

5-FLUOROCITOSINA E ANFOTERICINA-B NO TRATAMENTO DA CRIPTOCOCOSE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

J. P. S. NOBREGA *

J. A. LIVRAMENTO **

A. SPINA-FRANÇA ***

A maior incidência da criptococose do sistema nervoso central (SNC) verificada atualmente¹⁰ tem sido discutida em nosso meio sob vários aspectos^{7,11}, ressaltando-se aqueles sobre a terapêutica baseada na anfotericina-B^{3,9}. Desde 1955 esta droga é a medicação de escolha¹², mas seu emprego apresenta limitações devidas: a efeitos colaterais, como sua nefrotoxicidade; à existência de cepas de *Cryptococcus neoformans* resistentes à anfotericina-B; à contra-indicação do seu emprego em pacientes com certas nefropatias. Limitações como essas levaram a que fosse tentado o emprego de novos medicamentos, como a 5-fluorocitosina (5-FC), cuja atividade fungicida já foi comprovada em "in vivo" e "in vitro" pelo menos em relação à criptococose, candidíase^{1, 2, 5} e cromococose^{1, 2, 5}.

Em nosso meio, o emprego da 5-FC ainda é incipiente⁴ e o propósito deste estudo é relatar os resultados obtidos mediante o emprego associado de 5-FC e anfotericina-B em dois pacientes com criptococose do SNC, em um deles associada a candidíase.

OBSERVAÇÕES

CASO 1 — J.D.S.B., 42 anos, sexo masculino, branco, registro H.C. 1.018.262. Paciente admitido em 16-01-1973 por apresentar há cerca de 50 dias cefaléia, de início de média intensidade e localizada principalmente na região occipital. Houve piora progressiva da intensidade da cefaléia e, cerca de 15 dias antes da internação, o paciente começou a apresentar diminuição da acuidade visual e diplopia. *Exame clínico* — Regular estado geral, afebril, pulso: 90 batimentos/min, pressão arterial: 130 x 80 mm Hg, peso: 80 kg; no restante do exame nada foi constatado de anormal. *Exame neurológico* — Paciente consciente, apresentando crises de agitação; nada de anormal no exame da motricidade e da sensibilidade; papiledema bilateral; estrabismo convergente por paresia dos retos laterais. *Exames complementares* — *Líquido cefalorraqueano* (LCR): vide quadro 1. *Eletrencefalograma*: normal (16/1); discreta desorganização difusa da atividade elétrica cerebral (13/2). *Radiografia do tórax*: normal (18/1); formação tumoral projetando-se no seio cos-

Trabalho da Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Prof. H. M. Canelas): * Médico assistente; ** Médico adido; *** Docente Livre. Apresentado ao VI Congresso Brasileiro de Neurologia, Rio de Janeiro, julho 1974.

Data	Pressão (em água)	Leucócitos (por mm ³)	Leveduras	Proteínas	Cloretos (mg por 100 ml)	Glicose	
05-02-73		46	127	25	55	691	72
08-02-73	+ de	80	66	*	91	672	72
10-02-73	+ de	80	11	45	80	713	102
13-02-73		70	13	24	94	742	82
16-02-73		80	2,0	6	100	649	74
24-02-73		53	2,0	4	132	661	82
26-02-73	+ de	80	6,0	10	126	649	84
28-02-73		64	4,0	17	156	684	116
01-03-73		40	2,0	28	100	684	142
02-03-73			craniectomia	descompressiva			
16-03-73		16	5,0	52	420	707	139
19-03-73		15	8,0	46	290	684	144
21-03-73			346	43	250	725	126
26-03-73		22	11	13	500	713	163
30-03-73		40	2,0	19	660	672	300
04-04-73		14	4,0	*	660	713	300
11-04-73		23	1,0	30	640	707	262
12-04-73			derivação	ventrículo-peritoneal			
17-04-73		12	1,7	120		701	158
21-05-73		16	15	*	384	729	28

Quadro 1 — Líquido cefalorraqueano (punções lombares, pacientes em decúbito lateral) no caso 1. Legenda: para pressão inicial, + de 80 refere-se a valores acima de 80 cm/água; para leveduras (identificadas em todas as amostras como *Cryptococcus neoformans*), * corresponde a presentes mas em número não contado.

to-frênico direito, sugestiva de toruloma (15/3). Carótido-angiografia: normal (15/2 e 1/3); sinais indiretos de dilatação ventricular (10/4). Pneumoventriculografia: ventrículos laterais sem anormalidades (2/3).

O diagnóstico de meningo-encefalite por criptococos foi firmado por ocasião da internação e mediante o exame do LCR, tendo sido iniciado o tratamento com anfotericina-B por via intravenosa e, posteriormente, por via intrarraqueana também. O controle da hipertensão intracraniana foi tentado, de início, mediante o emprego de digoxina e de diamox e, posteriormente, mediante cirurgia descompressiva bifrontal. Após esta última houve melhora do quadro de hipertensão intracraniana, bem como da acuidade visual. Durante esse ato cirúrgico foi constatada a presença de pequenos abscessos na corticalidade cerebral. Após ele foi iniciada a administração de anfotericina-B por via intraventricular também.

A administração de anfotericina-B intravenosa foi suspensa temporariamente por algumas vezes, devido ao aparecimento de efeitos nefrotóxicos. A administração intrarraqueana foi suspensa devido a ocorrência de aumento considerável da concentração protéica do LCR; a administração intraventricular foi suspensa quando da instalação de ventriculite aguda, possivelmente por contaminação. Ao todo foram empregados 5.375 mg de anfotericina por via intravenosa e 13,5 mg por via intrarraqueana.

Associada à anfotericina-B, foi utilizada a 5-FC* na dose inicial de 50 mg/kg/dia e, posteriormente, de 100 mg/kg/dia.

* Ancotil, fornecido por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Apesar de toda a medicação, repetidos exames de LCR mostraram que não estava havendo controle da doença. Nova exacerbação do quadro de hipertensão intracraniana, levou a que fosse instalada derivação ventrículo-peritoneal. Houve controle do processo hipertensivo. Posteriormente, a válvula deixou de funcionar satisfatoriamente e ressurgiu a sintomatologia de hipertensão. Houve piora progressiva das condições gerais do paciente, ocorrendo o óbito em 26-5-1973, 180 dias após o início da doença e 130 dias após o início do tratamento.

Caso 2 — J.N.H.P.N., 33 anos, sexo masculino, branco, Registro H.C. 979.459. Paciente em acompanhamento na Clínica Urológica da mesma Faculdade, na qual foi readmitido em 11-9-1973 por apresentar cefaléia há 10 dias. A cefaléia era frontal, contínua, melhorando de acordo com analgésicos comuns e era acompanhada de febre (38-39°C). Um dia antes da internação surgiram vômitos, diplopia e episódios de confusão mental. *Antecedentes individuais* — Há cerca de 2 anos fora constatada hipertensão arterial, cujo estado levou a que fosse indicado transplante renal. Este foi efetuado em 12-01-1972, 20 dias após nefrectomia bilateral. Houve ulterior normalização da pressão arterial. Desde a ocasião do transplante o paciente passou a ser medicado com Imuran (250 mg/dia) e Meticorten (30 mg/dia). Essa medicação foi mantida até a época da internação, embora em dosagens menores. *Exame clínico* — Regular estado geral, afebril, pulso: 120 batimentos/min, pressão arterial: 110 x 60 mm Hg, peso: 73 kg; no restante do exame nada foi constatado de anormal. *Exame neurológico* — Paciente obnubilado; oscilações à estação ereta que não se acentuam ao fechar os olhos; nada de anormal ao exame da motricidade e da sensibilidade; papiledema bilateral; estrabismo divergente por paresia dos retos internos. *Exames complementares* — *Líquido cefalorraqueano*: vide quadro 2. *Eletrencefalograma*: discreta desorganização difusa associada a anormalidade paroxística também difusa, mas predominando em áreas fronto-temporais (13/9); discreta desorganização difusa da atividade elétrica cerebral (12/10); normal (29/10 e 26/11). *Carótido-angiografia* normal (14/3). *Cintilografia cerebral* normal (25/9). *Cultura de escarro*: *Candida albicans* (14/9).

Como fora evidenciada, mediante cultura de amostras do LCR (28/9 e 1/10), a presença de *Candida albicans* foi estabelecido o diagnóstico de candidíase do SNC, sendo o paciente transferido para a Clínica Neurológica (3-10-1973). Tendo em vista o fato de ter sido o paciente submetido a transplante renal decidiu-se, de início, utilizar a anfotericina-B apenas por via intrarraqueana, associada à 5-FC. Esta foi empregada inicialmente na dosagem de 150 mg/kg/dia e, ulteriores, de 200 mg/kg/dia. Ao mesmo tempo foram mantidos o Imuran (100 mg/dia) e o Meticorten (12,5 mg/dia). Foram empregadas dosagens crescentes de anfotericina-B por via intrarraqueana até quando, com a administração de 1 mg, desenvolveu-se quadro de paraparesia crural flácida que regrediu no decorrer de algumas horas, mas que levou a abandonar essa via para administrar a droga (29-10-1973).

Como novos exames de LCR (25/10 e 5/11) passaram a revelar a presença de *Cryptococcus neoformans*, resolveu-se associar à 5-FC a anfotericina-B por via intravenosa, mantendo-se controle rigoroso da função renal. Não houve qualquer intercorrência e a administração intravenosa de anfotericina-B foi mantida até completar-se a dose de 2 g (1-2-1974). A 5-FC na dosagem de 200 mg/kg/dia foi mantida até a completa normalização do LCR (18-4-1974), cerca de 30 dias após o início da sintomatologia e de 200 dias de tratamento por essa droga. Controles periódicos clínicos e do LCR foram mantidos até janeiro de 1975.

COMENTARIOS

Embora a anfotericina-B seja a medicação de escolha para o tratamento da criptococose do SNC, a já elevada percentagem de insucessos registrados, levou ao uso da 5-FC^{13, 14, 15, 16}.

Data	Colheita	Pressão (cm água)	Leucócitos (por mm ³)	Proteínas (em mg)	Cloretos (por 100 ml)	Glicose
12-09-73	SOD	38	133	75	707	50
20-09-73	SOD	29	23	40	665	70
26-09-73	SOD	25	28	50	649	52
05-10-73	LD		48	67	665	46
10-10-73	LD		38	47	750	50
15-10-73	LD		80	360	707	108
25-10-73	LD	0	25 *	34	662	69
05-11-73	LD	6	15 *	36	705	52
08-11-73	LD	30	10	41	720	58
23-11-73	LD		41	42	685	58
30-11-73	LD	26	14	41	705	60
14-12-73	LD	15	16	40	720	65
03-01-74	LD	24	16	32	676	72
21-01-74	SOD	15	5	22	676	64
07-02-74	SOD		1,7	23	760	72
14-02-74	SOD		10	23	745	53
07-03-74	SOD		5	21	725	62
18-04-74	SOD	17	2,7	20	722	55
21-05-74	SOD		3,0	19	687	64
27-06-74	SOD		3,0	20	702	63
18-10-74	SOD		2,0	11	702	58
30-01-75	SOD		0,7	17	702	68

Quadro 2 — Líquido cefalorraqueano no caso 2. Legenda: para colheita, SOD — punção sub-occipital com o paciente em decúbito lateral e LD — punção lombar com o paciente em decúbito lateral; para leveduras (identificadas como *Cryptococcus neoformans*); * corresponde a presentes em número inferior a 1,0 mm³.

A 5-FC é uma pirimidina fluorinada, quimicamente relacionada ao 5-fluoro-uracil (5-FU). Sua atividade é, em primeiro lugar, fungostática, tornando-se fungicida na medida em que o tratamento é suficientemente prolongado. Seu modo de ação parece estar relacionado à capacidade que têm certos fungos de deaminar a 5-FC em seu citoplasma, transformando-a em 5-FU. O 5-FU recém-formado interfere na síntese do DNA, pode ser incorporado ao RNA — formando um falso RNA mensageiro — e, possivelmente, um RNA deficiente. Assim sendo, a eficácia da droga parece estar na dependência da respectiva concentração intracelular.

As concentrações médias nos diversos tecidos, inclusive no parênquima nervoso e no LCR se assemelham às do sangue. Isto contrasta com o que se observa em relação à anfotericina-B: a concentração no LCR é cerca de 1/40 daquela observada no sangue.

A dose diária de 5-FC a ser ministrada por via oral é de 100 a 200 mg/kg de peso, subdividida em 4 tomadas. A duração do tratamento é variável, estando na dependência da gravidade da doença. Para a criptococose do SNC é recomendada a dose de 200 mg/kg/dia por um mínimo de 4 meses. Como efeitos colaterais do uso da 5-FC são citadas alterações da crase san-

guínea e de funções hepáticas, bem como a ocorrência de náuseas, vômitos, diarreia, exantemas e, menos comumente, confusão mental, alucinações, cefaléia e vertigens. Em pacientes com comprometimento da função renal, a 5-FC deve ser administrada com cautela, por ser eliminada principalmente pelos rins e sem ser metabolizada. O comprometimento renal pode, portanto, levar a acúmulo da droga no organismo. Por outro lado, considera-se a vigência de comprometimento hepático severo a contra-indicação principal para o tratamento com 5-FC.

A 5-FC pode ser mais eficaz se utilizada juntamente com pequenas quantidades de anfotericina-B, contra fungos relativamente resistentes a cada um desses agentes quando utilizado em separado. O sinergismo da anfotericina-B e da 5-FC resulta provavelmente de alteração na permeabilidade da membrana da superfície do fungo, possibilitando maior penetração da droga ⁶.

Os dois casos relatados colocam em evidência a diversidade de evolução do quadro clínico frente a um esquema terapêutico semelhante, assim como a impossibilidade de serem previstas as complicações dele decorrentes.

O caso 1 apresentou evolução desfavorável, apesar de todas as medidas terapêuticas adotadas. Ocorreram, durante o tratamento, efeitos colaterais à utilização da anfotericina-B, principalmente quanto à função renal. Esta droga foi utilizada desde o início do tratamento, atingindo-se o total de 5.375 mg. Na ausência da resposta inicial esperada pela sua administração intravenosa, 14 dias depois — isto é, 64 dias após o início da sintomatologia — passou ela a ser administrada por via intrarraqueana também. Como houvesse boa tolerância à dose inicial de 0,1 mg, esta foi aumentada progressivamente até 1,5 mg por aplicação, as quais foram feitas 3 vezes por semana em média e mediante punção lombar. Apesar da administração simultânea da anfotericina-B por via intravenosa e intrarraqueana, o paciente continuava a piorar clínica e laboratorialmente. Foi então introduzida, 114 dias após o início da sintomatologia, a 5-FC em dose inicial de 50 mg/kg/dia, logo aumentada para 100 mg/kg/dia. Durante 2 meses foi mantida a associação anfotericina-B intravenosa e 5-FC oral, sem que se notasse qualquer resposta terapêutica, vindo o paciente a falecer 180 dias após as manifestações iniciais da doença.

Destaque especial merece o caso 2 pela sua evolução favorável e por tratar-se de paciente submetido a transplante renal, fazendo uso de drogas imunossupressoras e de corticosteróides. Como fora inicialmente comprovada apenas a candidíase do SNC, estabeleceu-se tratamento por 5-FC (150 mg/kg/dia) associada a anfotericina-B por via intrarraqueana apenas. O episódio de paraparesia crural relatado levou a abandonar o emprego da anfotericina-B por essa via e a aumentar para 200 mg/kg/dia a dose de 5-FC. Apesar da melhora clínica observada, a constatação de *Cryptococcus neoformans* no LCR levou a que se iniciasse o uso intravenoso da anfotericina-B em associação à 5-FC, apesar dos riscos inerentes ao fato de ter

sido o paciente submetido a transplante renal prévio. Ao contrário do caso anterior, não foram verificados efeitos colaterais. Como o LCR se apresentasse normal em repetidos exames, a anfotericina-B foi suspensa ao atingir-se a dose total de 2 g. A administração de 5-FC foi mantida por mais 76 dias ainda, após cerca de 6 meses e meio de emprego ininterrupto.

Constata-se, pela análise dos dois casos, a impossibilidade de prever complicações dependentes do uso de cada uma das drogas. Assim, no caso 1, ocorreram efeitos nefrotóxicos da anfotericina-B, ao passo que no caso 2 — transplantado renal e imunossuprimido — tais efeitos não foram observados. A evolução desfavorável da doença no caso 1 pode ser atribuída a vários fatores atuando isolada ou conjuntamente, tais como: resistência do fungo à anfotericina-B; baixas doses de 5-FC; resistência do fungo à 5-FC. Esta já foi relatada quando de tratamentos baseados em doses inferiores a 100 mg/kg/dia². Por outro lado, a evolução favorável no caso 2 pode ser relacionada a vários fatores, entre os quais: sensibilidade do fungo às drogas utilizadas; emprego desde o início de dose eficiente de 5-FC; sinergismo de ação da anfotericina-B e 5-FC.

Tais fatos têm importante implicações clínicas, especialmente no que diz respeito ao sinergismo de medicamentos antimicóticos. A ação sinérgica desses medicamentos abre oportunidade para terapêuticas mais efetivas, baseadas no uso de dosagens menores, as quais podem permitir contornar, até certo ponto, o problema da toxicidade de cada uma dessas drogas.

RESUMO

Registro de dois casos de criptococose do sistema nervoso central, em um deles associada a candidíase. Em ambos foram utilizados no tratamento anfotericina-B e 5-fluorocitosina. Em função dos resultados obtidos são feitas considerações quanto à utilidade de cada uma das drogas no tratamento da criptococose, bem como quanto ao uso associado de ambas.

SUMMARY

Amphotericin-B and 5-fluorocytosine in the treatment of cryptococcosis of the central nervous system: report of two cases

Two cases of cryptococcosis of the central nervous system are reported. The treatment was based on the association of amphotericin-B with 5-fluorocytosine. Details on the therapeutic proprieties of these drugs are discussed considering the results obtained. Amphotericin-B was administered intravenously and intrathecally in the two cases.

The total amount of amphotericin administered intravenously in the first case was 5.375 mgm, and the oral doses of 5-fluorocytosine were not superior

to 100 mgm/kg/of body weight. This patient died 130 days after the first symptoms of the disease.

The second patient had been submitted previously to kidney transplantation after bilateral nephrectomy, and immunosuppressive drugs were administered to him since then. Candidiasis and cryptococcosis of the central nervous system developed two years later. 5-fluorocytosine was administered orally (200 mgm/kg of body weight) and amphotericin-B. The total amount of this drug administered intravenously was 2.00 mgm. There was complete clinical and laboratory remission of the mycoses in this case.

REFERÊNCIAS

1. BEINE, J. P.; LONTIE, M. & VANDEPITTE, J. — Cryptococcal meningoencephalites and 5-fluorocytosine. *Brit. med. J.* 5753:107, 1971.
2. FASS, R. J. & PERKINS, R. L. — 5-fluorocytosine in the treatment of cryptococcal and candida mycoses. *Ann. int. Med.* 74:535, 1971.
3. GIORGI, D.; 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.
4. 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.
5. GONZALEZ OCHOA, A. — Curación de la criptococosis y de la cromomycosis con 5-fluorocitosina. *Rev. Invest. Salud Publica (México)* 30:63, 1970.
6. 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.
7. OLIVEIRA, C. & ALENCAR, A. — Criptococose do sistema nervoso: apresentação de 2 casos. *J. brasil. Neurol.* (Rio de Janeiro) 17:93, 1965.
8. SCHOLE, H. J. — Antimykoticum 5-fluorocytosine. *Mykosen* 13:179, 1970.
9. SGINA-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.
10. TAY, C. H.; CHEW, W. L. S. & LIN, L. C. Y. — Cryptococcal meningitis: its apparent increased incidence in the Far East. *Brain* 95:825, 1972.
11. 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.
12. UTZ, J. P.; DUNA, R. J.; MEGEHEE, R. F. & WARNER, J. F. — Chemotherapy of the systemic mycoses: recent clinical observations. *Vth. Congress Internat. Soc. of Human and Animal Mycology, Paris, 1971, pág. 295.*
13. VANDEVELDE, A. G.; MAUVERI, A. A. & JOHNSON, J. E. — 5-fluorocytosine in the treatment of mycotic infections. *Ann. int. Med.* 77:43, 1972.
14. Editorial — Flucytosine (Ancobon): a new antifungal drug. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 14:29, 1972.
15. Prospecto — The clinical evaluation of Ancobon (flucytosine). Data on file. Roche Scientific Summary, Nutley, 1971.
16. Prospecto — Data sheet on 5-fluorocytosine. Roche, Nutley, 1972.