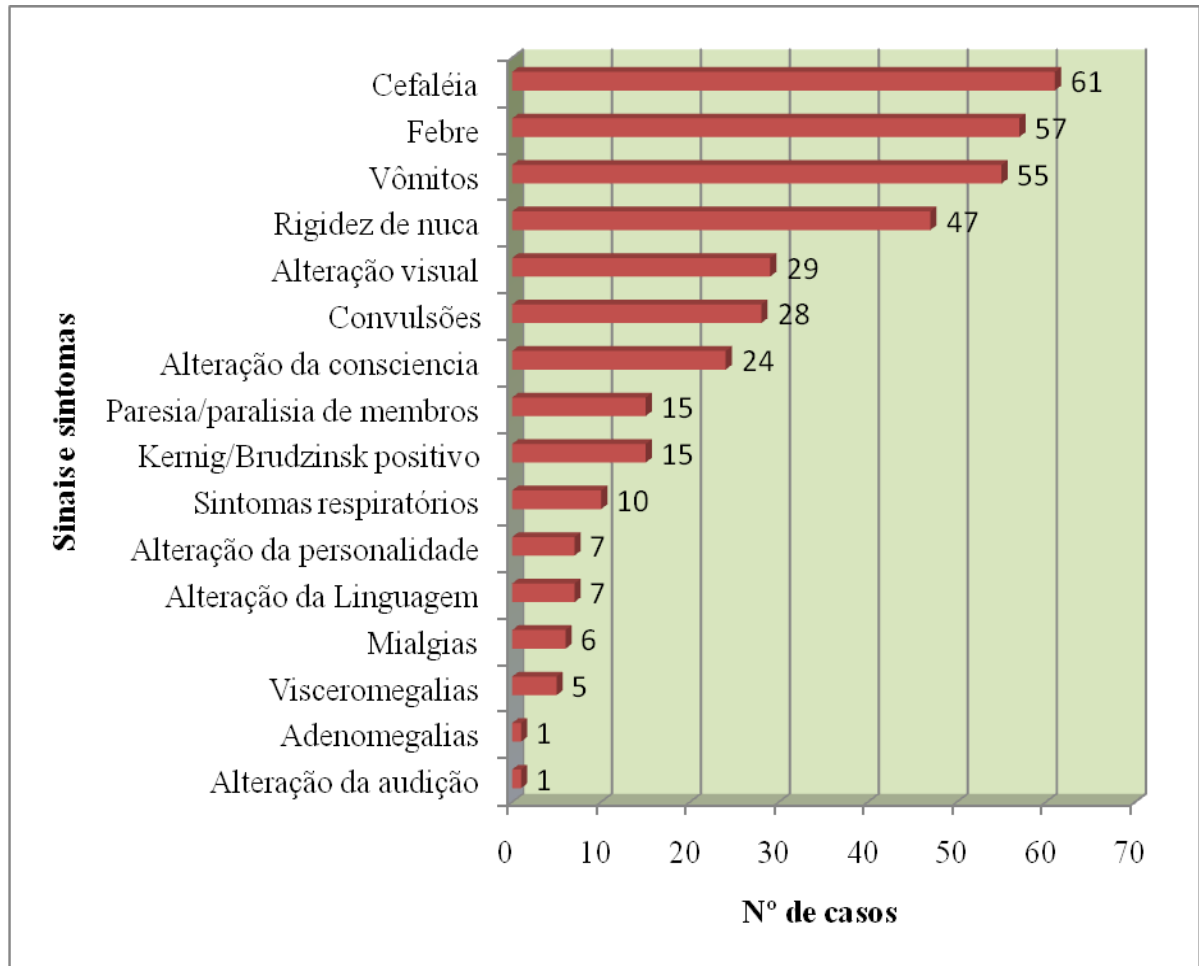


FIGURA 12 - Distribuição da frequência dos sinais e sintomas apresentados na admissão em crianças e adolescentes internados com meningite criptocócica no HUIBB. Período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.

Cinquenta e quatro pacientes (87,1%) realizaram Tomografia Computadorizada de Crânio durante a internação hospitalar. Destes, 43 (79,6%) apresentavam alterações, sendo as mais prevalentes a hidrocefalia (n= 27; 62,8%), lesões hipodensas múltiplas (n=18; 41,9%) e lesão hipodensa única (n= 11; 25,6%). A FIGURA 13 sumariza os principais achados de tomografias na amostra estudada.

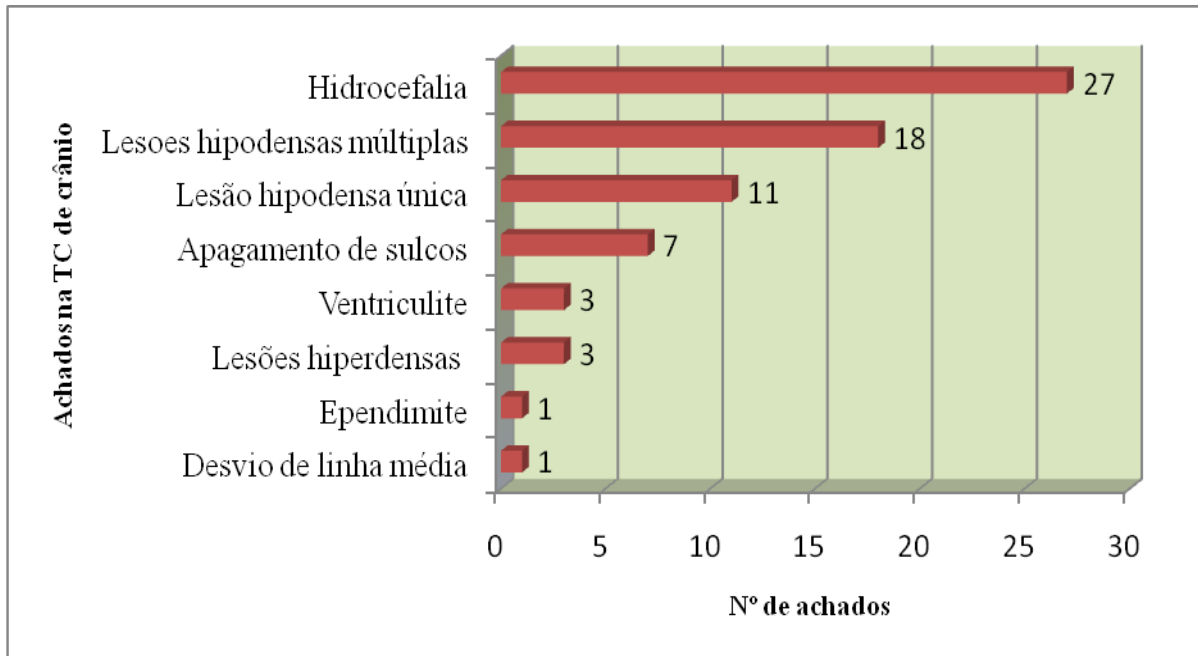


FIGURA 13 - Distribuição da frequência das alterações encontradas na Tomografia Computadorizada de Crânio de 54 em crianças e adolescentes com meningite criptocócica internados no HUIBB. Período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.

Para o diagnóstico de meningite criptocócica foram utilizados pelo menos uma técnica laboratorial de análise do LCR. Os exames mais utilizados foram a pesquisa direta do fungo no LCR com coloração com Tinta-da-China, realizado em 62 pacientes, com positividade de 74,2% (n=46) e a Cultura para fungos no LCR, realizado em 58 pacientes, com positividade de 91,4% (n=53). O teste do Látex para pesquisa de antígeno criptocócico foi realizado somente em 15 pacientes e em 9 deles encontrava-se positivo (60%) (FIGURA 14).

O estudo do LCR foi realizado em todos os pacientes e a Tabela 1 mostra as características líquóricas encontradas. Em 46 pacientes foi verificada a pleocitose (celularidade > 10 células/mm<sup>3</sup>) linfomonocitária.

Quanto à etiologia, foi possível a identificação da espécie de *Cryptococcus spp* em 49 pacientes (79%). Destes, 35 (71,4%) pertenciam à espécie *Cryptococcus gattii* e 14 (28,6%) pertenciam à espécie *Cryptococcus neoformans*. Não foi identificada a espécie em 13 (21%) pacientes. A distribuição de acordo com espécie identificada é mostrada na FIGURA 15.

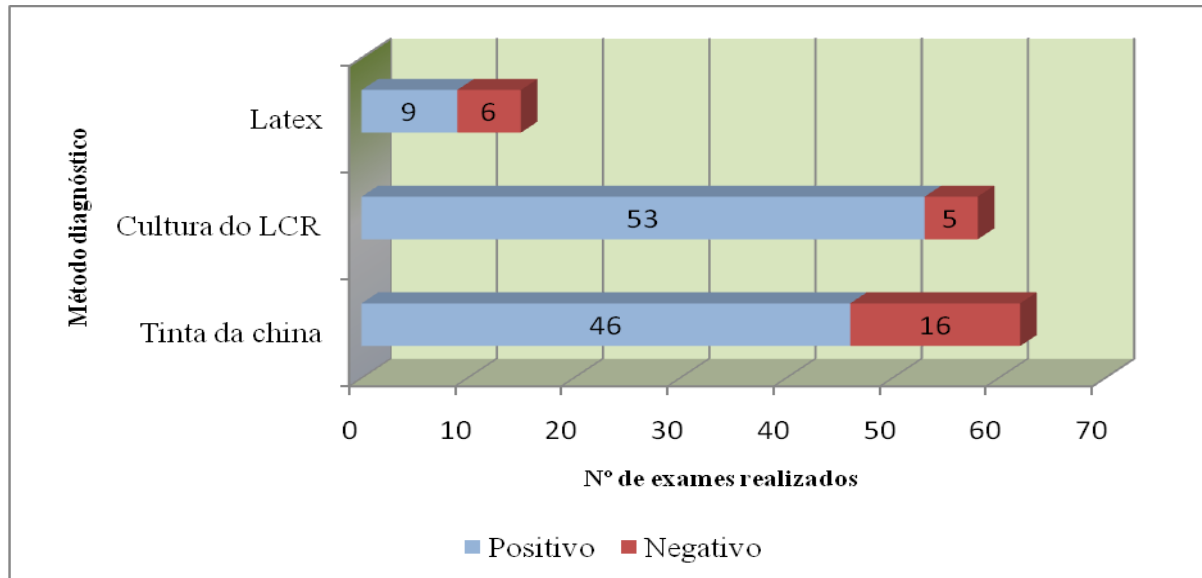


FIGURA 14 - Distribuição dos resultados dos métodos utilizados para diagnóstico de meningite criptocócica nas 62 crianças e adolescentes internados no HUIBB. Período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.

TABELA 1- Características líquóricas encontradas em crianças e adolescentes internados com meningite criptocócica, no HUIBB. Período de 1999 a 2013.

VARIÁVEIS LIQUÓRICAS	N°	%
<b>Celularidade por mm<sup>3</sup></b>		
<b>0 -10</b>	5	8,1
<b>11 - 500</b>	48	77,4
<b>501-1000</b>	6	9,7
<b>&gt; 1000</b>	3	4,8
<b>Célula predominante</b>		
<b>Mononucleares</b>	51	82,3
<b>Polimorfonucleares</b>	11	17,7
<b>Glicorraquia</b>		
<b>&lt;40</b>	42	82,3
<b>≥40</b>	20	17,7
<b>Proteinorraquia</b>		
<b>&lt;40</b>	12	19,4
<b>40 - 100</b>	35	56,5
<b>101-200</b>	4	6,5
<b>&gt;200</b>	1	1,6
<b>Sem registro*</b>	10	16,1

*\*Sem kit para a realização do teste*

Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.

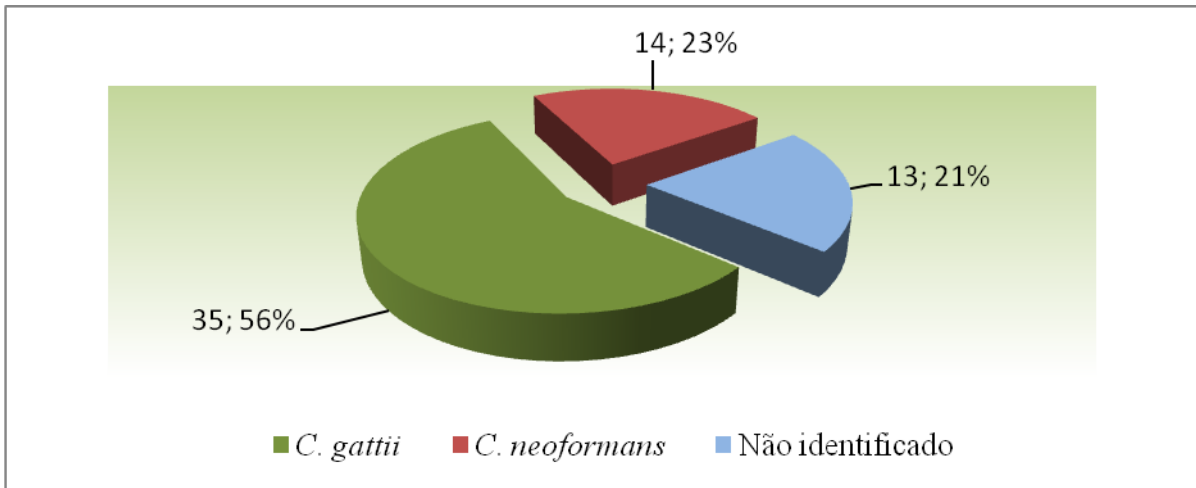


FIGURA 15 - Distribuição de casos de meningite criptocócica em crianças e adolescentes internados no HUIBB, conforme agente etiológico identificado na cultura do LCR. Período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.

A maioria dos pacientes do estudo foi tratada com Anfotericina B convencional no período da indução (n=57; 91,9%). Somente 1 (1,6%) paciente foi tratado com fluconazol monoterapia e 4 (6,5%) pacientes receberam associação da anfotericina B convencional ao fluconazol. Dos 57 pacientes que haviam iniciado a terapia de indução baseada em Anfotericina B convencional, 15 tiveram a droga suspensa antes de completar o período de 2 semanas, sendo substituído o esquema de tratamento para fluconazol, em virtude de diversos motivos, isolados ou associados, descritos na Tabela 2. Os pacientes que tiveram suspensão precoce do tratamento com anfotericina B acusaram hipocalcemia (n= 9; 56,3%) e insuficiência renal aguda (n= 2; 12,5%), entre outros motivos.

A Tabela 3 diz respeito aos desfechos encontrados na alta hospitalar. A maioria dos casos (95,2%) apresentou diagnóstico final de meningite criptocócica isolada. Em três (4,8%) pacientes foi possível a identificação da criptococose pulmonar associada. O relato de sequelas ao término da indução apresentou uma alta frequência (58,1%). A letalidade foi de 19,4%.



TABELA 2 - Características do tratamento de 62 crianças e adolescentes internados com meningite criptocócica, no HUIBB. Período de 1999 a 2013.

<b>CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<b>Droga utilizada na indução (N=62)</b>		
<b>Anfotericina B convencional</b>	57	91,9
<b>Fluconazol</b>	1	1,6
<b>Anfotericina B convencional + Fluconazol</b>	4	6,5
<b>Suspensão precoce da Anfotericina B? (N=61)</b>		
<b>SIM</b>	15	24,6
<b>NÃO</b>	46	75,4
<b>Motivos para suspensão precoce de Anfotericina B (N=15)</b>		
<b>Hipocalcemia</b>	9	56,3
<b>Insuficiência renal aguda</b>	2	12,5
<b>Sem melhora clínica</b>	2	12,5
<b>Outras reações adversas</b>	4	25,0
<b>Óbito</b>	1	6,3

Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.

TABELA 3 - Distribuição das variáveis de desfecho ao final da internação hospitalar, conforme o diagnóstico final, presença ou ausência de sequelas e o tipo de alta hospitalar (óbito ou melhorado) em 62 crianças e adolescentes internados com meningite criptocócica, no HUIBB. Período de 1999 a 2013.

<b>VARIÁVEL DE DESFECHO</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<b>Diagnóstico Final</b>		
<b>Meningite criptocócica</b>	59	95,2
<b>Meningite criptocócica + Forma pulmonar associada *</b>	3	4,8
<b>Relato de seqüela ao término da indução</b>		
<b>SIM</b>	36	58,1
<b>NÃO</b>	22	35,5
<b>Não se aplica**</b>	4	6,5
<b>Tipo de alta hospitalar</b>		
<b>Melhorado</b>	50	80,6
<b>Óbito</b>	12	19,4

\* *Diagnóstico confirmado por pesquisa de criptococo em lavado brônquico (n=2) e em biópsia pulmonar (n=1).*

\*\* *Óbito antes do término do período de indução*

Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.

Entre as 50 crianças que receberam alta hospitalar, 29 (58%) evoluíram com sequelas que foram relatadas nos prontuários. A Figura 16 mostra esta distribuição, chamando atenção para a alta prevalência de hidrocefalia (n=22). A derivação ventrículo-peritoneal foi realizada em 77,3% (n=17) destes pacientes.

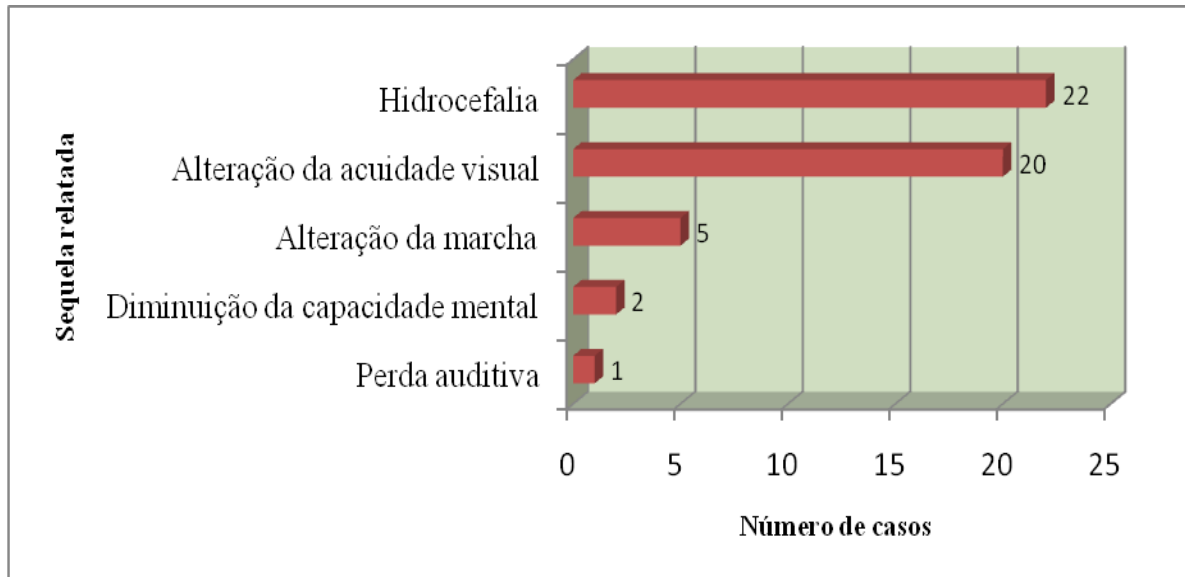


FIGURA 16 - Distribuição da frequência de sequelas descritas nas 50 crianças com meningite criptocócica no HUIBB que receberam alta hospitalar. Período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.

A meningite criptocócica no total da amostra estudada (n=62) apresentou taxa de letalidade de 19,3%, com 12 óbitos.

A Tabela 4 diz respeito a análise das variáveis: faixa etária, sexo, origem, zona de ocupação, tempo de instalação da doença e tempo de internação hospitalar, como fatores prognósticos de letalidade.

Dentre os 12 pacientes que evoluíram a óbito, 6 apresentaram tempo de internação hospitalar inferior a 30 dias. Este grupo apresentou maior razão de chance (OR) de óbito (15.6), com resultado estatisticamente significativo ( $p = 0.0005$ ).

TABELA 4 - Fatores prognósticos de letalidade na meningite criptocócica em crianças e adolescentes internados no HUIBB. Análise de acordo com faixa etária, sexo, origem, zona de ocupação, tempo de instalação da doença e tempo de internação hospitalar. Período de 1999 a 2013.

Variáveis	Evolução						Valor p
	Óbitos		Sobreviventes		Total		
	N	%	N	%	N	%	
<b>Faixa etária (anos)</b>							
<b>0 a 7</b>	2	3.2	16	25.8	18	29.0	>0.05
<b>8 a 15</b>	8	12.9	36	58.1	44	71.0	
<b>Total</b>	10	16.1	52	83.9	62	100.0	
<b>Sexo</b>							
<b>Masculino</b>	7	11.3	34	54.8	41	66.1	>0.05
<b>Feminino</b>	5	8.1	16	25.8	21	33.9	
<b>Total</b>	12	19.4	50	80.6	62	100.0	
<b>Origem</b>							
<b>Capital (Belém)</b>	2	3.2	4	6.5	6	9.7	>0.05
<b>Interior</b>	10	16.1	46	74.2	56	90.3	
<b>Total</b>	12	19.4	50	80.6	62	100.0	
<b>Zona de ocupação</b>							
<b>Urbana</b>	3	15.8	16	84.2	19	30.6	>0.05
<b>Rural</b>	9	20.9	34	79.1	43	69.4	
<b>TOTAL</b>	12	19.4	50	80.6	62	100.0	
<b>Tempo de instalação da doença</b>							
<b>0 a 29</b>	5	8.1	29	46.8	34	54.8	>0.05
<b>≥ 30 dias</b>	7	11.3	21	33.9	28	45.2	
<b>Total</b>	12	19.4	50	80.6	62	100.0	
<b>Tempo de internação</b>							
<b>&lt;30 dias</b>	6	9.7	3	4.8	9	14.5	p = 0.0005 OR15.6 IC 95% 3.08-79.6
<b>≥ 30 dias</b>	6	9.7	47	75.8	53	85.5	
<b>Total</b>	12	19.4	50	80.6	62	100.0	

OR=Odds ratio; IC = Intervalo de confiança

Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.

Ao se comparar o desfecho - sobrevivente ou óbito – com faixa etária (Figura 17) e idade em números (Figura 18), não houve diferença estatisticamente significativa.

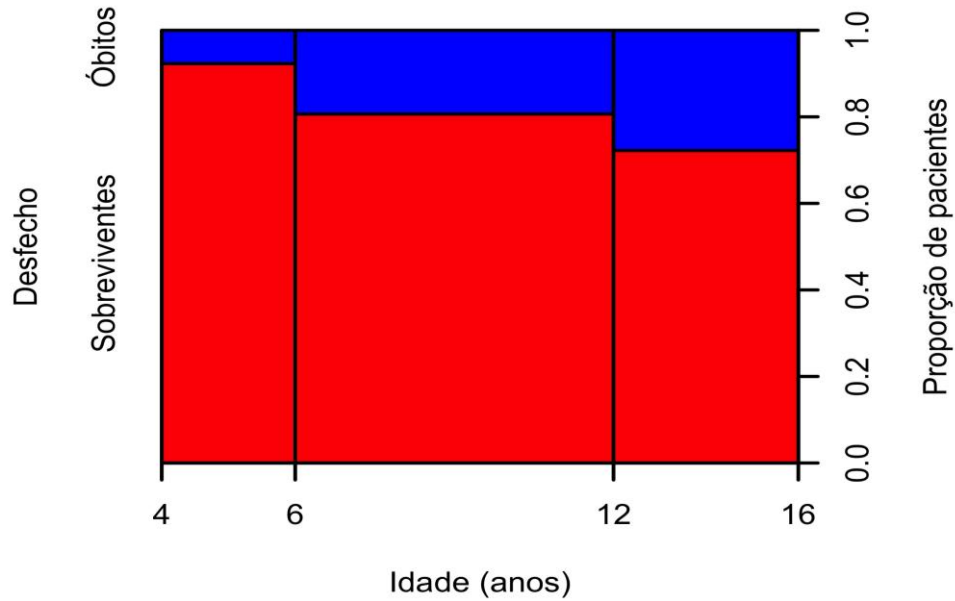


Figura 17- Idade distribuída por faixas etárias versus o desfecho final - sobrevivente ou óbito - em crianças e adolescentes internados com meningite criptocócica no HUIBB. Período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.

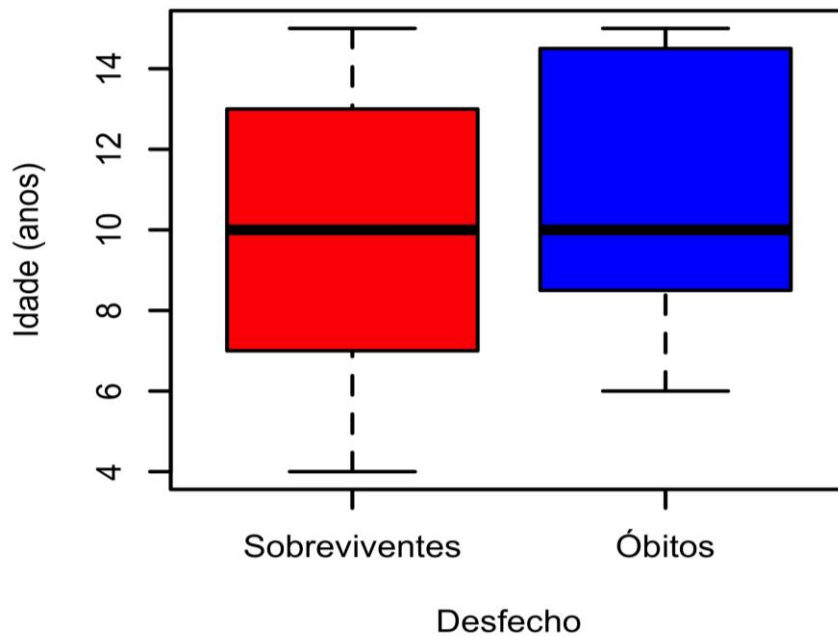


Figura 18- Idade (em anos) versus o desfecho final - sobrevivente ou óbito - em crianças e adolescentes internados com meningite criptocócica no HUIBB. Período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.

A Tabela 5 mostra a frequência de sinais e sintomas apresentados na admissão hospitalar e sua relação com o óbito. Não foram encontrados achados estatisticamente significativos, exceto com relação à variável ‘convulsão’, que esteve presente em 9 dos 12 pacientes que evoluíram a óbito e cuja análise estatística resultou em  $p= 0,04$  com razão de chance (OR) de 4.9.

TABELA 5 - Fatores prognósticos de letalidade na meningite criptocócica em crianças e adolescentes internados no HUIBB. Análise de acordo com sinais e sintomas apresentados na admissão hospitalar. Período de 1999 a 2013. (Continua)

VARIÁVEIS Sinais / sintomas	Evolução						Valor p
	Óbitos		Sobreviventes		Total		
	N	%	N	%	N	%	
<b>Cefaléia</b>							
Sim	12	19.4	49	79.0	61	98.4	>0.05
Não	0	0.0	1	1.6	1	1.6	
Total	12	19.4	50	80.6	62	100.0	
<b>Febre</b>							
Sim	12	19.4	45	72.6	57	91.9	>0.05
Não	0	0.0	5	8.1	5	8.1	
Total	12	19.4	50	80.6	62	100.0	
<b>Vômitos</b>							
Sim	12	19.4	43	69.4	55	88.7	>0.05
Não	0	0.0	7	11.3	7	11.3	
Total	12	19.4	50	80.6	62	100.0	
<b>Rigidez de nuca</b>							
Sim	11	17.7	36	58.1	47	75.8	>0.05
Não	1	1.6	14	22.6	15	24.2	
Total	12	19.4	50	80.6	62	100.0	
<b>Alteração visual</b>							
Sim	7	11.3	22	35.5	29	46.8	>0.05
Não	5	8.1	28	45.2	33	53.2	
Total	12	19.4	50	80.6	62	100.0	
<b>Convulsões</b>							
Sim	9	14.5	19	30.6	28	45.2	p=0.04
Não	3	4.8	31	50.0	34	54.8	OR=4.9
Total	12	19.4	50	80.6	62	100.0	IC 95% 1.2- 20.4

TABELA 5 - Fatores prognósticos de letalidade na meningite criptocócica em crianças e adolescentes internados no HUIBB. Análise de acordo com sinais e sintomas apresentados na admissão hospitalar. Período de 1999 a 2013. *(continuação)*

VARIÁVEIS	Evolução						Valor p
	Sinais / sintomas	Óbitos	Sobreviventes		Total		
<b>Alteração da consciência</b>							
Sim	5	8.1	19	30.6	24	38.7	>0.05
Não	7	11.3	31	50.0	38	61.3	
Total	12	19.4	50	80.6	62	100.0	
<b>Kernig/Brudzinsk positivo</b>							
Sim	2	3.2	13	21.0	15	24.2	>0.05
Não	10	16.1	37	59.7	47	75.8	
Total	12	19.4	50	80.6	62	100.0	
<b>Paresia/paralisia de membros</b>							
Sim	3	4.8	12	19.4	15	24.2	>0.05
Não	9	14.5	38	61.3	47	75.8	
Total	12	19.4	50	80.6	62	100.0	
<b>Sintomas respiratórios</b>							
Sim	4	6.5	6	9.7	10	16.1	>0.05
Não	8	12.9	44	71.0	52	83.9	
Total	12	19.4	50	80.6	62	100.0	
<b>Alteração da linguagem</b>							
Sim	4	6.5	3	4.8	7	11.3	>0.05
Não	8	12.9	47	75.8	55	88.7	
Total	12	19.4	50	80.6	62	100.0	
<b>Alteração da personalidade</b>							
Sim	0	0.0	7	11.3	7	11.3	>0.05
Não	12	19.4	43	69.4	55	88.7	
Total	12	19.4	50	80.6	62	100.0	
<b>Mialgias</b>							
Sim	2	3.2	0	0.0	2	3.2	>0.05
Não	10	16.1	50	80.6	60	96.8	
Total	12	19.4	50	80.6	62	100.0	
<b>Visceromegalias</b>							
Sim	0	0.0	5	8.1	5	8.1	>0.05
Não	12	19.4	45	72.6	57	91.9	
Total	12	19.4	50	80.6	62	100.0	
<b>Alteração da audição</b>							
Sim	0	0.0	1	1.6	1	1.6	>0.05
Não	12	19.4	49	79.0	61	98.4	
Total	12	19.4	50	80.6	62	100.0	
<b>Adenomegalias</b>							
Sim	0	0.0	1	1.6	1	1.6	>0.05
Não	12	19.4	49	79.0	61	98.4	
Total	12	19.4	50	80.6	62	100.0	

OR=Oddsratio; IC = Intervalo de confiança

Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.

A Tabela 6 mostra a relação dos achados laboratoriais do líquido cefalorraquidiano (LCR) com a letalidade. Os cálculos demonstraram que não houve significância estatística.

TABELA 6 - Fatores prognósticos de letalidade na meningite criptocócica em crianças e adolescentes internados no HUIBB. Análise de acordo com achados laboratoriais no LCR. Período de 1999 a 2013.

VARIÁVEIS	EVOLUÇÃO						Valor p
	Óbitos		Sobreviventes		Total		
	N	%	N	%	N	%	
<b>Celularidade (cels/mm3)</b>							
<b>0 a 20</b>	2	33.3	4.0	66.7	6.0	9.7	>0.05
<b>&gt;20</b>	10	17.9	46.0	82.1	56.0	90.3	
<b>Total</b>	12	19.4	50.0	80.6	62.0	100.0	
<b>Glicorraquia (mg/dl)</b>							
<b>&lt; 40</b>	11	26.2	31	73.8	42.0	67.7	>0.05
<b>≥ 40</b>	1	5.0	19	95.0	20.0	32.3	
<b>Total</b>	12	19.4	50	80.6	62.0	100.0	
<b>Proteinorraquia (mg/dl)</b>							
<b>&lt;40</b>	3	27.3	8	72.7	11	17.7	>0.05
<b>≥40</b>	8	19.5	33	80.5	41	66.1	
<b>Total</b>	11	21.2	41	78.8	52	83.9	

Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.

Para avaliar a correlação entre tempo de doença e celularidade líquórica foi aplicado Teste de Spearman (Figura 19) e, quando o tempo foi categorizado, foi usado o Teste de Kruskal-Whalis (Figura 20). Ambos os testes não mostraram achados estatisticamente significantes.

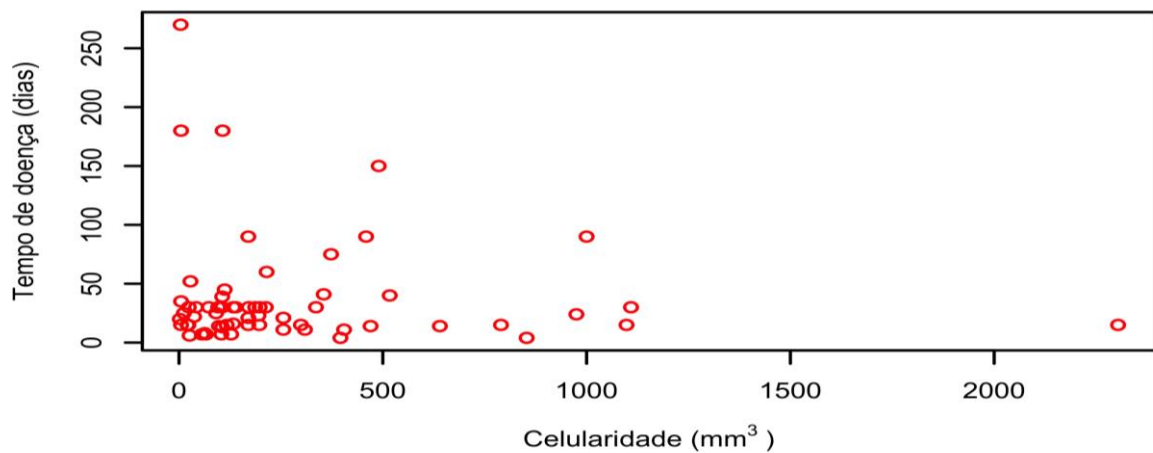


Figura 19 – Celularidade líquórica e sua correlação com o tempo de doença em crianças e adolescentes internados com meningite criptocócica no HUIBB. Período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB. Teste de Spearman.

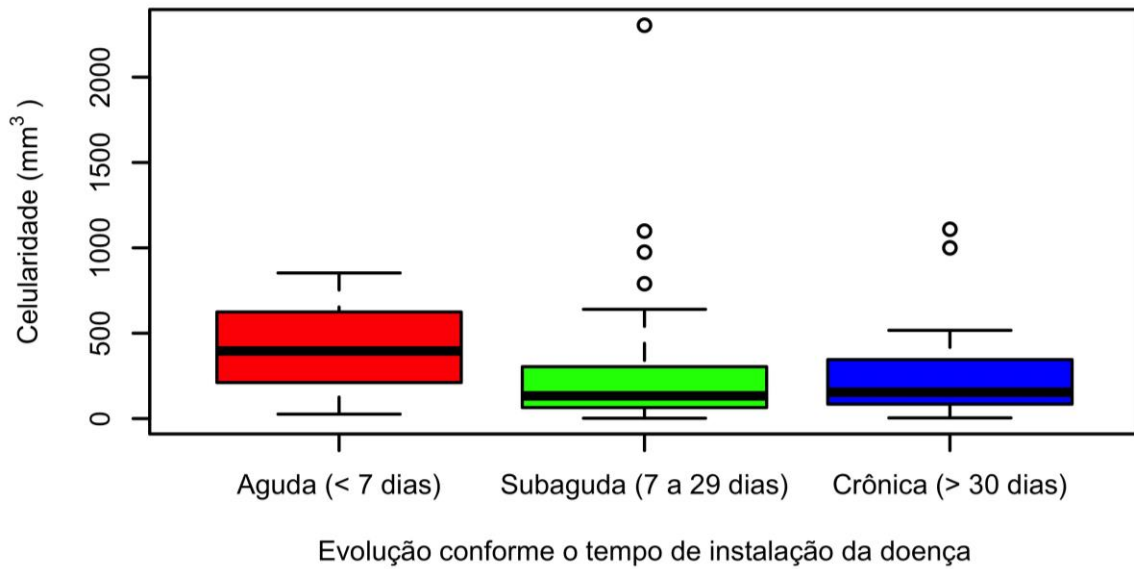


Figura 20 - Celularidade líquórica e sua correlação com o tempo de doença em crianças e adolescentes internados com meningite criptocócica no HUIBB. Período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB. Teste de Kruskal-Whalis.

Na avaliação da correlação entre celularidade líquórica e desfecho – sobrevivente ou óbito - foi aplicado Teste de Mann-Whitney (Figuras 21 e 22), que não mostrou achados estatisticamente significantes.

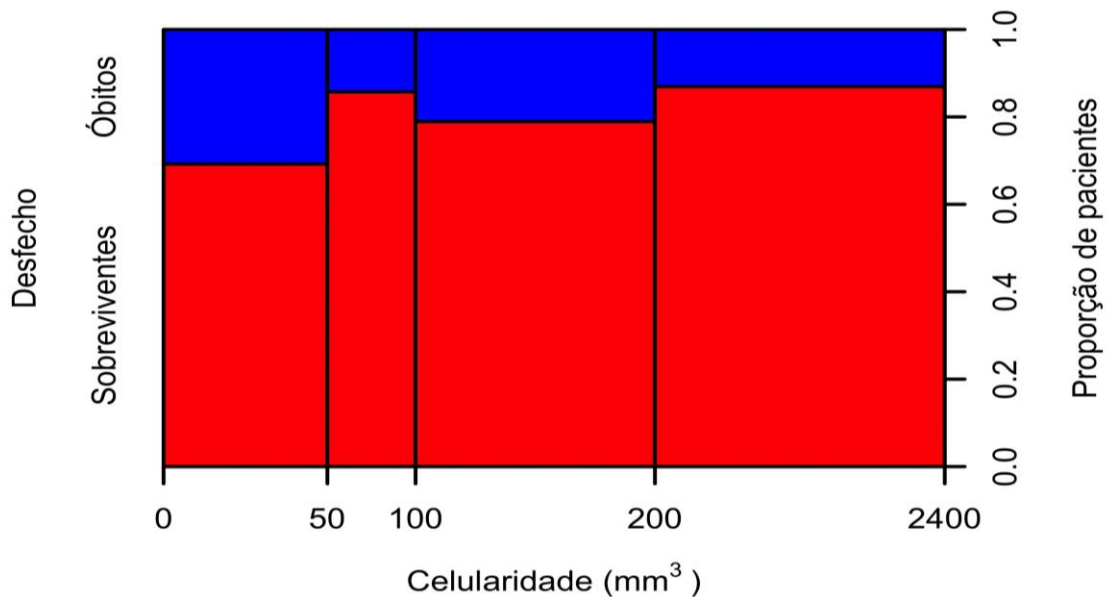


Figura 21- Celularidade líquórica e sua correlação com o desfecho – sobrevivente ou óbito - em crianças e adolescentes internados com meningite criptocócica no HUIBB. Período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.



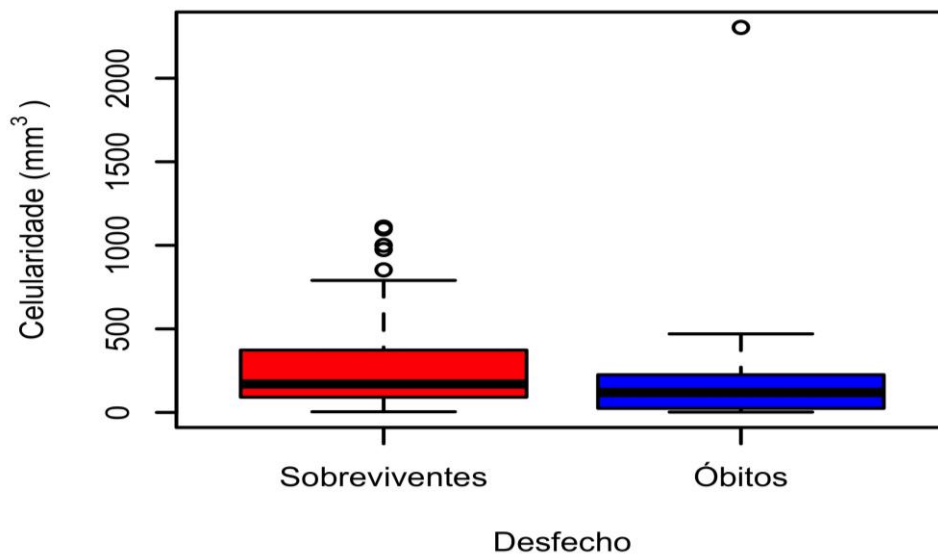


Figura 22- Celularidade liquórica e sua correlação com o desfecho – sobrevivente ou óbito- em crianças e adolescentes internados com meningite criptocócica no HUIBB. Período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.

Também não houve significância estatística na amostra estudada ( $p > 0,05$ ) quando relacionamos os achados na tomografia computadorizada do crânio e o óbito (Tabela 7).

TABELA 7- Fatores prognósticos de letalidade na meningite criptocócica em crianças e adolescentes internados no HUIBB. Análise de acordo com achados na tomografia computadorizada do crânio. Período de 1999 a 2013. (continua)

VARIÁVEIS	Evolução						Valor p
	Óbitos		Sobreviventes		Total		
	N	%	N	%	N	%	
<b>ALTERAÇÕES NA TC DE CRÂNIO</b>							
<b>Sim</b>	8	14.8	35	64.8	43	79.6	>0.05
<b>Não</b>	1	1.9	10	18.5	11	20.4	
<b>Total</b>	9	16.7	45	83.3	54	100.0	
<b>ALTERAÇÕES ESPECÍFICAS NA TC DE CRÂNIO</b>							
<b>Presença de lesão hipodensa (única ou múltipla)</b>							
<b>Sim</b>	5	9.3	24	44.4	29	53.7	>0.05
<b>Não</b>	4	7.4	21	38.9	25	46.3	
<b>Total</b>	9	16.7	45	83.3	54	100.0	

TABELA 7- Fatores prognósticos de letalidade na meningite criptocócica em crianças e adolescentes internados no HUIBB. Análise de acordo com achados na tomografia computadorizada do crânio. Período de 1999 a 2013.

(continuação)

VARIÁVEIS	Evolução						Valor p
	Óbitos		Sobreviventes		Total		
	N	%	N	%	N	%	
<b>Presença de lesão hipodensa única</b>							
<b>Sim</b>	4	7.4	7	13.0	11	20.4	>0.05
<b>Não</b>	5	9.3	38	70.4	43	79.6	
<b>Total</b>	9	16.7	45	83.3	54	100.0	
<b>Presença de lesões hipodensas múltiplas</b>							
<b>Sim</b>	1	1.9	17	31.5	18	33.3	>0.05
<b>Não</b>	8	14.8	28	51.9	36	66.7	
<b>Total</b>	9	16.7	45	83.3	54	100.0	
<b>Lesões hiperdensas múltiplas</b>							
<b>Sim</b>	1	1.9	1	1.9	2	3.7	>0.05
<b>Não</b>	8	14.8	44	81.5	52	96.3	
<b>Total</b>	9	16.7	45	83.3	54	100.0	
<b>Hidrocefalia</b>							
<b>Sim</b>	5	9.3	22	40.7	27	50.0	>0.05
<b>Não</b>	4	7.4	23	42.6	27	50.0	
<b>Total</b>	9	16.7	45	83.3	54	100.0	

Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.

Não houve correlação estatisticamente significativa entre o tipo de lesão encontrada na TC de crânio e o tempo de doença (Figura 23).

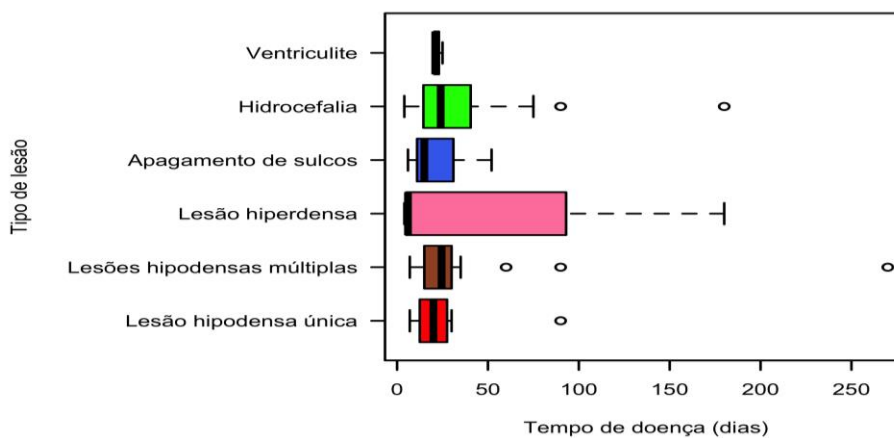


Figura 18- Tipo de lesão encontrada na tomografia computadorizada do crânio e sua correlação com o tempo de doença em crianças e adolescentes internados com meningite criptocócica no HUIBB. Período de 1999 a 2013. Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB. Teste de Kruskal-Whalis.

Dentre 49 pacientes em que foi possível a identificação da espécie de fungo na cultura do LCR, houve predomínio da espécie *Cryptococcus gattii*, identificado no LCR de 35 crianças. A meningite por *C. gattii* (n=35) apresentou maior taxa de letalidade comparada a meningite por *C. neoformans* (n=14), cuja taxa encontrada foi de 14.3%. Porém não foi encontrada diferença estatisticamente significativa (Tabela 8).

TABELA 8 - Fatores prognósticos de letalidade na meningite criptocócica em crianças e adolescentes internados no HUIBB. Análise de acordo com agente etiológico identificado na cultura do LCR de 49 pacientes. Período de 1999 a 2013.

Variáveis	Evolução						
	Óbitos		Sobreviventes		Total		Valor p
Agente etiológico	N	%	N	%	N	%	
<i>Cryptococcus gattii</i>	8	12.9	27	43.5	35	56.5	>0.05
<i>Cryptococcus neoformans</i>	2	3.2	12	19.4	14	22.6	
<b>Total</b>	10	16.1	39	62.9	49	79.0	

Fonte: Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB.

Ao se analisar a correlação entre a presença de sequelas e a espécie de *Cryptococcus* identificada, não foram observados achados estatisticamente significantes (Figura 24).

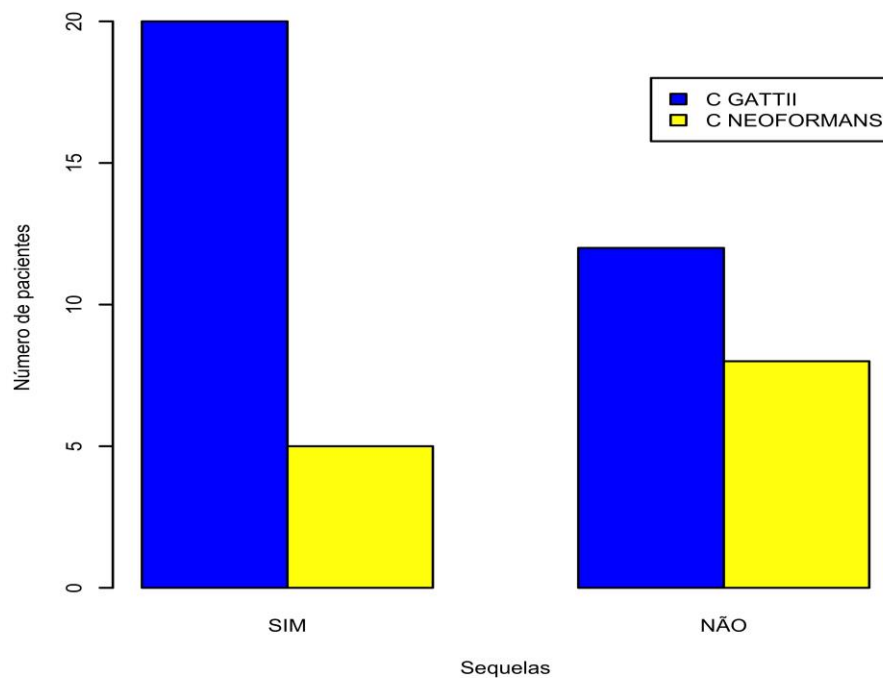


Figura 24- Espécie de *Cryptococcus* identificada e sua correlação com a ocorrência de sequelas em crianças e adolescentes internados com meningite criptocócica no HUIBB. Período de 1999 a 2013. Teste do qui quadrado. Fonte: DAME/HUIBB.

## 7. DISCUSSÃO

Como relatado na literatura, a criptococose é uma doença rara na idade pediátrica, inclusive entre as crianças imunodeprimidas. Na África do Sul, estima-se que 0,9-2% dos casos de criptococose ocorram em menores de 15 anos. Além disso, neste mesmo país, 96% das crianças com criptococose são portadoras do vírus HIV, sendo o *Cryptococcus neoformans* o principal agente etiológico envolvido, notadamente os tipos moleculares VNI, VNB e VNII (MIGLIA *et al.*, 2011).

A prevalência da criptococose em crianças encontrada neste estudo (22%) se aproxima dos dados anteriormente relatados no Pará, que oscilaram entre 18% a 20%. CORRÊA e colaboradores, em 1999, publicaram 19 casos de criptococose em crianças imunocompetentes diagnosticados no Estado do Pará, todas com envolvimento do sistema nervoso central, sendo o *C. gattii* o principal agente etiológico envolvido. A amostra correspondia a 24.4 % de prevalência de crianças e o óbito ocorreu em 31.6 % dos casos. Em 2008, SANTOS e colaboradores observaram, em estudo também realizado no Pará, uma alta frequência de meningite criptocócica por *C. gattii*, em crianças HIV-negativas, que correspondia a 18.6% dos casos estudados. Na Bahia, uma série de casos de criptococose na infância, mostrou uma alta taxa de prevalência, de 32% (DARZÉ *et al* 2000). No Estado do Piauí MARTINS e colaboradores relataram a prevalência de 9,5% (MARTINS *et al.*, 2011). Tais achados demonstram a infecção a partir do ambiente desde os primeiros anos de vida. Contribui para a tese o predomínio da espécie *C. gattii*, considerado o agente mais virulento. Já foi relatada a identificação deste fungo no ambiente urbano em árvores e em casas de madeira em decomposição em áreas de invasão da Cidade de Belém (SANTOS *et al.*, 2008).

Recentemente, um estudo de criptococose meníngea em pacientes HIV negativos realizado no Norte de Santander (Colômbia) mostrou que 29,6% dos pacientes tinham idade inferior a 16 anos, diferente de estudos prévios realizados na Colômbia, que mostravam baixa prevalência (2,6%) em crianças. Na referida casuística, observou-se uma alta prevalência de infecção por *C. gattii* na população de imunocompetentes, com destaque para o tipo molecular VGII (50%), o principal agente envolvido na epidemia de Vancouver, no Canadá (LIZARAZO *et al.*, 2012).

A distribuição por faixa etária mostrou que 61,3% (n=38) dos casos ocorreram entre 6 e 12 anos de idade, não se observando nenhum caso em criança com idade inferior a 2 anos.

Esses dados são consonantes com resultados na literatura, que mostram que a criptococose ocorre mais frequentemente na infância média (6-12 anos), raramente se apresentando durante os primeiros 2 anos de vida (SEVERO *et al.*, 2009). A possível explicação para esta distribuição seria o aumento da mobilidade e independência da criança após os 2 anos, resultando em uma maior exposição ambiental. Inquéritos sorológicos já evidenciaram que a aquisição do fungo ocorre após o 2º ano de vida e que a maioria das crianças, a partir desta idade já apresenta evidências sorológicas da infecção por *Cryptococcus neoformans*, uma descoberta que documenta a ocorrência de infecções assintomáticas latentes (GOLDMAN *et al.*, 2001). Porém, a incidência de infecções subclínicas entre as crianças é desconhecida. A duração da latência da infecção criptocócica para a manifestação clínica na forma de meningite pode ser longa e estender-se desde a infância até a idade adulta na maioria dos pacientes, mesmo naqueles com HIV (MIGLIA *et al.*, 2011).

A média de idade das crianças em nosso estudo foi de 10 anos. É um achado similar quando comparado a estudos realizados na China (10,9 em pacientes com até 17 anos de idade) (GUO *et al.*, 2012). Em relação a estudos realizados no Brasil, é uma média superior aos anteriormente descritos (7,8 em Correa *et al.*, 2002 e 8,8 em SEVERO *et al.*, 2009), talvez em virtude da inclusão de um grupo com menor faixa etária nestes estudos (2 a 13 anos de idade). Em Taiwan (HUANG *et al.*, 2010), a média de idade foi de 13,7 anos em um grupo de pacientes HIV negativos com idade inferior a 17 anos. De forma semelhante, nos EUA, em um grupo de pacientes com idade inferior a 18 anos, a média de idade foi de 11,98. (JOSHI *et al.*, 2010). A idade dos pacientes do nosso estudo apresentou uma variação de 4 a 15 anos.

A maioria dos estudos de criptococose em crianças envolvem pequenos números de pacientes e relatam uma prevalência maior no sexo masculino (> 60%) (MIGLIA *et al.*, 2011). No presente estudo, também houve uma predominância do sexo masculino (66%), em concordância com resultados observados na literatura: no Brasil, 52,6% (CORREA *et al.*, 1999) e 52,8% (SEVERO *et al.*, 2009); na África do Sul, 54,9% (MIGLIA *et al.*, 2011) e 57% (MEIRING *et al.*, 2012); na Tailândia, 57,9% (LIKASITWATTANAKUL *et al.*, 2004); na China, 60,87% (GUO *et al.*, 2012); nos EUA, 60,3% (JOSHI *et al.*, 2010) e em Cuba, 57,1% (ILLNAT *et al.*, 2013). A predominância do sexo masculino é mais evidente em adultos, especialmente na população infectada pelo HIV (LIZARAZO *et al.*, 2014).

Os sinais e sintomas clínicos mais frequentes à admissão hospitalar foram: cefaleia (61%), febre (57%) e vômitos (55%). Além disso, rigidez de nuca (47%), alterações visuais

(29%), convulsões (28%) e alterações da consciência (24%) foram achados importantes neste grupo de pacientes. Tais resultados são similares àqueles descritos na literatura. Segundo SEVERO *et al* (2009), os sinais e sintomas mais comumente encontrados na criptococose em crianças, com base na experiência de casos relatados no Brasil foram: cefaleia, febre, vômitos e rigidez de nuca. Nossos resultados alertam para a necessidade de um nível elevado de suspeição diagnóstica na abordagem de crianças com cefaleia e febre procedentes de áreas endêmicas para a criptococose, especialmente das regiões do Nordeste do Estado do Pará.

O tempo médio de instalação da doença no nosso estudo foi de 37,29 dias, sendo que a evolução subaguda (7 a 29 dias) foi a mais observada na amostra estudada (n=31; 50%). LIZARAZO e colaboradores (2012) relataram que o tempo de evolução dos sintomas nos pacientes HIV-negativos costuma ser maior do que nos pacientes HIV- positivos (44,1 dias *versus* 19,3 dias  $p < 0.001$ ). É provável que, no imunocompetente, o diagnóstico pode ser mais demorado devido à falta de suspeita clínica, uma vez que não existe um fator de risco que chame atenção. Tal fato pode ocorrer com crianças aparentemente imunocompetentes.

Os achados da análise citoquímica do LCR mostrou resultados semelhantes aos descritos na literatura. Pleocitose (acima de 10 células/mm<sup>3</sup>) linfomonocitária foi o padrão prevalente na amostra estudada, observada em 46 pacientes. Existe uma relação da hipocelularidade do LCR a um pior prognóstico na meningite criptocócica, que poderia ser justificado pela ausência de resposta inflamatória no líquido. A hipoglicorraquia e hiperproteíorraquia são outros achados frequentes na literatura. O aumento das proteínas também estaria relacionado à resposta inflamatória e a presença de anticorpos anticriptocócicos no LCR (GRUMACH *et al.*, 2008). No nosso estudo, porém, as alterações líquóricas de celularidade, glicorraquia e proteíorraquia mostraram-se semelhantes entre os grupos de sobreviventes e o grupo que evoluiu a óbito.

O teste do Látex para pesquisa de antígeno criptocócico foi realizado somente em 15 pacientes e em 9 deles encontrava-se positivo (60%). O número reduzido de casos em que tal parâmetro foi avaliado impossibilitou a análise da relação deste teste com a letalidade.

Em relação ao diagnóstico etiológico e o método utilizado, SEVERO *et al.* (2009) relataram que 90,5% dos casos de crianças com meningite criptocócica eram positivos na pesquisa direta do fungo no LCR. Na nossa amostragem, a positividade foi de 74,2% na pesquisa direta usando coloração com tinta da china, sendo maior na cultura para fungos, com 91,4% de positividade.

Os dados de valores de pressão intracraniana não puderam ser avaliados, em virtude de ausência desses parâmetros nos registros do prontuário. Com isso, não foi possível verificar associação entre pressão intracraniana elevada (definida como pressão de abertura acima de 250 mm H<sub>2</sub>O) e mortalidade. O manejo agressivo da hipertensão intracraniana em paciente com meningoencefalite criptocócica e hipertensão intracraniana, aliada à terapia antifúngica, configura uma medida impactante na redução da morbidade e risco de morte. A repetição de punção lombar está associada a um melhor prognóstico. A maioria das mortes ocorridas nas primeiras semanas da doença tem sido associada à pressão liquórica elevada (GRUMACH *et al.*, 2008; LIZARAZO *et al.*, 2012).

A hidrocefalia foi observada em 27 pacientes, dentre as 54 crianças que tiveram acesso à tomografia computadorizada do crânio. De fato, o sistema nervoso central é o principal sítio envolvido na infecção criptocócica, em virtude do neurotropismo do agente (SEVERO *et al.*, 2009), porém não houve significância estatística na relação do achado com o óbito.

Em 3 (4,8%) pacientes foi possível a identificação de criptococose pulmonar associada a forma meningoencefálica da doença. A criptococose pulmonar sem disseminação é uma apresentação não-usual da infecção criptocócica em crianças imunodeprimidas (SEVERO *et al.*, 2009). Existem dados na literatura que sugerem formas oligossintomáticas de criptococose na infância, que podem vir a ser confundidas com quadros gripais (GOLDMAN *et al.*, 2000; GOLDMAN *et al.*, 2001).

A taxa de letalidade encontrada no presente estudo (19,3%) é elevada se comparada com a observada nos Estados Unidos (9,5%) por JOSHI e colaboradores (2010). Já havia sido relatado que na população geral, a letalidade da doença é estimada em 10% nos países desenvolvidos e nos países em desenvolvimento pode chegar até 43% (GRUMACH *et al.*, 2008). Em estudos prévios realizados no Brasil, foram relatadas taxas de letalidade de 31,6% em uma casuística de 19 crianças diagnosticadas e tratadas no estado do Pará (CORREA *et al.*, 1999). As diferentes realidades encontradas entre dados do Brasil e de países desenvolvidos justificam os estudos de fatores prognósticos de letalidade, principalmente nos locais onde ainda há necessidade de redução dessas taxas. Esses estudos possibilitariam, nas primeiras horas de admissão hospitalar, o reconhecimento de pacientes com maior risco de óbito, no sentido de otimizar o tratamento precoce.

Quanto a etiologia, o *Cryptococcus gattii* foi o agente etiológico mais identificado, responsável pelo maior número de óbitos. SEVERO e colaboradores (2009) já haviam

relatado, em revisão de literatura, que os casos de criptococose em crianças procedentes do Norte do Brasil (Estado do Pará), de 11 casos, 10 apresentavam como agente etiológico, o *C. gattii*, enquanto que, de 10 casos de crianças da região Sul (Rio Grande do Sul), 9 eram atribuídos ao *C. neoformans*. A epidemiologia, apresentação clínica, mortalidade e sequelas neurológicas de criptococose por *Cryptococcus gattii* diferem daqueles causados por *Cryptococcus neoformans* (CHEN *et al.*, 2013). No nosso estudo, a meningite por *C. gattii* apresentou maior taxa de letalidade comparada a meningite por *C. neoformans*, embora não tenha sido encontrada diferença estatisticamente significativa.

Existem subsídios importantes para o esclarecimento da maior mortalidade associada a espécie *C. gattii*. Um estudo realizado no Pará no período de 2003 a 2007 verificou uma alta frequência de meningite criptocócica por *C.gattii* em crianças HIV-negativas (18,6%), sugerindo que a infecção pelo fungo ocorre precocemente nesta região. O agente principal é o tipo molecular VGII, considerado o genótipo mais virulento dentre os agentes da criptococose. (SANTOS *et al.*, 2008). É notório que a maioria é diagnosticada quando há manifestações do SNC, não se diagnosticando formas pulmonares mais leves, o que parece indicar um importante fator de subdiagnóstico da doença nestas regiões (COSTA, 2008).

Os resultados obtidos demonstram que a exposição anterior aos subtipos de VGII deve ser considerada como uma possível fonte de infecção. A exposição frequente a propágulos de *C. gattii* pode levar a infecção subclínica com lesões pulmonares regressivas e aquisição de imunidade natural à infecção criptocócica. Evidencia para um impacto direto de exposição continua a propágulos infecciosos de cepas VGII no ambiente doméstico é dado pelos relatórios anteriores de uma alta proporção de casos de criptococose por *C. gattii* VGII na Região Amazônica do Brasil, em crianças HIV negativas (BRITO-SANTOS *et al.*, 2015).

A anfotericina B e a 5-flucitocina são considerados drogas de escolha na fase de indução do tratamento da meningite criptocócica em crianças, conforme o último Guidelines da Sociedade Norte-americana de Doenças Infecciosas. Porém, a flucitocina encontra-se indisponível no Brasil. Para o tratamento da meningite criptocócica em unidades de saúde com recursos limitados, é previsto o uso da anfotericina B convencional em monoterapia ou associada ao fluconazol por 2 semanas, seguida da fase de consolidação com fluconazol por oito semanas (PERFECT *et al.*, 2010).

Neste estudo, a análise estatística identificou apenas dois fatores prognósticos estatisticamente significantes de letalidade: presença de convulsão e internação hospitalar



com tempo inferior a 30 dias. A convulsão como fator prognóstico de letalidade, também foi um achado descrito por LIZARAZO e colaboradores em uma casuística mista composta por indivíduos imunocompetentes e HIV-positivos de todas as idades (LIZARAZO *et al.*, 2012). O tempo de internação inferior a 30 dias pode ser traduzir quadros mais graves da doença, nos quais os pacientes evoluem para o óbito antes de conseguirem concluir a fase de consolidação do tratamento, representando um indicador indireto de mau prognóstico. O tempo de internação variou de 1 a 174 dias, entre os 12 óbitos.

Existem poucos estudos publicados sobre fatores prognósticos de letalidade da criptococose (JEAN *et al.*, 2002; ECEVIT *et al.*, 2006; RHEIN *et al.*, 2012), especialmente na população pediátrica. Estas informações têm sido úteis no norteamo do manejo dos quadros clínicos mais agressivos, tais como na doença causada pelo *Cryptococcus gattii*, de curso mais grave (SEVERO *et al.*, 2009; D'SOUZA *et al.*, 2011). Este estudo apresenta algumas limitações por tratar-se de uma metodologia retrospectiva no qual existe o risco de perda de dados em prontuários. Também não foi possível avaliar fatores de risco, tais como desnutrição, exposição ambiental e imunodeficiências primárias nos pacientes na amostra estudada.

## 8. CONCLUSÕES

- Nossos resultados evidenciaram que a meningoencefalite criptocócica ocorreu em crianças de 4 a 15 anos, com média de 10 anos, predominando na infância média (6 – 12 anos).
- Ambos os sexos foram atingidos, havendo predomínio do sexo masculino.
- A prevalência encontrada no nosso estudo (22%) se aproxima dos dados relatados no Pará.
- Os sinais e sintomas mais frequentes foram: cefaleia, febre e vômitos.
- A apresentação subaguda da doença foi a mais frequente.
- A taxa de letalidade intra-hospitalar, no referido período, na amostra estudada, foi de 19,3%, um valor elevado quando comparado com resultados de países desenvolvidos.
- O *Cryptococcus gattii* foi o principal agente etiológico envolvido na meningite criptocócica nas crianças do estudo.
- A presença de convulsão foi um fator prognóstico de letalidade.
- O tempo de internação inferior a 30 dias pode representar um indicador indireto de mal prognóstico, traduzindo casos com maior gravidade que evoluíram rapidamente ao óbito.
- Estudos com metodologia prospectiva com maior casuística poderá trazer resultados com maior poder estatístico. Na prática clínica, esses resultados auxiliariam na predição de casos de evolução desfavorável, apontando para a necessidade de maior rigor no manejo clínico.

## REFERÊNCIAS

- ALLOUI, S.; GORCII, M.; SKHIRI, H.; JAAFOURA, L.; GORSANE, I.; DHIA, N. B.; FRIH, A.; AZAEIZ, R.; ELMAYL, E. Deafness and blindness in a renal transplant recipient with cryptococcal meningitis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* v. 24 n. 1, p. 72-5, 2013.
- AMADOR-LARA, F. Manejo de hipertensión intracraneal em criptococosis meníngea en SIDA. *Rev Med MD*, v. 3, n. 2, p. 72-77, 2011.
- BLISKA, J.; B.; CASADEVALL, A. Intracellular pathogenic bacteria and fungi — a case of convergent evolution? *Nature Reviews Microbiology*, v. 7, p. 165-171, February 2009.
- BRITO-SANTOS, F.; BARBOSA, G. G.; TRILLES, L.; NISHIKAWA, M. M.; WANKE, B.; MEYER, W.; CARVALHO-COSTA, F. A.; LAZÉRA, M. dos S. Environmental Isolation of *Cryptococcus gattii* VGII indoor Dust from Typical Wooden Houses in the Deep Amazonas of the Rio Negro Basin. *PLoS ONE*, v. 10, n. 2, February 17, 2015.
- BRIZENDINE, K. D.; BADDLEY J. W.; PAPPAS P. G. Predictors of Mortality and Differences in Clinical Features among Patients with Cryptococcosis According to Immune Status. *PLoSOn*, v. 8, n. 3, e60431, 2013.
- CAMPOS, F. L.; BARONI, F. de A. Isolados de *Cryptococcus Neoformans*, *C. Gattii* e *C. Laurentii* produtores de protease e fosfolipase. *Revista de Patologia Tropical*, v. 39, n. 2, p. 83-89, Abr.-Jun 2010.
- CARNIATO, A.; SCOTTON, P. G.; MIOTTI, AM, MENGOLI, C. *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis among apparently immune competent patients: description of two cases. *Le Infezioni in Medicina*, v. 1, p. 41-45, 2009.
- CASTRO, G.; CERVI, M. C.; MARTINEZ, R. Vertical transmission of *Cryptococcus neoformans* from a mother coinfecting with human immunodeficiency virus: case report. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*, Uberaba, v. 39, n. 5, Oct 2006.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Emergence of *Cryptococcus gattii*-Pacific Northwest, 2004–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010 v. 59, p. 865-8, 2010.
- CHAU, T. T.; MAI, N. H.; PHU, N. H.; NGHIA, H. D.; CHUONG, L. V.; SINH, D. X.; DUONG, V. A.; DIEP, P. T.; CAMPBELL, J. I.; BAKER, S.; HIEN, T. T.; LALLOO, D. G.; FARRAR, J. J.; DAY, J. N. A prospective descriptive study of cryptococcal meningitis in HIV uninfected patients in Vietnam - high prevalence of *Cryptococcus neoformans* var *grubii* in the absence of underlying disease. *BMC Infect Dis*, v. 10, n. 199, 2010.
- CHEN, J.; VARMA, A.; DIAZ, M. R.; LITVINTSEVA, A. P.; WOLLENBERG, K. K.; KWON-CHUNG, KJ. *Cryptococcus neoformans* strains and infection in apparently immunocompetent patients, China. *Emerg Infect Dis.*, v. 14, n. 5, p. 755-762, 2008.

CHIMALIZENI, Y.; TICKELL, D.; CONNELL, T.; Evidence behind the WHO guidelines: hospital care for children: what is the most appropriate anti-fungal treatment for acute cryptococcal meningitis in children with HIV? *J Trop Pediatr.*, v. 56, n. 1, p. 4-12, 2010.

COGLIATI, M. Global Molecular Epidemiology of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*: An Atlas of the Molecular Types. *Scientifica*, Article ID 675213, 2013. 23p.

CORRÊA, M. P. S. C.; OLIVEIRA, E. C.; DUARTE, R. R. B. S.; PARDAL, P. P. O.; OLIVEIRA, F. M.; SEVERO, L. C. Criptococose em crianças no estado do Pará, Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 32, n. 5, p. 505-508, 1999.

CORRÊA, M. P. S. C.; SEVERO L. C.; OLIVEIRA, F. M.; IRION, K.; LONDERO, A. T. The spectrum of computerized tomography (CT) findings in central nervous system (CNS) infection due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in immunocompetent children. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, v. 44, n. 5, p. 283-287, 2002.

COSTA, S. do P. S. E. Isolamento e caracterização molecular de *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* de fontes ambientais na região metropolitana de Belém, Pará. 2008. 161 f. Tese (doutorado). Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Biologia Parasitária, 2008.

COSTA, M. L. B.; SOUZA, J. P. D.; OLIVEIRA, N. A. F.; PINTO e SILVA J. L. Cryptococcal meningitis in HIV negative pregnant women: case report and review of literature. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, v. 51, p. 289-294, 2009a.

COSTA, S. do P. S. E; LAZÉRA, M. dos S.; SANTOS, W. R. A.; MORALES, B. P.; BEZERRA, C. C. F.; NISHIKAWA, M. M.; BARBOSA, G. G.; TRILLES, L.; NASCIMENTO, J. L. M. do; WANKE, B. First isolation of *Cryptococcus gattii* molecular type VGII and *Cryptococcus neoformans* molecular type VNI from environmental sources in the city of Belém, Pará, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 104, n. 4, July 2009b.

CRUZ, J. R. L. C. H.; GASPARETTO, E. L.; DOMINGUES, R. C. Imagem na Neuroinfecção In: Puccioni-Sohler M: *Diagnostico de neuroinfecção*. Rio de Janeiro: editora Rubio, 2008, p. 129-154.

D'SOUZA, C. A., *et al.* Genome variation in *Cryptococcus gattii*, an emerging pathogen of immunocompetent hosts. *MBio*, v. 2, n. 1, p. e00342-10, 2011.

DARZÉ, C., LUCENA, R.; GOMES I.; MELO, A. Características clínicas laboratoriais de 104 casos de meningoencefalite criptocócica. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 33, p. 21-26, 2000.

DEBOURGOGNE, A., *et al.* Successful treatment of *Cryptococcus gattii* neurocryptococcosis in a 5-year-old immunocompetent child from the French Guiana Amazon region. *Revista iberoamericana de micologia*, v. 29, n. 4, p. 210-213, 2012.

D'SOUZA C. A.; KRONSTAD, J. W.; TAYLOR, G.; WARREN, R.; YUEN, M. *et al.* Genome variation in *Cryptococcus gattii*, an emerging pathogen of immunocompetent hosts. *mBio*, v. 2, p. e00342-00310, 2011.

ECEVIT, I. Z.; CLANCY, C. J.; SCHMALFUSS, I. M.; NGUYEN, M. H. The poor prognosis of central nervous system cryptococcosis among non-immunosuppressed patients: A call for better disease recognition and evaluation of adjuncts to antifungal therapy. *CID*, v. 42, p. 1443-7, 2006.

FERNANDES, O. F. L.; COSTA, T. R.; COSTA, M. R.; SOARES, A. J.; PEREIRA A. J. S. C.; SILVA, M. R. R. *Cryptococcus neoformans* isolados de pacientes com AIDS. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 33, p. 75-78, 2000.

FREIRE, A. K. L., *et al.* Molecular characterization of the causative agents of Cryptococcosis in patients of a tertiary healthcare facility in the state of Amazonas-Brazil. *Mycoses*, v. 55, n. 3, p. e145-e150, 2012.

GAZZONI, A. F.; SEVERO, C. F.; SALLES, E. F.; SEVERO, L. C. Histopathology, serology and cultures in the diagnosis of cryptococcosis. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, v. 51, n. 5, 255-259, 2009.

GOLDMAN, D. L.; KHINE, H.; ABADI, J.; LINDENBERG, D. J.; PIROFSKI, L.; NIANG, R.; CASADEVALL, A. Serologic evidence for *Cryptococcus neoformans* infection in early childhood. *Pediatrics*, p. 107: E66, 2001.

GOLDMAN, D. L.; LEE, S. C.; MEDNICK, A.J.; MONTELLA, L.; CASADEVALL, A., *et al.* Persistent *Cryptococcus neoformans* pulmonary infection in the rat is associated with intracellular parasitism, decreased inducible nitric oxide synthase expression, and altered antibody responsiveness to cryptococcal polysaccharide. *Infect. Immun.*, v. 68, p. 832-838, 2000.

GRUMACH *et al.* Consenso em criptococose 2008. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Brasília, v. 41, n. 5, p. 524-544, set./out., 2008.

GUO, J.; ZHOU, J.; ZHANG, S.; ZHANG, X.; LI, J.; SUN, Y.; QI, S. A case-control study of risk factors for HIV-negative children with cryptococcal meningitis in Shi Jiazhuang, China. *BMC Infect Dis*, v. 12, n. 376, 2012.

HUANG, K. Y.; HUANG, Y. C.; HUNG, I. J.; LIN, T. Y. Cryptococcosis in nonhuman immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Neurol.*, v. 42, n. 4, p. 267-70, 2010.

JEAN, S. S.; FANG C. T.; SHAU, W. Y.; CHEN, Y. C.; CHANG S. C.; HSUEH, P. R.; HUNG C. C.; LUH, K. T. Cryptococcaemia: clinical features and prognostic factors. *QJM*, v. 95, n. 8, p. 511-8, 2002.

JONGWUTIWES, U.; SUNGKANUPARPH, S.; KIERTIBURANAKUL, S. Comparison of clinical features and survival between Cryptococcosis in human immunodeficiency virus

(HIV)-positive and HIV-negative patients. *Japanese Journal of Infectious Disease*, v. 61, p. 111-115, 2008.

JOSHI, N. S.; FISHER, B. T.; PRASAD, P. A.; ZAOUTIS, T. E. Epidemiology of cryptococcal infection in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J.*, v. 29, n. 12, Dec 2010.

KARKOWSKA-KULETA, J.; RAPALA-KOZIK, M.; KOZIK, A. Fungi pathogenic to humans: molecular bases of virulence of *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* and *Aspergillus fumigatus*. *Acta Biochim Pol.*, v. 56, n. 2, p. 211-24. Epub 18 Jun 2009.

KRONSTAD, J. W.; ATTARIAN, R.; CADIEUX, B.; CHOI, J.; D'SOUZA, C. A.; GRIFFITHS, E. J.; GEDDES, J. M. H.; HU, G.; JUNG, W. H.; KRETSCHMER, M.; SAIKIA, S.; WANG, J. Expanding fungal pathogenesis: *Cryptococcus* breaks out of the opportunistic box. *Nature Reviews Microbiology*, v. 9, p. 193-203, March 2011.

LIKASITWATTANAKUL, S.; PONEPRASERT, B.; SIRISANTHANA, V. Cryptococcosis in HIV-infected children. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, v. 35, p. 935-939, 2004.

LIZARAZO, J.; CHAVES, Ó.; PEÑA, Y.; ESCANDÓN, P.; AGUDELO, C. I.; CASTAÑEDA, E. Comparación de los hallazgos clínicos y de supervivencia entre pacientes VIH positivos y VIH negativos con criptococosis meníngea en un hospital del tercer nivel. *Acta Med Colomb*, v. 37, p. 49-61, 2012.

LIZARAZO, J.; ESCANDÓN, P.; AGUDELO, C. I.; CASTAÑEDA, E. Cryptococcosis in Colombian children and literature review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 10, n. 6, p. 797-804, Sep 2014.

LIZARAZO, J.; LINARES, M.; BEDOUT, C. de; RESTREPO, Á.; AGUDELO, C. I.; CASTAÑEDA, E. Results of nine years of the clinical and epidemiological SURVEY on cryptococcosis in Colombia, 1997-2005. *Biomédica*, v. 27, p. 94-109, 2007.

LUI, G.; LEE, N.; IP, M.; CHOI, K. W.; TSO, YK.; LAM, E.; CHAU, S.; LAI, R.; COCKRAM, C. S. Cryptococcosis in apparently immunocompetent patients. *QJM*, v. 99, n. 3, p. 143-51, Mar-2006.

MA, H.; MAY, R. C. Virulence in cryptococcus species advances in applied Microbiology. *Academic Press*, v. 67, p. 131-90, 2009.

MANSOUR, M. K.; VYAS, J. M.; LEVITZ, S. M. Dynamic virulence: real-time assessment of intracellular pathogenesis links *Cryptococcus neoformans* phenotype with clinical outcome. *MBio*, v. 2, n. 5, p. e00217-11, 2011.

MARTINS, L. M. S *et al.* Genotypes of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* as agents of endemic cryptococcosis in Teresina, Piauí (northeastern Brazil). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 106, n. 6, p. 725-730, 2011.

MEIRING, S. T.; QUAN, V. C.; COHEN, C.; DAWOOD, H.; KARSTAEDT, A. S.; MCCARTHY, K. M.; WHITELAW, A. C.; GOVENDER, N. P. A comparison of cases of paediatric-onset and adult-onset cryptococcosis detected through population-based surveillance, 2005–2007. *AIDS*, v. 26, n. 18, p. 2307-2314, 2012.

MIGLIA, K. J.; GOVENDER, N. P.; ROSSOUW, J.; MEIRING, S.; MITCHELL, T. G. Analyses of pediatric isolates of *Cryptococcus neoformans* from South Africa. *J Clin Microbiol*, v. 49, n. 1, p. 307-14, 2011.

MILAN, A. Infecções fúngicas. In: Puccioni-Sohler M: *Diagnostico de neuroinfecção*, Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2008, p. 69-75.

MONARI, C.; BISTONI, F.; CASADEVALL, A.; PERICOLINI, E.; PIETRELLA, D.; KOZEL, T. R.; VECCHIARELLI, A. Glucuronoxylomannan, a Microbial Compound, Regulates Expression of Costimulatory Molecules and Production of Cytokines in Macrophages. *J Infect Dis*, v. 191, n. 1, p. 127-137, 2005.

MOREIRA, T. A.; FERREIRA, MS.; RIBAS, R. M.; BORGES, A. S. Criptococose: estudo clínico-epidemiológico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 39, n. 3, p. 255-258, 2006.

PAPPAS, P. G.; PERFECT, J. R.; CLOUD, G. A.; LARSEN, R. A.; PANKEY, G. A.; LANCASTER, D. J.; HENDERSON, H.; KAUFFMAN, C. A.; HAAS, D. W.; SACCENTE, M.; HAMILL, R. J.; HOLLOWAY, M. S.; WARREN, R. M.; DI-MUKES, W. E. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin.infect. Dis*, v. 33, p. 690-699, 2001.

PERFECT, J. R. *Cryptococcus neoformans*: the yeast that likes it hot. *FEMS Yeast Research*, v. 6, n. 4, p. 463-468, Jun 2006.

PERFECT, J. R.; DISMUKES, W. E.; DROMER, F.; GOLDMAN, D. L.; GRAYBILL, J.; R.; HAMILL, R. J.; HARRISON, T. S.; LARSEN, R. A.; LORTHOLARY, O.; NGUYEN, M. H.; PAPPAS, P. G.; POWDERLY, W. G.; SINGH, N.; SOBEL, J. D.; SORRELL, T. C. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, v.50, p. 291-322, 2010.

QUEIROZ, J. P. A. F.; SOUSA, F. D. N.; LAGE, R. A.; IZABEL, M. A.; SANTOS, A. G. Criptococose - uma revisão bibliográfica. *Acta Veterinária Brasília*, v. 2, n. 2, p. 32-38, 2008.

QUIAN, J.; GUTIÉRREZ, S.; GONZÁLEZ, V.; SÁNCHEZ, M.; ABAYIAN, M.; BACCINO, F. Meningitis por *Cryptococcus neoformans* em niños y adolescentes infectados por virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Chilena Infectol*, v. 29, p. 554-557, 2012.

RHEIN, J.; BOULWARE, D. R. Prognosis and management of cryptococcal meningitis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Neuro behavioral HIV Medicine*, v. 4, p. 45-61, 2012.

SANTOS, W. R. A.; MEYER, W., WANKE, B.; COSTA, S. P. S. E.; TRILLES L.; NASCIMENTO, J. L. M.; MEDEIROS, R.; MORALES, B. P.; BEZERRA, C. C. F.; MACÊDO, R. C. L.; FERREIRA, S. O.; BARBOSA, G. G.; PEREZ, M. A.; NISHIKAWA, M. M.; LAZÉRA, M. S. Primary endemic cryptococcosis *gattii* by molecular type VGII in the state of Pará, Brazil. *Mem. Inst Oswaldo Cruz*, v. 103, p. 813-818, 2008.

SEVERO C. B.; XAVIER, M. O.; GAZZONI, A. F.; SEVERO, L. C. Cryptococcosis in children. *Paediatr Respir Rev.*, v.10, n. 4, p. 166-71, 2009.

SLOAN, D. J.; PARRIS, V. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. *Clinical epidemiology*, v. 6, p. 169, 2014.

VECCHIARELLI, A.; PERICOLINI, E.; GABRIELLI, E.; KENNO, S.; PERITO, S.; CENCI, E.; MONARI, C. Elucidating the immunological function of the *Cryptococcus neoformans* capsule. *Future Microbiol*, v. 8, n. 9, p. 1107-16, Sep 2013.

ZARAGOZI, M. T. I.; MACHÍN, G. F. M.; ANDREU, C. M. F.; BEQUER, J. J. M.; LANCHÁ, M. R. P. Contribución al estudio de la criptococosis infantil en Cuba. *Rev Cubana Med Trop*, v. 65, n. 1, p. 78-89, 2013.



## ANEXO A –FORMULÁRIO UTILIZADO PARA COLETA E ARMAZENAMENTO DE DADOS DOS PACIENTES

FATORES PROGNÓSTICOS DE LETALIDADE NA MENINGOENCEFALITE CRIPTOCÓCICA EM CRIANÇAS NO ESTADO DO PARÁ			
<b>IDENTIFICAÇÃO E DADOS EPIDEMIOLÓGICOS</b>			
Nº: <input type="text" value="Nov"/>	NOME: <input type="text"/>	PRONTUARIO: <input type="text"/>	INTERNAÇÃO Nº: <input type="text"/>
NASCIMENTO: <input type="text"/>	IDADE: <input type="text"/>	ANOS SEXO: <input type="text"/>	COR: <input type="text"/>
OCUPAÇÃO ATUAL: <input type="text"/>		OCUPAÇÃO ANTERIOR: <input type="text"/>	
ENDEREÇO: <input type="text"/>	BAIRRO: <input type="text"/>	CIDADE: <input type="text"/>	ESTADO: <input type="text"/>
TELEFONE: <input type="text"/>	TELEFONE 2: <input type="text"/>	INTERNAÇÃO: <input type="text"/>	SAÍDA: <input type="text"/>
DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS: <input type="text"/>			
IMPRESSÃO DIAGNOSTICA NA ADMISSÃO: <input type="text"/>			
<b>SINAIS E SINTOMAS:</b>		<b>INICIO DOS SINTOMAS:</b>	<b>TEMPO DE SINTOMAS</b>
<input type="checkbox"/> FEBRE	<input type="checkbox"/> RIGIDEZ DE NUCA	<input type="checkbox"/> ALT DA LINGUAGEM	<input type="checkbox"/> VISCEROMEGALIAS
<input type="checkbox"/> CEFALÉIA	<input type="checkbox"/> KERNIG/BRUDZINSKI	<input type="checkbox"/> ALT DA CONSCIÊNCIA	<input type="checkbox"/> SINTOMAS RESPIRATÓRIOS
<input type="checkbox"/> VÔMITOS	<input type="checkbox"/> PARESIA/PARALISIA DE MEMBROS	<input type="checkbox"/> ALT DE PERSONALIDADE	<input type="checkbox"/> ATAXIA/AFAGIA
<input type="checkbox"/> CONVULSÕES	<input type="checkbox"/> ALT DA VISÃO	<input type="checkbox"/> TOSSE	<input type="checkbox"/> HEMOPTISE
<input type="checkbox"/> MIALGIA	<input type="checkbox"/> ALT DA AUDIÇÃO	<input type="checkbox"/> ADENOMEGALIAS	
OUTROS SINAIS/SINTOMAS: <input type="text"/>			
AMPF <input type="text"/>	IMUNODEPRESSÃO? <input type="text"/>	QUAL(IS)? <input type="text"/>	DM <input type="checkbox"/> Linfoma <input type="checkbox"/> LES <input type="checkbox"/> SIDA OUTRA: <input type="text"/>
<b>OUTRAS DOENÇAS (NAO IMUNODEPRESSORAS):</b> <input type="text"/>			
<b>LABORATÓRIO</b>			
Nº: <input type="text" value="#####"/>	PUNÇÃO LOMBAR: <input type="text"/>	LOCAL DA ANALISE: <input type="text"/>	DATA: <input type="text"/>
ASPECTO LCR: <input type="text"/>			
CELULARIDADE Nº: <input type="text"/>	CULTURA LCR: <input type="text"/>	ANTIFUNGIGRAMA: <input type="text"/>	
PMN (%): <input type="text"/>	HEMOCULTURA: <input type="text"/>	RESULTADO: <input type="text"/>	
MONO (%): <input type="text"/>	CULT DE URINA: <input type="text"/>		
GLICORRAQUIA: <input type="text"/>	CULT DE ESCARRO: <input type="text"/>	LATEX: <input type="text"/>	TITULAÇÃO: <input type="text"/>
PROTEINORRAQUIA: <input type="text"/>	OUTROS TECIDOS: <input type="text"/>	ELISA: <input type="text"/>	
FORMAS CRIPTOCOCCUS: <input type="text"/>	ESPECIFIQUE: <input type="text"/>	SOROTIPO: <input type="text"/>	
<b>IDENTIFICAÇÃO ESPECIE/VARIEDADE?</b> <input type="text"/>			
C GATTII <input type="checkbox"/>			
C NEOFORMANS: <input type="checkbox"/> VAR NEOFORMANS <input type="checkbox"/> C VAR GRUBBI <input type="checkbox"/>			
<b>IMAGENS</b>			
Nº: <input type="text" value="####"/>	<b>ACHADOS NA TC DE CRÂNIO:</b> <input type="text"/>		<b>ACHADOS NA RNM DE CRÂNIO:</b> <input type="text"/>
IMAGENS TC DE CRÂNIO:	<input type="checkbox"/> REALCE MENINGEO <input type="checkbox"/> HIDROCEFALIA <input type="checkbox"/> VENTRICULITE <input type="checkbox"/> CRIPTOCOCOMA UNICO <input type="checkbox"/> CRIPTOCOCOMA MULTIPLoS <input type="checkbox"/> EPENDIMITE <input type="checkbox"/> DESVIO DE LINHA MEDIA <input type="checkbox"/> NÓDULOS MILIARES		<input type="checkbox"/> REALCE MENINGEO (RNM) <input type="checkbox"/> HIDROCEFALIA (RNM) <input type="checkbox"/> VENTRICULITE (RNM) <input type="checkbox"/> CRIPTOCOCOMA UNICO (RNM) <input type="checkbox"/> CRIPTOCOCOMA MULTIPLoS (RNM) <input type="checkbox"/> EPENDIMITE (RNM) <input type="checkbox"/> DESVIO DE LINHA MEDIA (RNM) <input type="checkbox"/> NÓDULOS MILIARES (RNM)
OUTROS ACHADOS DA TC DE CRÂNIO: <input type="text"/>		OUTROS ACHADOS DA RNM DE CRÂNIO: <input type="text"/>	
<b>OUTRAS IMAGENS:</b> <input type="text"/>			
<b>ACHADOS EM OUTRAS IMAGENS:</b> <input type="text"/>			
<b>APRESENTAÇÃO DA DOENÇA CRIPTOCOCICA DIAGNOSTICO FINAL):</b> <input type="text"/>			
<b>TRATAMENTO ?</b> <input type="text"/>	INICIO DA INDUÇÃO: <input type="text"/>	DROGA: <input type="text"/>	
SUSPENSO EM: <input type="text"/>	SUSPENSÃO PRECOCE? <input type="text"/>	MOTIVO: <input type="text"/>	
(ANTES DA DOSE ALVO):			
DOSE TOTAL AC.DE ANFOT B (MG): <input type="text"/>	INICIO DA CONSOLIDAÇÃO: <input type="text"/>	DROGA: <input type="text"/>	
<b>PRESENÇA DE SEQUELAS AO TERMINO DA INDUÇÃO:</b> <input type="text"/>			
<input type="checkbox"/> DIMINUIÇÃO DA CAPACIDADE MENTAL	OUTROS: <input type="text"/>		
<input type="checkbox"/> ALTERAÇÃO DA ACUIDADE VISUAL			
<input type="checkbox"/> ENVOLVIMENTO DE NERVOS CRANIANOS			
<input type="checkbox"/> HIDROCEFALIA (SEQUELA)			
<input type="checkbox"/> ALTERAÇÃO DA MARCHA			
<b>CONDIÇÃO NA ALTA HOSPITALAR:</b> <input type="text"/>			
<b>OUTRAS INFORMAÇÕES:</b> <input type="text"/>			
<b>PREENCHIDO POR:</b> <input type="text"/>			
<b>DATA:</b> <input type="text"/>			

## ANEXO B – TERMO DE APROVAÇÃO



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

## TERMO DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará analisou o projeto de pesquisa intitulado **“Criptococose: Perfil da morbimortalidade dos pacientes atendidos em uma unidade de referência no Estado do Pará”**, protocolo nº1347/10, sob a responsabilidade das pesquisadoras Cylia Oliveira Guedes Pereira, Isabela Trindade Torres, Karen Cristini Yumi Ogawa Furtado, Tatiana YUriko Yonekura de Sousa, Rose Sheyla Rodrigues Carneiro, Lúcia Thereza Mascarenhas Freire, Roseana Beltrão da Silva Sovano e Taíssa Costa de Carvalho, orientação da *Profa. Dra. Rita Catarina Medeiros Sousa*, obtendo **APROVAÇÃO** na reunião do dia 04.02.2011, por estar de acordo com a Resolução nº196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde do Brasil.

Recomendamos a coordenação que mantenha atualizados todos os documentos pertinentes ao projeto.

Deverá ser encaminhado relatório semestral e, ao final, elaborado um relatório consolidado, incluindo os resultados finais da pesquisa, em prazo máximo de 60 (sessenta) dias, após a finalização da pesquisa.

Situação: *Aprovado.*

Belém, 04 de fevereiro de 2011.

Dr. João Soares Felício

Francisco C. L. Mesquita  
Infectologista - CRM 1740

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa / HUJBB/UFPA

Hospital Universitário João de Barros Barreto – Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/HUJBB/UFPA  
Rua dos Mundurucus, 4487 - Guamá CEP. 66.073-000 Belém / Pará - Brasil Fone/Fax: (91)3201 6652/ PABX:  
(91)3201 6600 Ramal: 6653  
E-mail: [cephuibb@yahoo.com.br](mailto:cephuibb@yahoo.com.br)