

CRIPTOCOCOSE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: AVALIAÇÃO DA TERAPEUTICA POR ANFOTERICINA-B, 5-FLUOROCITOSINA E MICONAZOLE EM 18 CASOS

*J. P. S. NOBREGA **
*J. A. LIVRAMENTO **
*L. R. MACHADO ***
*A. SPINA-FRANÇA ****

O comprometimento do sistema nervoso central (SNC) em micoses oportunistas, especialmente na criptococose, constitui capítulo cada vez mais angustiante dentre as infecções do encéfalo e leptomeninges. Tal fato se deve à gravidade da doença em si, à inexistência até o momento de drogas desprovidas de efeitos colaterais importantes limitando sua utilização e, ainda, a um aumento na incidência. Decorre este último, em grande parte, do número crescente de pacientes submetidos a condutas terapêuticas que favorecem a transformação de agentes oportunistas em agentes patogênicos^{3,5,7,13}. Transplantados renais mantidos com imunossuppressores e corticóides constituem o exemplo mais significativo quanto a esse aspecto.

Em 1975, Nobrega e col.⁹ chamaram a atenção para as limitações do uso da anfotericina-B (ANF-B), dada sua nefrotoxicidade, e relataram a utilização da associação desta droga com a 5-fluorocitosina (5-FC), de uso mais recente^{1,4,6,8,10,11,14}.

O objetivo de presente trabalho é avaliar o resultado do tratamento de 18 casos de neurocriptococose e relatar a experiência inicial com o uso de nova droga, o miconazole, cuja eficácia no tratamento de algumas micoses — entre elas a criptococose — tem sido registrada. Essa droga seria desprovida de efeitos nefrotóxicos e hepatotóxicos^{2,12}.

CASUISTICA

Foram estudados os casos de criptococose do SNC acompanhados na Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período compreendido entre janeiro-1967 e julho-1978.

O número total de casos foi 18, tendo sido dois deles (casos 4 e 5) objeto de publicação anterior⁹. A identificação dos pacientes, o tempo de internação, o ocorrência de óbitos e a concomitância de transplante renal, estão relacionados na tabela 1. Constam dessa mesma tabela a terapêutica adotada em cada caso e as complicações respectivas.

Trabalho do Centro de Investigações em Neurologia da Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: *Médico-Assistente; **Médico-Adido; ***Professor-Adjunto.

COMENTARIOS

Em apenas um dos 18 casos a sintomatologia era compatível a processo expansivo intracraniano. O diagnóstico de granuloma criptocócico foi estabelecido neurocirurgicamente nesse paciente (caso 1). Os 17 pacientes restantes apresentavam a sintomatologia clássica de meningoencefalite criptocócica, a maioria com hipertensão intracraniana severa.

Dos 18 pacientes, em 11 havia outra patologia associada: 7 eram transplantados renais; em 2 havia tuberculose associada (casos 6 e 9); em 1 havia referência a adenocarcinoma do colon do útero, submetido a radioterapia 5 anos antes (caso 11); em 1 foi diagnosticado diabetes melito durante a internação (caso 17).

Ocorreram 10 óbitos, em 9 diretamente relacionados à criptococose e, em um (caso 7), devido a tuberculose adquirida por ocasião de transplante renal e evidenciada posteriormente à cura da neurocriptococose.

A gravidade do quadro clínico em 5 pacientes (casos 2, 3, 6, 9 e 13) levou ao óbito antes de ser iniciado o tratamento ou nas respectivas fases iniciais. Neles, não foi possível avaliar a terapêutica adotada. Esta foi efetivamente realizada nos 13 pacientes restantes, nos quais pode ser devidamente avaliada. Entre esses pacientes ocorreu óbito diretamente relacionável à criptococose em 4 (casos 4, 10, 15 e 16); em 9, a resposta terapêutica foi satisfatória.

Foram utilizadas sistematicamente duas drogas: a ANF-B e a 5-FC, esta última a partir do caso 3. Só no caso 18 foi utilizada pela primeira vez o miconazole, após suspensão de ANF-B e 5-FC em decorrência de efeitos colaterais não controláveis.

A ANF-B foi empregada por via intravenosa (IV), intrarraqueana (IR) e intraventricular (V). As doses variaram de acordo com a via utilizada. Para a via IV foram utilizadas as doses convencionais para pacientes isentos de patologia renal e doses mais baixas em pacientes com nefropatia e anteriormente discutidas⁹. Variações nas doses foram estabelecidas ainda, caso a caso, na decorrência da maior ou menor tolerância individual à droga. Para a via IR sempre foi utilizada a punção lombar, iniciando-se o tratamento com 0,1 mg por aplicação e aumentando a dose progressivamente, na dependência da tolerância do paciente, até atingir 1 mg por aplicação, efetuada em dias alternados. Para a via V foi adotado critério semelhante. A aplicação por esta via foi feita mediante a introdução da droga em câmara de Rickham conectada a um dos ventrículos laterais.

A 5-FC foi utilizada por via oral, na dose de 200 mg/kg de peso/dia em pacientes sem comprometimento de função renal. Na presença deste, a dose diária foi baseada na depuração de creatinina.

O miconazole foi empregado por via IV e IR, na dose de 30 mg/kg de peso/dia para a via IV e de 20 mg por aplicação para a via IR. Esta última foi empregada em dias alternados.

Em relação à ANF-B e ao miconazole, quaisquer que fossem as vias utilizadas, não foi estabelecido limite para a dose total, que variou de caso para caso. A 5-FC foi ainda utilizada por mais 6 meses após a alta hospitalar.

Na avaliação da cura e subsequente suspensão do tratamento foram adotados dois critérios: o do quadro clínico e o do quadro do LCR. Em geral, a melhora clínica antecedia de muito a melhora do LCR. Em três pacientes (casos 11,14 e 18) houve persistência do fungo no LCR, como única alteração, por período de tempo variável (7 meses no caso 11; 3 meses no caso 14; 2 meses no caso 18, este ainda em observação). Neles, as culturas do sedimento do LCR permaneceram estéreis e não ocorreram modificações ulteriores do quadro clínico ou da composição do LCR. Tal fato justificou a conduta de suspender o tratamento na vigência de culturas do sedimento do LCR estéreis para o fungo.

Dos 13 pacientes tratados, apenas um (caso 1) não apresentou intercorrências durante o tratamento.

Dos 11 pacientes tratados com ANF-B IV, houve intercorrências em 6: comprometimento da função renal em 5 pacientes (casos 4, 11, 14, 17 e 18); hipopotassemia em 1 (caso 8); insuficiência cardíaca congestiva em 1 (caso 14). É de notar que dos 11, 5 eram transplantados renais, tendo havido intercorrências em apenas um deles (caso 18). Assim sendo, estes dados não justificam contraindicar a utilização da ANF-B por via sistêmica em transplantados renais, como é recomendado por vezes.

Dos 12 pacientes tratados com ANF-B IR, houve intercorrências em 4: paraparesia crural transitória em 3 (casos 5, 17 e 18; hiperproteínoorraquia em um (caso 4). Nesses casos foi suspenso definitivamente o tratamento por essa via.

Dos 5 pacientes tratados com ANF-B por via intraventricular, todos apresentaram intercorrências: meningite secundária em um caso (caso 4) e reações neurovegetativas severas nos demais (casos 11, 12, 14 e 15). A utilização da medicação por essa via foi suspensa a partir de observações no caso 16, até haver melhor avaliação da respectiva eficácia.

Dos 12 pacientes tratados com 5-FC, houve intercorrências em 8, as quais levaram a suspender definitivamente o emprego da droga. Essas intercorrências estavam relacionadas a discrasias sanguíneas, principalmente. Foram observadas: anemia (casos 7, 8 e 14); pancitopenia (casos 10, 15, 16 e 18); leucopenia (caso 11) e alterações hepáticas (caso 16). Dos 12 pacientes, 7 eram transplantados renais, tendo havido intercorrências em 5.

Apenas um paciente foi tratado com miconazole (caso 18), após suspensão do tratamento com ANF-B e 5-FC devida a efeitos colaterais indesejáveis surgidos tardiamente. Tratava-se de paciente transplantado renal e que suportou satisfatoriamente o emprego do miconazole em níveis terapêuticos.

A análise dos resultados obtidos permite recomendar, na terapêutica para a criptococose do SNC, a associação da ANF-B, por via intravenosa e intrarraqueana, com a 5-FC, por via oral. Deve ser chamada a atenção, entretanto, para a dificuldade de uniformização do tratamento, devido às inúmeras intercorrências que podem ser observadas. Em sua maioria, elas decorrem da toxicidade das drogas utilizadas, o que motiva a pesquisa de novos medica-

mentos, mais eficientes e menos tóxicos, e que tornem menos sombrio o prognóstico da neurocriptose. O miconazole foi introduzido nesse sentido. Todavia, é necessário reunir maior experiência antes de aceitar as possibilidades adequadas que lhe são apontadas.

RESUMO

São apresentados 18 casos de criptococose do sistema nervoso central e são tecidos comentários a propósito do tratamento e das dificuldades respectivas, especialmente em pacientes transplantados renais. É chamada a atenção para as eventuais possibilidades de nova droga introduzida para o tratamento da afecção e empregada em um dos casos relatados, o miconazole.

SUMMARY

Cryptococcosis of the central nervous system: therapeutical evaluation of amphotericin-B, 5-fluorocytosine and miconazole in 18 cases.

Results obtained in the treatment of cryptococcosis of the central nervous system with amphotericin-B, 5-fluorocytosine and miconazole are evaluated. The evaluation is based upon 18 cases. Emphasis is given to data pertinent to aspects proper to 7 of them, submitted to chronic immunosuppressive treatment due to previous kidney transplantation. Side effects varied from case to case in the patients submitted to amphotericin-B and 5-fluorocytosine treatment. The intrathecal and the intraventricular administration of amphotericin-B was followed by complications of several types. Miconazole was used in one case. Its intravenous and its intrathecal administration did not provoke remarkable side effects.

REFERENCIAS

1. BEINE, J. P.; LONTIE, M. & VANDEPITTE, J. — Cryptococcal meningoencephalitis and 5-fluorocytosine. *Brit. med. J.* 5753:107, 1971.
2. DERESINSKI, S. C.; LILLY, R. B.; LEVINE, H. B.; GALGIANI, J. N. & STEVENS, D. A. — Treatment of fungal meningitis with miconazole. *Arch. int. Med.* 137:1180, 1977.
3. EVERETT, B. A.; KUSSKE, J. A.; RUSH, J. L. & PRIBRAM, H. W. — Cryptococcal infection of the central nervous system. *Surg. Neurol.* 9:157, 1978.
4. FASS, R. J. & PERKINS, R. L. — 5-fluorocytosine in the treatment of cryptococcal and candida mycoses. *Ann. int. Med.* 74:535, 1971.
5. FETTER, B. F.; KLINTWORTH, G. K. & HENDRY, W. S. — *Mycoses of the Central Nervous System.* Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1967.
6. GIORGI, D. R.; REIS, J. B.; PUPO, P. P. & LIMA, J. G. C. — Tratamento da criptococose do sistema nervoso pela anfotericina-B. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 17:377, 1959.

7. GIORGI, D. R.; REIS, J. B.; BEI, A. & REIS FILHO, J. B. — Criptococose do sistema nervoso central. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 32:77, 1974.
8. MEDOFF, G.; KOBAYASHI, G. S.; KWAN, C. N.; SCHLESSINGER, D. & VENKOV, P. — Potentiation of rifampicin and 5-fluorocytosine as antifungal antibiotics by amphotericin-B. *Proc. nat. Acad. Sci.* 69:196, 1972.
9. NOBREGA, J. P. S.; LIVRAMENTO, J. A. & SPINA-FRANÇA, A. — 5-fluorocitosina e anfotericina-B no tratamento da criptococose do sistema nervoso central. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 33:210, 1975.
10. SPINA-FRANÇA, A. & SILVA, J. B. — Diagnóstico e tratamento da criptococose do sistema nervoso central. Considerações sobre 16 casos. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 26:115, 1968.
11. SPINA-FRANÇA, A. — Terapêutica das neuromicoses oportunistas. *In* Lacaz, C. S. ed. — Infecções por Agentes Oportunistas. Ed. Univ. São Paulo, 1977 pág. 155.
12. SUNG, J. P.; GREINDAHL, J. G. & LEVINE, H. B. — Intravenous and intrathecal miconazole therapy for systemic mycoses. *West. J. Med.* 126:5, 1977.
13. TOLOSA, A.; LACAZ, C. S. & SPINA-FRANÇA, A. — Criptococose do sistema nervoso central. Registro de um caso. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 14:171. 1956.
14. UTZ, J. P. — Current and future chemotherapy of central nervous system fungal infections. *In* Thompson, R. A. & Green, J. R., eds. — *Advances in Neurology* 6:127. Raven Press, New York, 1974.

Centro de Investigações em Neurologia — Caixa Postal 5199 — 01000 São Paulo, SP — Brasil.