

Meningite criptocócica na gravidez: revisão de aspectos terapêuticos

Cryptococcal meningitis in pregnancy: review of the therapeutic aspects

Leonardo Ribeiro Soares¹
Liza Batista Siqueira¹
Murilo dos Santos Silva¹
Waldemar Naves do Amaral²
Zelma Bernardes Costa²

Palavras-chave

Meningite criptocócica
Gravidez
Terapêutica

Keywords

Meningitis, Cryptococcal
Pregnancy
Therapeutics

Resumo

A criptococose é uma infecção fúngica, cujo envolvimento do sistema nervoso central é caracteristicamente insidioso, apresentando sinais de irritação meníngea, sequelas neurológicas e alta mortalidade. A gestação, condição que leva a certo grau de imunossupressão, pode dificultar a resposta ao tratamento. Objetivando determinar a estratégia de tratamento mais efetiva para meningite criptocócica em grávidas sem outras condições de imunossupressão, o presente trabalho realizou um levantamento bibliográfico acerca do tema. Foram revisados cinco artigos, os quais evidenciaram ampla utilização de anfotericina B em monoterapia ou associada à flucitosina, inclusive no primeiro, segundo e terceiro trimestre de gestação. Também foi relatada a utilização de fluconazol e itraconazol. Em todos os relatos, os resultados foram favoráveis tanto para mãe quanto para a criança. Existem poucos dados disponíveis na literatura acerca do tema proposto. Preferencialmente, a conduta a ser realizada envolve internação da gestante como gravidez de alto risco e administração de anfotericina B. Embora os resultados apresentados tenham sido favoráveis tanto para a monoterapia com anfotericina B quanto para sua associação com flucitosina, ou para monoterapia com fluconazol ou itraconazol, são necessários estudos prospectivos, controlados e randomizados para determinar o esquema terapêutico significativamente mais eficaz para o tratamento da criptococose em gestantes.

Abstract

Cryptococcosis is an infection caused by a fungus, whose involvement in the central nervous system is characteristically insidious, presenting signs of meningitis, neurological sequelae, and high mortality. The pregnancy, a condition that leads to a certain degree of immunosuppression, may hinder the response to treatment. With the aim of determining the most effective treatment for cryptococcal meningitis in pregnant women without other causes of immunodeficiency, this paper carried out a survey about the subject. Five articles were analyzed and they showed a wide utilization of amphotericin B as monotherapy or associated with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis in pregnant women, which includes the usage during the first, second and third trimesters of pregnancy. It was also reported the usage of itraconazole and fluconazole. The results were positive in all articles for both mother and fetus. There are few data available in the literature about this theme. Preferably, the physician should proceed with the admission of the patient as a high-risk pregnancy and should administer amphotericin B. Although the presented results were favorable to monotherapy with amphotericin B and to its association with flucytosine, as well as to monotherapy with fluconazole or itraconazole, only randomized controlled trials will be able to determine the best significantly effective therapeutics for cryptococcosis in pregnant women.

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

¹ Aluno do curso de graduação da Faculdade de Medicina da UFG – Goiânia (GO), Brasil.

² Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina da UFG – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Zelma Bernardes Costa – 1ª Avenida, s/n, Setor Universitário – CEP: 74605-050 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: zelmabc@gmail.com

Introdução

A criptococose é uma infecção causada pelo *Cryptococcus*, preferencialmente a variedade *C. neoformans*, e reconhecida como entidade clínica desde 1890. Historicamente, tem sido associada a condições que levam à imunossupressão, como leucemia, linfoma de Hodgkin, diabetes, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)¹ (C).

No Brasil, *C. neoformans* é o sexto agente que mais comumente causa infecções oportunistas em pacientes com AIDS, embora não exista na literatura dados sobre a real incidência desta enfermidade no território brasileiro, tanto em grávidas quanto na população em geral^{1,2} (C). Um estudo realizado por Leimann et al. avaliou a ocorrência da meningite criptocócica no estado do Rio de Janeiro, entre 1994 e 2004. Foram notificados 696 casos no período, representando uma taxa de incidência média anual de 0,45 casos por 100 mil habitantes, variando de 0,30, em 1994, e 0,58 para 100 mil habitantes, em 2003. Houve predomínio no sexo masculino, na proporção de 1:2,6, com maioria dos casos em ambiente urbano (98,9%)³ (B). Nos Estados Unidos, de acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), a incidência anual de criptococose varia de 0,4 a 1,3 casos por 100 mil habitantes⁴ (B).

A infecção é dada por via inalatória e pode se manifestar desde colonização assintomática pulmonar à criptococemia e meningite fatal⁵ (B). O envolvimento do sistema nervoso central é caracteristicamente insidioso, ocorrendo após comprometimento pulmonar por via hematogênica e evolução com sinais de irritação meníngea, sequelas neurológicas e altas taxas de mortalidade⁶ (C).

Em geral, a doença se manifesta com cefaleia, febre, letargia, déficits sensoriais, visuais e de memória, paresia de nervos cranianos e meningismo, podendo este estar ausente em alguns casos, diferindo-se da meningite bacteriana. A forma indolente pode causar demência subaguda^{1,6} (C). Não há descrição na literatura dos sinais de comprometimento fetal.

O diagnóstico é clínico e laboratorial, e a confirmação é feita com a visualização do fungo em materiais biológicos, como líquido, escarro, pus ganglionar, exsudato de lesões cutâneas e mucosas, urina e sangue. O uso da tinta nanquim evidencia o fungo como uma célula arredondada. A sorologia, no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no soro, e a histopatologia podem ser úteis. A radiografia de tórax pode auxiliar no diagnóstico, indicando danos pulmonares, por meio de massa única ou nódulos múltiplos. O padrão-ouro para o diagnóstico é a cultura, sendo positiva em 89% dos pacientes não-infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e em 95 a 100% dos pacientes com AIDS, além de consistir um parâmetro evolutivo^{1,5,6} (C, B, C).

Mesmo com o tratamento antifúngico, rotineiramente observa-se elevado índice de morbimortalidade⁵⁻⁷ (B, C, C). São marcadores prognósticos desfavoráveis: ensaio positivo para leveduras no LCR; hipertensão craniana; baixos níveis de glicose no LCR; pleocitose <2/μL no LCR; recuperação de leveduras em locais extraneurais; ausência de anticorpos contra *C. neoformans*; nível de antígeno criptocócico no LCR ou soro >1:32 e tratamento concomitante com glicocorticoides ou malignidades hematológicas^{5,6,8} (B, C, C). A resposta adequada ao tratamento não garante a cura, pois é comum haver recidivas, mesmo em pacientes imunologicamente competentes^{5,6} (B, C).

Embora não exista evidências de que o fungo atravesse a placenta, as duas drogas mais utilizadas no tratamento materno-fetal da neurocriptococose o fazem, e atingem concentrações terapêuticas no líquido amniótico e no cordão umbilical^{1,5} (C, B).

Tradicionalmente, a terapêutica da criptococose meníngea durante a gravidez é realizada com anfotericina B^{1,9} (C), antifúngico enquadrado na categoria B para gestantes pela *Food and Drug Administration* (FDA), ou seja, aqueles em que os estudos em animais não demonstraram risco fetal, com ausência de estudos controlados em mulheres grávidas. Após o parto, sugere-se mudar a medicação para fluconazol, medicamento categoria C (não foram realizados estudos em animais ou mulheres grávidas; ou com risco fetal demonstrado em animais com ausência de estudos em mulheres grávidas) pelo FDA, e desestimular a amamentação^{1,6} (C).

Muito embora a gravidez seja considerada como uma condição clínica que deprime o sistema imune, levando à suscetibilidade a infecções, como a criptococose, a ocorrência da mesma durante a gestação é raramente relatada^{6,9-11} (C). Porém, quando ocorre, seu quadro clínico é grave, com alta taxa de mortalidade e são comuns os efeitos adversos do arsenal terapêutico habitualmente utilizado^{6,12} (C). Considerando esses aspectos, a presente revisão objetivou avaliar as estratégias de tratamento mais efetivas da criptococose em gestantes, tanto para a mãe quanto para o feto.

Metodologia

Realizou-se uma revisão da literatura nas bases de dados SciELO e PubMed, utilizando as palavras-chave *cryptococcal meningitis* e *pregnancy*, para selecionar artigos publicados durante o período de janeiro de 1991 – ano de aprovação do itraconazol pela FDA, o antifúngico mais recente aplicado no tratamento de meningite criptocócica – a janeiro de 2011. Também foram buscadas referências clássicas citadas pelos trabalhos das bases de dados, além de livros-texto para conceituação.

Com os descritores *cryptococcal meningitis* e *pregnancy*, foram encontrados 22 artigos na base de dados PubMed e dois artigos na SciELO.

Dos 22 artigos encontrados no PubMed, foram excluídos 6 por serem anteriores ao ano de 1991, 6 por não tratarem especificamente de meningite criptocócica em gestantes e 5 por possuírem sujeitos da pesquisa com quadros de doenças imunossupressoras (AIDS e LES). Dois artigos encontrados na base de dados SciELO foram também localizados no PubMed^{1,6}. Cinco artigos preencheram os critérios de inclusão, sendo 4 artigos de relato de casos e 1 artigo de revisão^{1,6-9}, totalizando 28 casos de meningite criptocócica em gestantes, sem outras condições de imunossupressão.

Discussão

Dentre as 28 pacientes: em 5 delas instituiu-se apenas medidas de suporte¹³⁻¹⁵; em 14, optou-se por monoterapia com anfotericina B^{6,8,14,16-24}; em 6, fez-se associação de anfotericina B com outro antifúngico (flucitosina, fluconazol ou itraconazol)^{1,6-8,25,26}, e em uma, fez-se monoterapia com itraconazol⁹. Duas pacientes não possuem relato da terapêutica adotada^{27,28}.

A utilização de anfotericina B em monoterapia foi iniciada tanto no primeiro trimestre (três casos) e, principalmente, no segundo ou terceiro trimestre de gestação (Tabela 1). A via de administração utilizada foi a endovenosa, com dose total por tratamento variando entre 600 e 7.200 mg. Nas pacientes que

receberam alguma associação com outro antifúngico, uma gestante iniciou flucitosina no primeiro trimestre de gestação e duas, no terceiro. Itraconazol foi iniciado no segundo trimestre em um caso e fluconazol acrescentado no primeiro (um caso) e no segundo trimestres de gestação (um caso).

Dentre os 28 casos relatados, 9 gestantes (32,1%) evoluíram para o óbito^{13-15,21,27,28}, dos quais 8 foram anteriores ao ano de 1975. Dentre os nove óbitos, cinco receberam apenas medidas de suporte, duas foram tratadas com anfotericina B e duas não possuem relato da terapêutica adotada (Tabela 1). As pacientes que receberam apenas medidas de suporte evoluíram para o óbito¹ (C). Foram relatados dois casos de pré-eclâmpsia (7,1%)¹ (C).

A taxa de óbito fetal encontrada foi de 17,8% (5/28). Embora 7 casos (25%) não tenham fornecido informações sobre os resultados fetais^{14,19,21,24,28}, 57,1% (16/28) das gestantes tiveram recém-nascidos sem doença criptocócica ao nascimento ou durante o seguimento (casos com *follow-up* de até quatro anos).

Considerações finais

Na população geral, a maioria dos relatos de meningite criptocócica está relacionada a algum fator imunossupressor, de modo que a gravidez pode ser considerada um fator relativo de imunossupressão¹ (C). Entretanto, a prevalência em gestantes é baixa¹² (C), porém, deve-se considerar o subdiagnóstico e a subnotificação desses casos. Sua evolução é usualmente grave, predispondo a infecções oportunistas

Tabela 1 - Descrição dos casos de meningite criptocócica durante a gestação

Terapêutica	Ref.	Ano	Idade materna (anos)	Idade gestacional (trimestre)	Resultado materno	Resultado fetal
Medidas de suporte	13	1935	34	3	Óbito	Óbito
	14	1965	26	1	Óbito	N.R.
	14	1965	29	3	Óbito	N.R.
	14	1965	21	Pós-parto	Óbito	N.R.
	15	1999	29	3	Óbito	Óbito
Anfotericina B	16	1959	19	2	Cura	Saudável
	17	1959	21	2	Cura	N.R.
	18	1962	32	3	Cura	Saudável
	19	1962	26	2	Cura	Saudável
	14	1965	24	2	Óbito	N.R.
	20	1972	28	Pós-parto	Cura	N.R.
	21	1972	33	1	Óbito	Aborto
	21	1972	16	1	Cura	Saudável
	22	1981	24	1	Cura	Saudável
	22	1981	13	3	Cura	Saudável
	23	1983	30	3	Cura	Óbito
	8	1991	19	2	Cura	N.R.
	6	1993	29	2	Cura	Saudável
	24	1998	19	3	N.R.	Saudável
Anfotericina B + outro antifúngico	25	1983	29	3	Cura	Saudável
	8	1991	25	2	Cura	Saudável
	6	1993	37	1	Cura	Saudável
	26	1994	23	2	Cura	Óbito
	7	1996	18	3	Cura	Saudável
Itraconazol	1	2009	37	1	Cura	Saudável
	9	1992	25	1	Cura	Saudável
Terapêutica não-relatada	27	1954	40	3	Óbito	Saudável
	28	1958	32	Pós-parto	Óbito	Saudável

REF: referência bibliográfica; N.R.: não-relatado; Idade materna: idade materna ao diagnóstico, em anos; Idade Gestacional: idade gestacional ao diagnóstico, em trimestre gestacional.

como a neurocriptococose, que deve ser considerada em casos de cefaleia, alterações visuais, confusão mental, náuseas e febre persistente^{1,12} (C).

Não foi encontrado, na presente revisão, relato de transmissão congênita do fungo, o que poderia ser atribuído ao tratamento efetuado durante a gravidez. No entanto, estudos posteriores poderão elucidar se o fungo é erradicado ou se não tem capacidade de atravessar a placenta.

Durante a fase de busca dos artigos, pôde-se perceber a escassez de trabalhos publicados que abordassem a conduta terapêutica em mulheres gestantes, assim como da toxicidade fetal do arsenal terapêutico disponível. Desta forma, a avaliação da conduta terapêutica mais adequada é baseada em relatos e séries de casos, o que não permite resultados com poder estatístico.

A associação entre anfotericina B e flucitosina possibilita esterilização mais precoce do LCR, menores taxas de recidivas e redução da dose diária e total de anfotericina B, minimizando seus efeitos colaterais⁶ (C). Entretanto, um aspecto importante levantado foi que, embora os resultados tenham sido favoráveis, o tratamento com anfotericina B fez-se acompanhado, sobretudo, de provas de função renal em razão do risco potencial de nefrotoxicidade provocado por tal droga¹ (C). A flucitosina, apesar de relativamente segura quando utilizada em humanos, pode apresentar mielotoxicidade importante, alterações hepáticas

e gastrintestinais, principalmente em concentrações plasmáticas superiores a 100 g/mL. Para algumas espécies de animais, essa droga apresenta efeitos embriotóxicos e teratogênicos, cuja dose teratogênica mínima foi de 700 mg/kg⁶ (C).

Apesar de sua gravidade, a ocorrência de neurocriptococose em grávidas não é indicação para que se interrompa a gestação.

Nesta revisão, devido à pequena quantidade de estudos sobre o tema, pôde-se observar que permanece indefinida a melhor terapêutica a ser adotada. Apesar disso, preferencialmente, a conduta a ser realizada deve envolver internação da gestante como gravidez de alto risco e administração de anfotericina B¹ (C), haja vista que não existem dados associando o uso da droga a defeitos congênitos, inclusive no primeiro trimestre⁶ (C). Recomenda-se o monitoramento das funções renal, hematológica e hidroeletrólítica desta gestante, visto que os efeitos adversos da anfotericina B incluem disfunção renal, anemia e hipocalcemia¹ (C).

Os azóis surgiram como uma importante ferramenta na terapêutica da neurocriptococose; entretanto, ainda permanecem dúvidas quanto à dosagem ideal e duração da terapia com o fluconazol, sendo preferencialmente indicada para manutenção de terapias bem-sucedidas com anfotericina B e flucitosina⁵ (C).

A necessidade de estudos prospectivos controlados e randomizados de maior amostragem se impõe para determinar o esquema terapêutico mais eficaz e seguro, tanto para a mãe quanto para o feto.

Leituras suplementares

- Costa MLB, Souza JPD, Oliveira-Neto AF, Pinto-Silva JL. Criptococcal meningitis in HIV negative pregnant women: case report and review of literature. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2009;51(5):28-294.
- Kon AS, Grumach AS, Colombo AL, Penalva ACO, Wanke B, Telles FQ, et al. Consenso em Criptococose. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41(5):524-44.
- Leimann BCQ, Koifman RJ. Criptococcal meningitis in Rio de Janeiro State, Brazil, 1994-2004. *Cad Saúde*. 2008;24(11):2582-92.
- National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. Cryptococcosis. [cited 2011 Sep]. Available from: <http://www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/cryptococcus/technical.html#incidence>
- Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen R A, Pankey GA, Lancaster DJ, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus – negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis*. 2001;33(5):690-9.
- Pereira CA, Fischman O, Colombo AL, Moron AF, Pignatari AC. Criptococcal meningitis in pregnancy. Review of the literature. Report of 2 cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1993;35(4):367-71.
- Chen CP, Wang KG. Criptococcal meningitis in pregnancy. *Am J Perinatol*. 1996;13(1):35-6.
- Chotmongkol V, Siricharoensang S. Criptococcal meningitis in pregnancy: a case report. *J Med Assoc Thai*. 1991;74(9):421-2.
- Chotmongkol V, Sookprasert A. Itraconazole in cryptococcal meningitis in pregnancy: a case report. *J Med Assoc Thai*. 1992;75(10):606-8.
- Shih CC, Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. Criptococcal meningitis in non-HIV-infected patients. *Q J Med*. 2000;93:245-51.
- Dromer F, Simone M, Dupont B, Brugiére O, Luc L. Comparison of the efficacy of Amphotericin B and Fluconazole in the treatment of Cryptococcosis in Human Immunodeficiency Virus-Negative Patients: retrospective Analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis*. 1996;22(2):154-60.
- Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 6. ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
- Timerman HJ. Fatal case of yeast meningitis in pregnancy. *Amer J Obstet Gynec*. 1936;31:686.
- Crotty JM. Systemic mycotic infections in northern territory aborigines. *Med J Aust*. 1965;1:184-6.
- Nucci A, Macie JA, Queiroz LS, Montenegro MA, Carvalho RB. Pseudocystic form of neurocriptococcosis in pregnancy. Case Report. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57:678-82.
- Feldman R. Cryptococcosis (Torulosis) of The Central Nervous System Treated With Amphotericin B During Pregnancy. *Sth Med J (Bgham Ala)*. 1959;52:1415-7.
- Littman ML. Cryptococcosis (Torulosis) Current Concepts and Therapy. *Amer J Med*. 1959;27(6):976-98.
- Kuo D. A Case of Torulosis of the Central Nervous System during Pregnancy. *Med J Aust*. 1962;49:558-60.
- Aitken GW, Symonds EM. Cryptococcal meningitis in pregnancy treated with Amphotericin B: a case report. *J Obstet Gynaecol Brit Emp*. 1962;69:677-9.
- Silberfarb PM, Sarosi GA, Tosh FE. Cryptococcosis and pregnancy. *Amer J Obstet Gynecol*. 1972;112:714-20.
- Philpot CR, Lo D. Cryptococcal Meningitis in Pregnancy. *Med J Aust*. 1972;2:1005-7.
- Curole DN. Cryptococcal Meningitis in Pregnancy. *J Reprod Med*. 1981;26:317-9.
- Stafford CR, Fisher JF, Fadel HE. Cryptococcal Meningitis in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1983;62(Suppl 3):35-7.
- Ely EW, Peacock JE, Haponik EF, Washburn RG. Cryptococcal Pneumonia Complicating Pregnancy. *Med (Baltimore)*. 1998;77:153-67.
- Jones JM, Graig WA. Cryptococcal meningitis: Resolution eight months after antifungal therapy. *Sth Med J (Bgham Ala)*. 1983;76:1567-9.
- Molnar-Nadasdy G, Haesly I, Reed J, Althuler G. Placental Cryptococcus in a mother with systemic lupus erythematosus. *Arch Path Lab Med*. 1994;118:757-9.
- Wager HE. Torula uveitis. *Trans Amer Acad Ophtalmol Otolaryngol*. 1954;58:61-7.
- Gantz JA, Nuetzel JA, Keller LB. Cryptococcal meningitis treated with amphotericin B. *AMA Arch Intern Med*. 1958;102:795-800.