

TRATAMENTO PARA CRIPTOCOCOSE E DESFECHOS CLÍNICOS EM PVHIV/AIDS, SOB USO DE ANFOTERICINA B, EM HOSPITAL ESCOLA DO EXTREMO SUL DO BRASIL, 2018-2020

RAYANE GONÇALVES DE OLIVEIRA¹, VINÍCIUS KAISER QUEIROZ², MURILLO OLIVEIRA HONÓRIO², ARIANE BARBOSA XAVIER⁴; LÍVIA SILVA PIVA⁵; DULCINÉA BLUM-MENEZES⁶

¹*Universidade Federal de Pelotas – rayanegoliveira42@gmail.com*

²*Universidade Federal de Pelotas – viniciuskaiser2015@gmail.com*

³*Universidade Federal de Pelotas – murillomoh@gmail.com*

⁴*Universidade Federal de Pelotas – arianexaviermed@gmail.com*

⁵*Universidade Federal de Pelotas – liviapiavamed@gmail.com*

⁶*Universidade Federal de Pelotas – dulceblumen@gmail.com*

1. INTRODUÇÃO

A criptococose é a micose de caráter sistêmico mais frequente em pacientes com AIDS e a terceira causa de doença oportunista do sistema nervoso central (SNC). A criptococose tem como agente etiológico *Cryptococcus neoformans* ou *Cryptococcus gattii*. Esse patógeno é encontrado em solos contaminados com fezes de aves, como pombos, ou em árvores coníferas. A cápsula polissacarídica do fungo propicia a evasão do sistema imunológico do hospedeiro. A infecção ocorre através da inalação de propágulos viáveis do fungo e geralmente se manifesta como infecção pulmonar, podendo também se disseminar para o sistema nervoso central e causar meningoencefalite criptocócica. O prognóstico varia, sendo mais grave em pacientes imunocomprometidos. (KWON-CHUG et al. 2014; REOLON, PEREZ, MEZZARI, 2004). De acordo com estudos anteriores, a maioria dos casos de infecção disseminada sintomática ocorre em indivíduos com condições de imunocomprometimento, como a infecção por HIV, que é a predisposição prevalente para o desenvolvimento de meningoencefalite criptocócica,

Até 2022, o tratamento de neurocriptococose em pacientes PVHIV/AIDS consistia em três: fase de indução, com decurso de pelo menos 2 semanas, visando a redução da carga fúngica, seguida pela fase de consolidação, com decurso mínimo de 8 semanas para manter a negatividade micológica. A fase de manutenção deve ser realizada por pelo menos um ano, especialmente em pacientes com imunossupressão significativa. As drogas disponíveis são: anfotericina B (ANF-B) desoxicólico, anfotericina B formulações lipídicas (complexo lipídico e lipossomal), itraconazol e fluocitosina (5-FC). Quanto à formulação anfotericina B desoxicólico, seu uso tem sido associado diretamente à insuficiência renal aguda (IRA) devido à vasoconstrição renal que induz, além de sua interação com o colesterol das membranas das células tubulares, que leva à hipopotassemia, hipomagnesemia, poliúria e acidose tubular renal.

As possibilidades de diagnóstico laboratorial de meningite criptocócica, a partir do líquido cefalorraquidiano (LCR) são a microscopia direta com tinta-da-china e o isolamento do fungo em cultura. Também há a possibilidade de métodos sorológicos, como a detecção do antígeno criptocócico. Exames de imagem,

como tomografia ou ressonância magnética, podem ajudar no diagnóstico ao mostrar nódulos bem definidos sem cavitações. O teste com tinta-da-china tem sensibilidade média de 65%, enquanto o cultivo, 80%. (CONSENSO, 2008; MOREIRA et al. 2006; SALDÍVAR, 2013).

O objetivo deste levantamento foi analisar os desfechos da terapia antifúngica sistêmica utilizando ANF-B desoxicolato, em pacientes PVHIV/AIDS internados no HE-EBSERH-UFPEL, no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2020.

2. METODOLOGIA

Foi realizada busca ativa de dados extraídos em prontuários médicos de pacientes PVHIV/AIDS internados no HE-EBSERH-UFPEL, que foram submetidos à terapia antifúngica sistêmica de ANF-B desoxicolato, no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2020. Os dados extraídos foram referentes a informações demográficas dos pacientes, terapia antifúngicas sistêmica prescrita, laudos laboratoriais e desfecho. Os prontuários foram disponibilizados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do HE-EBSERH-UFPEL. Esta pesquisa foi autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, CAAE: 60609922.4.0000.5317; Sistema unificado de gestão COBALTO da UFPEL: Projeto Unificado 5899.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quinze pacientes PVHIV/AIDS fizeram uso de ANF-B, no período analisado. Destes pacientes, 7 apresentaram resultado positivo para neurocriptococose, através de microscopia por tinta da China, a partir de LCR. Destes, 4 apresentaram laudo de cultura positiva para *Cryptococcus neoformans* e 3 para *Cryptococcus sp.* Em um paciente foi realizada sorologia para criptococose, obtendo-se resultado positivo (titulação 1:1024). Dos pacientes, sob uso de ANF-B, que não tiveram resultado laboratorial confirmatório para neurocriptococose, 1 paciente apresentou cultura positiva *Histoplasma sp.*, 2 pacientes apresentaram crescimento em cultura para *Candida parapsilosis*, sendo um a partir de escarro e um aspirado traqueal e 1 pacientes apresentou crescimento em cultura de *Candida guilhermondi*, a partir de aspirado traqueal.

Em relação às características demográficas dos pacientes PVHIV/AIDS que utilizaram ANF-B deoxicolato, 80% eram do sexo masculino e 93,3% apresentavam idades entre 20 e 59 anos. A média de dias de internação hospitalar foi de 41,8 dias, considerando que um dos pacientes obteve duas internações distintas pelo mesmo motivo, conforme Tabela 1. Observou-se uma prevalência de 67% de lesão renal aguda (LRA), diagnosticada conforme os critérios da KDIGO (aumento do valor da creatinina sérica de $\geq 0,3$ mg/dL). A lesão renal aguda é uma complicação relativamente comum do uso de ANF-B desoxicolato. Informação relevante é que no período avaliado a HE-EBSERH-UFPEL não dispunha da formulação lipossomal de anfotericina B, que seria a formulação protetiva a danos renais aos pacientes.

Comparando-se o desfecho dos pacientes que iniciaram tratamento com ANF-B desoxicolato e que tiveram efetivamente o diagnóstico laboratorial de neurocriptococose, 14,2% (1/7) tiveram como desfecho o óbito, enquanto dos pacientes sob uso inicial do medicamento, em que não houve solicitação ou confirmação laboratorial para esta patologia, o óbito foi o desfecho em 75% (6/8) dos pacientes.

Quanto às limitações deste estudo, tem-se a insuficiência de registros em prontuários quanto à evolução clínica do paciente e a relação de temporariedade entre solicitação de exames laboratoriais e a instauração do tratamento. A falta de registros por parte dos profissionais não impediu a coleta de dados, mas resultou na limitação de algumas conclusões.

Tabela 1. Perfis demográficos, laudos micológicos, insuficiência real aguda como comorbidade ao tratamento e desfecho dos pacientes analisados.

Pacientes	Idade	Sexo	Agente etiológico isolado	Insuficiência renal aguda	Desfecho
1	51	M	<i>Cryptococcus sp.</i>	Sim	Transferência
2	37	M	<i>Cryptococcus sp.</i>	Não	Alta melhorada
3	21	M	<i>Cryptococcus sp.</i>	Não	Alta melhorada
4	44	M	<i>C. neoformans</i>	Não	Alta melhorada
5	50	M	<i>C. neoformans</i>	Sim	Óbito
6	41	M	<i>C. neoformans</i>	Sim	Alta melhorada
7	49	F	<i>C. neoformans</i>	Sim	Alta melhorada
8	29	M	<i>Histoplasma</i>	Sim	Alta melhorada
9	47	M	–	Sim	Alta melhorada
10	61	M	<i>Candida guilliermondii</i>	Sim	Óbito
11	62	M	<i>Candida albicans</i>	Sim	Óbito
12	49	F	<i>Candida albicans</i>	Não	Óbito
13	47	M	–	Sim	Óbito
14	29	M	–	Não	Óbito
15	43	F	–	Não	Óbito

Legenda: M: masculino, F: feminino.

4. CONCLUSÕES

A neurocriptococose é uma complicaçāo significativa entre os pacientes PVHIV/AIDS, e o tratamento inicial de escolha é o uso de ANF-B desoxicolato. Porém o diagnóstico laboratorial é imprescindível para apoiar a conduta terapéutica e seu sucesso. Os resultados mostraram um impacto alarmante das infecções por *Candida sp.*, com uma mortalidade de 100% nos casos inicialmente tratados com ANF-B desoxicolato, destacando a importância de diagnósticos laboratoriais precisos. Embora a relação entre neurocriptococose e outras infecções fúngicas indique um cenário clínico complexo, as limitações do estudo, como a falta de registros completos, ressaltam a necessidade de dados mais robustos para futuras investigações. A continuidade da pesquisa nesta área é essencial para o avanço do manejo das infecções fúngicas em indivíduos com HIV/AIDS. Também a alta taxa de lesão renal aguda associada ao uso de ANF-B desoxicolato indica a necessidade de monitoramento rigoroso durante o tratamento, uma vez que essa condição é uma complicaçāo comum do fármaco. A associação de anfotericina B (ANF-B) desoxicolato com 5-flucitosina (5-FC) tem apresentado esterilização mais rápida do LCR, reduzindo a mortalidade; no entanto, a 5-FC apresenta potencial mielotóxico e hepatotóxico, exigindo monitoramento laboratorial. ANF-B, embora eficaz, é nefrotóxica, especialmente a formulação desoxicolato, em doses mais elevadas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GRUPO DO CONSENSO DE CRIPTOCOCOSE - **2006. Consenso em criptococose 2008.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Uberaba, v.5, p.524-544.

KWON-CHUG, K. J.; FRASE, J. A.; DOOERING, T. L.; WANG, Z.; JANBON, G.; IDNURM,A.; BAHN, Y. ***Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gatii*, the Etiologic Agents of Cryptococcosis.** Cold Spring Harb Perspect Med, 2014.

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

REOLON, A.; PEREZ, L. R. R.; MEZZARI, A. **Prevalência de *Cryptococcus neoformans* nos pombos urbanos da cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, São Paulo, v.40, n.5, p. 293-298, 2004.

SALDÍVAR, A. S. **Meningitis criptococcica.** Revista del Nacional, Itaguá, v. 5, p. 34-43, 2013.