

FIOCRUZ



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA**

Beatriz Consuelo Quinet Leimann

**EPIDEMIOLOGIA DA MENINGITE CRIPTOCÓCICA NO
ESTADO DO RIO DE JANEIRO NO PERÍODO DE 1994 A 2004**

Rio de Janeiro

2007

BEATRIZ CONSUELO QUINET LEIMANN

**EPIDEMIOLOGIA DA MENINGITE CRIPTOCÓCICA NO
ESTADO DO RIO DE JANEIRO NO PERÍODO DE 1994 A 2004**

Dissertação apresentada à Escola Nacional de Saúde Pública como requisito para obtenção de título de Mestre em Saúde Pública, área de concentração Epidemiologia, sob a orientação da Prof^a Dr^a Rosalina Jorge Koifman.

Rio de Janeiro

2007

À Denise e Paulo, queridos pais
À Débora e Patrícia, filhas amadíssimas
Ao Ronny, amado companheiro

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Rosalina Jorge Koifman, pela orientação, apoio e incentivo de ingresso no Mestrado.

À Profa. Dra. Rosely Zancopé Oliveira que me recebeu amistosamente no Serviço de Micologia do IPEC, propiciando novas perspectivas de desenvolvimento acadêmico.

À Profa. Dra. Márcia Lazera pelos ensinamentos no ambulatório de Micologia e, sobretudo, pelo estímulo na minha busca por novos caminhos.

À Profa. Dra. Rosane Orofino Costa que me propiciou os primeiros contatos com a Micologia no Serviço de Dermatologia do Hospital Pedro Ernesto / UERJ, onde recebi os primeiros ensinamentos práticos das colegas Ione e Cláudia no Laboratório de Micologia.

Ao Dr. Paulo Cezar Fialho Monteiro e, especialmente, à Rosani Santos Reis com quem muito aprendi sobre Micologia.

Ao Prof. Dr. Bodo Wanke pelo incentivo acadêmico.

Aos colegas do Serviço de Micologia do IPEC, Cláudia, Priscila, Patrícia, Renata, Monique, Mauro, Rodrigo e Allan que me “acolheram” durante meu estágio no Laboratório.

À Profa. Dra. Hélia Kawa do SINAN – SSE-RJ pelo suporte e pronta disponibilidade no fornecimento de dados que tornaram possível a realização deste trabalho.

À Dra. Fátima Calderaro e à Cristiane da Assessoria de Meningite da SSE-RJ também pelo acesso a dados que tornaram possível a realização deste trabalho.

À Luciana Correia Alves pela amizade, estímulo e apoio estratégico, fundamentais durante todo o período do mestrado.

Ao Daniel Skaba pela disponibilidade na ajuda da elaboração dos mapas.

À Escola Nacional de Saúde Pública pela formação acadêmica e apoio institucional.

A Deus, presente em todos os momentos.

*De todos os tesouros, o conhecimento é
o mais precioso, porque não pode ser roubado,
perdido ou consumido.*

Hitopadesa

SUMÁRIO

RELAÇÃO DE TABELAS	vii
RELAÇÃO DE FIGURAS	viii
RELAÇÃO DE GRÁFICOS	ix
RESUMO	x
ABSTRACT	xi
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Agente etiológico	6
1.2. Doença criptocócica no Brasil	8
2. JUSTIFICATIVA	15
3. OBJETIVOS	16
3.1. Objetivos gerais	16
3.2. Objetivos específicos	16
4. ARTIGOS	17
4.1. ARTIGO 1	18
Epidemiologia da meningite criptocócica no Estado do Rio de Janeiro no período de 1994 a 2004	18
4.2. ARTIGO 2	45
O SINAM como instrumento de vigilância epidemiológica para a meningite criptocócica no Estado do Rio de Janeiro no período de 2000 a 2004	45
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	65
6. REFERÊNCIAS	66
7. ANEXOS	72

RELAÇÃO DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos sobre criptococose no Brasil.....	14
Tabela 1 (ARTIGO 1) – Distribuição percentual de casos de meningite criptocócica segundo sexo e taxas de incidência (por 100000 habitantes) no período de 1994 a 2004.....	26
Tabela 2 (ARTIGO 1) – Distribuição de casos de meningite criptocócica e taxas de incidência (por 100000 habitantes) segundo sexo por sete faixas etárias no período de 1994 a 2004.....	30
Tabela 3 (ARTIGO 1) – Proporção de pacientes com AIDS entre os casos de meningite criptocócica.....	31
Tabela 1 (ARTIGO 2) – Distribuição percentual de casos de meningite criptocócica segundo sexo e taxas de incidência (por 100000 habitantes) no período de 2000 a 2004, de acordo com dados do SINAN e do “banco ampliado”.....	54
Tabela 2 (ARTIGO 2) – Doenças preexistentes nos pacientes com meningite criptocócica.....	57

RELAÇÃO DE FIGURAS

FIGURA 1 (ARTIGO 1) – Taxas de incidência (por 100000 habitantes) por mesorregiões, microrregiões e municípios no Estado do Rio de Janeiro no período de 1994 a 2004.....	28
FIGURA 1 (ARTIGO 2) – Casos de meningite criptocócica no período de 2000 a 2004 registrados em três bases de dados.....	52

RELAÇÃO DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 (ARTIGO 1) – Taxas de incidência (por 100000 habitantes) de meningite criptocócica e de AIDS	32
GRÁFICO 2 (ARTIGO 1) – Letalidade por meningite criptocócica no período de 1994 a 2004.....	33
GRÁFICOS 1 e 2 (ARTIGO 2) – Distribuição parcial de casos segundo sexo, por faixa etária no banco do SINAN e no “banco ampliado”	55

RESUMO

O principal agente de meningite fúngica no mundo é uma levedura capsulada que apresenta duas espécies distintas: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, que fazem parte do complexo *C. neoformans*. Com o aparecimento da AIDS, houve expressivo aumento na incidência da criptococose. Posteriormente, o uso de antifúngicos profiláticos e a introdução da HAART levaram à redução desta incidência. Objetivamos determinar o perfil epidemiológico da meningite criptocócica no Estado do Rio de Janeiro no período de 1994 a 2004, com base nos dados da Assessoria de Meningite, setor do Centro de Vigilância Epidemiológica da SSE-RJ e, também, avaliar em que medida o perfil epidemiológico disponível no sistema nacional (SINAN) refletiria as ocorrências da meningite criptocócica no ERJ, no período de 2000 a 2004. Um total de 696 casos novos de meningite criptocócica foram registrados no período de 1994 a 2004, representando uma taxa de incidência média anual de 0,45 casos por 100.000 habitantes. Houve predominância do sexo masculino no período, a média de idade foi de 35,9 anos, a AIDS foi a única enfermidade preexistente registrada, estando presente em 61,2% do total de pacientes, e a letalidade foi de 51,8%. No período, não se observou diminuição na incidência após a introdução da HAART. Entretanto, considerando que a incidência de AIDS registrou aumento no período no ERJ e que não foi identificado aumento na incidência da meningite criptocócica, isto sugere que poderia ter havido redução da meningite criptocócica entre os pacientes infectados pelo HIV. A meningite criptocócica, como as demais meningites, deve ser notificada através da Ficha de Investigação Individual de Meningites do Sistema de Informação de Agravos de Notificação. O banco de dados do SINAN foi comparado com um novo banco, denominado “banco ampliado”, composto pelos casos de meningite criptocócica do SINAN, da Assessoria de Meningite e dos registros do laboratório do Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião. O SINAN captou 65,7% dos casos presentes no “banco ampliado”, entre 2000 e 2004. A incidência de meningite criptocócica está subestimada no SINAN, mas o perfil dos casos notificados neste sistema reflete o perfil do total de casos, considerando o “banco ampliado” como próximo ao universo dos pacientes com meningite criptocócica no Estado. Não foram observadas diferenças na faixa etária, na proporção homens: mulheres, na letalidade ou no percentual de recidivas.

Palavras chave: *Cryptococcus*; meningite; epidemiologia; SINAN; vigilância epidemiológica; sistemas de informação

ABSTRACT

The most common agent of fungal meningitis worldwide is a capsulated yeast classified into two species: *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, part of the *C. neoformans* species complex. As the AIDS epidemic developed there was a marked increase of incidence with a subsequent fall as a result of the use of prophylactic antifungal drugs and the introduction of HAART. We aimed to evaluate the epidemiology of cryptococcal meningitis in Rio de Janeiro, between 1994 and 2004, based on data from the Assessoria de Meningite, from the Centro de Vigilância Epidemiológica da SSE-RJ, and also to assess in what extent the cases of cryptococcal meningitis reported to the SINAN (National Information System of Notifiable Diseases) represented the occurrence of cryptococcal meningitis in the State of Rio de Janeiro, from 2000 to 2004. Six hundred and ninety-six cases of cryptococcal meningitis were reported from 1994 to 2004, with a mean incidence of 0.45 per 100000 persons. Male sex predominated; mean age was 35.9 years; AIDS was the only underlying disease, reported in 61.2% of the cases; the mortality was 51.8%. No decline in incidence was observed after the introduction of HAART. However, as there had been a rising incidence of AIDS during the period and no rise was observed in the incidence of cryptococcosis, this may suggest a decline amongst patients with HIV infection. Cryptococcal meningitis must be reported to the National Information System of Notifiable Diseases (SINAN). The database from SINAN was compared to a new database, called “expanded database”, formed by cases from three sources: SINAN, Assessoria de Meningite and the laboratory of the Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião. From 2000 to 2004, in the SINAN database there were 65.7% of the cases of the “expanded database”. Cryptococcal meningitis is underestimated at SINAN database, but the patients’ characteristics are similar to those of the total number of cases. No differences were found related to age, sex, mortality or relapse rate.

Key-words: *Cryptococcus*; meningitis; epidemiology; SINAN; epidemiologic surveillance; information systems

1. INTRODUÇÃO

O principal agente de meningite fúngica no mundo é uma levedura capsulada que apresenta duas espécies: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* (Chen et al 2000, Kwon-Chung 2006). Considerando a nova taxonomia, introduzida a partir de 2004, neste texto serão utilizadas as denominações *Cryptococcus neoformans* em referência à denominação anterior *C. neoformans* var. *neoformans* (sorotipos A, D e AD) e *Cryptococcus gattii* em referência a *C. neoformans* var. *gattii* (sorotipos B e C). *C. neoformans* tem distribuição universal e afeta predominantemente indivíduos imunocomprometidos. A infecção por *C. gattii* acomete, em geral, indivíduos imunocompetentes e predomina nas regiões tropicais e subtropicais; a doença é endêmica no nordeste do Brasil, no Paraguai, no México, na Austrália, em alguns países da África, na Índia e sudeste da Ásia e na Califórnia (EUA) (Nishikawa et al 2003). O fungo tem importante tropismo pelo SNC sendo meningite a principal manifestação clínica em mais de 80% dos casos (Oliveira-Netto et al 1993, Tintelnot et al 2004).

A doença criptocócica, até o aparecimento da AIDS, era descrita em pacientes com doença de base como linfomas, sarcoidose, hepatopatias e transplantados renais (Lacaz 2002), sendo considerada uma enfermidade rara. Na década de 70, um aumento crescente da criptococose foi observado nos EUA, passando de 24 casos em 1965 para 336 em 1976, perfazendo um total de 1264 casos confirmados em 12 anos (Gonçalves et al, 1984). É impossível discernir se estes números refletiriam um aumento no reconhecimento da doença, uma melhora no diagnóstico sorológico ou um real aumento de incidência da criptococose. Este último seria um reflexo do número crescente de transplantes de órgãos, do uso de imunossupressores em pacientes com câncer e, talvez, já do início da epidemia de AIDS. Para Gonçalves (1984) tratava-se de uma visão equivocada que era derivada do pouco reconhecimento e suspeita da doença, com a conseqüente falta de rotinas diagnósticas adequadas para caracterizá-la. A partir da década de 80, com o reconhecimento da infecção pelo HIV, a doença criptocócica passou a ter papel relevante como infecção oportunista, pelas crescentes taxas de morbidade e mortalidade (Lacaz et al 2002, Pappalardo et al 2003). Apenas na cidade de Nova Iorque no ano de 1991 foram identificados 517 casos de criptococose, 96% dos quais estariam relacionados à infecção pelo HIV (Currie et al 1994). No Reino Unido, o número de pacientes com doença

criptocócica elevou-se de 13 em 1982 para 66 em 1991. Neste ano, 83% dos casos de criptococose estavam associados a AIDS (Knight et al 1993). Posteriormente, o uso de antifúngicos profiláticos e a introdução da HAART (*highly active antiretroviral therapy*), a partir de 1995-1996, modificaram novamente o curso da doença com a redução da incidência de criptococose nos pacientes infectados pelo HIV. (Guimarães 2000, Perfect et al 2002, Pappalardo et al 2003).

A infecção pelo HIV com contagem de CD4 inferior a 200 cel/ μ l e a AIDS são condições predisponentes para a criptococose. Até 1996, é referida uma prevalência importante da doença em pacientes com AIDS (Perfect et al 2002). No período de 1981 a 1984, de 396 pacientes com AIDS acompanhados em dois hospitais de Nova Iorque, 9% apresentaram criptococose (Zuger et al 1986). No Hospital Geral de São Francisco, a doença criptocócica foi observada em 6,4% de 2087 pacientes com AIDS atendidos no período de 1981 a 1987 (Chuck et al 1989). Em três hospitais de Nova Orleans, de 1985 a 1988, 109 casos de criptococose (11,6%) foram diagnosticados em 903 pacientes com AIDS (Clark et al 1990). Em 1993, Knight et al (1993) referem uma prevalência de 4% de criptococose nos pacientes com AIDS no Reino Unido. Na França, no período de 1989 a 1993, a prevalência nos pacientes com AIDS variou de 4,8% a 7,8% (Dromer et al 1996). Na África subsaariana e no sudeste da Ásia 33% dos pacientes infectados pelo HIV apresentavam criptococose (Tansuphasawadikul et al 1999, Hakim et al 2000, Dromer et al 2004). Com o uso de antifúngicos profiláticos e, sobretudo, após a introdução da HAART, houve redução do número absoluto de casos de criptococose em 55% na Holanda (van Elden et al 2000), da incidência na população geral em 70% em Atlanta (Mirza et al 2003), ou da incidência em pacientes infectados pelo HIV de 63% em São Francisco (Manfredi et al 1999) e de 46% na França (Dromer et al 2004). Na Inglaterra, em coorte de pacientes HIV positivos acompanhada em Londres, foi observada uma redução de 45% na incidência de criptococose entre os períodos de 1990-1995 (pré-HAART) e 1996-1998 (pós-HAART) (Ives et al 2001). O alto custo da HAART impede seu uso em países pouco desenvolvidos da África e da Ásia levando a que o *Cryptococcus* seja o principal agente de meningite no Zimbawe e em Malawi (Gordon et al 2000, Perfect et al 2002). Apesar da diminuição do número de casos observada com a introdução da HAART, a AIDS ainda é o principal fator de risco para a criptococose. Nos Estados Unidos, segundo dados do CDC, 85% dos casos de criptococose ocorreriam em pacientes infectados pelo HIV (CDC), e na França,

Chrétien et al (2002) referem 80% dos casos desta infecção em pacientes com AIDS. Em outros países da Europa, como Áustria, Alemanha e Suíça (Tintelnot et al 2004), um inquérito epidemiológico multicêntrico evidenciou 68% dos casos de criptococose em pacientes infectados pelo HIV. Apesar de ter diminuído muito com a HAART, as infecções oportunistas ainda ocorrem, especialmente nos pacientes cujo diagnóstico de infecção pelo HIV foi efetuado com quadro de imunodeficiência avançada e naqueles pacientes tratados com HAART, que durante os dois ou três primeiros meses de terapêutica apresentaram baixa resposta ou pouca aderência ao regime terapêutico (Manfredi et al 1999). Segundo Saag et al (2000) a letalidade da meningite criptocócica em pacientes com AIDS reduziu-se com a introdução de tratamento antifúngico precoce apropriado. Mirza et al (2003) referem letalidade de 11% em 1322 casos incidentes de criptococose identificados em programa de vigilância ativa em Atlanta e Houston no período de 1992 a 2000. Adeyemi et al (2004) referem letalidade de 8% em 1562 pacientes com criptococose observados no período de 1999-2002 em um grande hospital público de Chicago. Em pacientes africanos, a letalidade da meningite criptocócica é elevada, em média superior a 40% (Perfect et al 2002).

Segundo Fessler et al (1998), estima-se que cinco a dez por cento dos pacientes com HIV terão criptococose como doença definidora de AIDS. Adeyemi et al (2004) e Dromer et al (2004) observaram que em 30% dos pacientes com HIV, a criptococose foi a manifestação inicial que revelou a infecção pelo HIV. Em pacientes com AIDS, mesmo após resposta terapêutica bem sucedida, há recidiva da meningite criptocócica em 25%-60% dos casos se não for instituído regime terapêutico de manutenção (Mamidi et al 2002). Este regime, preconizado pelo CDC/ IDSA (*Centers for Disease Control/ Infectious Disease Society of America*) consiste na administração por período indeterminado de antifúngico, que poderá ser suspenso apenas se houver recuperação da imunidade com a HAART, isto é, aumento sustentado (por mais de 6 meses) dos níveis de CD4 (CDC/MMWR 2004). Nos EUA, a incidência anual de criptococose varia de 0,4 a 1,3 por 100.000 na população geral e de 2 a 7 casos por 1000 em pacientes com AIDS (CDC).

Além da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), as principais condições predisponentes para a doença criptocócica são aquelas que também envolvem imunodeficiência celular como o câncer hematológico em tratamento, o uso de imunossuppressores entre os transplantados e o uso prolongado de corticosteróide na

população (Perfect et al 2002, Hamill 2003, Tintelnot et al 2004). Outras condições não relacionadas diretamente à imunidade celular, como diabetes, alcoolismo e sarcoidose, também são consideradas como fatores de risco (Dromer et al 2004). Embora a incidência de criptococose em pacientes HIV positivos tenha se modificado ao longo do tempo, isto não ocorreu entre os indivíduos HIV negativos (Dromer et al 2004). Para indivíduos não infectados pelo HIV, Perfect et al (2002) referem taxas anuais de criptococose variando de 0,2 a 0,9 por 100.000, em diferentes cidades americanas.

Em estudo realizado em Atlanta e Houston entre 1992 e 2000, 82% dos 124 pacientes com criptococose não infectados pelo HIV apresentaram alguma condição predisponente, sendo diabetes e câncer as mais freqüentes; a letalidade neste grupo foi de 21% (Mirza et al 2003). Em um estudo multicêntrico envolvendo Áustria, Alemanha e Suíça, de 2000 a 2003, observou-se que 22 (88%) de 25 pacientes HIV negativos apresentavam alguma condição predisponente (Tintelnot et al 2004). Dromer et al (2004), em estudo sobre criptococose na França, no período de 1985 a 2001, observaram a presença de alguma condição predisponente em 74,6% dos 335 pacientes não infectados pelo HIV, sendo câncer a mais freqüente (49,3%).

A criptococose é a terceira infecção fúngica mais freqüente em transplantados de órgãos sólidos, após candidíase e aspergilose. (Vichez et al 2002). A ocorrência de infecção criptocócica é descrita em 0,3% a 5,3% dos pacientes transplantados de órgãos sólidos (Singh et al 2003). Segundo Singh et al (2003), os percentuais seriam de 3% em transplantes de coração, 2,8% em transplantados de rim, 2,4% de fígado e 2% de pulmão. O mais importante fator de risco contribuindo para a criptococose em transplantados de órgãos sólidos seria o uso de drogas imunossupressoras para prevenir rejeição. De acordo com Vilchez et al (2002), 61% a 87% dos transplantados de órgãos sólidos recebiam prednisona no momento do diagnóstico de criptococose. Também nestes pacientes, o SNC é o principal sítio acometido, exceto nos pacientes tratados com tacrolimus, nos quais o acometimento de pele e osteoarticular são mais freqüentes (Tintelnot et al 2004). A letalidade da criptococose em transplantados de órgãos sólidos é de 42% (Singh et al 2003).

Entre os pacientes com câncer, as neoplasias linfoproliferativas e o uso de corticoesteróides parecem ser os principais fatores de risco para a infecção criptocócica (Segal et al 2002). Kaplan et al (1977), no período de 1956 a 1972, observaram 46 casos de

criptococose entre os pacientes atendidos no Memorial Sloan-Kettering Câncer Center e ressaltaram a marcante predominância de pacientes com leucemia e linfoma. Trinta e nove pacientes usavam corticoesteróides. Calculando a incidência de criptococose em cada tipo de neoplasia, observaram 24,3 por 1000 pacientes com leucemia linfocítica crônica, 13,3 por 1000 com doença de Hodgkin, 10,9 por 1000 com leucemia mielocítica crônica e 6,9 por 1000 com mieloma múltiplo. Kontoyiannis et al (2001) estudaram retrospectivamente 31 pacientes com câncer que desenvolveram criptococose acompanhados em um centro de referência em Houston, no período de 1989 a 1999. Observaram predominância de neoplasia hematológica em 65% (20 pacientes) e uso prévio de corticoesteróides em 50%. A incidência observada neste período foi de 18 casos de criptococose para 100.000 admissões de pacientes com neoplasias.

Os estudos em criptococose mostravam predominância do sexo masculino, o que se acentuou no início da epidemia da AIDS, cuja incidência predominava marcadamente no sexo masculino (Mitchell TG et al 1995). Nos últimos anos, com o crescimento da AIDS entre a população feminina, a distribuição entre os gêneros modificou-se, com predomínio menos acentuado do sexo masculino (Tintelnot et al 2004, Hajjeh et al 1999). Segundo Chen et al (2000), a criptococose não é comum em crianças, mesmo naquelas com AIDS. Abadi et al (CID 1999) avaliaram retrospectivamente a infecção criptocócica em crianças com AIDS, no período de 1985 a 1996, observando prevalência de 1,4%. Mitchell TG et al (1995) afirmam que a doença criptocócica antes da puberdade é muito rara. Goldman et al (2001), com o objetivo de avaliar se a baixa prevalência de doença criptocócica na infância devia-se a pouca exposição ao *Cryptococcus*, analisaram o soro de 185 crianças do Bronx, em Nova Iorque, e observaram que a idade de soroconversão para a maioria delas era inferior a 10 anos. Concluíram que os resultados sugerem que a baixa incidência de criptococose em crianças com AIDS não se deve à falta de exposição ao agente.

1.1. Agente etiológico

Cryptococcus neoformans foi isolado pela primeira vez por Sanfelice em 1894, a partir do suco de algumas frutas. No mesmo ano, o primeiro caso de criptococose foi descrito por Busse, na Alemanha (Lacaz et al 2002). Este agente é uma levedura capsulada que corresponde à forma assexuada de basidiomiceto do gênero *Filobasidiella*. Até 2004 era considerada uma espécie com duas variedades, que incluíam cinco sorotipos: *C. neoformans* var. *neoformans* (sorotipos A, D e AD) e *C. neoformans* var. *gattii* (sorotipos B e C). As duas variedades podem ser distinguidas por testes bioquímicos (Steenberger et al 2000) e os diferentes sorotipos apresentam diferenças antigênicas na estrutura polissacarídica capsular (Perfect et al 2002). A disponibilidade de estudos genéticos levou à revisão desta taxonomia. A variedade *gattii* passou a ser considerada uma espécie, com denominação *C. gattii* (Kwon-Chung et al 2006). Alguns autores descrevem o sorotipo A como uma variedade diferente denominada *C. neoformans* var. *grubii* (Tintelnot et al 2004).

Em contraste com *C. neoformans* que acomete, predominantemente, pacientes com AIDS ou imunodeprimidos por outras causas (Mitchell DH et al 1995), agindo como agente oportunista, *C. gattii* age como patógeno primário (Rozembaum et al 1994, Mitchell DH 1995, Corrêa et al 1999), usualmente causando doença em indivíduos imunocompetentes, Segundo Chen et al (2000), o estado imunológico do hospedeiro seria o principal determinante da infecção por cada uma das espécies de *Cryptococcus* e o domicílio em área rural e semirural seria fator independente para infecção por *C. gattii*.

C. neoformans é encontrado em todo o mundo (Passoni et al 1998, Perfect et al 2002). *C. gattii* era considerado, até agora, restrito a climas tropicais e subtropicais. No entanto, a ocorrência de um surto recente no Canadá (ilha de Vancouver) levou à reavaliação desse conceito (Kidd et al 2004). *C. gattii* é considerado endêmico no nordeste do Brasil, no Paraguai, no México, na Austrália, em alguns países da África, na Índia e sudeste da Ásia e na Califórnia (EUA) (Nishikawa et al 2003). Relatos de casos autóctones na Alemanha, Espanha, França e Itália (Passoni 1999, Tintelnot et al 2004, Colom et al 2005) indicam a necessidade de estudos epidemiológicos na Europa.

A infecção criptocócica é adquirida pela inalação do agente de reservatórios naturais do meio ambiente, em forma de leveduras desidratadas ou esporos aerosolizados (Passoni 1999). Excretas de aves, como pombos e periquitos, são considerados os principais reservatórios naturais de *C. neoformans* (Garcia-Hermoso et al 1999). *C. gattii* foi inicialmente isolado, em 1990, de debris de diferentes espécies de eucaliptos (Passoni 1999), árvores originárias da Austrália e exportadas para diversos países; mais recentemente Lazera et al (1998), no Brasil, isolaram *C. gattii* de ocos de oiti no Piauí e no Rio de Janeiro, demonstrando que outras árvores podem ser reservatório do fungo e sugerindo que diferentes plantas poderiam ser o reservatório de *C. gattii* em áreas geográficas distintas.

Após a inalação, as partículas do fungo alcançam os alvéolos pulmonares. Segundo Perfect et al (2002), já em 1950, necropsias revelavam a existência de um complexo primário em indivíduos com e sem história de criptococose, indicando uma patogênese similar à da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Para Garcia-Hermoso et al (1999), duas observações reforçariam a hipótese de infecção inicial assintomática muito antes do aparecimento da doença: um elevado percentual de indivíduos sadios tem anticorpos anticriptocócicos, o que sugere contato anterior com o fungo e estudos de análise de DNA demonstraram que as cepas de *Cryptococcus sp* isoladas de pacientes de origem africana residentes na França com diagnóstico de criptococose têm perfil genético significativamente diferente das cepas isoladas de pacientes de origem européia. Assim, a infecção inicial poderia seguir três caminhos: permanecer latente, curar ou apresentar quadro agudo sem ou com disseminação, sendo o sistema nervoso central o órgão predominante (Oliveira-Netto et al 1993, Perfect et al 2002 Pappalardo et al 2003, Tintelnot et al 2004).

O exame direto do sedimento do líquido com tinta da China é o método mais prático e econômico para o diagnóstico de meningite criptocócica, com positividade de 80% nos pacientes com AIDS e 50% em pacientes HIV negativos (Perfect et al 2002). Para o exame ser positivo, é necessário que o espécime contenha mais do que 10^3 UFC/ mL de líquido. A cultura é considerada o padrão ouro (Pappalardo et al 2003). A identificação e a confirmação do agente são realizadas através das características morfológicas e químicas da levedura (Pappalardo et al 2003). A detecção do antígeno polissacarídico capsular através

da aglutinação pelo látex é bastante específica e sensível (> 90%), chegando a detectar até 10 ng de polissacarídeo/ mL de líquido (Perfect et al 2002), mas tem um custo elevado (Pappalardo et al 2003). Considerando que nenhum método tem sensibilidade e especificidade máximas, a combinação dos diferentes métodos é o ideal para o diagnóstico de criptococose do SNC (Pappalardo et al 2003). Técnicas moleculares para diagnóstico estão sendo avaliadas.

1.2. Doença criptocócica no Brasil

No Brasil, o primeiro caso de criptococose foi relatado em 1941 por Almeida e Lacaz (Pappalardo et al 2003). Na literatura brasileira, há relato da ocorrência de 124 casos no período de 1941 a 1976 (Tarasconi et al). A partir da década de 80, a incidência aumentou vertiginosamente com o surgimento da AIDS, descrita no Brasil pela primeira vez em 1983 (Oliveira-Netto et al 1993). Oliveira-Netto et al (1993), em estudo retrospectivo de 302 casos de criptococose publicados na literatura brasileira no período de 1941 a 1992, relataram que 179 (59,3%) ocorreram nos últimos 10 anos. Em 72% dos 153 pacientes com alguma condição predisponente diagnosticada esta condição era AIDS. É claro que, em séries históricas muito longas, deve-se considerar que a detecção da doença pode ter variado ao longo do tempo, assim como as facilidades de comunicação e disseminação de informação no meio científico. Pappalardo et al (2003) referem que de 215.810 casos de AIDS notificados no período de 1980 a 2002, 6% dos pacientes apresentavam criptococose no momento da notificação.

Como no resto do mundo, também no Brasil, a introdução da HAART, a partir de 1995-1996, e o uso de antifúngicos profiláticos, modificaram novamente o curso da criptococose (Guimarães 2000, Pappalardo et al 2003). A análise temporal de doenças associadas a AIDS no momento do diagnóstico no Brasil (Guimarães 2000) mostrou redução do percentual de criptococose extrapulmonar de 6,6% para 2,6%, comparando-se os períodos de 1980-88 e 1998-99.

Entre os menores de 12 anos notificados com AIDS no período de 1980 a 1996 (2641 crianças), a criptococose extrapulmonar estava presente em 1,28% dos pacientes no momento do diagnóstico de AIDS (Py et al 1997).

Com base em estudos brasileiros, Pappalardo et al (2003) relatam que a letalidade da infecção criptocócica, com ou sem condição predisponente, se situaria entre 45% e 65%.

Cryptococcus sp é a sexta causa de infecção oportunista em pacientes com AIDS, após *Candida sp*, *Mycobacterium sp*, *P. carinii*, *Toxoplasma gondii* e herpes simplex vírus (Guimarães 2000, Menezes et al 2002).

A presença de *C. neoformans* e *C. gattii* é bastante heterogênea, segundo as regiões do Brasil (Correa et al 1999, Nishikawa et al 2003, Pappalardo et al 2003). Nishikawa et al (2003), em análise de 467 amostras, referem isolamento de *C. neoformans* e *C. gattii* de material clínico, respectivamente, de 89% e 7,5% no sul/sudeste e de, respectivamente, 34,3% e 62,7% no nordeste; do meio ambiente (excretas de pássaros, madeira em decomposição, poeira doméstica), *C. neoformans* foi isolado em 90,2% das amostras no sul/sudeste e 34,5% no nordeste e *C. gattii* em 1,96% no sul/sudeste e 62% no nordeste.

Independentemente da região geográfica, isolados de material clínico de pacientes com AIDS são predominantemente identificados como *C. neoformans*. No estudo de Nishigawa et al (2003), a infecção por *C. neoformans* estava associada com AIDS nas regiões sudeste (98,3 % dos casos contra 1,7% de *C. gattii*) e nordeste (87,5% dos casos contra 12,5% de *C. gattii*); dentre os pacientes HIV negativos, o *C. neoformans* foi o agente da criptococose em 53% dos casos no sudeste e 9,7% no nordeste e o *C. gattii* foi o agente em 47% dos pacientes no sudeste e 90,3% nordeste..

Passoni et al (1998), em um estudo muito interessante, coletaram 824 amostras ambientais em 154 residências da cidade do Rio de Janeiro (poeira domiciliar, solo de área externa domiciliar, excretas de pássaros). Isolaram *C. neoformans* em 15,6% das 32 residências de pacientes com criptococose associada a AIDS, em 8,9% das 45 residências de pacientes com AIDS mas sem criptococose e em 14,3% das 77 residências de indivíduos saudáveis ($p > 0,05$). O isolamento de *C. neoformans* em 13% das 154 residências reforça a observação da exposição freqüente do ser humano ao fungo. O principal fator associado ao

isolamento de *C. neoformans* foi a presença de pássaros no ambiente domiciliar ou peridomiciliar.

Igreja et al (2004), com o objetivo de avaliar se o isolamento repetido de *Cryptococcus sp* de espécimes clínicos de pacientes brasileiros indicava reinfecção ou recidiva, estudaram 60 isolados seriados de *C. neoformans* de 19 pacientes com infecção pelo HIV. O tempo entre o primeiro e o último isolamento variou de 18 a 461 dias. Todos os isolados obtidos do mesmo paciente mostraram perfis moleculares idênticos, independentemente da data do isolamento, com exceção de dois pacientes, cada um infectado simultaneamente por duas cepas diferentes. Estes resultados confirmam a importância da recidiva na epidemiologia da criptococose.

A tabela 1 apresenta uma relação de estudos brasileiros.

No Pará, no Hospital Universitário João de Barros Barreto, em Belém, no período de 1992 a 1998 foram diagnosticados 78 casos de meningite criptocócica, sendo 24,6% em pacientes entre dois e 13 anos de idade (Corrêa et al 1999). Destes, 52,6% eram do sexo masculino e 94,7% residiam na zona rural. A letalidade foi de 31,6% e nos nove pacientes em que foi feita identificação de espécie, o agente era *C. gattii*.

Cavalcanti (1997) em tese sobre criptococose endêmica, no Piauí e no Maranhão, refere que o *C. gattii* foi o agente causal em 91,2% dos pacientes HIV negativos. Também em Teresina, Martins (2003) estudou 257 casos de criptococose diagnosticados no Instituto de Doenças Tropicais no período de 1988 a 2003. Cinquenta e três pacientes (20,82%) tinham menos de 14 anos e 15 casos (5,84%) estavam na faixa entre 15 e 19 anos. Em 116 casos (45,14%) não havia evidência de imunossupressão, 73 pacientes (28,4%) apresentavam HIV/AIDS, dez (3,89%) tinham outras condições associadas e em 58 casos não havia registro. O estudo de 90 isolados revelou que 45,5% das cepas eram *C. gattii*. Não havia nenhum caso de criptococose associado a AIDS em crianças e adolescentes. A letalidade nesta faixa etária foi de 33%. Nos pacientes com HIV/AIDS, a letalidade foi de 54%.

No Ceará, no Hospital São José, referência para AIDS em Fortaleza, durante o ano de 2000, foram diagnosticados 54 casos de meningite em pacientes HIV positivos. Em 9,25% dos casos, o agente isolado foi *Cryptococcus sp* (Menezes et al 2002).

Na Bahia, Darzé et al (2000) estudaram retrospectivamente 96 pacientes atendidos com meningite criptocócica no período de 1972 a 1996 no Hospital Couto Maia, em Salvador, observando uma curva ascendente de incidência a partir de 1980. Um terço dos pacientes tinha menos de 15 anos. A AIDS estava presente em 12,5% dos casos e outras condições predisponentes em 3%. Vale ressaltar que a investigação para AIDS, iniciada em 1984, só foi realizada em 34% dos pacientes. A letalidade foi de 42,7%.

No Rio de Janeiro, Gonçalves et al (1984) estudaram uma série de 27 casos de criptococose (20 casos do Hospital dos Servidores do Estado e sete do Hospital Estadual São Sebastião), no período de 1961 a 1982. O sexo masculino representou 51,8% dos pacientes e em 12 casos (44,4%) havia alguma doença de base, sendo que em 41,6% desses havia concomitância com o uso de imunossuppressores. A letalidade foi de 55,6%. Kritski et al (1986) relataram seis casos de meningite criptocócica (quatro casos do Hospital dos Servidores do Estado e dois do Hospital Estadual São Sebastião) no período de sete meses (novembro de 1985 a maio 1986). Quatro pacientes apresentavam condições predisponentes: dois tinham AIDS, um linfoma não-Hodgkin e um diabetes. Rozembaum et al (1994) analisaram retrospectivamente 171 casos de criptococose atendidos em 24 instituições no Estado do Rio de Janeiro, no período de 1960 a 1989. Cento e cinquenta e sete pacientes residiam no estado, sete eram de outros estados e para sete não havia informação do local de residência. A AIDS estava presente em 52,7% dos casos, 14% dos pacientes tinham alguma condição predisponente e 33,3% eram imunocompetentes. No grupo de pacientes com AIDS, a idade mediana foi de 35 anos e havia uma criança de 10 anos. O SNC foi acometido em 74,4% dos casos e a letalidade por meningite criptocócica foi de 65,7%. Entre os pacientes com condições predisponentes, a idade mediana foi de 38 anos. O SNC foi acometido em 77,2% dos casos, sendo a letalidade por meningite criptocócica de 36,8%. Entre os pacientes imunocompetentes, a idade mediana foi de 32 anos e registraram-se dois casos em crianças, uma com dois e outra com três anos. O SNC foi acometido em 79,2% dos casos e a letalidade por meningite criptocócica neste grupo de imunocompetentes foi de 38,6%. No Hospital Municipal Jesus, no Rio de Janeiro, no

período de 1988 a 1995, foram acompanhados 60 pacientes menores de 12 anos com AIDS. Cinco casos de meningite criptocócica (8,3%) foram diagnosticados no ano de 1995, em pacientes com idades entre quatro e oito anos, sendo três do sexo masculino e dois do feminino. A letalidade foi de 60% (Py et al 1997). Em estudo retrospectivo realizado no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC/FIOCRUZ), no Rio de Janeiro, Pinto Jr (2003) estudou 73 pacientes com criptococose e AIDS, atendidos entre 1987 e 2002. A idade mediana foi de 35 anos e 83,6% eram do sexo masculino. A meningite foi a manifestação clínica em 67,1% dos casos. A letalidade geral foi de 43,8%. Entre os pacientes com meningite a letalidade foi de 51%.

Fiorillo et al (1990) estudou 17 casos de meningite criptocócica internados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, São Paulo, no período de 1969 a 1985. A faixa etária variou de 17 a 69 anos. Três pacientes não apresentavam condição predisponente aparente, oito haviam sido submetidos a transplante renal e estavam em uso de drogas imunossupressoras e seis apresentavam outras condições predisponentes (câncer e diabetes). A letalidade, em cada um destes três grupos de pacientes foi de 67%, 50% e 50%, respectivamente. Em estudo retrospectivo também realizado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Carvalho (2003) avaliou 223 casos de criptococose atendidos no período de 1980 a 2000. A infecção pelo HIV estava presente em 163 pacientes (73,1%). Quarenta e sete pacientes (21,1%) apresentavam outras condições predisponentes (principalmente diabetes e neoplasias) e em 13 casos não foram identificados fatores predisponentes. A letalidade foi de 40%, não havendo diferença entre os pacientes com e sem infecção pelo HIV. Spina-França et al (1968) estudaram 16 casos de meningite criptocócica observados entre 1951 e 1966 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Em catorze pacientes não foram observadas condições predisponentes e dois apresentavam neoplasia. A letalidade foi de 87,5%. Calvo et al (1991), no final da década de 80, em pacientes do Hospital Emílio Ribas e do Hospital do Servidor Público, São Paulo, observaram a ocorrência de meningite criptocócica como doença definidora de AIDS em 19,2% de 26 pacientes com AIDS, sendo a letalidade nesta casuística de 66,6%. Livramento et al (1992), no período de 1984 a 1992, relatam a ocorrência de meningite criptocócica em 135 pacientes atendidos no Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A AIDS estava presente em 85 pacientes (63%). Este número corresponde a 13,9% do total de pacientes com AIDS atendidos neste período.

Outras condições predisponentes estavam presentes em 22,2% dos pacientes, sendo transplante renal a mais freqüente (73,3%). Dados do Setor de Epidemiologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, SP, (Pappalardo et al 2003) mostram que houve diminuição da ocorrência de meningite criptocócica em pacientes com AIDS após a introdução da HAART, com redução do percentual de 7,7% em 1995 para 3,1% em 2001. No mesmo Instituto, em 35 pacientes com AIDS e infecção criptocócica, foi observada letalidade de 79%. Marchiori et al (2005), realizaram um estudo retrospectivo de 1499 pacientes transplantados de órgãos sólidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 1965 a 2001. Entre os 171 pacientes que apresentaram infecção do SNC, a infecção criptocócica foi a mais freqüente, sendo observada em 25,7% dos casos (44 pacientes), correspondendo a 2,93% do total de transplantados.

No Rio Grande do Sul, Lopes et al (1997) relatam que metade dos oito casos de pacientes HIV negativos com criptococose atendidos no Hospital Universitário Santa Maria (Santa Maria), no período de 1961-1995, apresentavam alguma condição predisponente (dois com lupus e dois com linfoma de Hodgkin). Das cinco cepas estudadas, quatro de *C. neoformans* foram isoladas de três pacientes com condição predisponente e um imunocompetente e uma cepa de *C. gattii* foi isolada de paciente sem doença de base. Três pacientes faleceram. O autor refere que no Rio Grande do Sul a letalidade da infecção por *C. neoformans* é elevada, sendo de 40% nos pacientes com condição predisponente e de 45% naqueles sem condição predisponente. Pasqualotto et al (2004) estudaram retrospectivamente 28 pacientes com criptococose atendidos na Santa Casa de Porto Alegre, entre 1995 e 2002. Vinte e cinco pacientes tinham AIDS (89,3%), dois apresentavam outra condição predisponente e um era imunocompetente. *C. neoformans* foi isolado de 25 pacientes com AIDS e um com cirrose hepática. *C. gattii* foi isolado de um paciente imunocompetente e de um paciente submetido a transplante pulmonar. Em seis pacientes não foi possível recuperar a evolução clínica, dentre os demais a letalidade foi de 41% (6/22).

Tabela 1 - Estudos sobre criptococose no Brasil

Autor (ano)	Período do estudo	Local	Nº de casos	HIV/AIDS	Outra condição predisponente	Idade (anos)
Tarasconi et al (1978)	1941-1976	BR	124	na	nr	nr
Oliveira Netto et al (1993)	1941-1992	BR	302	110	43	nr
Cavalcanti (1997)	1986-1995	Piauí/Maranhão	124	10	5	2 - 67
Corrêa et al (1999)	1992-1998	Pará	19	nr	nr	2 - 13
Martins (2003)	1988-2003	Piauí	257	73	10	0 - >20
Menezes et al (2002)	2000	Fortaleza	5	5	0	nr
Darzé et al (2002)	1972-1996	Bahia	96	12*	3	< 1 - 79
Gonçalves et al (1984)	1961-1982	Rio de Janeiro	27	nr	12	10 - >60
Kritski et al (1986)	1985-1986	Rio de Janeiro	6	2	2	30 - 79
Rozembaum et al (1994)	1960-1989	Rio de Janeiro	171	90	24	2 - 81
Py et al (1997)	1995	Rio de Janeiro	5	5	0	4 - 8
Pinto Jr (2003)	1987-2002	Rio de Janeiro	73	73	0	21 - 62
Fiorillo et al (1990)	1969-1985	Ribeirão Preto	17	nr	14	17 - 69
Carvalho (2003)	1980-2000	Ribeirão Preto	223	163	47	17 - 69
Spina-França et al (1968)	1951-1966	São Paulo	16	na	2	17 - 60
Calvo et al (1991)	nr	São Paulo	26	26	0	15 - 55
Livramento et al (1992)	1984-1992	São Paulo	135	85	30	9 - 79
Marchiori et al (2005)	1965-2001	São Paulo	44	0	44**	nr
Lopes et al (1997)	1961-1995	Santa Maria	8	0	4	2 - 62
Pasqualotto et al (2004)	1995-2002	Porto Alegre	28	25	2	8 - 64

nr = não referido na = não se aplica *investigação para infecção pelo HIV iniciada em 1984 e realizada apenas em 32 pacientes

**todos transplantados renais

2. JUSTIFICATIVA

As meningites de qualquer etiologia são enfermidades de notificação compulsória, estando aí incluídas as meningites criptocócicas, e devem ser notificadas através da Ficha de Investigação Individual de Meningites do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação).

Apesar de ser uma doença de notificação compulsória, pouco se conhece sobre a magnitude da meningite criptocócica no Estado do Rio de Janeiro. Na literatura, os dados existentes são provenientes principalmente de dois estudos, um realizado em 1984 (Gonçalves et al 1984) e outro em 1994 (Rozembaum et al 1994), o que limita uma avaliação atual do perfil epidemiológico da meningite criptocócica no Estado do Rio de Janeiro. A avaliação da tendência temporal de incidência, analisando as repercussões após a introdução da HAART (*highly active antiretroviral therapy*) para os pacientes com AIDS, bem como a análise de informações sobre incidência da criptococose em outras condições predisponentes, como transplantados ou em pacientes com câncer hematológico são lacunas do conhecimento a serem preenchidas.

Por outro lado, é importante avaliar o grau de captação do banco de dados do SINAN no que concerne aos casos diagnosticados nos laboratórios de Microbiologia/Micologia dos hospitais, o que permitiria delimitar a real situação da meningite criptocócica no Estado do Rio de Janeiro, assim como possibilitaria a introdução de medidas visando maximizar os métodos de captação na rede de saúde do Estado.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos gerais

Analisar as características epidemiológicas da meningite criptocócica no Estado do Rio de Janeiro no período de 1994 a 2004 e estimar a captação pelo SINAN das meningites criptocócicas presentes em bases de dados do Estado do Rio de Janeiro (Assessoria de Meningite da Secretaria de Saúde e laboratório de microbiologia/micologia do Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião (IEISS)).

3.2. Objetivos específicos

- 1- Analisar a incidência de meningite criptocócica de acordo com sexo, idade, cor da pele, município de residência e ocorrência de doenças preexistentes/ associadas como condições imunodepressoras e AIDS.
- 2- Analisar a evolução temporal da incidência de meningite criptocócica.
- 3- Comparar registros de casos de meningite criptocócica na base de dados da Assessoria de Meningite e registros de isolamento de *Cryptococcus* sp no líquido do laboratório de microbiologia/micologia do IEISS (referência para o diagnóstico de meningites no Estado do Rio de Janeiro) com aqueles do banco de dados do SINAN e verificar a compatibilização dos dados, para estimar a captação dos casos diagnosticados no Estado.

Esta dissertação está sendo apresentada na forma de artigos, segundo normas regimentais da Pós-Graduação da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca – ENSP/ FIOCRUZ.

4. ARTIGOS

- **EPIDEMIOLOGIA DA MENINGITE CRIPTOCÓCICA NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO NO PERÍODO DE 1994 A 2004.**

- **O SINAN COMO INSTRUMENTO DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PARA A MENINGITE CRIPTOCÓCICA NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO NO PERÍODO DE 2000 A 2004.**

4.1. ARTIGO 1

**Epidemiologia da meningite criptocócica no Estado do Rio de Janeiro no período de
1994 a 2004**

**Epidemiologia da meningite criptocócica no Estado do Rio de Janeiro
no período de 1994 a 2004**

Beatriz Consuelo Quinet Leimann¹, Rosalina Jorge Koifman²

1 Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião

2 Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz.

Resumo

O principal agente de meningite fúngica no mundo é uma levedura capsulada que apresenta duas espécies distintas: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, que fazem parte do complexo *C. neoformans*. Com o aparecimento da AIDS, houve expressivo aumento na incidência da criptococose e, posteriormente, o uso de antifúngicos profiláticos e a introdução da HAART levaram à redução desta incidência. Este artigo objetivou determinar o perfil epidemiológico da meningite criptocócica no ERJ no período de 1994 a 2004, com base nos dados da Assessoria de Meningite, setor do Centro de Vigilância Epidemiológica da SSE-RJ. Um total de 696 casos novos de meningite criptocócica foram registrados, representando uma taxa de incidência média anual de 0,45 casos por 100.000 habitantes. Houve predominância do sexo masculino no período (2,6 H: 1 M), a média de idade foi de 35,9 anos e mediana de 35 anos, a AIDS foi a única enfermidade preexistente registrada, estando presente em 61,2% do total de pacientes, e a letalidade foi de 51,8%. No período estudado, não se observou diminuição na incidência por 100000 habitantes após a introdução da HAART. Entretanto, considerando que a incidência de AIDS registrou aumento no período no ERJ e que não foi identificado aumento na incidência da meningite criptocócica, isto sugere que poderia ter havido redução da meningite criptocócica entre os pacientes infectados pelo HIV. A AIDS ainda é a principal condição predisponente e, assim, o perfil da maioria dos pacientes acompanha o daqueles infectados pelo HIV. A avaliação de outras doenças preexistentes ficou prejudicada pela alta porcentagem de informação ignorada.

Palavras-chave: *Cryptococcus*, meningite, epidemiologia, vigilância epidemiológica

Summary

The most common agent of fungal meningitis worldwide is a capsulated yeast classified into two species: *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, part of the *C. neoformans* species complex. As the AIDS epidemic developed there was a marked increase of incidence with a subsequent fall as a result of the use of prophylactic antifungal drugs and the introduction of HAART. We aimed to evaluate the epidemiology of cryptococcal meningitis in Rio de Janeiro, between 1994 and 2004, based on data from the

Assessoria de Meningite from the Centro de Vigilância Epidemiológica da SSE-RJ. Six hundred and ninety-six cases of cryptococcal meningitis were reported with a mean incidence of 0.45 per 100000 persons. Male sex predominated; mean and median ages were 35.9 years and 35 years, respectively; AIDS was the only underlying disease, reported in 61.2% of the cases; the mortality was 51.8%. No decline in incidence was observed after the introduction of HAART. However, as there had been a rising incidence of AIDS during the period and no rise was observed in the incidence of cryptococcosis, this may suggest a decline amongst patients with HIV infection. The lack of information precluded the evaluation of the other underlying diseases.

Key-words: *Cryptococcus*, meningitis, epidemiology, epidemiologic surveillance

Introdução

O principal agente de meningite fúngica no mundo é uma levedura capsulada que apresenta duas espécies*: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*^{8,19}. *C. neoformans* tem distribuição universal e afeta predominantemente indivíduos imunocomprometidos. A infecção por *C. gattii* acomete, em geral, indivíduos imunocompetentes e predomina nas regiões tropicais e subtropicais; a doença é endêmica no nordeste do Brasil, no Paraguai, no México, na Austrália, em alguns países da África, na Índia e sudeste da Ásia e na Califórnia (EUA)³¹. O importante tropismo do fungo pelo sistema nervoso central leva a que a meningite seja a principal manifestação clínica em cerca de 85% dos casos de infecção criptocócica^{32,40}.

Até o final dos anos 70, a doença criptocócica era descrita em pacientes com doença de base como linfomas, sarcoidose, hepatopatias e transplantados renais²⁰, sendo considerada uma enfermidade rara. A partir da década de 80, com o reconhecimento da infecção pelo HIV, a doença criptocócica passou a ter papel relevante como infecção oportunista, apresentando crescentes taxas de morbidade e mortalidade^{20,33}. O uso de antifúngicos profiláticos e a introdução da HAART (*highly active antiretroviral therapy*), a partir de 1995-1996, modificaram o curso da criptococose nos pacientes infectados pelo HIV com a redução da incidência em percentuais que variariam de 46% a 75%^{11,16,24,33,34}. Apesar da diminuição do número de casos, a AIDS ainda é o principal fator de risco para a criptococose. Segundo dados do CDC, 85% dos casos de criptococose nos EUA ocorreriam em pacientes infectados pelo HIV⁵, e na França, Chrétien e colaboradores⁹ referem a ocorrência em 80% dos casos. Estima-se que cinco a dez por cento dos pacientes com HIV terão criptococose como doença definidora de AIDS¹³.

Além da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), as principais condições predisponentes para a doença criptocócica são aquelas que também envolvem imunodeficiência celular como o tratamento do câncer hematológico, o uso de

* Considerando a nova taxonomia, introduzida a partir de 2004, neste texto serão utilizadas as denominações *Cryptococcus neoformans* em referência à denominação anterior *Cryptococcus. neoformans* var. *neoformans* (sorotipos A, D e AD) e *Cryptococcus gattii* em referência a *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (sorotipos B e C). *C. neoformans* e *C. gattii* são duas espécies distintas reconhecidas no complexo *Cryptococcus neoformans*.

imunossupressores entre os transplantados e a utilização prolongada de corticosteróide^{18,40}. Outras condições não relacionadas diretamente à imunidade celular, como diabetes, alcoolismo e sarcoidose, também são consideradas como fatores associados ao risco de criptococose¹⁷.

No Brasil, o primeiro caso de criptococose foi relatado em 1941 por Almeida e Lacaz³³. Oliveira-Netto e colaboradores³², em estudo retrospectivo de 302 casos de criptococose publicados na literatura brasileira no período de 1941 a 1992, relataram que 179 (59,3%) ocorreram nos últimos 10 anos. Em 72% dos 153 pacientes com alguma condição predisponente diagnosticada esta condição era AIDS. Como no resto do mundo, também no Brasil, a introdução da HAART, a partir de 1995-1996, e o uso de antifúngicos profiláticos teriam reduzido de maneira importante a incidência da criptococose^{16,33}.

Existem poucos dados sobre a epidemiologia da criptococose nos diversos estados brasileiros. As publicações se referem a estudos de base hospitalar de serviços isolados que, embora bastante completos^{3,26}, não refletem o perfil da doença na população geral.

No Estado do Rio de Janeiro, os estudos realizados sobre meningite criptocócica foram publicações de 1984¹⁵ e 1994³⁷, não existindo ainda informações sobre a tendência temporal de incidência no Estado, bem como as repercussões ocorridas após a introdução da HAART para os pacientes com AIDS ou resultantes do aumento do número de transplantes.

O objetivo deste estudo foi determinar o perfil epidemiológico da meningite criptocócica no Estado do Rio de Janeiro, no período de 1994 a 2004.

Material e métodos

Este é um estudo descritivo exploratório sobre a incidência de meningite criptocócica no Estado do Rio de Janeiro, no período de 1994 a 2004. Dados sobre a meningite criptocócica no estado estão disponíveis em duas bases: na Assessoria de Meningite, setor do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado do RJ e no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação). Ambas as bases são alimentadas pelas informações da "Ficha de Investigação Individual de Meningites". Este instrumento de coleta de dados não contempla um campo com codificação específica para a meningite criptocócica, encontrando-se descrita no campo "Meningite de outra etiologia" com coleta de informação aberta. Considerando que a base da Assessoria de Meningite abrange um maior período de tempo, optamos por utilizá-la como fonte de dados.

A Assessoria de Meningite recebe notificação de todos os casos de meningite através das Secretarias Municipais de Saúde e diretamente da Unidade de Vigilância Epidemiológica do Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião (IEISS), que é referência para o diagnóstico de meningite no Estado. Os casos notificados pelo IEISS referem-se tanto a pacientes atendidos na Unidade quanto a pacientes externos cujo líquido, coletado em outras Unidades, foi analisado no laboratório do IEISS.

O critério de definição de caso incidente adotado neste estudo foi a primeira notificação com confirmação diagnóstica de meningite criptocócica presente na base de dados no período. Os subseqüentes diagnósticos em um mesmo indivíduo durante o estudo foram considerados para a análise de recidiva da meningite criptocócica.

As variáveis estudadas foram: idade, sexo, município de residência, zona residencial (rural ou urbana), doenças preexistentes, tipo de confirmação diagnóstica (exame direto com tinta da China, cultura de *Cryptococcus* sp ou aglutinação pelo látex do líquido, clínico, prova terapêutica, necropsia, atestado de óbito) e tipo de evolução (categorizado em alta, óbito e óbito por outra causa). Com relação à idade, os menores de 20 anos, foram categorizados em dois estratos: 0 a 12 e 13 a 19 anos. A primeira faixa etária incluiu crianças até 12 anos em acordo com a literatura nacional^{10,36} e internacional¹. Para complementar as informações relativas a doenças preexistentes, foram acessados dados de

notificação de AIDS na base de dados DST/AIDS do SINAN. Devido à elevada perda de informação a variável raça/cor não foi analisada.

Foram utilizados os programas Excel, Access e SPSS. As proporções foram comparadas utilizando-se o teste do qui-quadrado, as médias utilizando-se o teste t de Student e as tendências temporais mediante regressão linear simples. O nível de significância adotado foi 5%.

Resultados

No Estado do Rio de Janeiro, de acordo com os casos notificados à Assessoria de Meningite no período 1994-2004, foram registrados 696 casos novos de meningite criptocócica, representando uma taxa de incidência média anual de 0,45 casos por 100.000 habitantes, variando entre 0,30 em 1994 e 0,58 por 100.000 habitantes em 2003 (Tabela 1). A distribuição segundo sexo mostrou predominância do sexo masculino no período (razão homem/mulher: 2,6), com valores percentuais variando de 62,3% em 2000 (razão H/M: 1,6) a 82,4% em 1995 (razão H/M: 4) (Tabela 1). O local de residência foi a zona urbana em 98,9% dos casos.

Tabela 1. Distribuição percentual de casos de meningite criptocócica segundo sexo e taxas de incidência (por 100000 habitantes) no período de 1994 a 2004

Ano	Mulheres			Homens			Total	
	Nº	(%)	Taxa	Nº	(%)	Taxa	Nº	Taxa
1994	13	(32,5)	0,19	27	(67,5)	0,42	40	0,30
1995	12	(17,6)	0,17	56	(82,4)	0,87	68	0,51
1996	17	(27,4)	0,24	45	(72,6)	0,70	62	0,46
1997	14	(20,6)	0,20	54	(79,4)	0,83	68	0,50
1998	12	(27,3)	0,17	32	(72,7)	0,49	44	0,32
1999	15	(23,1)	0,21	50	(76,9)	0,75	65	0,47
2000	23	(37,7)	0,31	38	(62,3)	0,55	61	0,42
2001	25	(31,6)	0,33	54	(68,4)	0,77	79	0,54
2002	16	(28,1)	0,21	41	(71,9)	0,58	57	0,39
2003	29	(33,3)	0,37	58	(66,7)	0,81	87	0,58
2004	14	(21,5)	0,18	51	(78,5)	0,71	65	0,43
1994-2004	190	(27,3)	0,24	506	(72,7)	0,68	696	0,45

As taxas de incidência segundo municípios de residência estão referenciadas no mapa apresentado na figura 1. Noventa e cinco por cento dos casos (656) foram observados na mesorregião metropolitana, sendo 92,9% destes observados na microrregião do Rio de

Janeiro. Dos 13 municípios com casos notificados, do total de 16 da microrregião, o município do Rio de Janeiro contribuiu com mais da metade (59,9%) do total de 696 casos do Estado. Seguiram-se Duque de Caxias com 40 casos (7,1%), Niterói com 42 (6,1%), São Gonçalo com 33 (4,8%), São João de Meriti com 31 (4,5%) e Nova Iguaçu com 29 (4,2%). Cada um dos demais municípios concentrou menos de 2,5% dos casos. Houve distribuição homogênea dos casos ao longo dos meses, no período estudado.

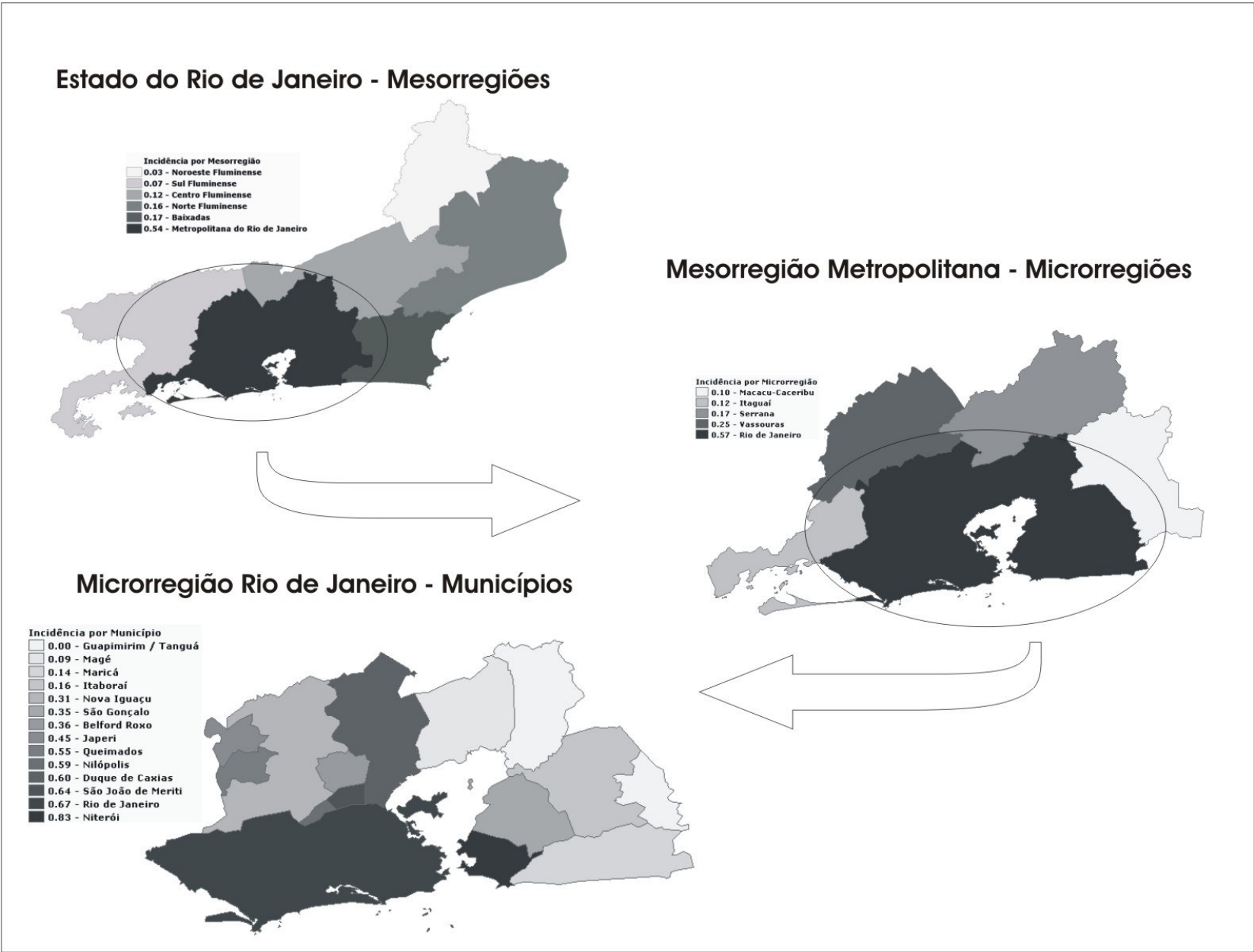


Figura 1. Taxas de incidência (por 100000 habitantes) por mesorregiões, mirorregiões e municípios no Estado do Rio de Janeiro no período de 1994 a 2004

O critério de confirmação mais freqüente, no período do estudo, foi a cultura (42,8%), seguido pelo exame direto com tinta da China (26,3%) e a aglutinação pelo látex (23,7%). O atestado de óbito foi o critério em 6,6% dos casos, a necropsia em 0,4% e a prova terapêutica em 0,1%. A partir do ano de 2001, há uma tendência de aumento da participação da tinta da China e, sobretudo, da aglutinação pelo látex como critério de confirmação e a partir de 2003, a aglutinação pelo látex passa a ser o principal critério de confirmação

O conjunto de casos apresentou média de idade de 35,9 anos e mediana de 35 anos. Não houve diferença na média de idade entre os sexos (M=36,06; F=35,48 p=0,58). A idade variou de quatro meses a 92 anos. Em quatro casos a idade era ignorada. Excluindo-se o paciente com 89 anos e os dois com 92 anos, observou-se que a idade máxima nos dois sexos foi de 70 anos. Entre os menores de 12 anos, três pacientes tinham menos de um ano (quatro, seis e oito meses) e nos demais a idade variava de dois a 11 anos, com média e mediana de seis anos. A distribuição etária se manteve homogênea ao longo do período.

A análise da distribuição dos casos por faixa etária segundo sexo revelou que, em ambos os sexos, o maior número de casos situou-se na faixa de 30 a 39 anos, com 41% dos casos masculinos e 28,4% dos femininos. Entretanto, quando se considera a taxa de incidência por 100000 habitantes, no sexo masculino a maior taxa (1,74) situou-se nesta mesma faixa de 30-39 anos, já entre as mulheres a maior taxa (0,45) situou-se na faixa dos 40-49 anos. Nas faixas até 19 anos, as taxas de incidência foram similares, 0,06 entre as mulheres e 0,07 entre os homens. No sexo feminino, a taxa de incidência na faixa acima de 60 anos é tão baixa quanto nas faixas até 19 anos (0,07) (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição de casos de meningite criptocócica e taxas de incidência (por 100000 habitantes) segundo sexo por sete faixas etárias no período de 1994 a 2004

Faixa etária	Feminino			Masculino			Total		
	Casos	%	Taxa	Casos	%	Taxa	Casos	%	Taxa
0 – 12 anos	7	3,7		9	1,8		16	2,3	
13 – 19 anos	9	4,7	0,06*	11	2,2	0,07*	20	2,9	0,07*
20 – 29 anos	48	25,3	0,36	110	21,9	0,87	158	22,8	0,61
30 – 39 anos	54	28,4	0,41	206	41,0	1,74	260	37,6	1,05
40 – 49 anos	46	24,2	0,45	117	23,3	1,29	163	23,6	0,85
50 – 59 anos	20	10,5	0,30	32	6,4	0,55	52	7,5	0,42
60 e mais	6	3,2	0,07	17	3,4	0,27	23	3,3	0,15
TOTAL	190	100	0,24	502	100	0,68	692	100	0,45

* As taxas referem-se às faixas de 0 a 19 anos

A análise da presença de doenças preexistentes ficou limitada devido à elevada quantidade de informação ignorada. Entre os casos notificados à Assessoria com diagnóstico de meningite criptocócica, no período de 1994 a 2004, a AIDS foi a enfermidade preexistente mais freqüente, estando presente em 178 pacientes (25,6% do total de pacientes e 98,3% dos casos com informação sobre enfermidade preexistente). Quando o banco de meningite criptocócica foi compatibilizado com os dados de notificação de AIDS do banco de DST/AIDS do SINAN, a informação da variável doença preexistente AIDS atingiu 426 casos, representando 99,3% dos casos com informação sobre doença preexistente (61,2% do total de pacientes). O percentual de ausência de informação de doença preexistente ainda se manteve elevado, 35,8% entre os homens e 45,3% entre as mulheres. Excetuando-se um caso de leucemia na faixa de 30 a 39 anos e dois casos de diabetes na faixa acima de 60 anos, a AIDS foi a única enfermidade preexistente registrada. O percentual de pacientes diagnosticados com meningite criptocócica que apresentavam AIDS como doença preexistente variou de 47,5% em 1994 a 72,7% em 1998 (Tabela 3).

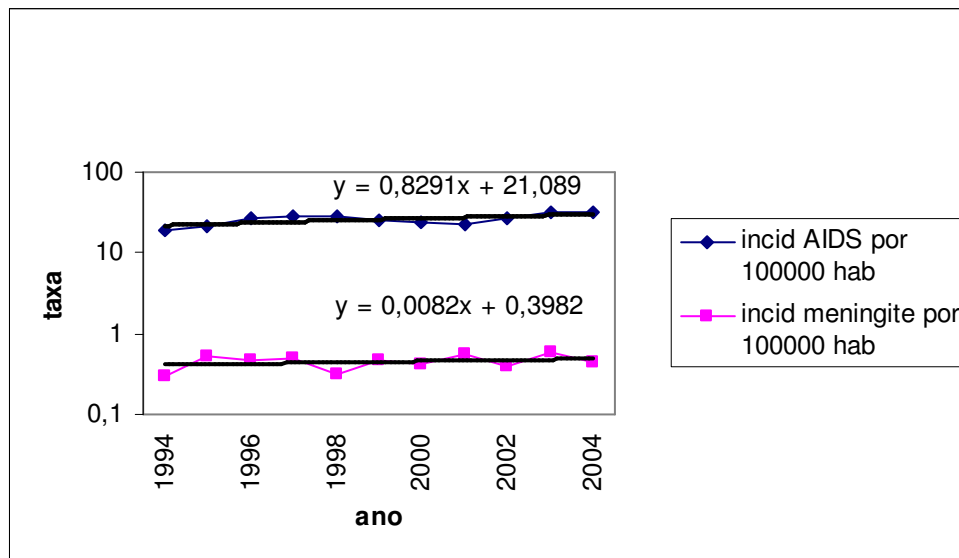
Tabela 3. Proporção de pacientes com AIDS entre os casos de meningite criptocócica

Ano	Meningite criptocócica	Pacientes com AIDS	
	n	n	%
1994	40	19	47,5
1995	68	42	61,8
1996	62	40	64,5
1997	68	48	70,6
1998	44	32	72,7
1999	65	38	58,5
2000	61	40	65,6
2001	79	52	65,8
2002	57	31	54,4
2003	87	52	59,8
2004	65	32	49,2
TOTAL	696	426	61,2

Não houve diferença entre as médias de idade de homens e mulheres no grupo com AIDS (H=36,7; M=35,0 p=0,356). Foi observado que em 25% do total de casos de meningite criptocócica com idade até 12 anos a AIDS apareceu como doença preexistente.

O gráfico 1 apresenta as taxas de incidência (por 100000 habitantes) de AIDS, segundo o Boletim Epidemiológico DST/AIDS, e de meningite criptocócica no período de 1994 a 2004. O modelo de ajuste da incidência no período identificou uma tendência de aumento para AIDS (p=0,03) e uma estabilidade da incidência de meningite (p=0,98).

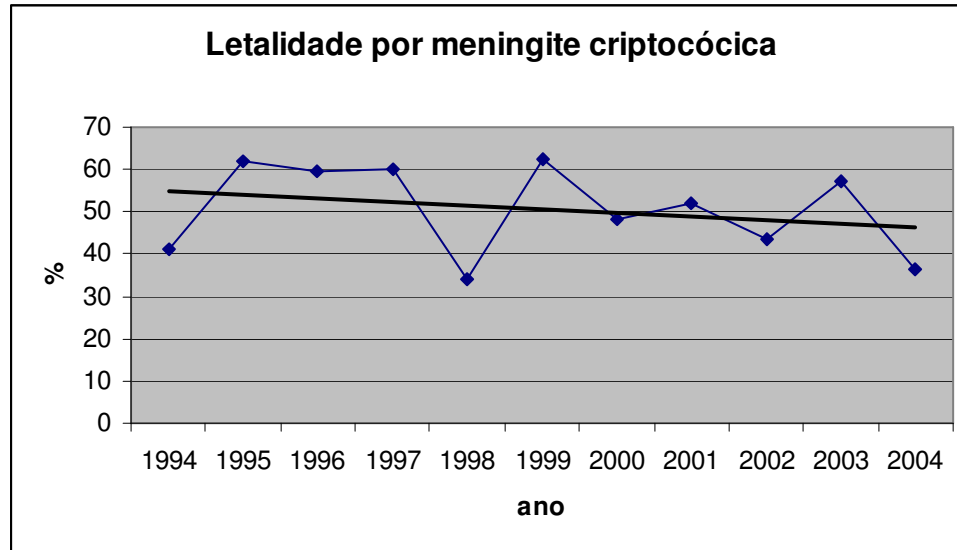
Gráfico 1. Taxas de incidência (por 100000 habitantes) de meningite criptocócica e de AIDS



A relação temporal entre o diagnóstico de meningite e a notificação da AIDS revelou concordância no ano de notificação da AIDS dos dois eventos em 59,7% dos casos, enquanto que em 16,7% dos casos a meningite ocorreu em anos anteriores à notificação, variando de um a quatro anos antes, e em 23,6% dos casos ocorreu em anos posteriores à notificação, variando de um a 11 anos após a notificação. Em 12,5% dos casos de meningite que tinham AIDS (53 pacientes), a informação do ano de notificação era ignorada.

Do total de 666 pacientes com meningite criptocócica (95,7%) em que era conhecida a evolução, 345 (51,8%) evoluíram para óbito pela meningite e 8 (1,2%) para óbito por outra causa. A análise temporal da evolução da letalidade da meningite criptocócica mostrou uma tendência de redução no período sem significância estatística ($p=0,42$) (gráfico 2).

Gráfico 2. Letalidade por meningite criptocócica no período de 1994 a 2004



A letalidade foi elevada em todas as faixas etárias, com aumento progressivo com a idade. Nos menores de 12 anos atingiu 25%, na faixa entre 13 e 29 anos foi de aproximadamente 47%, na de 30 e 59 anos foi de 54%, enquanto nos maiores de 60 anos chegou a 68%. Excetuando-se as faixas até 19 anos e acima de 60 anos, nas quais o pequeno número de casos prejudica a avaliação, nas demais foi observada estabilidade da letalidade no período.

O tempo decorrido entre a internação e a evolução para alta ou óbito variou de um a 229 dias. A análise do tempo de evolução mostrou que 13% dos óbitos ocorreram no primeiro dia de internação e 58,7% nos primeiros 14 dias de internação.

Apenas três por cento dos pacientes apresentaram recidiva (n=21). O tempo decorrido entre a alta hospitalar e a reinternação por recidiva variou de dois a 45 meses, sendo que noventa por cento dos casos com recidiva tinham AIDS. O percentual de recidiva entre os pacientes com AIDS foi de 4,4%.

Discussão

Neste estudo, que objetivou traçar o perfil dos pacientes com meningite criptocócica no Estado do Rio de Janeiro, optamos por utilizar a base de dados da Assessoria de Meningite do Estado do Rio de Janeiro por ser mais abrangente do que a base do Sistema Nacional de Notificação de Agravos. O SINAN dispõe de dados sobre meningite criptocócica apenas a partir do ano de 2000 e, no período de 2000 a 2004, captou 82% dos casos notificados à Assessoria²¹.

As taxas de incidência anuais observadas no Estado estão de acordo com dados do CDC que indicam que a incidência anual de criptococose variaria de 0,4 a 1,3 casos por 100000 habitantes. Os municípios com maior número de casos de meningite criptocócica registrados na Assessoria de Meningite coincidem com aqueles que, de acordo com dados do Ministério da Saúde²⁷ apresentaram maior número de casos da AIDS notificados no período do estudo. Considerando que a infecção pelo HIV ainda é o principal fator de risco para a doença criptocócica, esta concordância era esperada.

O exame direto do sedimento do Líquor com tinta da China é o método mais prático e econômico para o diagnóstico de meningite criptocócica, com sensibilidade de 80% nos pacientes com AIDS e 50% em pacientes HIV negativos⁷. A cultura é o padrão ouro³³, mas seu resultado não é imediato como da tinta da China ou da aglutinação pelo látex, uma vez que as colônias só podem ser observadas após 48 a 72 horas. Caso o exame com tinta da China seja negativo e a aglutinação pelo látex não seja realizada, esta demora até a determinação do agente poderá levar a que a meningite seja classificada como de “etiologia não especificada”, se não houver uma vigilância ativa. A sensibilidade e a especificidade da detecção do antígeno polissacarídico capsular através da aglutinação pelo látex dependem, em geral, do kit e variam de 93%-100% e 93%-98%, respectivamente⁷. O aumento da utilização da aglutinação pelo látex como critério de confirmação parece indicar uma distorção no preenchimento da ficha de notificação. Considerando a elevada letalidade observada, pode-se concluir que os pacientes chegam aos Serviços de saúde já bastante comprometidos, sendo improvável que não apresentassem cultura positiva para *Cryptococcus*. Acreditamos que o que possa estar ocorrendo seja que, como o resultado do látex é liberado mais precocemente, ele seja logo registrado na ficha de notificação, não ocorrendo uma checagem posterior no resultado da cultura que, por ser o padrão ouro,

deveria ser sempre priorizada. Chayakulkeeree e Perfect ⁷ utilizam o termo “polissacaridemia criptocócica isolada” para descrever uma condição observada em pacientes de alto risco, ou seja, extremamente imunodeprimidos, que apresentam título positivo para antígeno criptocócico sem cultura positiva ou sintomas importantes. Concluem que estes pacientes, provavelmente, se beneficiariam de terapia antifúngica para prevenir ou retardar o desenvolvimento de criptococose. Entretanto, este não parece ser o perfil dos pacientes dos serviços de saúde do Estado que, em geral, procuram, ou melhor, só conseguem atendimento quando há sintomatologia importante.

Em nosso estudo, não observamos diminuição do número absoluto de casos de meningite e da incidência por 100000 habitantes após a introdução da HAART, como referido na literatura ^{11,28}. Se considerarmos, entretanto, que a incidência de AIDS aumentou significativamente ao longo do período estudado no Estado do Rio de Janeiro e que não houve aumento significativo de incidência da meningite criptocócica, isto poderia sugerir que teria havido redução de meningite criptocócica entre os pacientes infectados pelo HIV. Estudos mostraram que, com o uso profilático de antifúngicos e, sobretudo após a introdução da HAART, houve redução do número absoluto de casos de criptococose em 55% na Holanda ⁴¹, da incidência na população geral em 70% em Atlanta ²⁸, da incidência em pacientes infectados pelo HIV de 63% em São Francisco ²⁴ e de 46% nos HIV positivos na França ¹¹. Neste último, o autor ressalta que a redução ocorreu, sobretudo, na parcela da população com acesso regular ao sistema de saúde (europeus), com elevação significativa da proporção de pacientes com pouco acesso ao sistema (pacientes de origem africana). Conclui, então, que na era pós-HAART, a falta de diagnóstico e/ou tratamento para a infecção pelo HIV estariam relacionados ao aumento do risco de apresentar criptococose. Saraceni e colaboradores ³⁹ em estudo sobre mortalidade por AIDS no Rio de Janeiro, no período de 1995 a 2003, constataram a deficiência de acesso ao diagnóstico da infecção pelo HIV, o que impediria a introdução precoce da HAART, antes do desenvolvimento da imunodeficiência. No Brasil, dados do Instituto Emílio Ribas de São Paulo mostraram redução da meningite criptocócica nos pacientes com AIDS, passando de 7,7% em 1995 para 3,1% em 2002 ³³. No Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/ FIOCRUZ, no Rio de Janeiro, Pinto Jr ³⁵ observou redução de 7,6% no período de 1987-1994 para 1,8% no período de 1999-2002 de incidência de meningite criptocócica nos pacientes com AIDS. Estes dados parecem indicar que, em pacientes acompanhados em Serviços bem

estruturados, que possibilitam acesso à HAART, pode ser observada importante redução da criptococose, em percentuais semelhantes aos referidos pela literatura internacional. Guimarães¹⁶, em análise temporal de doenças associadas a AIDS, no Brasil, no momento do diagnóstico, refere redução do percentual de criptococose extrapulmonar de 6,6% para 2,6%, comparando-se os períodos de 1980-88 e 1998-99. Entretanto, relata que uma explicação alternativa para esta redução seria o viés introduzido pela modificação dos critérios de notificação que, a partir de 1998, incluíram a notificação para indivíduos com contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 350/mm³, ao invés de inferior a 200/mm³, aumentando, assim o denominador com pacientes em fase de menor risco para doenças associadas. O atraso na notificação dos casos também é um fator que pode dificultar o conhecimento das doenças associadas no momento do diagnóstico. Observamos que em 16,7% dos casos, a notificação da AIDS ocorreu em anos posteriores ao diagnóstico da meningite criptocócica, a qual, de acordo com os critérios de notificação, é uma doença definidora de AIDS.

Com relação a outras doenças preexistentes, em apenas três casos havia referência a condições predisponentes para a doença criptocócica, leucemia (1) e diabetes (2). Acreditamos que a falta de investigação sobre doenças preexistentes, como verificamos com relação à AIDS, seja a responsável por este baixo número de pacientes com condições predisponentes. A importância de outras condições aumentou nos últimos 10 - 15 anos⁴⁰, sobretudo em países desenvolvidos onde há grande desenvolvimento na área de transplantes e de terapias que manipulam a imunidade⁷. Na literatura internacional, os autores referem percentuais tão elevados quanto 74,6%¹¹ (Dromer) ou 82%²⁸ para a presença de condições de base, como diabetes ou câncer, em pacientes não infectados pelo HIV. No Brasil, diferentes autores ressaltam a importância de condições predisponentes para desenvolvimento da meningite criptocócica. Livramento e colaboradores²², no período de 1984 a 1992, observaram alguma condição predisponente em 60% dos pacientes com meningite criptocócica não infectados pelo HIV, sendo transplante renal a mais freqüente (73,3%) e Carvalho³, no período de 1980 a 2000, refere 78,3% dos casos com condições predisponentes, principalmente diabetes e neoplasias. Na série de Rozenbaum e Gonçalves³⁷ no Estado do Rio de Janeiro, de 1960 a 1989, foram observados 29,6% dos casos com outra condição predisponente entre os pacientes sem AIDS, sendo metade dos casos em uso de drogas imunossupressoras.

Um predomínio do sexo masculino sempre foi referido para a doença criptocócica²⁹. No início da epidemia de AIDS, o número de casos masculinos de criptococose chegava a ser oito vezes superior ao feminino, acompanhando o perfil da infecção pelo HIV. Nos últimos anos, com o aumento da AIDS entre as mulheres, a distribuição entre os sexos está mudando⁴⁰. Em nosso estudo, observamos uma proporção de 2,6:1, valor que se aproxima da proporção de 2:1 observada no Estado do Rio de Janeiro no período para os casos de AIDS, principal fator de risco. O fato de não termos observado diferença nas médias de idade de homens e mulheres, diferentemente do que é referido na literatura, em que o sexo feminino é significativamente mais jovem^{11,40}, acompanhando o perfil da infecção pelo HIV, poderia ser explicado pelo crescimento persistente, observado após 1998, da incidência de AIDS nas faixas acima de 24 anos entre as mulheres².

Em nosso estudo, 2,3% dos pacientes estavam na faixa até 12 anos e 25% tinham AIDS como doença preexistente conhecida. Na série de Rozembaum e Gonçalves³⁷, entre 1960 e 1989, 1,8% dos pacientes (3/171) eram menores de 12 anos e um tinha AIDS. Em pacientes pediátricos com AIDS, Py e colaboradores³⁶, no Rio de Janeiro, observaram 8,3% de casos de meningite criptocócica. No Brasil, a meningite criptocócica em crianças está bem estudada na região Nordeste, onde *C. gattii* é endêmico. Assim, Martins²⁶ em 53 casos com idade inferior a 14 anos, Corrêa¹⁰ em 19 casos menores de 13 anos e Cavalcanti⁴ em 17 casos com idade inferior a 10 anos e 27 na faixa de 11 a 20 anos não constataram nenhum caso de AIDS e observaram significativo predomínio do isolamento de *C. gattii*. A literatura internacional refere que a criptococose na infância é rara⁸ e que frequência da doença criptocócica entre crianças infectadas pelo HIV é muito menor do que entre pacientes adultos⁵. Abadi e colaboradores¹ observaram prevalência de 1,4% de infecção criptocócica em crianças americanas com AIDS, no período de 1985 a 1996. Neste mesmo período, dados de estudos na Europa e Estados Unidos, relatam prevalência de 2,9% a 13,3% nos adultos³⁴. Goldman e colaboradores¹⁴, com o objetivo de avaliar se a baixa prevalência de doença criptocócica na infância devia-se a pouca exposição ao *Cryptococcus*, analisaram o soro de 185 crianças do Bronx, em Nova Iorque, e observaram que a idade de soroconversão para a maioria delas era inferior a 10 anos. Concluíram que os resultados sugerem que a baixa incidência de criptococose em crianças com AIDS não se deveria à falta de exposição ao agente. Dromer e colaboradores¹¹ referem 0,9% de pacientes menores de 15 anos entre 2125 casos de infecção criptocócica, no período de

1985 a 2001, sendo 31% infectados pelo HIV e 31% imunossuprimidos. Chen e colaboradores⁸, entre 1994 e 1998, observaram 0,6% de crianças entre 350 pacientes com infecção criptocócica. O maior percentual de crianças com criptococose observado em nosso estudo, e também referido por Py e colaboradores³⁶, em relação à literatura internacional, poderia ser em decorrência de maior pressão ambiental à exposição a ambas as espécies de *Cryptococcus*, tanto em pacientes infectados pelo HIV quanto em imunocompetentes.

Não observamos alteração da letalidade por meningite criptocócica no período estudado. No Brasil, a letalidade da criptococose, com ou sem doença de base está em torno de 45% - 65%^{3,30,33}. Na série de Rozembaum e Gonçalves³⁷ no Rio de Janeiro, entre 1960 e 1989, a letalidade no conjunto de pacientes foi de 52,3%, nos pacientes com AIDS foi de 65,7%, nos pacientes não imunossuprimidos foi de 38,6% e nos pacientes com outras condições predisponentes foi de 36,8%. A letalidade superior a 40% aproxima-se daquela observada nos países africanos³⁴. Para a AIDS, principal fator de risco para a criptococose, uma redução da letalidade referida para o Estado do Rio de Janeiro foi observada a partir de 1997, pouco após a introdução da HAART, com posterior estabilização a partir de 1999². Há indicações de que o tratamento anti-retroviral combinado poderia também alterar a evolução das condições associadas à AIDS, uma vez que este tratamento recupera parcialmente as defesas imunológicas do paciente¹⁶.

O percentual de recidiva que observamos é baixo, o que poderia sugerir a eficácia de uma terapêutica de manutenção adequada, igualando-se aos padrões internacionais^{23,37}. Entretanto, considerando a precariedade dos Serviços de saúde, não podemos afastar a possibilidade de que os casos de recidiva não estejam sendo detectados pelo sistema de vigilância. Para Mamidi e colaboradores²⁵, mesmo após um tratamento inicial eficaz, há recidiva em 25% a 60% dos pacientes infectados pelo HIV com meningite criptocócica, caso não seja instituído regime terapêutico de manutenção. Este regime, proposto pela *The Infectious Diseases Society of America* consiste na administração de antifúngico até completar um ano de tratamento nos pacientes não infectados pelo HIV e, naqueles com AIDS, administração por pelo menos dois anos e suspensão se houver recuperação sustentada da imunidade com a HAART^{6,7}. Com a introdução da terapêutica de manutenção, o risco de recidiva passou para 2-4%^{23,38}.

Dois aspectos fundamentais devem ser considerados quando analisamos os resultados deste estudo: a subnotificação de casos no sistema de vigilância epidemiológica e ao elevado número de pacientes com doença preexistente ignorada. A subnotificação de diferentes agravos é fato bem estabelecido no país ^{2,12} e deve ser sempre levada em consideração. Quanto à meningite criptocócica, através de processo de busca ativa, pôde ser observado um percentual de 24,4% de casos não registrados na Assessoria no período de 2000 a 2004 ²¹. Com relação às doenças preexistentes, em afecções como a criptococose, em que doenças de base que afetam a imunidade celular desempenham papel primordial, a falta de informação prejudica o reconhecimento dos pacientes sob risco e afeta a avaliação dos fatores de risco ao longo do tempo. Da mesma forma, a falta de informação não possibilita a avaliação da incidência da criptococose em pacientes imunocompetentes. Relativamente à AIDS, principal fator de risco, apesar da compatibilização com o banco do SINAN DST/AIDS, alguns pacientes podem não ter sido identificados, por falha de digitação de informações do paciente, dificultando o cruzamento de dados, e pela própria subnotificação também presente no banco de DST/AIDS ¹². Em 16,7% dos casos, a notificação da AIDS ocorreu em anos posteriores ao diagnóstico da meningite criptocócica, a qual, de acordo com os critérios de notificação, é uma doença definidora de AIDS.

Em nosso estudo, observamos 61,2% pacientes com criptococose infectados pelo HIV. Acreditamos que esse percentual, mesmo subestimado, permitirá uma avaliação sobre a evolução da meningite criptocócica em pacientes infectados pelo HIV no período de 1994 a 2004, embora não seja possível fazer observações conclusivas. Dromer e colaboradores ¹¹ em estudo na França no período de 1985 a 2001, observaram que 77% dos pacientes com criptococose eram infectados pelo HIV e Tintelnot e colaboradores ⁴⁰, em estudo multicêntrico na Áustria, Alemanha e Suíça, entre 2000 e 2003, identificaram a presença de AIDS em 67,5% dos pacientes. No Brasil, Livramento e colaboradores ²² em São Paulo, no período de 1984 a 1992, referem que a AIDS era a doença de base em 63% dos pacientes com meningite criptocócica e Carvalho ³, em Ribeirão Preto, entre 1980 e 2000, observou que 73,1% dos pacientes com criptococose eram infectados pelo HIV. Na série de Rozenbaum e Gonçalves ³⁷ no Estado do Rio de Janeiro, de 1960 a 1989, 52,7% dos casos tinham AIDS.

A análise exploratória do banco de dados da Assessoria de Meningite da Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro, mesmo sujeita às limitações expostas acima, possibilitou uma avaliação da evolução da meningite criptocócica no Estado. A AIDS ainda é o maior fator de risco e, assim, o perfil da maioria dos pacientes acompanha o daqueles infectados pelo HIV. O número absoluto de casos aumentou ao longo dos anos e a introdução da HAART não teve o impacto na incidência observado por outros autores. As avaliações sobre outras doenças preexistentes e da criptococose em imunocompetentes ficaram prejudicadas pela alta porcentagem de informação ignorada.

Referências do artigo 1

1. Abadi J, Nachman S, Kressel AB. Cryptococcosis in children with AIDS. Clin Infect Dis 1999; 28(2): 309-313
2. Boletim Epidemiológico AIDS/ DST. Ministério da Saúde. Brasília. Novembro 2005
3. Carvalho FS. Estudo comparativo da criptococose em pacientes aparentemente imunocompetentes, com SIDA ou com outras formas de imunodeficiência. São Paulo 2003 (Tese – Mestrado – Universidade de São Paulo/Ribeirão Preto)
4. Cavalcanti M do AS. Criptococose sistêmica endêmica pela variedade *gattii* no meio norte do Brasil. Teresina 1997 (Tese - Doutorado – Universidade Federal do Piauí) in Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari, Melo NT. Criptococose. In: Tratado de Micologia Médica Lacaz. São Paulo, SARVIER, 2002
5. CDC. Centers for disease control and prevention. Division of Bacterial and Mycotic Diseases. Cryptococcosis. Disponível em: http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/cryptococcosis_t.htm. Acesso em dezembro 2005
6. CDC. Centers for disease control and prevention. Treating opportunistic infection among HIV-infected adults and adolescents. Morbidity and mortality weekly report (MMWR) December 2004, v 53 (RR15), p 1-112
7. Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. Infect Dis Clin N Am 2006; 20: 507 - 544
8. Chen S, Sorrell T, Nimmo G et al. Epidemiology and host- and variety-dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand. Clin Infect Dis 2000; 31: 499- 508
9. Chrétien F, Lortholary O, Kansau I et al. Pathogenesis of cerebral *C.neoformans* infection after fungemia. J Infect Dis 2002; 186: 522-30
10. Corrêa MPSC, Oliveira EC, Duarte RRBS, Pardal PPO, Oliveira FM, Severo LC. Criptococose em crianças no estado do Pará, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop 1999; 32 (5): 505-508
11. Dromer F, Mathoulin-Péllissier S, Fontanet A et al. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985-2001): comparison of the pre- and post-HAART era. AIDS 2004; 18(3): 555-562

12. Ferreira NMB, Portela MC, Vasconcellos MTL. Fatores associados à subnotificação de pacientes com Aids, no Rio de Janeiro. Rev Saúde Pública 2000; 34 (2): 170-7
13. Fessler RD, Sobel J, Guyot L et al. Management of elevated intracranial pressure in patients with cryptococcal meningitis. J AIDS Human Retrovirol 1998; 17: 137-142
14. Goldman DL, Khine H, Abadi J et al. Serologic evidence for *C. neoformans* infection in early childhood. Pediatrics 2001; 107(5): 66-71
15. Gonçalves AJR, Lopes PFA, Pinto AMM et al. Criptococose: Estudo de 27 casos observados no Hospital dos Servidores do Estado – INAMPS e no Hospital São Sebastião – Rio de Janeiro. JBM 1984; 46(2): 43-63
16. Guimarães MDC. Estudo temporal das doenças associadas à AIDS no Brasil, 1980-1999. Cad Saúde Pública 2000, 16 (sup 1): 21-36
17. Hajjeh RA, Conn LA, Stephens DS. Cryptococcosis: population based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. J Infect Dis 1999; 179: 449-454
18. Hamill RJ. Cryptococcosis in: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis M (ed). Current Medical Diagnosis and Treatment 42nd edition. New York, Lange Medical Books/MacGraw-Hill ed, 2003. Cap 36, p1487-1488
19. Kwon-Chung KJ, Varma A. Do major species concepts support one, two or more species within *Cryptococcus neoformans*? FEMS Yeast Res 2006; 6: 574-587
20. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari, Melo NT. Criptococose. In: Tratado de Micologia Médica Lacaz. São Paulo, SARVIER, 2002
21. Leimann BCQ. Epidemiologia da meningite criptocócica no Estado do Rio de Janeiro no período de 1994 a 2004. Rio de Janeiro 2007 (Tese – Mestrado – Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ)
22. Livramento JA, Machado LR, Nóbrega JPS et al. CSF in 85 patients with AIDS and CNS cryptococcosis.. Arq Neuro-Psiquiatr (São Paulo) 1992; 50 (4): 491-496
23. Lortholary O, Poizat G, Zeller V, Neuville S, Boibieux A, Alvarez M, Dellamonica P, Botterel F, Dromer F, Chêne G and The French Cryptococcosis Study Group. Long-term outcome of AIDS-associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. AIDS 2006, 20: 2183-2191
24. Manfredi R, Pieri F, Pileri AS. The changing face of AIDS related opportunism: Cryptococcosis in the highly active antiretroviral therapy (HAART) era. Case reports and literature review. Mycopathologia 1999; 148: 73-78

25. Mamidi A, DeSimone JA, Pomerantz RJ. Central nervous system infections in individuals with HIV-1 infection. *J Neurovirol* 2002, 8: 158-167
26. Martins LMS. Epidemiologia da criptococose em crianças e diversidade da *Cryptococcus neoformans* no meio norte do Brasil. 2003 (Tese – Mestrado – Fundação Oswaldo Cruz)
27. Ministério da Saúde. DST/ AIDS. TabNet Win32 2.4: Casos de aids identificados no Rio de Janeiro. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/cgi/tabcgi.exe?tabnet/RJ.def>. Acesso em novembro 2006
28. Mirza SA, Phelan M, Rimland D et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clin Infect Dis* 2003, 36: 789-794
29. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS – 100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8(4): 515-548
30. Moreira TA, Ferreira MS, Ribas RM, Borges AS. Criptococose: estudo clínico-epidemiológico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39(3): 255-258
31. Nishikawa MM, Lazera MS, Barbosa GG, Trilles L, Balassiano BR, Macedo RCL, Bezerra CCF, Pérez MA, Cardarelli P, Wanke B. Serotyping of 467 *Cryptococcus neoformans* isolates from clinical and environmental sources in Brazil: analysis of host and regional patterns. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (1): 73-77
32. Oliveira-Netto IC, Machado CC, Wagner MB, Severo LC. Meio século de criptococose no Brasil: revisão de 308 casos (1941-1992). *Amb Hosp* 1993, 7: 5-16.
33. Pappalardo MCSM, Melhem MSC. Cryptococcosis: a review of the brazilian experience for the disease. *Rev Inst Med trop S Paulo* 2003; 45 (6): 299-305
34. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 16: 837-874.
35. Pinto Jr VL. Criptococose associada à AIDS. Análise da casuística do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas-Fiocruz entre 1987 e 2002. Rio de Janeiro 2003 (Tese – Mestrado – Fundação Oswaldo Cruz)
36. Py EA, Aloe M, Burlamaqui L et al. Relato de cinco casos de meningite criptocócica em crianças com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). *Arq bras Ped* 1997; 4(1): 15-20
37. Rozembaum R, Gonçalves AJ. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 1994 Mar; 18(3): 369-80

38. Saag M, Graybill RJ, Larsen RA. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 710-718
39. Saraceni V, Cruz MM, Lauria LM, Durovni B. Trends and Characteristics of AIDS mortality in the Rio de Janeiro City after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Braz J Infect Dis* 2005; 9 (3): 209-215
40. Tintelnot K, Lemmer K, Losert H et al. Follow-up of epidemiological data of cryptococcosis in Austria, Germany, and Switzerland with special focus on the characterization of clinical isolates. *Mycoses* 2004; 47: 455-464
41. van Elden LJR, Walenkamp AME, Lipovsky MM, Reiss P, Meis JFGM, de Marie S, Dankert J, Hoepelman AIM. Declining number of patients with cryptococcosis in the Netherlands in the era of highly active antiretroviral therapy [Research Letters]. *AIDS* 2000; 14 (17): 2787-2788

4.2. ARTIGO 2

**O SINAM como instrumento de vigilância epidemiológica para a meningite
criptocócica no Estado do Rio de Janeiro no período de 2000 a 2004**

**O SINAN como instrumento de vigilância epidemiológica para a meningite
criptocócica no Estado do Rio de Janeiro no período de 2000 a 2004**

Beatriz Consuelo Quinet Leimann¹, Rosalina Jorge Koifman²

1 Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião

2 Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz.

Resumo

A meningite criptocócica, como as demais meningites, deve ser notificada através da Ficha de Investigação Individual de Meningites do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). O objetivo deste estudo foi avaliar em que medida o perfil epidemiológico disponível no sistema nacional (SINAN) refletiria as ocorrências da meningite criptocócica do Estado do Rio de Janeiro, no período de 2000 a 2004. O banco de dados do SINAN foi comparado com um novo banco, denominado “banco ampliado”, composto pelos casos de meningite criptocócica do SINAN, da Assessoria de Meningite da Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro e dos registros do laboratório do Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião (IEISS). O SINAN captou 65,7% dos casos presentes no “banco ampliado”. A incidência de meningite criptocócica está subestimada no SINAN, mas o perfil dos casos notificados neste sistema reflete o perfil do total de casos, considerando o “banco ampliado” como próximo ao universo dos pacientes com meningite criptocócica no Estado. Não foram observadas diferenças na faixa etária, na proporção homens: mulheres, na letalidade ou no percentual de recidivas.

Palavras-chave: *Cryptococcus*; SINAN; vigilância epidemiológica; sistemas de informação

Summary

Cryptococcal meningitis must be reported to the National Information System of Notifiable Diseases (SINAN). We aimed to assess in what extent the cases of cryptococcal meningitis reported to the SINAN represented the occurrence of cryptococcal meningitis in the State of Rio de Janeiro, during the period of 2000 to 2004. The database from SINAN was compared to a new database, called “expanded database”, formed by cases from three sources: SINAN, Assessoria de Meningite da Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro and the laboratory of the Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião. In the SINAN database there were 65.7% of the cases of the “expanded database”. Cryptococcal meningitis is underestimated at SINAN database, but the patients’ characteristics are similar to those of the total number of cases. No differences were found related to age, sex, mortality or relapse rate.

Key-words: *Cryptococcus*; SINAN; epidemiologic surveillance; information systems

Introdução

O SINAN é uma base de dados nacional sobre agravos de notificação compulsória que foi implementada em 1993 e tem como objetivo coletar e processar dados de agravos de notificação compulsória em todo o território nacional desde o nível local ⁶. É um sistema de informação de base populacional, ou seja, que se propõe a contemplar todos os eventos de determinada natureza existentes na população ⁷. Foi concebido para ser operado a partir das Unidades de Saúde, seguindo, assim, o seguinte fluxo: Unidades Ambulatoriais de Saúde/ Hospitais → Nível Central das Secretarias Municipais de Saúde → Nível Central das Secretarias Estaduais de Saúde → Ministério da Saúde.

As meningites de qualquer etiologia enquadram-se na categoria de enfermidades de notificação compulsória, estando aí incluídas as meningites criptocócicas, e devem ser notificadas através da Ficha de Investigação Individual de Meningites do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

O agente da infecção criptocócica é o *Cryptococcus* sp, levedura capsulada com importante tropismo pelo SNC, sendo meningoencefalite a principal manifestação clínica em 85% dos casos ^{1,2}. Com a epidemia de AIDS, observou-se um aumento drástico da incidência de criptococose ³, e apesar do uso profilático de antifúngicos e da introdução da HAART (*highly active antiretroviral therapy*) na última década terem reduzido esta incidência ⁴, 80% dos casos da doença ainda ocorrem em pacientes com AIDS ⁵.

A existência de um sistema de informações populacional, com boa cobertura e qualidade, possibilitaria a análise atualizada do perfil epidemiológico da meningite criptocócica no Estado. No Rio de Janeiro, a análise de dados mais recente é proveniente de um estudo realizado por Rozembaum e Gonçalves ⁸, com informações coletadas, retrospectivamente, em 24 instituições de saúde no Estado, no período de 1960 a 1989.

O objetivo deste estudo foi comparar a captação dos casos incidentes de meningite criptocócica de residentes do Estado do Rio de Janeiro no período de 2000 a 2004 em três bases de dados: do SINAN, da Assessoria de Meningite da Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro e nos registros do laboratório do Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião (IEISS) a fim de avaliar em que medida o perfil epidemiológico disponível no

sistema nacional (SINAN) refletiria as ocorrências da meningite criptocócica do Estado do Rio de Janeiro.

Material e métodos

Trata-se de um estudo descritivo. Foram utilizados os dados referentes às notificações de meningite criptocócica, no período de 2000 a 2004, nas bases do SINAN e da Assessoria de Meningite da Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro e os dados de exame de líquido positivo para *Cryptococcus* sp registrados no laboratório do Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião (IEISS) no período. As notificações foram efetuadas através da Ficha de Investigação Individual de Meningites, instrumento de coleta de dados que não contempla um campo com codificação específica para a meningite criptocócica, a qual se encontra descrita no campo “Meningite de outra etiologia” com coleta de informação aberta.

A Assessoria de Meningite, que é parte do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado de Saúde do Estado do Rio de Janeiro, é notificada dos casos de meningite através das Secretarias Municipais de Saúde. Além disso, é informada diretamente pela Unidade de Vigilância Epidemiológica do IEISS dos casos identificados neste Instituto.

O Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião é hospital de referência para meningite no Estado e realiza exames de líquido tanto de pacientes internados no próprio Instituto quanto de pacientes de outras Unidades de Saúde no Estado, cujo líquido é encaminhado para exame. Os livros de registro de exames de líquido do laboratório de Patologia Clínica do IEISS foram a fonte de dados de identificação de casos com exame positivo para *Cryptococcus* sp, tendo sido adotado como critério de positividade a presença de um ou mais exames laboratoriais positivos (exame direto com tinta da China, cultura ou aglutinação pelo látex). Foi montado um banco de dados no ACCESS com as variáveis de interesse disponíveis.

Foi adotado como definição de caso incidente a primeira notificação com confirmação diagnóstica de meningite criptocócica presente nas bases de dados do SINAN e/ou da Assessoria e/ou o primeiro registro no banco de dados do IEISS no período. As posteriores inclusões destes pacientes com diagnóstico de meningite criptocócica foram consideradas apenas para a análise de recidivas, durante o período de estudo.

Os dados do SINAN foram comparados com os dados de um novo banco, denominado banco “completo”, que foi constituído com os dados presentes simultaneamente nos três bancos acrescidos daqueles dados presentes somente em cada uma das três bases. Para evitar duplicidade por grafias diferentes do nome do paciente, os bancos foram comparados considerando-se, além do nome, a idade e a data da punção líquórica.

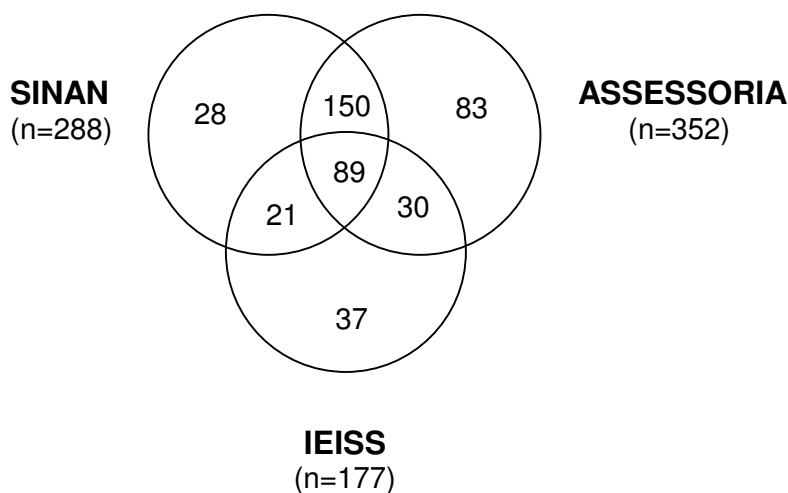
As variáveis estudadas foram: idade, sexo, município de residência, doenças preexistentes, critério de confirmação diagnóstica (exame direto com tinta da China, cultura de *Cryptococcus* sp ou aglutinação pelo látex do líquido, clínico, prova terapêutica, necropsia, atestado de óbito) e tipo de evolução (categorizado em alta, óbito e ignorado). Com relação à idade, os menores de 20 anos, foram categorizados em dois estratos: 0 a 12 e 13 a 19 anos. A primeira faixa etária incluiu crianças até 12 anos, em acordo com a literatura nacional ^{9,10} e internacional ¹¹. Devido ao elevado percentual de informação ignorada para a variável raça/cor esta não foi analisada. Apenas para os casos identificados somente no apenas no IEISS a variável “doenças preexistentes” foi pesquisada nos prontuários médicos dos casos internados no Instituto e nas requisições de exame de líquido de pacientes de outras unidades.

Na montagem e análise dos bancos de dados, foram utilizados os programas Excel, Access e SPSS versão 13.0. Para a comparação de proporções foi empregado o teste do qui-quadrado e para a comparação de médias foi utilizado o teste t de Student, adotando-se um nível de significância estatística de 5%.

Resultados

No diagrama estão representados os casos de meningite criptocócica dos três bancos de dados, SINAN, Assessoria de Meningite e IEISS, no período de 2000 a 2004 (figura 1). No SINAN não estavam registrados 32% (113 casos) do total de 352 casos notificados à Assessoria e dos 288 casos notificados ao SINAN, 17% (49 casos) não estavam registrados na Assessoria. O SINAN não captou 37,8% e a Assessoria não captou 32,8% dos 177 casos identificados no IEISS. Um banco que incluísse todos os casos do período, que passaremos a denominar de “banco ampliado”, seria composto por 438 casos.

Figura 1. Casos de meningite criptocócica no período de 2000 a 2004 registrados em três bases de dados



Aproximadamente 2/3 dos casos adicionais no “banco ampliado” foram de pacientes do município do Rio de Janeiro. Do total de 92 municípios do Estado, 29 notificaram casos de meningite criptocócica ao SINAN; no “banco ampliado” 34 municípios notificaram. Na mesorregião metropolitana foram observados 93% (268) dos casos registrados no SINAN (91% destes na microrregião do Rio de Janeiro), e 94,4% (413) dos casos do “banco ampliado” (91,7% na microrregião do Rio de Janeiro). Do total de 16 municípios da microrregião do Rio de Janeiro, 13 tinham casos registrados no

SINAN e 15 no “banco ampliado”. O município do Rio de Janeiro contribuiu com 55% do total de 288 casos do Estado notificados ao SINAN, e com 60% do total de 438 casos do “banco ampliado”. Após o Rio de Janeiro, os municípios com maiores percentuais de casos registrados (entre 3,5 e 11,5%) foram semelhantes nos dois bancos: Duque de Caxias, Niterói, São Gonçalo, São João de Meriti e Nova Iguaçu. O município de Belford Roxo tinha dois casos registrados no SINAN (0,7% do total) e no “banco ampliado” havia 11 casos (2,5% do total). Os demais municípios contribuíram com menos de 1,5% dos casos.

No período de 2000 a 2004, o SINAN captou 65,7% dos casos presentes no “banco ampliado”. Os percentuais de casos captados pelo SINAN, ano a ano, foram de 67%, 52,3%, 64,7%, 73,3% e 69,5%. A taxa de incidência anual de meningite criptocócica, por 100000 habitantes, variou de 0,30 em 2002 a 0,50 em 2003 no banco do SINAN e de 0,46 em 2002 a 0,68 em 2003 no “banco ampliado”. De 2000 a 2004, observou-se uma subestimação de 33,3% na taxa média de incidência no período, variando de 26,5% em 2004 a 47,5% em 2001. Houve predomínio do sexo masculino, durante todo o período nos dois bancos ($p=0,49$). Em relação ao “banco ampliado”, o SINAN captou, proporcionalmente, mais casos femininos (89 de 125) do que masculinos (199 de 313) mas esta diferença não foi significativa ($p=0,50$) (tabela 1).

Tabela 1. Distribuição percentual de casos de meningite criptocócica segundo sexo e taxas de incidência (por 100000 habitantes) no período de 2000 a 2004, de acordo com dados do SINAN e do “banco ampliado”.

SINAN								
Ano	F	(%)	Taxa*	M	(%)	Taxa*	Total	Taxa*
2000	18	(30,5)	0,24	41	(69,5)	0,59	59	0,41
2001	18	(40)	0,24	27	(60)	0,39	45	0,31
2002	15	(34,1)	0,20	29	(65,9)	0,41	44	0,30
2003	24	(32,4)	0,31	50	(67,6)	0,70	74	0,50
2004	14	(21,2)	0,18	52	(78,8)	0,72	66	0,44
00-04	89	(30,9)	0,23	199	(69,1)	0,56	288	0,40
“BANCO AMPLIADO”								
Ano	F	(%)	Taxa*	M	(%)	Taxa*	Total	Taxa*
2000	27	(30,7)	0,36	61	(69,3)	0,88	88	0,61
2001	27	(31,4)	0,36	59	(68,6)	0,85	86	0,59
2002	19	(27,9)	0,25	49	(72,1)	0,69	68	0,46
2003	31	(30,7)	0,40	70	(69,3)	0,98	101	0,68
2004	21	(22,1)	0,27	74	(77,9)	1,03	95	0,63
00-04	125	(28,5)	0,33	313	(71,5)	0,89	438	0,60

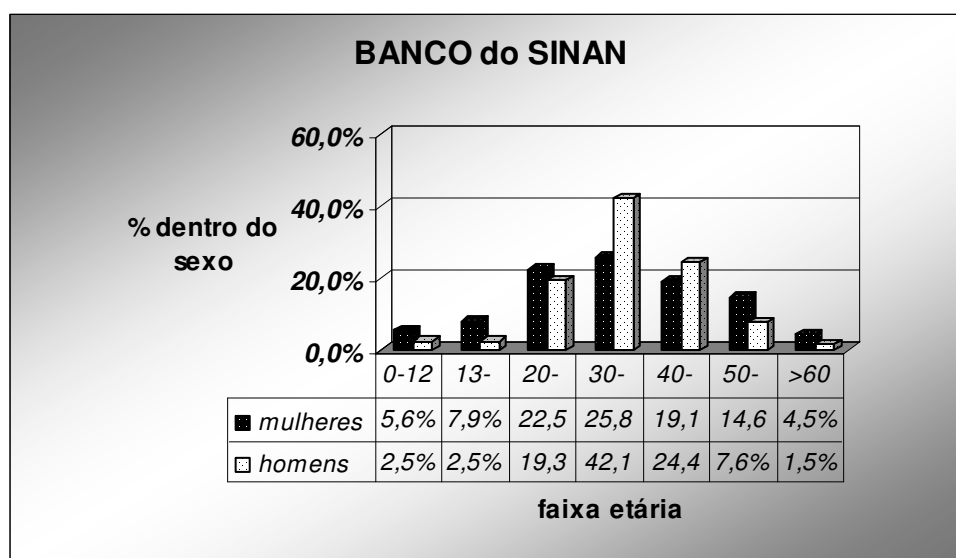
* Por 100000 habitantes

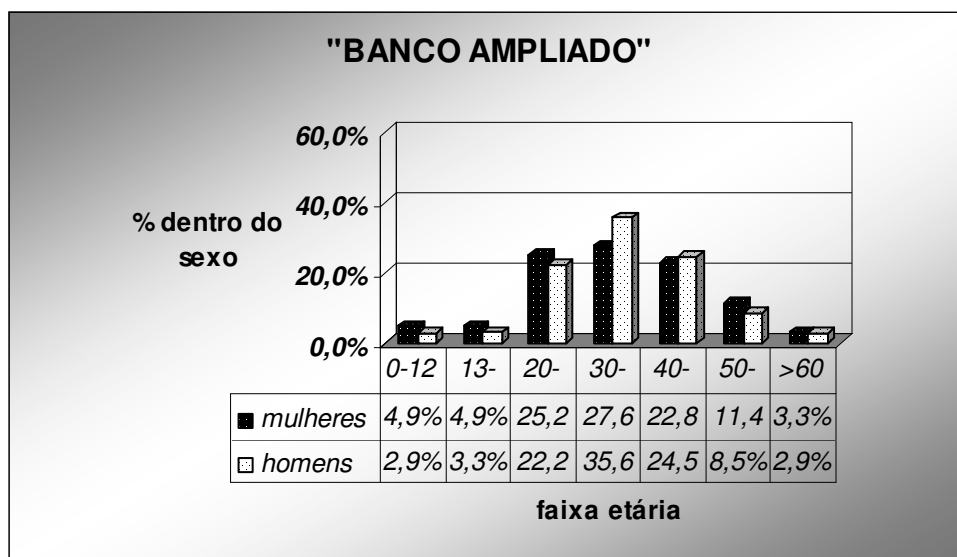
A frequência dos critérios de confirmação do diagnóstico de meningite criptocócica diferiu entre os dois bancos, considerando-se todo o período. No banco do SINAN, a aglutinação pelo látex foi o mais freqüente (35,8%), seguido pelo exame direto com tinta da China (32,3%) e pela cultura (31,3%). A prova terapêutica e o atestado de óbito foram os critérios em 0,3% dos casos, cada. No “banco ampliado”, a cultura foi o critério mais freqüente (33,2%), seguido pela aglutinação pelo látex (31,4%) e o exame direto com tinta da China (30,9%). O atestado de óbito foi o critério em 4,2% dos casos e a prova terapêutica em 0,2%. Considerando a evolução do critério de confirmação diagnóstica no período, em ambos os bancos, a aglutinação pelo látex passou a ser o critério mais freqüente, a partir de 2002 no banco do SINAN e de 2003 no “banco ampliado”.

O conjunto de casos apresentou média de idade de 35,7 anos (dp=12,6) e mediana de 35,5 anos no banco do SINAN e média de 35,6 anos (dp=12,6) e mediana de 35 anos no “banco ampliado” (p=0,93). A idade variou de um mês a 89 anos. Entre as crianças até 12 anos, no banco do SINAN a metade tinha menos de um ano e no restante a idade variava de um a sete anos, com média de 4,2 anos (dp=2,7) e mediana de quatro anos; no “banco ampliado”, 40% tinham menos de um ano e nos demais a idade variava de um a 11 anos, com média de 5,4 anos (dp=3,5) e mediana de quatro anos (p=0,48).

Em ambos os bancos, a maior proporção de casos tinha idade entre 30 e 39 anos, com 37,1% dos pacientes registrados no SINAN e 33,3% dos pacientes do “banco ampliado” situados nesta faixa (p=0,94). Oitenta por cento dos casos tinham entre 20 e 49 anos. A análise da distribuição etária por sexo revelou que no banco do SINAN a distribuição dos casos por faixa etária foi significativamente diferente entre os sexos (p=0,01) e no “banco ampliado”, não houve diferença na distribuição (p=0,61) (gráficos 1 e 2). No banco do SINAN, o sexo feminino apresentou proporção significativamente maior de casos nas faixas até 19 anos e após os 50 anos do que o sexo masculino.

Gráficos 1 e 2. Distribuição percentual de casos segundo sexo, por faixa etária no banco do SINAN (p=0,01) e no “banco ampliado” (p=0,61).





A informação sobre a presença de doenças preexistentes apresentou-se como ignorada em 66% dos pacientes registrados no SINAN e em 67,8% do “banco ampliado”. A AIDS foi a doença preexistente mais freqüente, acometendo 26% dos casos do SINAN e 24,9% dos casos do “banco ampliado” (tabela 2). Dos casos de AIDS no banco do SINAN, 88% (66 casos) referiam-se a pacientes notificados com meningite criptocócica nos anos de 2003 e 2004, não havendo nenhum registro de AIDS como doença preexistente em 2000. No “banco ampliado”, há referência à AIDS como doença preexistente em todos os anos, sendo que os anos de 2003 e 2004 concentraram o maior percentual de casos referidos de AIDS (68%). As demais doenças mencionadas foram tuberculose, leucemia e transplante renal. Com relação a este último, apesar dos casos de meningite terem sido notificados ao SINAN e/ ou à Assessoria, a presença de transplante renal como doença preexistente só constava nos registros do IEISS. Na faixa até 12 anos, o relato de doença preexistente encontrava-se presente em dois (outra patologia) dos 10 pacientes do banco do SINAN e em três dos 15 casos do “banco ampliado” (um AIDS e dois outra patologia).

Tabela 2. Doenças preexistentes nos pacientes com meningite criptocócica.

Preexistente	SINAN	%	“BANCO AMPLIADO”	%
ausente	9	3,1	9	2,1
AIDS	75	26	109	24,9
tuberculose	4	1,4	6	1,4
transplante renal	0		6	1,4
leucemia	0		1	0,2
outro *	10	3,5	10	2,3
ignorado	190	66	297	67,8
TOTAL	288	100	438	100

* informação coletada condensada

A letalidade da meningite criptocócica foi de 47,4% com base nos dados do banco do SINAN e de 48,8% pelo “banco ampliado” (p=0,72).

Os percentuais de recidivas registrados nos dois bancos foram similares, 3,5% no SINAN e 3,9% no “banco ampliado”.

Discussão

Observamos que o SINAN captou 65,7% dos casos de meningite criptocócica ocorridos no período de 2000 a 2004 no Estado do Rio de Janeiro, considerando como o universo de casos no período aqueles presentes no SINAN, na Assessoria de Meningite e no IEISS. A taxa global de incidência de meningite criptocócica de 0,40 casos por 100000 habitantes com base nos casos notificados apenas no SINAN foi 33,3% menor do que aquela considerando as três fontes. Esta taxa obtida com base no SINAN situa-se no limite inferior da faixa descrita pelo CDC para a meningite criptocócica na população geral que seria de 0,4 a 1,3 casos por 100000 habitantes ¹².

Em nosso estudo utilizamos uma base de dados nacional e a base da Assessoria, ambas alimentadas pelas Secretarias Municipais. Os 113 casos de meningite criptocócica notificados à Assessoria foram identificados pelo sistema de vigilância, mas não apareceram no SINAN. O fato das bases não coincidirem demonstra a precariedade do fluxo de informações que, em muitos casos ainda é feito através de fichas manuscritas, que circulam por diferentes setores ¹³. Nos casos em que o sistema é informatizado, faltam programas de capacitação de recursos humanos para operar estes sistemas ¹⁴. Além disso, estratégias de cruzamento de bancos de dados deveriam ser utilizadas com mais frequência ¹⁵. O fato de casos identificados no IEISS, que é referência para meningite no Estado, não constarem do SINAN aponta para dificuldades da vigilância epidemiológica local.

A possibilidade do uso articulado de informações, provenientes de diferentes bases de dados da área da Saúde, permite uma aproximação das reais condições de doença da população ¹⁶. Selig e colaboradores ¹⁷ no Rio de Janeiro e Façanha ¹⁸ em Fortaleza compararam registros do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) que apresentavam tuberculose (TB) como uma das causas múltiplas de óbito com casos de tuberculose notificados ao SINAN. No Rio de Janeiro, dos óbitos que apresentavam TB como causa associada registrados no SIM, apenas 41,7% haviam sido notificados como casos de TB ao SINAN e no Ceará apenas 33,4% haviam sido notificados ao SINAN. A base de dados dos casos de AIDS no país é elaborada com dados provenientes de três sistemas de informação, através da utilização de aplicativo de relacionamento de banco de dados: SINAN, SISCEL (Sistema de Controle de Exames Laboratoriais) e SICLOM (Sistema de Controle Logístico de Medicamentos) ¹⁹. Côrtes ²⁰, analisando a situação da vigilância de meningites na região

metropolitana de Belo Horizonte, empregando o método de captura e recaptura tendo como fontes o SINAN e o SIH-SUS (Sistema de Internações Hospitalares), calculou a cobertura do SINAN em 66,7% e observou um acréscimo de 22% na taxa de incidência de meningite, ao utilizar esta metodologia.

Observamos que, ao longo do período, os percentuais captados pelo SINAN foram de 67,0%, 52,3%, 64,7%, 73,3% e 69,5%. A determinação da sensibilidade a cada ano, considerando os casos da Assessoria como complementares aos do SINAN, seria passível de crítica porque incluiria a própria fonte que está sendo avaliada no fornecimento de casos e casos de outra fonte não validada. German²¹ refere a dificuldade de determinação da sensibilidade de um sistema de vigilância em saúde pública, pela falta de um padrão-ouro apropriado. Esta determinação seria importante porque, segundo o guia de avaliação de sistemas de vigilância²², mesmo não apresentando sensibilidade elevada, um sistema de vigilância pode ser útil no acompanhamento das tendências dos agravos, desde que a sensibilidade permaneça constante ao longo do tempo.

Em ambos os bancos, a variável doenças preexistentes apresentou elevado percentual de informação ignorada. A AIDS apareceu em apenas 26% dos casos do SINAN e 24,9% do “banco ampliado”. Estes percentuais são muito inferiores às proporções relatadas em publicações nacionais e internacionais que referem valores entre 63% e 80%^{2,5,23,24}. Como observado em estudos que comparam notificações em diferentes sistemas de vigilância ou naqueles sobre confiabilidade dos sistemas^{18,25,26}, muitas vezes o dado existe, mas não há uma investigação cuidadosa com a proposta de transformá-lo em informação, demonstrando a pouca valorização desta como fonte de conhecimento real²⁷.

Trinta e sete casos (8,4% do total) foram diagnosticados no laboratório do IEISS, mas não foram captados pelo sistema de vigilância. A utilização de laboratórios como fontes auxiliares de vigilância é importante para aumentar a validade das estimativas de incidência²⁰. Um estudo no Canadá revelou cobertura de notificação pelos médicos de 65,5% que chegava a 94,8% quando associada a dos laboratórios²⁰. Faustini e colaboradores²⁸ referem um aumento de 27% nos casos de meningite bacteriana reportados ao Sistema de Vigilância de Doenças de Notificação da região de Lazio, Itália, quando laboratórios foram incluídos no processo de vigilância e concluem que a integração dos

laboratórios ao sistema de vigilância contribui para melhorar a sensibilidade do sistema e deve ser considerada.

Escosteguy²⁹ analisando casos de meningite infecciosa em hospital público no Rio de Janeiro com dados coletados do SINAN constatou a utilidade do sistema como instrumento para a análise do perfil clínico-epidemiológico das meningites a nível hospitalar. Os casos foram notificados e investigados pelo serviço de epidemiologia do hospital, que opera com sistemas de vigilância passivo e ativo. A vigilância ativa inclui busca diária por telefone nos serviços do hospital e semanal nos exames de líquido no laboratório de bacteriologia e nos serviços. Todos os casos foram digitados no hospital na versão DOS do programa do SINAN. A entrada de dados a nível local facilita a revisão de inconsistências. Diferentemente da falta de informação sobre doenças preexistentes que observamos em nosso estudo, este sistema foi capaz de identificar a AIDS associada à meningite criptocócica em 84,7% dos casos.

A incidência de meningite criptocócica está subestimada no SINAN, mas o perfil dos casos notificados neste sistema reflete o perfil do total de casos, considerando o “banco ampliado” como próximo ao universo dos pacientes com meningite criptocócica no Estado. Não foram observadas diferenças na faixa etária, na proporção homens: mulheres, na letalidade ou no percentual de recidivas. Segundo Waldman³⁰, sistemas passivos podem ser úteis apesar da subnotificação, desde que os casos sejam representativos do universo. Para Carvalho³¹, embora o dado possa não ser de boa qualidade, apenas utilizando a informação gerada será possível perceber erros e pontos fracos e, assim, buscar melhorar a qualidade da informação, tanto através dos instrumentos de coleta quanto da motivação dos recursos humanos envolvidos no processo.

A avaliação rotineira dos sistemas de vigilância para garantir que agravos de saúde estejam sendo adequadamente monitorados e que a informação obtida seja confiável e útil para a saúde pública é fundamental. Um planejamento para o cruzamento periódico de bancos de dados deveria ser implementado, a fim de possibilitar a avaliação de subnotificação e propiciar o reconhecimento de etapas a serem aprimoradas e falhas a serem corrigidas, visando aumentar a captação de casos. A qualidade da informação depende da adequada coleta de dados no local onde ocorre o agravo de saúde. O elevado percentual de informação ignorada mostra o descaso com os dados como geradores de

informação, assim, mesmo que o dado exista, não é valorizado e não é referido, elevando o quantitativo de ignorados, prejudicando a avaliação do perfil epidemiológico do agravo em estudo. A ausência de determinados dados no início da investigação é aceitável, mas a conclusão da investigação deve ser feita da forma mais completa possível. Existe uma recomendação do SINAN definindo atribuições de atualização e correção de registros entre os níveis municipal e estadual ^{25,32}. Por fim, a notificação por parte dos laboratórios de determinados agravos, como estratégia para aumentar a cobertura do sistema de vigilância, deveria ser considerada.

Referências do artigo 2

1. Oliveira-Netto IC, Machado CC, Wagner MB, Severo LC. Meio século de criptococose no Brasil: revisão de 308 casos (1941-1992). *Amb Hosp* 1993, 7: 5-16
2. Tintelnot K, Lemmer K, Losert H et al. Follow-up of epidemiological data of cryptococcosis in Austria, Germany, and Switzerland with special focus on the characterization of clinical isolates. *Mycoses* 2004; 47: 455-464
3. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 16: 837-874
4. Dromer F, Mathoulin-Péllissier S, Fontanet A et al. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985-2001): comparison of the pre- and post-HAART era. *AIDS* 2004; 18(3): 555-562
5. Chrétien F, Lortholary O, Kansau I et al. Pathogenesis of cerebral *C.neoformans* infection after fungemia. *J Infect Dis* 2002; 186: 522-30
6. Ministério da Saúde/ FUNASA. Guia de Vigilância Epidemiológica vol I. Agosto 2002
7. Drumond Júnior M. Epidemiologia em Serviços de Saúde. In: Campos GWS, Minayo MCS, Akerman M, Drumond Júnior M, Carvalho YM. Tratado de Saúde Coletiva. Rio de Janeiro, Hucitec Editora Fiocruz 2006. p427
8. Rozebaum R, Gonçalves AJ. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 1994 Mar; 18(3): 369-80
9. Py EA, Aloe M, Burlamaqui L et al. Relato de cinco casos de meningite criptocócica em crianças com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). *Arq bras Ped* 1997; 4(1): 15-20
10. Corrêa MPSC, Oliveira EC, Duarte RRBS, Pardal PPO, Oliveira FM, Severo LC. Criptococose em crianças no estado do Pará, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999; 32 (5): 505-508
11. Abadi J, Nachman S, Kressel AB. Cryptococcosis in children with AIDS. *Clin Infect Dis* 1999; 28(2): 309-313
12. CDC. Centers for disease control and prevention. Division of Bacterial and Mycotic Diseases. Cryptococcosis. Disponível em: http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/cryptococcosis_t.htm. Acesso em dezembro 2005

13. Ferreira VMB, Portela MC. Avaliação da subnotificação de casos de Aids no Município do Rio de Janeiro com base em dados do sistema de informações hospitalares do Sistema Único de Saúde. *Cad Saúde Pública* 1999; 15 (2): 317-324
14. Almeida MF. Descentralização de sistemas de informação e o uso das informações a nível municipal. *Informe Epidemiológico do SUS, Brasília, jul/set 1998, v 7, n3, p 27-33*
15. Drumond Júnior M, Lira MMTA, Freitas M, Nitrini TMV. A Aids e os sistemas de informação de mortalidade em nível local: a experiência do PRO-AIM no Município de São Paulo. *Boletim Epidemiológico de Aids* 1997, IX: 3-9
16. Ministério da Saúde. Compatibilização de bases de dados nacionais. *Informe Epidemiológico do SUS, Brasília, jul/set 1997, v 6, n3, p 25-33*
17. Selig L, Belo M, Cunha AJLA, Teixeira EG, Brito R, Luna AL, Trajman A. Óbitos atribuídos à tuberculose no Estado do Rio de Janeiro. *J Brás Pneumol* 2004; 30(4): 417-424
18. Façanha MC. Tuberculose: subnotificação de casos que evoluíram para o óbito em Fortaleza-CE. *Rev Bras Epidemiol* 2005; 8 (1):25-30
19. *Boletim Epidemiológico AIDS/ DST. Ministério da Saúde. Brasília. Novembro 2005*
20. Côrtes, MCJW. *Vigilância das meningites na região metropolitana de Belo Horizonte, MG, 1999: o uso dos sistemas de informação em saúde e o método da captura-recaptura na estimação da incidência e subnotificação. Belo Horizonte 2002 (Tese de doutorado – Faculdade de Medicina/ Universidade Federal de Minas Gerais)*
21. German RR. Sensitivity and predictive value positive measurements for public health surveillance systems. *Epidemiology* 2000; 11: 720-727
22. CDC. Centers for disease control and prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the guidelines working group. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) July 2001, v 50 (RR13), p 1-36*
23. Livramento JA, Machado LR, Gomes HR et al. AIDS. A CSF laboratory experience on 470 cases in a 7 year period. *Arq Neuro-Psiquiatr (São Paulo)* 1992; 50 (1): 56-59

24. Carvalho FS. Estudo comparativo da criptococose em pacientes aparentemente imunocompetentes, com SIDA ou com outras formas de imunodeficiência. São Paulo 2003(Tese – Mestrado – Universidade de São Paulo/Ribeirão Preto)
25. Barros ENC, Silva EM. Vigilância epidemiológica do sarampo e da rubéola no município de Campinas (SP), Brasil: confiabilidade dos dados. Rev Panam Salud Publica 2006; 19 (3): 172-178
26. Leimann BCQ. Epidemiologia da meningite criptocócica no Estado do Rio de Janeiro no período de 1994 a 2004. Rio de Janeiro 2007 (Tese – Mestrado – Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ)
27. Theme Filha MM, Gama SGN, Cunha CB, Leal MC. Confiabilidade do sistema de informações sobre nascidos vivos hospitalares no Município do Rio de Janeiro, 1999-2001. Cad Saúde Pública 2004; 20 (supl 1): S83-S91
28. Faustini A, Fano V, Sangalli M et al. Estimating incidence of bacterial meningitis with capture-recapture method, Lazio Region, Italy. Eur J Epidemiol 2000; 16: 843-848
29. Escosteguy CC, Medronho RA, Madruga R, Dias HG, Braga RC, Azevedo OP. Vigilância epidemiológica e avaliação da assistência às meningites. Rev Saúde Pública 2004; 38(%): 657-663
30. Waldman EA. Vigilância como prática de Saúde Pública. In: Campos GWS, Minayo MCS, Akerman M, Drumond Júnior M, Carvalho YM. Tratado de Saúde Coletiva. Rio de Janeiro, Hucitec Editora Fiocruz 2006. p487
31. Carvalho MS. Informação: da produção à utilização In: Rozenfeld S. Fundamentos da vigilância sanitária. Rio de Janeiro. Editora FIOCRUZ, 2000. p23
32. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Grupo Técnico do SINAN. Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN. Nota Técnica da Oficina de Vigilância Epidemiológica sobre o SINAN. Brasília: Ministério da Saúde

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo da epidemiologia da meningite criptocócica no Estado do Rio de Janeiro no período de 1994 a 2004 permitiu concluir que:

- A AIDS é a principal doença preexistente.
- O perfil dos pacientes acompanha o perfil daqueles com AIDS.
- As taxas de incidência não diminuíram ao longo dos anos.
- A HAART não teve o impacto referido por outros autores.
- O alto percentual de falta de informação prejudica a avaliação sobre outras doenças preexistentes e a criptococose em imunocompetentes.
- A incidência de meningite criptocócica está subestimada no SINAN mas o perfil de casos notificados neste sistema reflete o perfil dos casos do estado.

Para que houvesse um melhor monitoramento dos agravos de saúde, a fim de que as informações obtidas fossem mais completas e úteis para a Saúde Pública, poderíamos apontar como recomendações:

- Avaliação rotineira dos sistemas de vigilância com cruzamento sistemático dos bancos de dados.
- Implementação de uma coleta adequada de dados a nível local, com valorização das informações disponíveis nas diversas fontes.
- Implantação a partir dos laboratórios de um fluxo de notificações visando aumentar a cobertura.

6. REFERÊNCIAS

1. Abadi J, Nachman S, Kressel AB. Cryptococcosis in children with AIDS. Clin Infect Dis 1999; 28(2): 309-313
2. Adeyemi OM, Pulvirenti J, Perumal S et al. Cryptococcosis in HIV infected individuals. AIDS 2004; 18(16): 2218-2219
3. Calvo B, Fishman O, Castelo Filho A et al. Detection de antígeno Del polisacarido capsular de *Cryptococcus neoformans* en pacientes con SIDA y neurocriptococosis en São Paulo, Brasil. Rev Inst Med trop S. Paulo 1991; 33(6): 485-490
4. Carvalho FS. Estudo comparativo da criptococose em pacientes aparentemente imunocompetentes, com SIDA ou com outras formas de imunodeficiência. São Paulo 2003 (Tese – Mestrado – Universidade de São Paulo/Ribeirão Preto)
5. Cavalcanti M do AS. Criptococose sistêmica endêmica pela variedade *gattii* no meio norte do Brasil. Teresina 1997 (Tese – Doutorado – Universidade Federal do Piauí)
6. CDC. Centers for disease control and prevention. Treating opportunistic infection among HIV-infected adults and adolescents. Morbidity and mortality weekly report (MMWR) December 2004, v 53 (RR15), p 1-112
7. CDC. Centers for disease control and prevention. Division of Bacterial and Mycotic Diseases. Cryptococcosis. Disponível em: http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/cryptococcosis_t.htm. Acesso em dezembro 2005
8. Chen S, Sorrell T, Nimmo G et al. Epidemiology and host- and variety-dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand. Clin Infect Dis 2000; 31: 499- 508
9. Chrétien F, Lortholary O, Kansau I et al. Pathogenesis of cerebral *C.neoformans* infection after fungemia. J Infect Dis 2002; 186: 522-30
10. Clark RA, Greer D, Atkinson W et al. Spectrum of *Cryptococcus neoformans* infectio in 68 patients infected with human immunodeficiency virus. Rev Infect Dis 1990; 12(5): 768-777
11. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1989; 321: 794-9

12. Colom MF, Frases S, Ferrer C et al. First case of Human cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in Spain. J Clin Microbiol 2005 jul; 43(7): 3548-50
13. Corrêa MPSC, Oliveira EC, Duarte RRBS, Pardal PPO, Oliveira FM, Severo LC. Criptococose em crianças no estado do Pará, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop 1999; 32 (5): 505-508
14. Currie BP, Casdevall A. Estimation of the prevalence of cryptococcal infection among patients infected with human immunodeficiency virus in New York City. Clin Infect Dis 1994; 19: 1029-1033
15. Darzé C, Lucena R, Gomes I et al. Características clínicas laboratoriais de 104 casos de meningoencefalite criptocócica. Rev Soc Bras Med Trop 2000; 33(1): 21-26
16. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B et al. Epidemiology of cryptococcosis in France: a 9-year survey (1985-1993). Clin Infect Dis 1996; 23:82-90
17. Dromer F, Mathoulin-Péllissier S, Fontanet A et al. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985-2001): comparison of the pre- and post-HAART era. AIDS 2004; 18(3): 555-562
18. Fessler RD, Sobel J, Guyot L et al. Management of elevated intracranial pressure in patients with cryptococcal meningitis. J AIDS Human Retrovirol 1998; 17: 137-142
19. Fiorillo AM, Lima RHP, Martinez R et al. Meningite criptocócica: aspectos clínicos, evolutivos e histopatológicos segundo a condição predisponente. Ver Soc Bras Med Trop 1990; 23(1): 19-25
20. Garcia-Hermoso D, Janbon G, Dromer F. Epidemiological evidence for dormant *Cryptococcus neoformans* infection. J Clin Microbiol 1999; 37(10): 3204-3209
21. Goldman DL, Khine H, Abadi J et al. Serologic evidence for *C. neoformans* infection in early childhood. Pediatrics 2001; 107(5): 66-71
22. Gonçalves AJR, Lopes PFA, Pinto AMM et al. Criptococose: Estudo de 27 casos observados no Hospital dos Servidores do Estado – INAMPS e no Hospital São Sebastião – Rio de Janeiro. JBM 1984; 46(2): 43-63
23. Gordon SB, Walsh AL, Chaponda M et al. Bacterial meningitis in Malawian adults: pneumococcal disease is common, severe and seasonal. Clin Infect Dis 200; 31: 53-57
24. Guimarães MDC. Estudo temporal das doenças associadas à AIDS no Brasil, 1980-1999. Cad Saúde Pública 2000, 16 (sup 1): 21-36

25. Hamill RJ. Cryptococcosis in: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis M (ed). Current Medical Diagnosis and Treatment 42nd edition. New York, Lange Medical Books/MacGraw-Hill ed, 2003. Cap 36, p1487-1488
26. Hajjeh RA, Conn LA, Stephens DS. Cryptococcosis: population based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. J Infect Dis 1999; 179: 449-454
27. Igreja RP, Lazera MS, Wanke B et al. Molecular epidemiology of *Cryptococcus neoformans* isolates from AIDS patients of the Brazilian city, Rio de Janeiro. Med Mycol 2004; 42: 229-238
28. Ives NJ, Gazzard BG, Easterbrook PJ. The changing pattern of AIDS defining illnesses with the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a London clinic. J Infect 2001; 42: 134-139
29. Kaplan MH, Rosen PP, Armstrong D. Cryptococcosis in a cancer hospital. Cancer 1977; 39: 2265-2274
30. Kidd SE, Hager F, Tschärke RL, Huynh M, Barlett KH, MacDougall L, Boekhout T, Kwon-Chung KJ, Meyer W. A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada). Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101 (49): 17258-17263
31. Knight FR, Mackenzie DW, Evans BG et al. Increasing incidence of cryptococcosis in the United Kingdom. J Infect 1993; 27: 185-191
32. Kontoyiannis DP, Peitsch WK, Reddy BT et al. Cryptococcosis in patients with cancer. Clin Infect Dis 2001; 32: 145-50
33. Kritski AL, Gonçalves AR, Rozembaum R et al. Criptococose do sistema nervoso central. Relato de seis casos e revisão da literatura. Rev Bras Neurol 1986; 22(6): 171-178
34. Kwon-Chung KJ, Varma A. Do major species concepts support one, two or more species within *Cryptococcus neoformans*? FEMS Yeast Res 2006; 6: 574-587
35. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari, Melo NT. Criptococose. In: Tratado de Micologia Médica Lacaz. São Paulo, SARVIER, 2002
36. Lacaz CS, Heins-Vaccari EM, Hernandez-Arriagada GL et al. Primary cutaneous cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var *gattii* serotype B, in an immunocompetent patient. Rev Inst Med trop S. Paulo 2002; 44(4): 225-228

37. Lazera MS, Cavalcanti MAS, Trilles L et al. *Cryptococcus neoformans* var *gattii* – evidence for a natural habitat related to decaying wood in a pottery tree hollow. *Med Mycol* 1998; 36: 119-122
38. Livramento JA, Machado LR, Nóbrega JPS et al. CSF in 85 patients with AIDS and CNS cryptococcosis. *Arq Neuro-Psiquiatr (São Paulo)* 1992; 50 (4): 491-496
39. Lopes JO, Costa JM, Strecher LA et al. Criptococose não associada à AIDS no Rio Grande do Sul: relato de oito casos e revisão da literatura sul-riograndense. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997; 30(5): 369-372
40. Manfredi R, Pieri F, Pileri AS. The changing face of AIDS related opportunism: Cryptococcosis in the highly active antiretroviral therapy (HAART) era. Case reports and literature review. *Mycopathologia* 1999; 148: 73-78
41. Mamidi A, DeSimone JA, Pomerantz RJ. Central nervous system infections in individuals with HIV-1 infection. *J Neurovirol* 2002, 8: 158-167
42. Marchiori PE, Lino AMM, Britto N et al. Neuropsychiatric complications due to organ transplantation: a survey of 1499 Brazilian patients at a single center in São Paulo, Brazil. *Transpl Rev* 2005; 19(2):115-122
43. Martins LMS. Epidemiologia da criptococose em crianças e diversidade da *Cryptococcus neoformans* no meio norte do Brasil. 2003 (Tese – Mestrado – Fundação Oswaldo Cruz)
44. Menezes EA, Monteiro MNR, Angelo MRF et al. *Cryptococcus neoformans* causing meningitis in AIDS patients. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35(5): 537-539
45. Mirza SA, Phelan M, Rimland D et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clin Infect Dis* 2003, 36: 789-794
46. Mitchell DH, Sorrell T, Allworth AM, Heath CH, McGregor AR, Papanicolaou K, Richards MJ, Gottlieb T. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 611-616
47. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS – 100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8(4): 515-548
48. Nishikawa MM, Lazera MS, Barbosa GG, Trilles L, Balassiano BR, Macedo RCL, Bezerra CCF, Pérez MA, Cardarelli P, Wanke B. Serotyping of 467 *Cryptococcus*

- neoformans* isolates from clinical and environmental sources in Brazil: analysis of host and regional patterns. J Clin Microbiol 2003; 41 (1): 73-77
49. Oliveira-Netto IC, Machado CC, Wagner MB, Severo LC. Meio século de criptococose no Brasil: revisão de 308 casos (1941-1992). Amb Hosp 1993, 7: 5-16
 50. Pappalardo MCSM, Melhem MSC. Cryptococcosis: a review of the brazilian experience for the disease. Rev Inst Med trop S Paulo 2003; 45 (6): 299-305
 51. Paschoal RC, Hirata MH, Hirata RC, Melhem MSC, Dias ALT, Paula CR. Neurocryptococcosis: diagnosis by PCR method. Rev Inst Med trop S Paulo 2004; 46 (4): 203-207
 52. Pasqualotto AC, Severo CB, Oliveira FM et al. Cryptococemia. An analysis of 28 cases with emphasis on the clinical outcome and its etiologic agent. Rev Iberoam Micol 2004; 21: 143-146
 53. Passoni, LFC, Wanke B, Nishikawa MM, Lazera MS. *Cryptococcus neoformans* isolated from human dwellings in Rio de Janeiro, Brazil; na analysis of the domestic environment of AIDS patients with and without cryptococcosis. Med Mycol 1998; 36: 305-311
 54. Passoni LFC. Wood, animals and human beings as reservoirs for human *Cryptococcus neoformans* infection. Rev Iberoam Micol 1999; 16: 77-81
 55. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. Infect Dis Clin N Am 2002; 16: 837-874
 56. Pinto Júnior VL. Criptococose associada à AIDS. Análise da casuística do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas-Fiocruz entre 1987 e 2002. Rio de Janeiro 2003 (Tese – Mestrado – Fundação Oswaldo Cruz)
 57. Py EA, Aloe M, Burlamaqui L et al. Relato de cinco casos de meningite criptocócica em crianças com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Arq bras Ped 1997; 4(1): 15-20
 58. Rozenbaum R, Gonçalves AJ. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. Clin Infect Dis 1994 Mar; 18(3): 369-80
 59. Saag M, Graybill RJ, Larsen RA. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infec Dis 2000; 30: 710-718
 60. Segal BH, Bow EJ, Menichetti F. Fungal infections in nontransplant patients with hematologic malignancies. Infect Dis Clin N Am 2002; 16: 935-964
 61. Singh N. Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. Infect Dis Clin N Am 2003, 17: 113-134

62. Spina-França A, Silva JB. Diagnóstico e tratamento da criptococose do sistema nervoso central. *Arq Neuro-Psiquiatr* 1968; 26: 115-126
63. Steenbergen JN, Casadevall A. Prevalence of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotype D) and *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* (serotype A) isolates in New York. *J Clin Microbiol* 2000; 38 (5): 1974-1976
64. Tansuphasawadikul S, Amornkul PN, Tanchanpong C et al. Clinical presentation of hospitalized adult patients with HIV infection and AIDS in Bangkok, Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21:326-332
65. Tarasconi JC, Medeiros BS Xavier RG. Criptococose pulmonar. Revisão brasileira (1941-1976). *J Pneumologia* 1978; 4(2): 54-56
66. Tintelnot K, Lemmer K, Losert H et al. Follow-up of epidemiological data of cryptococcosis in Austria, Germany, and Switzerland with special focus on the characterization of clinical isolates. *Mycoses* 2004; 47: 455-464
67. van Elden LJR, Walenkamp AME, Lipovsky MM, Reiss P, Meis JFGM, de Marie S, Dankert J, Hoepelman AIM. Declining number of patients with cryptococcosis in the Netherlands in the era of highly active antiretroviral therapy [Research Letters]. *AIDS* 2000; 14 (17): 2787-2788
68. Vichez RA, Fung J, Kusne S. Cryptococcosis in organ transplant recipients: an overview. *Am J Transpl* 2002; 2: 575-580
69. Zuger A, Louie E, Holzman R et al. Cryptococcal Disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 104: 234-240

7. ANEXOS

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2- Individual		2 Data da Notificação		
	3 Município de Notificação		Código (IBGE)		
	4 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código		
	5 Agravado MENINGITE		Código (CID10) G 0 3 9	6 Data dos Primeiros Sintomas	
Dados do Caso	7 Nome do Paciente		8 Data de Nascimento		
	9 (ou) Idade D - dias M - meses A - anos	10 Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	11 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado	12 Escolaridade (em anos de estudo concluídos) 1-Nenhuma 2-De 1 a 3 3-De 4 a 7 4-De 8 a 11 5-De 12 e mais 6- Não se aplica 9-Ignorado	
	13 Número do Cartão SUS		14 Nome da mãe		
	15 Logradouro (rua, avenida,...)		Código	16 Número	
	17 Complemento (apto., casa, ...)		18 Ponto de Referência		19 UF
Dados de Residência	20 Município de Residência		Código (IBGE)	Distrito	
	21 Bairro		Código (IBGE)	22 CEP	
	23 (DDD) Telefone		24 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Urbana/Rural 9 - Ignorado		25 País (se residente fora do Brasil)
					Código
	Dados Complementares do Caso				
Antecedentes Epidemiológicos	26 Data da Investigação		27 Ocupação / Ramo de Atividade Econômica		
	28 Vacinação		Nº Doses	Data da Última Dose	Nº Doses
	<input type="checkbox"/> Contra B/C <input type="checkbox"/> Contra A <input type="checkbox"/> Contra C <input type="checkbox"/> Contra A/C <input type="checkbox"/> BCG				<input type="checkbox"/> Triplice Viral <input type="checkbox"/> Hemófilos <input type="checkbox"/> Pneumococo <input type="checkbox"/> Sarampo <input type="checkbox"/> Outra
	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado				
	29 Doenças Preexistentes 1 - Não 2 - AIDS/HIV + 3 - Doenças Imunodepressoras 4 - IRA 5 - Tuberculose 6 - Traumatismo 7 - Infecção Hospitalar 8 - Outro 9 - Ignorado				
	30 Contato Compatível com Caso de Meningite 1 - Domicílio 2 - Vizinhança 3 - Trabalho 4 - Creche/Escola 5 - Posto de Saúde/Hospital 6 - Outro Estado/Município 7 - Outro: 8 - Sem História de Contato 9 - Ignorado				
Dados Clínicos	31 Nome do Contato		32 (DDD) Telefone		
	33 Endereço do contato (Rua, Av., Apto., Bairro, Localidade, etc)		34 Caso Secundário 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		
	35 Sinais e Sintomas 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		<input type="checkbox"/> Cefaléia <input type="checkbox"/> Febre	<input type="checkbox"/> Vômitos <input type="checkbox"/> convulsões	<input type="checkbox"/> Rigidez de Nuca <input type="checkbox"/> Kernig/Brudzinski
Atendimento	36 Ocorreu Hospitalização 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		37 Data da Internação		38 UF
	40 Nome do Hospital		39 Município do Hospital		
	41 Endereço do Hospital		42 (DDD) Telefone		

Meningite

CENEPI 29/07/02

Dados do Laboratório	43 Punção Lombar <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		44 Data da Punção _____		45 Aspecto do Liquor 1 - Limpido 2 - Purulento 3 - Hemorrágico <input type="checkbox"/> 4 - Turvo 5 - Xantocrômico 6 - Outro 9 - Ignorado																																										
	46 Realizou Citoquímica <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		47 Se Afirmativo 1-Hemácias _____mm ³ 2- Leucócitos _____mm ³ 3-Monócitos _____% 4-Neutrófilos _____% 5-Eosinófilos _____% 6-Linfócitos _____% 7-Glicose _____mg 8-Proteínas _____mg 9-Cloreto _____mg																																												
	48 Preencher com Resultado (nome completo - não abreviar). Consultar Tabela Anexa ao Manual para Digitação.																																														
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:10%;">Exames</th> <th style="width:20%;">Bacterioscopias</th> <th style="width:20%;">Cultura</th> <th style="width:10%;">Cief</th> <th style="width:10%;">Aglutinação pelo Látex</th> <th style="width:30%;">Outro Exame</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Material</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Liquor</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lesão Petequial</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sangue/Soro</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Escarro</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Outro</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						Exames	Bacterioscopias	Cultura	Cief	Aglutinação pelo Látex	Outro Exame	Material						Liquor						Lesão Petequial						Sangue/Soro						Escarro						Outro					
Exames	Bacterioscopias	Cultura	Cief	Aglutinação pelo Látex	Outro Exame																																										
Material																																															
Liquor																																															
Lesão Petequial																																															
Sangue/Soro																																															
Escarro																																															
Outro																																															
49 Doença Meningocócica Sorogrupo _____ Sorotipo _____ Subtipo _____			50 Tipável 1-Sim <input type="checkbox"/> 2-Não <input type="checkbox"/> 9-Ignorado <input type="checkbox"/> 51 Tipado 1-Sim <input type="checkbox"/> 2-Não <input type="checkbox"/> 9-Ignorado <input type="checkbox"/>																																												
Tratamento	52 Antibiótico Usado 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Penicilina <input type="checkbox"/> Clorafenicol <input type="checkbox"/> Gentamicina <input type="checkbox"/> Tuberculostático <input type="checkbox"/> Ampicilina <input type="checkbox"/> Cefalosporina <input type="checkbox"/> Amicacina <input type="checkbox"/> Outras _____																																														
	53 Número de Comunicantes _____			54 Realizada Quimioprofilaxia dos Comunicantes? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>																																											
Medidas de Controle	55 Vacinação de Bloqueio 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>		56 Qual a Vacina Utilizada 1 - A/C 2 - C 3 - B/C <input type="checkbox"/> 4 - Hemófilos 5 - Pneumococo 6 - Outra _____		57 Nº de Doses _____																																										
	58 Iniciais do Nome _____		Idade H-Horas D-Dias M-Meses A-Anos _____		Quimioprofilaxia 1-Sim 2-Não 9-Ignorado <input type="checkbox"/>																																										
			Tipo de Contato 1-Escolar 2-Profissional 3-Domiciliar <input type="checkbox"/>		Antecedentes Vacinais Meningocócicos 1-Sim 2-Não 9-Ignorado <input type="checkbox"/>																																										
Conclusão	59 Classificação Final <input type="checkbox"/> 1 - Confirmado 2 - Descartado		60 Se Confirmado, Especifique <input type="checkbox"/> 1 - Meningococemia 2 - Meningite Meningocócica 3 - Meningite Meningocócica com Meningococemia 4 - Meningite Tuberculosa 5 - Meningite Bacteriana 6 - Meningite Não Especificada 7 - Meningite Viral 8 - Meningite de Outra Etiologia 9 - Meningite por Hemófilos 10 - Meningite por Pneumococos 11 - Meningite pós Vacinal																																												
	61 Critério de Confirmação 1 - Cultura 2 - CIEF 3 - Ag. Latex 4 - Clínico 5 - Bacterioscopia 6 - Necrópsia 7 - Prova Terapêutica 8 - Vínculo Epidemiológico 9 - Citoquímica 10 - Outro 11 - At. Óbito 12 - PCR <input type="checkbox"/>																																														
	62 Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>		63 Evolução do Caso 1 - Alta 2 - Óbito 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>		64 Data da Evolução _____																																										
	65 Se Alta, Teve Sequela 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>		66 Se Sim, Qual _____		67 Data do Encerramento _____																																										
Observações: _____																																															
Investigador	68 Município/Unidade de Saúde _____			69 Código da Unid. de Saúde _____																																											
	70 Nome _____		71 Função _____		72 Assinatura _____																																										

Meningite

CENEPI 29/07/02

FICHA DE INVESTIGAÇÃO INDIVIDUAL (IEISS)

Ano da punção: _____

Data: ____ / ____

Nome: _____

Idade: ____ anos

Sexo: M () F ()

Endereço: _____

Município: _____

Unidade onde foi realizada a punção: _____

Matrícula na Unidade: _____

Doença de base: () não () ignorado () sim, _____

Exames:

tinta da China () negativa () positiva () não realizada (NR)

cultura () negativa () positiva, data: ____ / ____ () NR

látex () negativo () positivo, data: ____ / ____ () NR

Observações:

Regiões do Estado do Rio de Janeiro

NomeNível	CodUnid	NomeUnid
Mesorregião Geográfica	3301	Noroeste Fluminense
Microrregião Geográfica	33001	Itaperuna
Município	3300605	Bom Jesus do Itabapoana
Município	3302056	Italva
Município	3302205	Itaperuna
Município	3302304	Laje do Muriaé
Município	3303104	Natividade
Município	3304102	Porciúncula
Município	3306156	Varre-Sai
Microrregião Geográfica	33002	Santo Antônio de Pádua
Município	3300159	Aperibé
Município	3300902	Cambuci
Município	3302106	Itaocara
Município	3303005	Miracema
Município	3304706	Santo Antônio de Pádua
Município	3305133	São José de Ubá
Mesorregião Geográfica	3302	Norte Fluminense
Microrregião Geográfica	33003	Campos dos Goytacazes
Município	3301009	Campos dos Goytacazes
Município	3301157	Cardoso Moreira
Município	3304755	São Francisco de Itabapoana
Município	3304805	São Fidélis
Município	3305000	São João da Barra
Microrregião Geográfica	33004	Macaé
Município	3300936	Carapebus
Município	3301405	Conceição de Macabu
Município	3302403	Macaé
Município	3304151	Quissamã
Mesorregião Geográfica	3303	Centro Fluminense
Microrregião Geográfica	33005	Três Rios
Município	3300225	Areal
Município	3300951	Comendador Levy Gasparian
Município	3303708	Paraíba do Sul
Município	3305406	Sapucaia
Município	3306008	Três Rios
Microrregião Geográfica	33006	Cantagalo-Cordeiro
Município	3301108	Cantagalo
Município	3301207	Carmo
Município	3301504	Cordeiro
Município	3302452	Macuco
Microrregião Geográfica	33007	Nova Friburgo
Município	3300506	Bom Jardim
Município	3301603	Duas Barras
Município	3303401	Nova Friburgo
Município	3305703	Sumidouro
Microrregião Geográfica	33008	Santa Maria Madalena
Município	3304607	Santa Maria Madalena
Município	3305307	São Sebastião do Alto
Município	3305901	Trajano de Moraes

Mesorregião Geográfica	3304	Baixadas
Microrregião Geográfica	33009	Bacia de São João
Município	3301306	Casimiro de Abreu
Município	3304524	Rio das Ostras
Município	3305604	Silva Jardim
Microrregião Geográfica	33010	Lagos
Município	3300209	Araruama
Município	3300233	Armação dos Búzios
Município	3300258	Arraial do Cabo
Município	3300704	Cabo Frio
Município	3301876	Iguaba Grande
Município	3305208	São Pedro da Aldeia
Município	3305505	Saquarema
Mesorregião Geográfica	3305	Sul Fluminense
Microrregião Geográfica	33011	Vale do Paraíba Fluminense
Município	3300407	Barra Mansa
Município	3302254	Itatiaia
Município	3303955	Pinheiral
Município	3304003	Piraí
Município	3304110	Porto Real
Município	3304128	Quatis
Município	3304201	Resende
Município	3304409	Rio Claro
Município	3306305	Volta Redonda
Microrregião Geográfica	33012	Barra do Piraí
Município	3300308	Barra do Piraí
Município	3304508	Rio das Flores
Município	3306107	Valença
Microrregião Geográfica	33013	Baía da Ilha Grande
Município	3300100	Angra dos Reis
Município	3303807	Parati
Mesorregião Geográfica	3306	Metropolitana do Rio de Janeiro
Microrregião Geográfica	33014	Vassouras
Município	3301801	Engenheiro Paulo de Frontin
Município	3302809	Mendes
Município	3302908	Miguel Pereira
Município	3303609	Paracambi
Município	3303856	Paty do Alferes
Município	3306206	Vassouras
Microrregião Geográfica	33015	Serrana
Município	3303906	Petrópolis
Município	3305158	São José do Vale do Rio Preto
Município	3305802	Teresópolis
Microrregião Geográfica	33016	Macacu-Caceribu
Município	3300803	Cachoeiras de Macacu
Município	3304300	Rio Bonito
Microrregião Geográfica	33017	Itaguaí
Município	3302007	Itaguaí
Município	3302601	Mangaratiba
Município	3305554	Seropédica
Microrregião Geográfica	33018	Rio de Janeiro
Município	3300456	Belford Roxo
Município	3301702	Duque de Caxias

Município	3301850	Guapimirim
Município	3301900	Itaboraí
Município	3302270	Japeri
Município	3302502	Magé
Município	3302700	Maricá
Município	3303203	Nilópolis
Município	3303302	Niterói
Município	3303500	Nova Iguaçu
Município	3304144	Queimados
Município	3304557	Rio de Janeiro
Município	3304904	São Gonçalo
Município	3305109	São João de Meriti
Município	3305752	Tanguá

Taxa de incidência média anual de meningite criptocócica por município, no período de 1994 a 2004

Município de residência	Nº de casos	População	Casos/100000 hab
Angra dos Reis	3	1065537	0,28
Araruama	1	805068	0,12
Barra do Pirai	1	983246	0,10
Barra Mansa	1	1858505	0,05
Belford Roxo	17	4677112	0,36
Cabo Frio	2	1314533	0,15
Campos	9	4382576	0,21
Levy Gasparian	1	83545	1,20
Duque de Caxias	49	8214316	0,60
E. Paulo de Frontin	1	141394	0,71
Itaboraí	3	1913747	0,16
Itaguaí	2	821007	0,24
Itaperuna	1	951720	0,11
Itatiaia	1	266013	0,38
Japeri	4	890087	0,45
Macaé	3	1381578	0,22
Magé	2	2157628	0,09
Maricá	1	733722	0,14
Nilópolis	10	1687202	0,59
Niterói	42	5058713	0,83
Nova Friburgo	1	1877645	0,05
Nova Iguaçu/Mesquita	29	9484486	0,31
Paracambi	1	454168	0,22
Paraíba do Sul	1	367576	0,27
Paty do Alferes	1	253176	0,39
Petrópolis	3	3071002	0,10
Queimados	7	1265198	0,55
Resende	1	1106875	0,09
Rio Bonito	1	521257	0,19
Rio das Ostras	1	352418	0,28
Rio de Janeiro	413	61588505	0,67
São Gonçalo	33	9561838	0,35
São João de Meriti	31	4840616	0,64
São Pedro da Aldeia	1	674685	0,15
Saquarema	2	535744	0,37
Silva Jardim	1	214533	0,47
Teresópolis	5	1408891	0,35
Três Rios	3	732556	0,41
Vassouras	1	323279	0,31
TOTAL	690		