

Meningite em pessoas vivendo com HIV: Aspectos clínico-epidemiológicos de casos em um hospital de referência no Estado do Pará, Brasil

Meningitis in people living with HIV: Clinical-epidemiological aspects of cases in a reference hospital in the state of Pará, Brazil

DOI:10.34119/bjhrv4n3-154

Recebimento dos originais: 05/04/2021

Aceitação para publicação: 03/05/2021

Sávilla Patrícia Sá de Lima

Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: Rua Augusto Correa, 01, Guamá, Belém - PA, Brasil

E-mail: saviapatricia22@gmail.com

Milene Regina Ataíde Guerreiro

Bacharel em Farmácia pela Universidade Federal do Pará

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: Rua Augusto Correa, 01, Guamá, Belém - PA, Brasil

E-mail: mileneataide2@gmail.com

Andrelina Ramos de Jesus Maciel

Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará

Instituição: Hospital Universitário João de Barros Barreto

Endereço: Rua dos Mundurucus, 4487, Guamá, Belém - PA, Brasil

E-mail: linafisio@yahoo.com.br

Jacqueline Cortinhas Monteiro

Doutora em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará

Instituição: Laboratório de Virologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará

Endereço: Rua Augusto Correa, 01, Guamá, Belém - PA, Brasil

E-mail: jacqueline@ufpa.br

Andrea Nazaré Monteiro Rangel da Silva

Doutora em Saúde Pública pelo Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães-FIOCRUZ-PE

Instituição: Laboratório de Virologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará

Endereço: Rua Augusto Correa, 01, Guamá, Belém - PA, Brasil

E-mail: andrearangel@ufpa.br

Antonio Carlos Rosário Vallinoto

Doutor em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Pará

Instituição: Laboratório de Virologia, Instituto de Ciências Biológicas,

Universidade Federal do Pará
Endereço: Rua Augusto Correa, 01, Guamá, Belém - PA, Brasil
E-mail: vallinoto@ufpa.br

Rogério Valois Laurentino

Doutor em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará
Instituição: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Pará, Campus de Altamira
Endereço: R. Cel. José Porfírio - Recreio, 030, Altamira - PA, Brasil
E-mail: vallois@ufpa.br

Rosimar Neris Martins Feitosa

Doutora em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará
Instituição: Laboratório de Virologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará
Endereço: Rua Augusto Correa, 01, Guamá, Belém - PA, Brasil
E-mail: rosimar@ufpa.br

RESUMO

A inflamação das meninges pode ser causada por diversos agentes infecciosos e sua prevalência está associada a fatores como o estado imunitário do indivíduo. Pessoas que vivem com HIV/AIDS (PVHIV) apresentam maior risco de adoecimento, podendo evoluir com complicações severas devido a gravidade desta doença. Este foi um estudo retrospectivo, descritivo e observacional em PVHIV adultos com notificação compulsória de meningite, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2017. Dos 130 casos analisados, 65,3% eram do sexo masculino, 96,5% eram pardos e 79,2% dos casos residiam na região metropolitana de Belém. A idade da população variou de 19 a 61 anos com média de 33,9 anos sendo 55,4% analfabetos ou tinham apenas o ensino fundamental, 13,1% apresentavam carga viral com o valor de 10^5 a 10^6 cópias/mL e 46,2% apresentaram LTCD4⁺ menor que 250 células/mm³. Quanto ao tipo de meningite, 42,3% dos casos eram de meningite tuberculosa (TBM), 40,8% meningite criptocócica (MC) e 16,9% era meningite por outras causas. Os sinais e sintomas mais frequentes na população estudada foram cefaleia (93,1%), febre (86,0%) e vômito (61,5%). A síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) foi responsável por 26,1% das causas de óbito, seguida de meningite com 22,8% de casos. Os pacientes com MC acumularam o maior número de óbitos (46,0%). A contagem de LTCD4 e LTCD8 foi significativamente mais alta em pacientes com TBM quando comparada a pacientes com MC. A maioria dos casos de óbito apresentava contagem de linfócitos TCD4⁺ abaixo de 200 células/mm³ e contagem de LTCD8⁺ abaixo de 1.000 células/mm³. A população analisada em nosso estudo apresentou um padrão clínico e epidemiológico com predomínio de homens, com idade média de 34 anos, pardos, com baixo nível de escolaridade, pertencentes à região metropolitana de Belém e com alto grau de comprometimento imunológico. Demonstrando também que embora a maioria dos casos fosse de meningite tuberculosa o maior índice de óbitos foi associado aos casos de meningite criptocócica.

Palavras-chave: Meningite, PVHIV, HIV, Coinfecção.

ABSTRACT

Inflammation of the meninges can be caused by various infectious agents, and its prevalence is associated with factors such as the individual's immune status. People living with HIV (PLHIV) are at higher risk of illness and may develop severe complications due to the severity of this disease. This was a retrospective, descriptive, observational study of adult PLHIV with mandatory reporting of meningitis from January 2015 to December 2017. Of the 130 patients analyzed, 65.3% were male, 96.5% were brown, and 79.2% resided in the metropolitan region of Belém. The age of the population ranged from 19 to 61 years, with a mean of 33.9 years; 55.4% were illiterate or had only completed elementary school; 13.1% had a viral load of 10^5 to 10^6 copies/mL; and 46.2% had a $CD4^+$ T cell count lower than 250 cells/mm³. Regarding the type of meningitis, 42.3% of the cases were tuberculous meningitis (TBM), 40.8% were cryptococcal meningitis (CM), and 16.9% were meningitis due to other causes. The most frequent signs and symptoms in the study population were headache (93.1%), fever (86.0%), and vomiting (61.5%). Acquired immunodeficiency syndrome accounted for 26.1% of the causes of death, followed by meningitis (22.8%). Patients with CM had the highest rate of death (46.0%). The $CD4^+$ and $CD8^+$ T cell counts were significantly higher in patients with TBM than in patients with CM. Most patients who died had a $CD4^+$ T cell count below 200 cells/mm³ and a $CD8^+$ T cell count below 1,000 cells/mm³. The population analyzed in our study showed a clinical and epidemiological pattern of a mean age of 34 years and a predominance of male sex, brown race, low educational level, residence in the metropolitan region of Belém, and a highly immunocompromised status. Although most cases were of TBM, the highest death rate was associated with cases of CM.

Keywords: Meningitis, PLHIV, HIV, Coinfection.

1 INTRODUÇÃO

A meningite é uma síndrome clínica caracterizada por inflamação das membranas que revestem as meninges (dura-máter, aracnoide e pia-máter), sendo uma das doenças infecciosas mais comuns do sistema nervoso central (SNC) (HOFFMAN et al., 2009; PORTER; KAPLAN, 2011). Este processo inflamatório acontece quando o micro-organismo patogênico cruza a barreira hematoencefálica disseminando-se rapidamente, podendo atingir todo o SNC com consequente inflamação meníngea (AMINOFF et al., 2005).

A meningite pode ser causada por diversos agentes infecciosos como bactérias, vírus e fungos, estando sua prevalência associada a fatores como idade do paciente, foco séptico inicial, tipo e localização da infecção no SNC, estado imunitário prévio e situação epidemiológica local (SILVA, 2004; BRASIL, 2017). Fatores de risco que predispoem os indivíduos à meningite incluem a desnutrição (MÜLLER; KRAWINKEL, 2005), ausência de imunização (HODGSON et al., 2001) e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (MILLER et al., 2014), onde a diminuição da atuação

do sistema imunológico por conta da infecção pelo HIV faz com que o indivíduo fique suscetível a infecções por inúmeros micro-organismos (BRASIL, 2013). A maioria das mortes por meningite tem causas infecciosas, mas a gravidade clínica da doença varia com o organismo causador (ERDEM et al., 2017).

As meningites apresentam distribuição mundial sendo um grave problema de saúde pública pela sua magnitude, potencial de transmissão, patogenicidade e relevância social (BRASIL, 2017). É uma doença de notificação compulsória imediata no Brasil, realizada em até 24 horas para as vigilâncias municipais e estaduais. De acordo com o Ministério da Saúde (2019) foram confirmados 58.683 casos de meningite por todas as causas no período de 2015 a 2018, sendo 5.347 o número total de óbitos por todas as formas de meningite nesse período.

O aparecimento de infecções oportunistas em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) é definidor de AIDS onde se destacam a neurotoxoplasmose, a tuberculose, quando disseminada pode causar meningite tuberculosa e a criptococose, sendo esta última a causa mais frequente de meningite oportunista nesses indivíduos (BRASIL, 2018a).

No período de 2007 a 2017 observou-se aumento do coeficiente de mortalidade em PVHIV em todos os estados das regiões Norte e Nordeste (BRASIL, 2018b). As infecções oportunistas ou coinfeções podem ser um fator agravante para esse prognóstico, uma vez que as meningites infecciosas podem estar associadas com o aumento da mortalidade em PVHIV.

A importância da infecção crônica pelo HIV está no risco potencial que essas pessoas estão permanentemente expostas a doenças oportunistas e ou coinfeções podendo gerar complicações gravíssimas levando muitas vezes o paciente a óbito. Muito se tem sobre informações globais do número de casos de PVHIV assim como de meningites por todas as causas, porém são escassos os dados que correlacionem essas duas doenças.

Estudos na região norte do Brasil, principalmente no estado do Pará sobre quantificação, caracterização de casos, distribuição geográfica e os principais tipos de meningites em PVHIV e suas manifestações clínico-epidemiológicas ainda são raros. Diante disto, faz-se necessária a obtenção destas informações para traçar um perfil epidemiológico detalhado aumentando o conhecimento destes quadros.

Assim o objetivo deste trabalho foi caracterizar as variáveis clínicas e epidemiológicas em PVHIV com quadro de meningite por todas as causas, internadas em um hospital de referência, no estado do Pará, no período de 2015 a 2017, buscando

associar essas características aos tipos de meningite, as comorbidades e evolução dos casos.

2 MÉTODOS

TIPO DE ESTUDO E COLETA DE DADOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, de natureza descritiva e observacional, de uma série de casos, selecionados previamente de fichas de investigação de meningite do banco de dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) e do Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU). O levantamento epidemiológico foi realizado no Núcleo de Vigilância Epidemiológica Hospitalar do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) usando informações contidas nas fichas de notificação compulsória do banco de dados do SINAN.

Foram incluídos indivíduos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico confirmado e especificação do tipo de meningite e diagnóstico positivo para HIV. Utilizou-se a Ficha de Investigação de Meningite, onde, após a confirmação, os casos são classificados em doença meningocócica, meningite tuberculosa (MTB), meningite por outras bactérias, meningite não especificada, meningite asséptica, meningite por outra etiologia, especificação *Cryptococcus spp* (MC), meningite por *Haemophilus* e meningite por pneumococos.

Foram coletadas informações clínico-laboratoriais adicionais como tempo da internação hospitalar, coinfeções, histórico do paciente, evolução do caso como causa do óbito ou data de alta do paciente no Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU).

Para a obtenção dos resultados de quantificação de linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺ e da carga viral do HIV-1 utilizou-se o banco de dados do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4⁺/CD8⁺ e Carga Viral do HIV (SISCEL) disponibilizado pelo Laboratório de Virologia (LabVir) do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará.

ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de ética em pesquisa do complexo hospitalar UFPA-EBSERH, unidade João de Barros Barreto (HUJBB) sob o parecer nº 2.898.641, conforme os preceitos das Normas de pesquisa envolvendo seres humanos que obedece a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (CNS-MS).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada a análise descritiva dos dados, com auxílio do programa BioEstat versão 5.0 (AYRES et al., 2007). Para apresentação das características clínicas e epidemiológicas, as variáveis categóricas foram exibidas como frequências absolutas e relativas, e as numéricas, por meio de medidas de tendência central (média) e dispersão (desvio padrão).

Para verificar a associação entre duas variáveis categóricas foi utilizado o Teste G, com realização da análise de resíduos padronizados para identificar as categorias que mais contribuíram para o valor significativo, no caso de obtido um p -valor significativo no teste G, se muitas categorias estão envolvidas. Para comparar uma variável numérica entre grupos, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney (no caso da comparação entre dois grupos) ou a ANOVA para o caso de mais de dois grupos (ou sua alternativa não paramétrica, o teste de Kruskal-Wallis). No caso de resultado significativo para ANOVA ou Kruskal-Wallis foi necessário empregar múltiplas comparações para detalhar o resultado, com ajuste do p -valor para múltiplas comparações, utilizando o teste de Dunn para detalhar o valor significativo. Os resultados com $p \leq 0,05$ foram considerados estaticamente significativos.

3 RESULTADOS

No período de janeiro de 2015 a dezembro de 2017, foram notificados ao SINAN 609 casos de meningite e meningococemia no Pará e destes, 130 eram em PVHIV. A maioria dos indivíduos era do sexo masculino (85/130) e de cor parda (125/130). A idade da população do estudo variou de 19 a 61 anos com média de $33,9 \pm 9,9$ anos. Em relação ao nível de escolaridade, 72 indivíduos (58,5%) eram analfabetos ou tinham apenas o ensino fundamental. A ocupação do lar foi declarada por 26 (57,8%) dos indivíduos (todos do sexo feminino) os indivíduos que foram identificados como outros na Tabela 1(74/130) apresentavam ocupações como agricultor, vendedores autônomos, ajudantes de pedreiro, pedagogo, doméstica e técnico de enfermagem, entre outros, 68 (52,3%) eram residentes no município de Belém (Tabela 1).

Tabela 1 – Dados demográficos dos casos de meningite em PVHIV, internadas na Clínica de Infectologia e Doenças Infecciosas e Parasitárias do hospital universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 a 2017.

	Geral n=130 (%)	Feminino n=45 (%)	Masculino n=85 (%)
Idade (anos)	33,9 ± 9,9	32,6 ± 7,5	34,6 ± 10,9
Raça			
Branco	5 (3,8)	2 (4,4)	3 (3,5)
Pardo	125 (96,2)	43 (95,6)	82 (96,5)
Escolaridade			
Analfabeto/Fundamental	72 (55,4)	28 (62,2)	44 (51,7)
Nível médio	45 (34,6)	16 (35,6)	29 (34,1)
Nível superior	6 (4,6)	0 (0,0)	6 (7,1)
Não informado	7(5,4)	1(2,2)	6(7,1)
Ocupação			
Do lar	26 (20,0)	26 (57,8)	0 (0,0)
Desempregado	11 (8,5)	3 (6,7)	8 (9,4)
Estudante	11 (8,5)	4 (8,9)	7 (8,2)
Outros	74(55,7)	10 (22,2)	64 (75,3)
Não informado	8(6,2)	2(4,4)	6(7,1)
Residência			
Belém	68 (52,3)	25 (55,6)	43 (50,6)
Outros	62 (31,5)	20 (44,4)	42 (49,4)

As variáveis categóricas são representadas como n (%). A variável numérica (idade) é representada como média ± desvio padrão. n= número de pacientes.

No que se refere aos tipos de meningite, 55 (42,3%) eram MTB, 53 (40,8%) eram MC e 22 (16,9%) eram meningite por outras causas. Observou-se que os casos de MTB referiram maior frequência de sinais e sintomas como cefaleia (51/55; 92,7%), febre (48/55; 87,3%), vômito (30/55; 54,5%). Nos pacientes com MC os mais frequentes foram cefaleia (51/53; 96,2%), febre (46/53; 88,5%) e vômito (30/53; 73,6%).

A rigidez de nuca apresentou-se com maior frequência no grupo com MTB em relação ao grupo com MC, observando-se diferença estatisticamente significativa ($p=0,017$) ao comparar os grupos.

Tabela 2 - Distribuição dos sinais e sintomas de acordo com o tipo de meningite em PVHIV internadas na Clínica de Infectologia e Doenças Infecciosas e Parasitárias do hospital universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 a 2017.

Sinais e Sintomas	Geral n=130 (%)	MTB n=55 (%)	MC n=53 (%)	Outros n=22 (%)	p-valor
Vômito					
Não	50 (38,5)	25 (45,5)	14 (26,4)	11 (50,0)	0,057 ¹
Sim	80 (61,5)	30 (54,5)	39 (73,6)	11 (50,0)	
Febre					
Não	18 (14,0)	7 (12,7)	6 (11,5)	5 (22,7)	0,459 ¹
Sim	111 (86,0)	48 (87,3)	46 (88,5)	17 (77,3)	
Convulsões					
Não	109 (83,8)	50 (90,9)	43 (81,1)	16 (72,7)	0,114 ¹
Sim	21 (16,2)	5 (9,1)	10 (18,9)	6 (27,3)	
Rigidez da nuca					
Não	80 (61,5)	27 (49,1)*	40 (75,5)†	13 (59,1)	0,017 ¹
Sim	50 (38,5)	28 (50,9)†	13 (24,5)*	9 (40,9)	
Sinais de Kernig e Brudzinski					
Não	116 (89,2)	48 (87,3)	49 (92,5)	19 (86,4)	0,602 ¹
Sim	14 (10,8)	7 (12,7)	4 (7,5)	3 (13,6)	
Confusão mental					
Não	120 (92,3)	50 (90,9)	50 (94,3)	20 (90,9)	0,764 ¹
Sim	10 (7,7)	5 (9,1)	3 (5,7)	2 (9,1)	
Desorientação					
Não	116 (89,2)	47 (85,5)	49 (92,5)	20 (90,9)	0,486 ¹
Sim	14 (10,8)	8 (14,5)	4 (7,5)	2 (9,1)	
Cefaleia					
Não	9 (6,9)	4 (7,3)	2 (3,8)	3 (13,6)	0,333 ¹
Sim	121 (93,1)	51 (92,7)	51 (96,2)	19 (86,4)	
Baixo nível de consciência					
Não	126 (96,9)	52 (94,5)	52 (98,1)	22 (100,0)	0,284 ¹
Sim	4 (3,1)	3 (5,5)	1 (1,9)	0 (0,0)	

As variáveis categóricas são representadas como n (%).¹: Teste G. *: A frequência observada foi inferior ao que seria esperado ao acaso. †: A frequência observada foi superior ao esperado. MTB: Meningite tuberculosa. MC: meningite criptocócica. Outros: Meningite inespecífica, Meningite viral, Meningite Pneumocócica, Meningite Asséptica e Meningite por outras bactérias.

A tabela 3 mostra a comparação das principais comorbidades associadas entre os diferentes tipos de meningite. Verificou-se que os pacientes com MTB apresentavam maior frequência de tuberculose associada diferindo estatisticamente do grupo de pacientes com MC e outras meningites ($p < 0,001$).

Tabela 3 – Principais comorbidades associadas, de acordo com o tipo de meningite, em PVHIV internadas na Clínica de Infectologia e Doenças Infecciosas e Parasitárias do hospital universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 a 2017.

	Geral n=130 (%)	MTB n=55 (%)	MC n=53 (%)	Outros n=22 (%)	p-valor
Tuberculose associada					
Não	84 (64,6)	23 (41,8)*	44 (83,0)†	17 (77,3)	<0,001 ¹
Sim	46 (35,4)	32 (58,2)†	9 (17,0)*	5 (22,7)	
Neurotoxoplasmose					
Não	113 (86,9)	45 (81,8)	50 (94,3)	18 (81,8)	0,092 ¹
Sim	17 (13,1)	10 (18,2)	3 (5,7)	4 (18,2)	
Herpes					
Não	121 (93,1)	50 (90,9)	52 (98,1)	19 (86,4)	0,107 ¹
Sim	9 (6,9)	5 (9,1)	1 (1,9)	3 (13,6)	

As variáveis categóricas são representadas como n (%).¹: Teste G. *: A frequência observada foi inferior ao que seria esperado ao acaso. †: A frequência observada foi superior ao esperado. MTB: Meningite tuberculosa. MC: meningite criptocócica. Outros: Meningite inespecífica, Meningite viral, Meningite Pneumocócica, Meningite Asséptica e Meningite por outras bactérias.

Do total de casos analisados 63 evoluíram a óbito. A idade dos pacientes que evoluíram a óbito variou de 18 a 61 anos com o desvio padrão de $35,7 \pm 10,3$ e o tempo de evolução da doença desde o início dos sintomas até a data do óbito foi de $66,5 \pm 96,1$ dias. Houve um predomínio de casos de óbito em homens (66,7%), pardos (98,4%) com nível de escolaridade analfabeto ou fundamental (62,9%) e que residiam em Belém (57,1%). Houve uma leve diferença estatística apenas ao comparar as idades ($p=0,030$) dos grupos alta e óbito (Tabela 4).

Tabela 4 – Dados demográficos de acordo com a evolução dos casos de meningite em PVHIV internadas na Clínica de Infectologia e Doenças Infecciosas e Parasitárias do hospital universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 a 2017.

Variável	Geral n=130 (%)	Alta n=67 (%)	Óbito n=63 (%)	p-valor
Idade (Anos)	33,9 ± 9,9	32,2 ± 9,3	35,7 ± 10,3	0,030 ¹
Início dos sintomas até a evolução (Dias)	61,9 ± 76,6	57,5 ± 52,0	66,5 ± 96,1	0,586 ¹
Sexo				0,910 ²
Feminino	45 (34,6)	24 (35,8)	21 (33,3)	
Masculino	85 (65,4)	43 (64,2)	42 (66,7)	
Raça				0,392 ²
Branco	5 (3,8)	4 (6,0)	1 (1,6)	
Pardo	125 (96,2)	63 (94,0)	62 (98,4)	
Escolaridade				0,089 ²
Analfabeto/Fundamental	72 (55,4)	33 (49,2)	39 (61,9)	
Nível médio/Superior	51 (39,2)	28 (41,8)	23 (36,5)	
Não Informado	7 (5,4)	6 (9,0)	1 (1,6)	
Ocupação				0,090 ²
Do lar	26 (20,0)	16 (23,9)	10 (15,9)	
Desempregado	11 (8,5)	9 (13,3)	2 (3,2)	
Estudante	11 (8,5)	5 (7,5)	6 (9,5)	
Outros	74 (56,9)	32 (47,8)	42 (66,6)	
Não informado	8 (6,1)	5 (7,5)	3 (4,8)	
Residência				0,371 ²
Belém	68 (52,3)	32 (47,8)	36 (57,1)	
Outros	62 (47,7)	35 (52,2)	27 (42,9)	

As variáveis categóricas são representadas como n (%). A variável numérica (idade) é representada como média ± desvio padrão. 1: Teste de Mann-Whitney. 2: Teste G.

Em relação à evolução dos pacientes de acordo com o tipo de meningite, os pacientes com MC acumularam o maior número de óbitos (46,0%) mostrando alta taxa de letalidade nesse grupo. Em relação aos casos diagnosticados com MTB22 (35,0%) evoluíram para o óbito, seguidos por outros tipos de meningite com 6 óbitos (9,5%). Não houve associação estatisticamente significativa ao comparar os grupos alta e óbito (Tabela 5).

Tabela 5 –Desfecho dos casos de meningite em PVHIV internadas na Clínica de Infectologia e Doenças Infecciosas e Parasitárias do hospital universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 a 2017.

Tipo de meningite	Geral n=130 (%)	Alta n=67 (%)	Óbito n=63 (%)	p-valor
MC	53 (40,8)	24 (35,8)	29 (46,0)	0,253 ¹
MTB	55 (42,3)	33 (49,3)	22 (34,9)	
Outros	22 (16,9)	10 (14,9)	12 (19,1)	

As variáveis categóricas são representadas como n (%). ¹: Teste G. MTB: Meningite tuberculosa, MC meningite criptocócica. *Outros: Meningite inespecífica, Meningite viral, Meningite Pneumocócica, Meningite Asséptica e Meningite por outras bactérias.

A tabela 6 mostra a comparação de CV, LTCD4⁺ e LTCD8⁺ entre os tipos de meningite. Houve significância estatística na comparação de medianas entre níveis de LTCD4⁺ e LTCD8⁺ entre os diferentes tipos de meningite. A contagem de LTCD4⁺ diferiu estatisticamente entre os grupos MC (A) e MTB (B) com $p < 0,001$, assim como o grupo com MC diferiu estatisticamente dos outros tipos de meningite (C) com $p < 0,001$. A contagem de LTCD8⁺ foi significativamente maior em indivíduos com MTB quando comparada a indivíduos com MC ($p < 0,009$).

Tabela 6- Carga viral, linfócitos T CD4⁺ e TCD8⁺, de acordo com o tipo de meningite em PVHIV internadas na Clínica de Infectologia e Doenças Infecciosas e Parasitárias do hospital universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 a 2017.

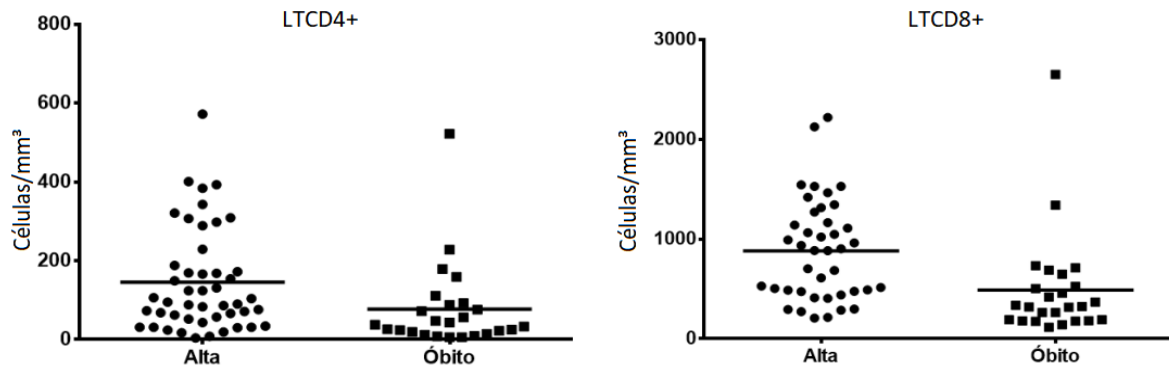
	Geral (n=130)	MC (n=53)	MTB (n=55)	Outros (n=22)	p-valor
Carga viral (log)	4,3 ± 1,2	4,3 ± 1,1	4,2 ± 1,4	4,7 ± 1,4	0,448 ¹
LTCD4 ⁺ (Cél./mm ³)	123,0 ± 127,2	58,5 ± 70,0	189,9 ± 143,8	187,0 ± 131,0	<0,001 ¹ AxB, AxC
LTCD8 ⁺ (Cél./mm ³)	737,7 ± 547,9	572,8 ± 467,4	922,5 ± 535,0	950,6 ± 727,7	0,009 ¹ AxB

As variáveis numéricas são representadas como média ± desvio padrão. ¹: Teste de Kruskal-Wallis. ²: ANOVA. A: MC, B: MTB, C: Outros.

A Figura 1 mostra a situação clínica dos casos de meningite em PVHIV em relação à evolução (alta/óbito) a partir da quantificação de linfócitos TCD4⁺ e TCD8⁺. A maioria dos casos de óbito apresentava contagem de LTCD4⁺ < 200 células/mm³. Em relação à quantificação de LTCD8⁺, a maioria apresentava contagem < 1.000 células/mm³. Houve

diferença estatística significativa entre os grupos alta e óbito em relação à contagem de $LTCD4^+$ ($p=0,002$) e $LTCD8^+$ ($p<0,001$).

Figura 1- Comparação dos níveis de linfócitos $TCD4^+$ e $TCD8^+$ de acordo com a evolução do caso dos pacientes com meningite em PVHIV, na Clínica de Infectologia e Doenças Infecciosas e Parasitárias do hospital universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 a 2017. A diferença foi significativa entre os grupos: $p=0,002$ para $LTCD4^+$ e para $LTCD8^+ p<0,001$ pelo teste de Mann-Whitney.



4 DISCUSSÃO

O estudo realizado no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2017 constatou que 130 casos de meningite ocorreram em PVHIV sendo os casos predominantes em homens, pardos, analfabetos ou com apenas o ensino fundamental.

A média de idade observada foi de 33,9 anos. Os valores registrados mostram uma dinâmica nacional na qual a maioria dos homens infectados pelo HIV está concentrada na faixa etária de 20 a 34 anos, considerada uma das fases mais ativas da vida (BRASIL, 2019). Dados semelhantes foram obtidos em estudos realizados em PVHIV em Santa Catarina por SCHUELTER et al. (2010) e em um hospital na Bahia por CASTRO et al. (2013), os quais apontaram que a maioria dos pacientes eram do sexo masculino e com baixa escolaridade.

Outro estudo realizado no Pará com objetivo de avaliar o perfil clínico e epidemiológico dos portadores do HIV/AIDS com coinfeção também encontrou maior prevalência em homens, na faixa etária de 26 a 38 anos, solteiros, com ensino fundamental incompleto e procedentes de Belém ou região metropolitana (FERREIRA et al., 2015). Todavia segundo dados nacionais do Boletim Epidemiológico HIV/AIDS de 2019, no período de 2007 a junho de 2019, os casos com escolaridade informada possuíam em sua maior parte ensino médio completo.

GOMES et al. (2017) afirmam que os resultados dos fatores de vulnerabilidade como o baixo conhecimento ressalta uma questão relevante que é o papel das desigualdades sociais na trajetória da epidemia do HIV. A pouca escolaridade dos pacientes analisados pode refletir-se em suas possibilidades profissionais, restringindo-os a condições desfavoráveis de vida e emprego, mantendo seu estado de pobreza.

Quanto à ocupação este estudo evidenciou uma maior frequência de casos em mulheres que declararam profissão “do lar”, porém não encontramos nenhum padrão de transmissão ou contaminação relativo à alguma profissão específica.

A distribuição da meningite é mundial e sua incidência varia conforme a região (SESA, 2019). Este estudo mostrou que a maioria dos casos de meningite foi reportado na Mesorregião metropolitana de Belém e não se evidenciou casos provenientes da Mesorregião do Baixo Amazonas e Sudoeste do Pará, o que pode ser justificado pela quantidade de reservas indígenas nestas áreas e o difícil acesso a região metropolitana, apesar de serem doenças de notificação compulsória, é reconhecido que possa haver subnotificação dos casos diagnosticados ou os casos de meningite possam ter sido acompanhados em outros hospitais mais próximos desta população.

EMMERICK et al. (2014) verificaram a existência de subnotificação de casos de meningite no SINAN, em relação ao SIM mostrando em seu estudo que o SINAN apresentou um importante sub-registro, seja por subdiagnóstico, seja por subnotificação, de aproximadamente 33% em 2008-2009.

Segundo MARAIS et al. (2011) a imunodeficiência causada pelo HIV predispõe os indivíduos a infecções oportunistas por patógenos, como *Cryptococcus neoformans* e *Mycobacterium tuberculosis*, que normalmente não causam infecções no SNC de hospedeiros imunocompetentes, o que justifica os resultados aqui demonstrados, os quais mostram que a meningite tuberculosa e a meningite criptocócica foram as mais frequentes, respectivamente.

CASTRO et al, descreveram um relato de caso de uma PVHIV residente em Manaus, estado do Amazonas, apresentando um quadro de neurocriptococose concomitante a meningite pneumocócica destacando a clínica e a evolução de duas importantes infecções relacionadas a imunodeficiência pelo HIV. Demonstrando as possibilidades patológicas que o paciente portador do HIV, sem tratamento adequado, estar predisposto a desenvolver ao longo da evolução da doença e a suas múltiplas associações, caracterizando um desafio para o infectologista na abordagem a esses pacientes.

No estudo de FERREIRA et al., em 2015 em relação às coinfeções paralelas ao HIV/AIDS, observou-se que a maioria dos portadores apresentou a tuberculose como infecção oportunista mais frequente, seguida da neurotoxoplasmose. A meningite foi observada em 1,28% dos casos. Sendo que alguns apresentaram mais de uma coinfeção.

CASTRIGHINI et al., 2017 em seu estudo epidemiológico Ribeirão Preto descreveu prevalência da coinfeção HIV/tuberculose de 26,5% dentre os 1.277 indivíduos com tuberculose analisados. Neste estudo muitos indivíduos apresentaram coinfeções, porém a maioria dos casos de meningite e HIV não relatou este dado no grupo geral, porém ao analisarmos o grupo que estava acometido por MTB evidenciamos que apresentavam alto índice de tuberculose associada, sugerindo uma disseminação do patógeno.

Na infecção do SNC por *Cryptococcus* os sintomas relatados são febre, mal estar, cefaleia constante, rigidez da nuca e vômitos, além de alterações visuais e mentais como fotofobia, delírio, alucinação e agitação, que são sintomas característicos de infecção avançada (ALMEIDA; MACHADO, 2014). No presente estudo, apenas vômito, febre e cefaleia estavam presentes como principais sintomas em pacientes com meningite criptocócica, já no grupo de pacientes com meningite tuberculosas sintomas mais relatados foram vômito, febre e cefaleia. A rigidez de nuca foi estatisticamente diferente entre os grupos de MTB que relataram esse sintoma com maior frequência em comparação aos pacientes com MC.

Um estudo realizado no Brasil em indivíduos com MTB e HIV observou maior prevalência em indivíduos do sexo masculino, com idade média de 36 anos, sendo os sintomas mais frequentes febre, dor de cabeça e sinais meníngeos (CRODA et al., 2010).

Segundo VINNARD e MACGREGOR (2009) indivíduos infectados pelo HIV têm risco aumentado para todas as formas de tuberculose extrapulmonar, incluindo meningite tuberculosa. Este risco aumenta em níveis mais avançados de imunossupressão. Este estudo observou que os pacientes com MTB já relatavam quadro de tuberculose associada, diferindo estatisticamente do grupo de pacientes com MC e outras meningites.

Segundo dados da Secretaria de Saúde do Ceará mesmo quando a meningite é diagnosticada precocemente e um tratamento adequado é iniciado, entre 5% e 10% dos pacientes não sobrevivem e acabam morrendo, normalmente, 24 ou 48 horas após o surgimento dos primeiros sintomas. Sem tratamento, até 50% dos casos podem resultar em óbito (SESA, 2019). Este estudo mostrou que a taxa de mortalidade no ano de 2016

foi de 63,1% sendo observada a maior frequência de óbito em relação aos casos de alta. Importante ressaltar que nesse ano foram registrados 18 casos de meningite criptocócica, destes, 12 foram a óbito mostrando a letalidade desta doença. No presente trabalho, a maioria dos casos de óbito de meningite em PVHIV apresentava contagem de LTCD4⁺ abaixo de 200 células/mm³. Em relação à quantificação de LTCD8⁺, a maioria dos casos de óbito apresentava contagem abaixo de 1.000 células por mm³. Houve diferença estatística significativa entre os grupos alta e óbito em relação à contagem de LTCD4⁺ e LTCD8⁺.

Em um estudo de coorte de indivíduos brasileiros com meningite criptocócica e HIV, os autores evidenciaram que maioria dos casos ocorreu em homens, com média de idade de 35 anos, quantificação média de LTCD4⁺ de 111 células/mm³, dos quais 62% foram a óbito (RAMÍREZ et al., 2017). No presente trabalho os pacientes com MC não apresentaram nenhuma doença associada, eram em sua maioria pardos, analfabetos, residentes do município de Belém e apresentavam média de LTCD4⁺ de 58,5 células/mm³ e carga viral de 4,3 milhões de cópias do vírus em um mililitro de sangue.

Em relação à evolução das PVHIV com meningite este estudo revelou que a média de idade dos pacientes que evoluíram a óbito foi de 35,7 anos e o tempo de evolução desde o início dos primeiros sintomas até o óbito foi de 66,5 dias, e de acordo com o tipo de meningite observou-se que os pacientes com meningite criptocócica acumularam o maior número de óbitos em relação aos diagnosticados com meningite tuberculosa. A meningoencefalite criptocócica é responsável por mais de 15% das mortes relacionadas ao HIV em todo o mundo e é a causa mais comum de meningite não viral nos EUA (ELSEGEINY et al., 2018).

JARVIS e HARRISON (2007) concluíram que a razão para a elevada mortalidade por doença criptocócica em pacientes com HIV inclui a inadequação da terapêutica antifúngica devido ao acesso restrito a alguns medicamentos em algumas áreas. A meningite criptocócica relacionada ao HIV é uma das causas mais comuns de meningite em adultos, com estimados 223.100 casos e 181.100 mortes em 2014, globalmente (PARK et al, 2009; WILLIAMSON et al, 2017).

Em um estudo de coorte retrospectivo foram avaliadas as principais características clínicas e achados laboratoriais iniciais da MC em pacientes com e sem HIV com sintomas clínicos de meningite e concluiu-se que pacientes com AIDS apresentaram contagens periféricas mais baixas de LTCD4⁺ e uma quantidade mais elevada de *Cryptococcus sp.* do que pacientes sem AIDS (LEE et al., 2011).

Este estudo encontrou significância estatística na comparação de medianas entre de quantificação de LTCD4⁺ e LTCD8⁺ entre os diferentes tipos de meningite. A contagem de LTCD4⁺ diferiu estatisticamente entre os pacientes com MC e MTB, assim como o grupo de pacientes com MC diferiu estatisticamente dos outros tipos de meningite. As contagens de LTCD4⁺ e LTCD8⁺ foram significativamente menores em pacientes com MC.

Evidenciou-se também no presente trabalho que a maioria dos casos de óbito de meningite em PVHIV apresentava contagem de LTCD4⁺ abaixo de 200 células/mm³. Em relação à quantificação de LTCD8⁺, a maioria dos casos de óbito apresentava contagem abaixo de 1.000 células por mm³. Houve diferença estatística significativa entre os grupos alta e óbito em relação à contagem de LTCD4⁺ e LTCD8⁺.

Dentre as principais limitações do presente estudo destacam-se o fato do mesmo ser retrospectivo e buscar dados em prontuários, fichas de notificação compulsória e banco de dados do paciente contribuindo para a ausência de algumas informações principalmente do ponto de vista epidemiológico, além da falta de notificação de algumas mesorregiões do Pará com possível ocorrência de viés de informação e registro. Dados complementares dos casos de meningite como vacinação do paciente em quase toda a maioria apresentava-se como ignorado, além de contato com caso suspeito ou confirmado de meningite (até 15 dias antes do início dos sintomas) impossibilitando a análise dos padrões de transmissão desta doença. Portanto, estudos prospectivos devem ser realizados para determinar com maior grau de segurança e confiabilidade o perfil clínico e epidemiológico desses pacientes levando em consideração a evolução dos mesmos e o acompanhamento ambulatorial.

Este estudo apresentou importantes achados onde se caracterizou as condições de vulnerabilidade em PVHIV e com quadros de meningite, analisando o grau de comprometimento desses pacientes, assim como mostrou um padrão clínico e epidemiológico desta população acometida, e a distribuição dos casos, gerando resultados que possam servir de base para estudos clínicos e epidemiológicos futuros, ressaltando a importância de conhecer características epidemiológicas desta doença.

Nosso estudo foi um importante achado epidemiológico para o estado do Pará dada a escassez de levantamentos anteriores. Com base nos dados obtidos, destaca-se a importância em ampliar o conhecimento através de novas investigações sobre características epidemiológicas da meningite em um serviço de saúde com intuito de propiciar diagnóstico precoce e melhores formas de tratamento.

5 CONCLUSÃO

Os casos de meningite em PVHIV hospitalizadas no HUIBB indicam predomínio de homens com idade média de 34 anos, pardos e analfabetos ou com apenas ensino fundamental, pertencentes à mesorregião Metropolitana de Belém e com alto grau de comprometimento imunológico. Os principais tipos de meningite encontrados foram meningite tuberculosa e meningite criptocócica. Os principais sinais e sintomas de PVHIV com meningite foram febre, vômito e cefaleia onde foram evidenciadas frequências de padrões sintomatológicos e clínicos distintos entre os diferentes tipos de meningite. A AIDS apresentou-se como a maior causa de óbito desses pacientes seguida de meningite.

FINANCIAMENTO

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, R.L.G, MACHADO, E.R. Cryptococcus spp. em pacientes com HIV/SIDA: Revisão da Literatura. Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde, v. 18, n. 1, p. 55-63, 2014.
- AMINOFF, M., GREENBERG, D., SIMON, R. Clinical Neurology. San Francisco, McGraw-Hill, 2005.
- AYRES, M., AYRES, Jr M., AYRES, D.L., SANTOS, A.S.S. Bioestat 5.0: Aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas. Instituto de Desenvolvimento Sustentável Mamirauá: IDSM/MCT/CNPq, Belém-Pará, 2007. 364p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. MS, 2 ed, 706 p., 2017. [citado 25 abril 2021]. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-Unico-2017.pdf>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília: MS, 416p., 2018a. [citado 25 abril 2021]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico HIV/AIDS 2018. Brasília: MS, 30p., 2018b. [citado 25 abril 2021]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-hivaids-2018>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico–HIV/Aids/2019. Secretaria de vigilância em Saúde. Número especial. Dez, 2019. 72 p. [citado 3 maio 2021]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hivaids-2019>
- CASTRO, M.G.O, et al. Neurocriptococose e meningite pneumocócica em paciente vivendo com HIV. Brazilian Journal of Health Review, v. 2, n. 5, p. 4000-4007, 2019.
- CASTRO, A.P., MAGALHAES, A.M., LIRIO, M., PASTE, A.A. Perfil socioeconômico e clínico dos pacientes internados com HIV/AIDS em hospital de Salvador, Bahia. Revista Baiana de Saúde Pública, v. 37, n. 1, p. 122-32, 2013.
- CASTRIGHINI, C.C., REIS, R.K., NEVES, L.A.S., GALVÃO, M.T.G., GIR, E. Prevalência e aspectos epidemiológicos da coinfeção HIV/tuberculose. Rev Enferm UERJ, v. 25:e17432, 2017.
- CRODA, M.G., VIDAL, J.E., HERNÁNDEZ, A.V., DAL MOLIN, T., GUALBERTO, F.A., DE OLIVEIRA, A.C. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients in Brazil: clinical and laboratory characteristics and factors associated with mortality. Int J Infect Dis, v.14, n. 7: e586-91, 2010.

ELSEGEINY, W., MARR, K.A, WILLIAMSON P.R. Immunology of Cryptococcal Infections: Developing a Rational Approach to Patient Therapy. *Frontiers in Immunology*, v. 4, n. 9, p. 651, 2018.

EMMERICK, I.C.M., CAMPOS, M.R., SCHRAMM J.M.A., SILVA S.R., COSTA M.F.S. Adjusted estimates of meningitis case, Brazil 2008-2009. *Epidemiol Serv Saúde*, v. 23, n. 2, p. 215-226, 2014.

ERDEM, H., et al. The burden and epidemiology of community-acquired central nervous system infections: a multinational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, v. 36, p. 1595–611, 2017.

FERREIRA, T.C.R., SOUZA, A.P.C., RODRIGUES JÚNIOR, R.S. Perfil clínico e epidemiológico dos portadores do HIV/AIDS com coinfeção de uma unidade de referência especializada em doenças infecciosas parasitárias especiais. *Rev Univ Vale Rio Verde*, v. 13, n. 1, p. 419-431, 2015.

GOMES, R.R.F.M., CECCATO, M.G.B., KERR, L.R.F.S., GUIMARÃES, K.D.C. Factors associated with low knowledge on HIV/AIDS among men who have sex with men in Brazil. *Cad Saúde Pública*, v.33, n.10, e00125515, 2017.

HODGSON, A., SMITH, T., GAGNEUX, S., ADJUIK, M., PLUSCHKE, G., MENSAH, N.K., BINKA, F., GENTON, B. Risk factors for meningococcal meningitis in northern Ghana. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, v. 95, n. 5, p. 477-80, 2001.

JARVIS, J.N., HARRISON, T.S. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS*, v.21, n. 16, p. 2119-2129, 2007.

LEE, Y.C., WANG, J.T., SUN, H.Y., CHEN, Y.C. Comparisons of clinical features and mortality of cryptococcal meningitis between patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Microbiol Immunol Infect*, v. 44, n. 5, p. 338-45, 2011.

MARAIS, S., PEPPER, D.J., SCHUTZ, C., WILKINSON, R.J., MEINTJES, G. Presentation and outcome of tuberculous meningitis in a high HIV prevalence setting. *PLoS One*, v. 6, n. 5, p. e20077, 2011.

MILLER, G., et al. Elevated risk for invasive meningococcal disease among persons with HIV. *Ann Intern Med*, v.160, p. 30–37, 2014.

MÜLLER, O., KRAWINKEL, M. Malnutrition and health in developing countries. *Canadian Medical Association Journal*, v. 173, p. 279–86, 2005.

PARK, B.J., et al. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *Aids*, v. 23, p. 525–530, 2009.

PORTER, R.S., KAPLAN, J.L. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. In: *Neurologic Disorder*. Kenilworth, NJ, USA: Merck & Co, 2011.

RAMÍREZ, B.C., et al. Outcomes of HIV-positive patients with cryptococcal meningitis in the Americas. *Int J Infect Dis*, v. 63, p. 57-63, 2017.

SESA. Secretaria da Saúde do Estado do Ceará. Boletim Epidemiológico: Meningites. p. 1-13, 2019. [citado 5 maio 2021]. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/Boletim_Meningite_2019.pdf

SILVA, R.M.G. Meningite por *Cryptococcus neoformans* como causa de febre prolongada em paciente com AIDS. *Rev. Assoc. Med. Bras*, v. 50, n. 2, p.123, 2004.

VINNARD, C., MACGREGOR, R.R. Tuberculous Meningitis in HIV-Infected Individuals. *Current HIV/AIDS Rep*, v.6, n.3, p.139–145, 2009.

WILLIAMSON, P.R., et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol*, v. 13, n.1, p. 13–24, 2017.