

**PROTOCOLO: TRATAMENTO DE NEUROCRÍPTOCOCOSE EM PACIENTES COM AIDS**POP- DIP-HNR  
DIP-002Data 09/10/09  
Revisão 00Página  
1/4

**Objetivos:** estabelecer rotina de atendimento (diagnóstico, terapia específica antifúngica) em pacientes com AIDS e com diagnóstico de neurocriptococose.

**Abrangência:** unidade de terapia intensiva, unidades de internação, hospital-dia.

**Executor:** médico assistente.

**Definição de infecção e indicações de terapia:** Criptococose (torulose, blastomicose européia, doença de Busse-Buschke) é micose de natureza sistêmica de porta de entrada inalatória causada por fungos do complexo *Cryptococcus neoformans*, atualmente com duas espécies: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*. A micose abrange duas entidades distintas do ponto de vista clínico e epidemiológico: Criptococose oportunista, cosmopolita, associada a condições de imunodepressão celular causada predominantemente por *Cryptococcus neoformans* e a criptococose primária de hospedeiro aparentemente imunocompetente, endêmica em áreas tropicais e subtropicais, causada predominantemente por *Cryptococcus gattii*.

Ambas causam meningoencefalite, de evolução grave e fatal, acompanhada ou não, de lesão pulmonar evidente, fungemia e focos secundários para pele, ossos, rins, supra-renal, entre outros. A mortalidade por criptococose é estimada em 10% nos países desenvolvidos chegando a 43% nos países em desenvolvimento como a Tailândia em um tempo médio de sobrevivência de 14 dias.

**Diagnóstico:**

A levedura pode ser vista no LCR e a microscopia é positiva quando há  $10^3$  ou  $10^4$  UFC/ml de células fúngicas. O exame do líquido através da nigrosina (tinta da China) demonstra, em contraste negativo, as leveduras encapsuladas com uma sensibilidade em torno de 80%, especialmente nos pacientes com AIDS.

**Diagnóstico imunológico:**

A detecção de antígeno capsular polissacarídeo de *Cryptococcus* pela aglutinação do látex, pode ser realizada no sangue, urina, lavado brônquio alveolar e no LCR. No entanto, na prática, a detecção de antígeno é feita no LCR e no soro. LCR e soro são positivos em mais de 90% nos pacientes com meningite criptocócica; em infecções fora do SNC, estes espécimes fornecem menor positividade do teste. Trata-se de teste acurado, simples, rápido e disponível no comércio. A sensibilidade é de 95% e especificidade de 98%. Títulos de 1:4 sugerem fortemente a infecção por *Cryptococcus* e títulos > 8 sugerem doença em atividade. A sensibilidade é de 90% em pacientes com aids, que geralmente possuem títulos altos. A presença de aglutinação de partículas de látex em títulos > 1:1.024 indica alta carga fúngica, déficit imunitário e quando persistente após 2 semanas do tratamento (> 1:512) pode sugerir dificuldade na resposta terapêutica.

O diagnóstico da criptococose no sistema nervoso central pode ser realizado através do exame micológico direto com preparação da tinta da china, através da cultura para fungos e pelo látex.

**Exames a serem realizados:**

1. **TC de crânio:** realizar pré-punção
2. **Líquor:** coletar sob condições assépticas, lembrando de utilizar EPIs, especialmente máscara cirúrgica. Coletar volume suficiente para todos os exames previsíveis.

**PROTOCOLO: TRATAMENTO DE NEUROCRÍPTOCOCOSE EM PACIENTES COM AIDS**POP- DIP-HNR  
DIP-002Data 09/10/09  
Revisão 00Página  
2/4

- a. Quimiocitológico (citologia total e diferencial, proteínas, glicose, LDH) – Lab. Ciência
  - b. Gram e cultura para bactérias – Lab. Ciência
  - c. Pesquisa e cultura para BAAR - Lacen
  - d. Pesquisa e cultura para fungos – Lacen e Prof. Jairo UFSC
  - e. Látex para criptococos- Lacen e Ciência
  - f. VDRL – Lab. Ciência
3. Número de frascos: 05 sendo (02 para o laboratório Ciência, 02 para o Lacen, 01 para o Prof. Jairo na UFSC).
4. Medida de pressão líquórica inicial.  
Obs: Sugerimos coleta de 01 frasco extra para pesquisa de PCR para micobactéria no caso do primeiro líquido para diagnóstico (manter na geladeira do ambulatório para processamento posterior).
5. Pesquisa de látex para criptococos sérico.

**Tratamento:****Medicamentos disponíveis:**

1. Anfotericina B deoxicólica
2. Anfotericina B formulação lipídica
3. Fluconazol

**Terapia antifúngica em pacientes com neurocriptococose e HIV**

Devido a falta de 5-flucitosina no mercado brasileiro

1. Anfotericina B 0,7-1,0mg/kg/dia por 06 a 10 semanas
2. Anfotericina B complexo lipídico 4-5 mg/kg/d por 06-10 semanas

**Manutenção:**

1. fluconazol 200-400mg/dia por 12 a 24 meses
2. itraconazol 200mg /dia por 12 a 24 meses

**Critério de uso de anfotericina formulação lipídica:** disfunção renal caracterizada por:  $C > 2,5 \text{ mg/dl}$  ou clearance  $< 25 \text{ ml/m}$  ou aumento da creatinina 3x o valor basal (isto é uma perda de mais de 50% do clearance) ou hipocalcemia refratária ao tratamento (lesão tubular distal), definido como: potássio sérico menor ou igual a  $2,8 \text{ meq/l}$  apesar de reposição plena (Deficit de  $K^+(\text{meq/L}) = (3,5 - K \text{ encontrado}) \times \text{Peso} \times 0,6$ ). Necessidades basais de  $K^+(\text{meq/L}) = 0,5$  a  $1,0 \text{ meq/Kg/dia}$ .



### Avaliação da resposta terapêutica:

A avaliação da resposta terapêutica é recomendada na segunda e na quarta semanas de tratamento (cultura para fungos no LCR). Completar 06 a 10 semanas de tratamento e passar para a fase de manutenção.

### Manejo da hipertensão intracraniana:

Indicada a punção lombar de líquido para controle de hipertensão, conforme fluxograma abaixo.



**Punções de alívio:** observar as características do líquido e encaminhar para QC se turvo (descartar a possibilidade de infecção por punção).

### Manuseio da falência terapêutica

Falência terapêutica é definida como manutenção de cultivo positivo e deteriorização do estado clínico a despeito de terapêutica apropriada, ou seja, manutenção de pressão intracraniana elevada, falta de melhora dos sinais e sintomas clínicos após 2 semanas de terapia antifúngica apropriada, ou recaída após a terapêutica inicial. O melhor tratamento, nesta condição, não está determinado. Doses mais altas de fluconazol com ou sem 5-fluocitosina também podem ser tentadas. Os novos antifúngicos azólicos (voriconazol e posaconazol) podem ser uma alternativa de resgate nestes pacientes.

O uso de posaconazol em terapia de meningite não está bem estabelecido.

As equinocandinas não apresentam eficácia no tratamento da criptococose.

Foram descritos casos de aparecimento de resistência ao fluconazol e itraconazol durante a terapia de manutenção. Nestes casos, recomenda-se o retratamento com anfotericina B com ou sem 5FC e a manutenção com anfotericina B 50mg 3X/semana.

Há a possibilidade de se utilizar anfotericina B 0,7mg/kg/dia associada a fluconazol (12mg/kg/d).

**PROTOCOLO: TRATAMENTO DE NEUROCRÍPTOCOCOSE EM PACIENTES COM AIDS****POP- DIP-HNR  
DIP-002****Data 09/10/09  
Revisão 00****Página  
4/4**

**Manuseio de efeitos adversos:** coleta de hemograma semanal e função renal diária na primeira semana e depois de 3/3 dias. Se paciente estiver evoluindo com hipocalcemia refratária considerar a troca de terapia.

- Realizar a reposição de potássio e de magnésio concomitante, pré e pós administração da anfotericina.
- Manter hidratação vigorosa pré infusão de anfotericina com SF
- Respeitar o volume de diluição da anfotericina B e o tempo mínimo de 4h de infusão.
- Utilizar corticóide ou dipirona apenas se houver febre e calafrios.
- Realizar ECG no início do tratamento e uma vez por semana.
- Avaliar a necessidade de cateter venoso central de inserção periférica ou central em casos de hipocalcemia refratária ou flebite.

**Profilaxia**

**Primária:** sem indicação.

**Secundária:** Nos pacientes com CD4+ > 100 a 200 cels/mm<sup>3</sup> por mais de 6 meses e aderentes a TARV, recomenda-se a suspensão da terapêutica antifúngica de manutenção devendo a mesma ser reiniciada se os linfócitos T-CD4 declinarem para níveis inferiores a 100 cels/mm<sup>3</sup>.

**Terapia antiretroviral:** se em uso de TARV manter o esquema. Se início de terapia avaliar terapias prévias.

Iniciar TARV conforme as condições clínicas (interações medicamentosas, efeitos adversos, etc) em torno do 14º dia após o início da terapia da infecção oportunista

**Referências bibliográficas**

Consenso em Criptococose – 2008. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 1(5):524-544, 2008.

Pappas, P. G. et.al., A Phase II Randomized Trial of Amphotericin B Alone or Combined with Fluconazole in the Treatment of HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. **Clin. Infect. Dis.** 48:1775–83, 2009.

Cruz. D.N. et al., Clinical review: Rifin and Akin – time for reappraisal. **Critical Care.** 13:211-19,2009.

Queiroga, C. G. Protocolo de Distúrbios Hidroeletrolíticos do Serviço de Clínica Médica e Terapia Intensiva do Hospital Geral Waldemar de Alcântara.