

## ESTUDO RETROSPECTIVO TERAPÊUTICO DA NEUROCRÍPTOCOCOSE EM 112 AIDÉTICOS OU NÃO

**Evanil Pires de Campos, Valquíria Oliveira Carvalho, Sonia Fontes Marinho,  
Tuba Milstein Kushnaroff, Paulo Augusto Ayrosa Galvão e Carlos Roberto  
Padovani**

*Cento e doze aidéticos ou não com neurocriptococose, admitidos no Hospital Emílio Ribas - São Paulo, Brasil, receberam anfotericina B (AMB) - grupo III ou a associação AMB/5 fluorcitosina (5FC): grupos I e II. Testes de Goodman aplicados revelaram: 1. leuco e glicorraquia semelhantes nos três grupos e proteinorraquia inferior a 85mg/dl após 1,5g/AMB; 2. a coloração pelo método da tinta da China e a cultura para Cryptococcus neoformans, positivas até 1,0g/AMB; 3. hipocalemia na monoterapia, hipo e hipercalemia durante a associação; 4. as reações adversas mais evidentes a > 0,7g AMB/250g 5FC; 5. óbitos (precoce e tardio) frequentes no grupo I e nos grupos I e III entre 2,5 a 4,0g de AMB; 6. remissão e morte semelhantes nos grupos. A associação terapêutica inicial e a manutenção pelo AMB conduziram à recaída tardia*

*Palavras-chaves: Neurocriptococose. Aidéticos e não. Terapia.*

A criptococose é doença causada pelo *Cryptococcus neoformans* que ao atingir os pulmões, pela via inalatória, poderá disseminar-se ou não para diversos órgãos, tais como: S.R.E., adrenal, ossos e principalmente para o sistema nervoso central (SNC)<sup>2 4 6 7 8 9 14 15 21</sup>.

A neurocriptococose é consequência habitual dessa doença fúngica e, para explicá-la, algumas especulações teóricas foram aventadas. A ocorrência da neurocriptococose em alcoólatras, diabéticos, no uso de corticóides e de neoplasias, realçou a importância desses fatores como predisponentes dessa micose profunda<sup>3 4 5 6 7 9 10 13 17 18 20</sup>.

A depleção de tiamina no alcoólatra, assim como a deficiência do triptofano poderiam facilitar o desenvolvimento da forma nervosa na criptococose<sup>7 12 16 17 18 20 22</sup>. Por outro lado, a ocorrência de neurocriptococose é frequente no doente aidético. Tal fato permitiu considerar a criptococose no SNC como doença oportunista nos aidéticos<sup>2 6 7 9 13 20</sup>.

A terapia da criptococose apresenta controvérsia em relação à associação de antifúngicos e a monoterapia pela anfotericina B (AMB)<sup>6 7 9 13 20 21</sup>.

A monoterapia pela AMB é usualmente utilizada por algumas semanas e, a seguir, a terapia supressiva ou de manutenção é aplicada com o objetivo de se evitar a recaída da neurocriptococose.

A superioridade da associação AMB e 5 fluorcitosina (5FC) sobre a monoterapia (AMB) na esterilização líquórica, na menor nefrotoxicidade e na remissão clínica durante um período de 8 semanas foi verificado por Dismukes e col<sup>9</sup>. No entanto, em estudo similar Chuck e col<sup>6</sup> não observaram diferença significativa na sobrevivência de pacientes tratados pela associação de drogas (AMB e 5FC) e nos pacientes que utilizaram monoterapia (AMB).

Logo, a associação não propicia melhor resultado quando comparada à monoterapia pela AMB na neurocriptococose.

Pelo exposto, resolveu-se comparar os achados clínico-laboratoriais obtidos durante o uso da monoterapia com a associação antifúngica (AMB e 5FC), em estudo retrospectivo realizado em 112 pacientes com neurocriptococose, aidéticos ou não, internados no Hospital Emílio Ribas - São Paulo, com a finalidade de se verificar qual a conduta terapêutica mais propícia nesses doentes.

Trabalho do Hospital Emílio Ribas, São Paulo e Instituto de Biotecnologia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP.

Endereço para correspondência: Prof. Evanil Pires de Campos. Rua João Miguel Rafael 350, 18602-220 Botucatu, SP, Brasil

Recebido para publicação em 16/03/92.

## MATERIAL E MÉTODOS

Analísaram-se 112 pacientes, 86 aidéticos e 26 não aidéticos, com neurocriptococose confrmada à internação no Hospital Emílio Ribas - São Paulo, tratados pela AMB e pela associação AMB e 5FC.

Os pacientes foram subdivididos em três grupos, a saber:

- Grupo I: 26 pacientes não aidéticos com neurocriptococose que receberam terapia associada AMB e 5FC;
- Grupo II: 48 pacientes aidéticos com neurocriptococose que utilizaram terapia associada AMB e 5FC;
- Grupo III: 38 pacientes aidéticos com neurocriptococose que foram tratados apenas pela AMB.

Os fatores predisponentes, as doenças oportunistas e os antecedentes epidemiológicos e as principais manifestações clínicas foram realçadas, de acordo com uma ficha padronizada, na presente investigação.

### Metodologia

O diagnóstico laboratorial da neurocriptococose foi baseado, principalmente, no método de coloração pela tinta da China e, efetuando-se, a seguir, a contagem do número de células leveduriformes por mm<sup>3</sup> na Câmara de Neubauer<sup>4 16 18 20</sup>.

A cultura para *Cryptococcus neoformans* foi realizada em Agar Sabouraud e em Brain Heart Infusion (BHI) em todos os líquidos cefalorraquidianos<sup>1 16 18 22 24</sup>.

Os fatores prognósticos (celularidade, linfócitos e eosinófilos); a glicorraquia; a proteinorraquia; o método da tinta da China e a cultura foram avaliados na evolução da associação AMB e 5FC e da monoterapia AMB, utilizados nos doentes estudados<sup>4 7 8 20 21</sup>.

As possíveis reações adversas, observadas durante os esquemas terapêuticos propostos, foram assinaladas e comparadas nos três grupos selecionados.

### Critério clínico

As doses de 700mg de AMB e a de 250g de 5FC foram designadas terapêuticas, respectivamente,

para os fármacos empregados nesses pacientes. A partir daí, considerou-se:

remissão: quando os resultados, laboratorial e líquórico, evolutivos retornavam aos valores normais e ausência de manifestação clínica dos doentes avaliados;

recaída ou manutenção: quando os critérios laboratoriais e clínicos não eram satisfeitos isoladamente ou associados.

A morte assinalada antes dessa dose estipulada foi denominada *óbito precoce*, a partir da dose terapêutica foi designado *óbito tardio*. Este ocorreu, em média, 1 a 3 anos após a dose terapêutica utilizada.

### Análise estatística

O estudo das associações das taxas nas diversas tabelas foi padronizado pelos testes de Goodman<sup>11</sup>. Para as comparações entre proporções colocaram-se letras minúsculas ao lado das respectivas taxas e para as proporções dentro das multinomiais, letras maiúsculas, abaixo, com o objetivo de indicar as diferenças significativas existentes. Todos os testes estatísticos foram efetuados ao nível de 5% de significância.

## RESULTADOS

### Pacientes - dados gerais

Dos 112 pacientes com neurocriptococose, 86 eram aidéticos. A maioria deles era proveniente da região Centro-Oeste do Brasil e referiam saneamento básico (água e esgoto) em suas residências. Os fatores predisponentes, tais como, etilismo, quimioterapia, diabetes e homossexual, bissexual, droga abusivo, heterossexual, doença transfusional foram, respectivamente, assinalados, em ordem decrescente, nos doentes com neurocriptococose antes e na fase aidética.

Contato com animais (cães e ratos) e aves (pombos, pássaros e galinhas) foram referidos pelos doentes.

As doenças associadas mais encontradas e as principais manifestações clínicas acham-se na Tabela 1.

A evolução aguda (< 3 meses) foi observada em 108 dos 112 doentes avaliados.

Tabela 1 - Doenças associadas em 86 doentes dos grupos II e III. Manifestações clínicas em 112 aidséticos ou não, com criptococose.

Doenças	Número de indivíduos		
Pneumocistose	27		
Toxoplasmose	17		
Criptosporidíase	4		
Estrongiloidíase	2		
Tuberculose	22		
Pneumopatias agudas	19		
Sepsis	12		
Herpes simplex	18		
Herpes zoster	5		
Sarcoma de Kaposi	8		
<b>Manifestações clínicas</b>			
<i>Respiratórias</i>	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Tosse	1	35	23
Dispneia	0	5	10
<b>Sistema Nervoso Central</b>			
Hipertensão intracraniana	24	44	38
Meningoencefalite	26	28	38
Hidrocefalia	8	3	5
Comprometimento pares cranianos	6	6	3
Irritabilidade	5	11	7
Distúrbio psíquico	5	3	2
Focal	2	8	6

## Laboratorial

O diagnóstico etiológico foi realizado pelo método de coloração da tinta da China, seguido pela contagem do número de células encontradas em Câmara de Neubauer, técnicas estas realizadas em todos os líquidos cefalorraquidianos colhidos. A cultura foi positiva para *Cryptococcus neoformans* nos líquidos desses pacientes.

Fatores prognósticos utilizados no estudo líquórico (Tabela 2) revelaram:

1. celularidade ( $< 50$  cels/mm<sup>3</sup>) foi comum nos grupos de pacientes aidséticos II e III e rara no grupo I;
2. glicorraquia ( $< 45$  mg/dl) foi frequente no

início e durante, porém não se revelou diminuída na evolução tardia, análogo ao observado na proteinorraquia ( $> 90$  mg/dl) para os três grupos avaliados;

3. a tinta da China foi significativamente positiva no início e durante a terapia, enquanto o isolamento de *C. neoformans* acompanhou a dose total do fármaco empregado, ou seja, em dose inicial houve mais isolamento que durante o incremento da terapêutica fúngica;
4. leucopenia, ausência de desvio à esquerda e linfopenia foram assinaladas nos três grupos, sendo de 78 a 83 % respectivamente nos grupos II e III.

Tabela 2 - Fatores prognósticos líquóricos dos três grupos frente à terapia (inicial, 1000mg e 1500mg) de anfotericina B associada à 5 fluorcitosina.

Provas citoquímicas*	Grupo	Inicial	mg 1000	mg 1500
Celularidade $< 50$ cels/mm <sup>3</sup>	I	6	15	12
	II	42	25	15
	III	33	11	10
Proteinorraquia $> 90$ mg/dl	I	18	7	2
	II	19	3	2
	III	14	1	3
Glicorraquia $< 45$ mg/dl	I	19	7	8
	II	31	15	8
	III	28	12	4
Tinta da China + cels/mm <sup>3</sup>	I	25	13	9
	II	45	24	9
	III	37	11	8
Cultura positiva	I	16	4	2
	II	34	12	5
	III	33	7	5

\* Testes de Goodman

## Terapia comparativa

1. A AMB (monoterapia) foi capaz de negatar o esfregão corado pela tinta da China e o isolamento de *C. neoformans* de modo análogo ao observado na associação AMB e 5FC.
2. Os valores séricos normais, elevados ou

- diminuídos do potássio não diferiram significativamente nos diversos momentos da avaliação terapêutica desses grupos.
3. A calemia diminuiu significativamente durante a monoterapia pela AMB. A calemia normal foi significativamente diferente no grupo II nos três momentos ensaiados.
  4. A dose terapêutica (> 700mg) de AMB e de (> 250g) de 5FC influenciou de modo significativo à presença dos efeitos colaterais vigentes na associação.
  5. A insuficiência renal e a hipocalemia foram significativamente descritas a partir de 700mg/AMB e de 250g/5FC nos grupos I e II estudados. Não se verificou tal fato na monoterapia - grupo III.
  6. O óbito precoce foi mais evidente no grupo III (monoterapia) enquanto o tardio foi semelhante nos grupos I e III e mais acentuado no grupo II.
  7. A remissão e os óbitos ocorridos foram semelhantes nos grupos II e III.

## DISCUSSÃO

### Pacientes - aspectos epidemiológicos

Os achados demográficos, a saber: sexo (9,3 M: 1 F); idade média de 35 anos; raça branca predominante; condições sócio-econômicas precárias; fatores predisponentes citados e atividade sexual; homo - 67% e bissexual - 65%, foram condizentes com os observados na literatura<sup>1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 13 14 15 16 18 20 23 24</sup>.

Perez e col<sup>18</sup> observaram *in loco* as precárias condições sócio-econômicas das diversas etnias e um aumento real dos toxicômanos nos aidéticos do município de São Paulo. A grande incidência de homossexuais, em nossa casuística, reforçou os estudos realizados por Chuck e col<sup>6</sup>; Mckenzie<sup>15</sup>; Perez e col<sup>18</sup>.

Swinne e col<sup>23</sup>; Perez e col<sup>18</sup> demonstraram a presença de *C. neoformans* em dejetos de pássaros (87% a saber: pombos 28,6%; galinhas 28,6%, pássaros 28,6% e ruas 14,2%) e animais residentes na área domiciliar<sup>1 3 12 15 16 17 18 23 24</sup>.

### Aspectos clínicos

Os 112 doentes internados, de 3 a 5 meses com neurocriptococose aguda, apresentavam sinais de hipertensão intracraniana, com síndrome meningítica em 95 a 100% e crises convulsivas focais, respectivamente em 10, 20 e 20% dos avaliados.

Nossos resultados reforçaram os achados referidos por Atkinson e col<sup>2</sup>; Chuck e col<sup>6</sup>; Dismukes e col<sup>9</sup>; Campos e col<sup>5</sup>; Perez e col<sup>18</sup>; Sugar e col<sup>21</sup>. As principais doenças associadas à neurocriptococose em aidéticos foram: pneumocistose (31%); tuberculose (26%) e pneumopatias agudas (23%).

As alterações respiratórias frequentes nos grupos aidéticos II e III e eventuais no grupo I, revelaram a importância e a maior agressão respiratória dessas pneumopatias na neurocriptococose dos aidéticos<sup>5 15</sup>.

A alta frequência de *Herpes simplex* e do sarcoma de Kaposi coincidiu com a presença em nossa casuística, de homo e bissexuais<sup>4 5 6 15 18</sup>.

O óbito precoce nos aidéticos foi mais evidente no grupo III tratados pela monoterapia. Este fato realçou a necessidade da associação AMB/5FC nas primeiras semanas da internação dos aidéticos com neurocriptococose. A ocorrência mínima de óbito precoce nos grupos não aidéticos permitiu sugerir que a monoterapia e/ou associação propiciaram resultados promissores no tratamento da neurocriptococose desses pacientes<sup>5 6 7 9 14 18 20 21</sup>.

O óbito tardio foi maior no grupo II - AMB/5FC, porém, os resultados foram semelhantes nos grupos I e III. Portanto, a eficácia da monoterapia (AMB) foi semelhante à associação nos não aidéticos, dados esses que divergiram dos de Diamond e col<sup>8</sup>, porém, similares aos de Chuck e col<sup>6</sup>; Dismukes e col<sup>9</sup>; Perez e col<sup>18</sup>.

As grandes modificações dos fatores prognósticos foram observadas nos aidéticos, v.g. Tabela 2, na qual a proteinorraquia sugeriu maior comprometimento cerebral<sup>4 5 6 7 8 9</sup>.

A tinta da China e a cultura positivas (94%), mostraram tendência à negatificação e à persistência da positividade de *Cryptococcus neoformans* nas doses superiores a 1000mg/AMB. Campos e col<sup>4</sup> relataram elevada positividade e a mínima evidência de gemulação do *C. neoformans* na neurocriptococose de 29 aidéticos. Perez e col<sup>18</sup>

observaram relação direta entre o número de leveduras/mm<sup>3</sup> e óbito ocorrido em aidséticos com neurocriptococose. Esses relatos, portanto, coincidiram com os observados na literatura<sup>4 7 12 18 22 24</sup>.

## Terapia comparativa

A monoterapia mostrou-se tão eficaz quanto à associação, de acordo com os resultados observados nos fatores prognósticos (Tabela 2) e na avaliação da terapia comparativa, durante os três momentos considerados na neurocriptococose dos aidséticos estudados<sup>5 6 7 8 9 13 18 21</sup>.

A monoterapia induziu menor reação adversa e estas foram mais acentuadas a partir de 750mg/AMB e de 250g/5FC de acordo com as citadas na literatura<sup>6 7 8 18 21</sup>. Além disso, observou-se menor reação adversa nas doses de 0,3 a 0,5mg/kg/AMB e de 130mg/kg/5FC associadas na terapia da neurocriptococose<sup>6 7 9</sup>.

Portanto, a monoterapia inicial (300 a 500mg/AMB) favoreceu o óbito precoce e, deveria ser evitada, todavia, a partir de 750mg/AMB mostrou-se a terapia antifúngica ideal. Observou-se que doses acima de 1,5g a AMB impediram a recaída. Chuck e col<sup>6</sup>, no entanto, propuseram a manutenção terapêutica (AMB) como idéia especulativa.

O fluconazol possui boa difusão líquórica e, ao ser comparado com AMB, revelou semelhança na incidência de recaída precoce nos doentes avaliados<sup>20 21</sup>, enquanto os demais imidazóis (ketoconazol e itraconazol) não se difundem bem no SNC. Lopez e col<sup>14</sup> e Pitrak e col<sup>19</sup> observaram, respectivamente, a instalação da neurocriptococose e da neuroparacoccidiodomicose na evolução terapêutica pelo itraconazol e pelo ketoconazol da micose pulmonar.

A presente investigação revelou que a associação AMB e 5FC inicial, a monoterapia remissiva e de manutenção pela AMB, determinaram menor efeito adverso, menor recaída e óbito tardio nos doentes avaliados.

## SUMMARY

A total of 112 AIDS and no AIDS cryptococcosis patients admitted at Emílio Ribas Hospital - São Paulo, Brazil, were treated with amphotericin B (AMB) or amphotericin B and 5 fluorcytosine (5FC). Age, race,

predisposing and epidemiological factors, respiratory symptoms were evaluated. Goodman tests applied in three patients groups (I, II and III) with associate or unique therapy revealed: 1. prognostic factors: leukocytes and glucose showed similar response in groups I, II and III and protein spinal fluid after 1.5g/AMB; 2. India ink tests and Cryptococcus culture were often positive until 1.0g/AMB; 3. significant hypokalemia during monotherapy. Hypo and hyperkalemia had similar data in associate therapy; 4. significant difference in adverse reactions often appeared above 0.7g AMB/250g 5FC; 5. early and late death were common in group III (unique) and group I (no AIDS) and III (2.5 to 4.0g) respectively; 6. similar remission and deaths were verified in AIDS/cryptococcosis. Conclusions: adverse reactions were observed above 0.75g/AMB plus 250g 5FC. Association was important in initial therapy and AMB maintenance permitted late relapses.

Key-words: Neurocryptococcosis. AIDS and no AIDS. Therapy.

## REFERENCES

1. Ajello L. Occurrence of *Cryptococcus neoformans* in soils. American Journal of Hygiene 67:72-77, 1958.
2. Atkinson W, Troxler S, McFarland L. Extrapulmonary cryptococcal disease as manifestations of AIDS in Louisiana. In: Abstracts of International conference of AIDS, Montreal p.484, 1989.
3. Bennett JE, Kwon-Chung KJ, Howard DH. Epidemiological differences between the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. American Journal of Epidemiology 120:123-130, 1977.
4. Campos CEOP, Santos NNQ, Takahashi MM, Astone E, Ayrosa Galvão PA, Campos EP. *Cryptococcus neoformans* meningitis (CNM) in Hospital Emílio Ribas - São Paulo, Brazil. In: Abstracts of XI Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, Montreal p.82, 1991.
5. Campos EP, Marinho SF, Carvalho VO, Kushnaroff TM, Ayrosa Galvão PA. Clinical therapy study: 110 AIDS and no AIDS cryptococcosis. In: Abstracts of International Conference on *Cryptococcus* and Cryptococcosis. Jerusalem p.5, 1989.
6. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in acquired immunodeficiency syndrome. New England Journal Medicine 321:794-799, 1989.
7. Diamond RD. *Cryptococcus neoformans*. In: Mandell GL, Douglas Jr RG, Bennett JE (eds). Clinical and

- practice of infectious diseases, 2<sup>nd</sup> edition, John Wiley, New York p.1981, 1990.
8. Diamond RD, Bennett JJE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. *Annals of Internal Medicine* 80:176-181, 1974.
  9. Dismukes WE, Cloud G, Galtes HA, Kerkering TM, Medoff G, Blackweder WC. Treatment of cryptococcal meningitis with combination Amphotericin B and Flucytosine for four weeks compared with six weeks. *New England Journal of Medicine* 317:334-398, 1987.
  10. Gonçalves AJR, Rosembaum R, Wanke B, Vieira W. A criptococose no Estado do Rio de Janeiro. Apresentação de 10 casos e revisão da literatura fluminense. *Arquivo Brasileiro de Medicina* 65:395-398, 1988.
  11. Goodman LA. Simultaneous confidence intervals for contrast among multinomial populations. *Annals of Mathematical-Statistic* 35:716-775, 1964.
  12. Howard DH, Chung KJ. The ecology and epidemiology of *neoformans* and *gattii* of *Cryptococcus neoformans*. In: Abstracts of International Conference on *Cryptococcus* and Cryptococcosis. Jerusalem p.S-2, 1989.
  13. Kovacs JA, Kovacs AA, Polis M, Wright C, Gill VJ, Bennett JE. Cryptococcosis in the immunodeficiency syndrome. *Annals of Internal Medicine* 103:533-583, 1985.
  14. Lopez DLR, Marinho SF, Cirino EMI, Ayrosa Galvão PA, Campos EP. Itraconazol em Aidético com Criptococose. In: Resumos do XXVI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Natal p.79, 1990.
  15. Mckenzie R, Travis WD, Dolan SA, Pittaluga S, Yarchoan R, Masur H. The causes of death in patients with human immunodeficiency virus infection. A clinical and pathologic study with emphasis on role of pulmonary diseases. *Medicine* 70:326-343, 1991.
  16. Morales Calvo BM. Antígeno capsular, variedades y serotipos de *Cryptococcus neoformans* en pacientes con inmunodeficiencia adquirida y neurocriptococosis en São Paulo - Brasil. Tese de mestrado, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP, 1989.
  17. Negroni P. Cryptococcosis. In: *Micosis profundas (cutaneas y visceralis)*. Buenos Aires. Comission de Investigacion Cientifica III:13-47, 1966.
  18. Perez LPR, Bertrand A, Melhem MSC, Giudice MC, Pires MFC, Grosco SFR, Campos EP, Ayrosa Galvão PA, Lahamann M. Cryptococcosis in HIV-1 infections: clinical, laboratory and epidemiological study. In: Abstracts of XI Congress of International Society for Human and Animal Mycology, Montreal p.99, 1991.
  19. Pitrak DL, Burton R, Andersen BR. Cerebral blastomycosis after ketoconazole therapy for respiratory tract blastomycosis. *Annals Journal of Medicine* 86:713-714, 1989.
  20. Rippon JW. Cryptococcosis. In: *Medical Mycology: The pathogenic Actinomicetes*. 3<sup>rd</sup> edition Sanders. Philadelphia p.582-609, 1988.
  21. Sugar AM, Stern JJ, Dupont B. Treatment of cryptococcal meningitis. *Review of Infectious Diseases* 12 (supl.3):338-348, 1990.
  22. Staib F. Cultural diagnosis of *Cryptococcus neoformans* and cryptococcosis. In: Abstracts of International Conference on *Cryptococcus* and Cryptococcosis. Jerusalem p.S-16, 1989.
  23. Swine D, Nkurikiyinfura JR, Muyembe TL. Clinical isolate of *Cryptococcus neoformans* from Zaire. *Journal of Clinical Microbiology* 5:50-51, 1986.
  24. Takahashi M, Corez RN, Pereira AD, Huggins DW, Lacaz CS. Isolamento de *Cryptococcus neoformans* das fezes do pombo, do solo e ninho de pombos. *Revista Brasileira de Medicina* 44:6-9, 1987.