

CAPÍTULO 13

AVANÇOS E DESAFIOS NO TRATAMENTO DA MENINGITE CRIPTOCÓCICA: UMA REVISÃO FOCADA EM ANTIFÚNGICOS E ESTRATÉGIAS GLOBAIS



<https://doi.org/10.22533/at.ed.5211225010413>

Data de submissão: 05/04/2025

Data de aceite: 28/04/2025

Bárbara da Cruz de Carvalho

Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras Vassouras - Rio de Janeiro

Verônica da Cruz de Carvalho

Mestra em Diagnóstico em Medicina Veterinária pela Universidade de Vassouras, Vassouras - Rio de Janeiro

Pedro Henrique Gonçalves Neves

Docente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras Vassouras - Rio de Janeiro

RESUMO: A meningite criptocócica é uma infecção fúngica grave, principalmente em pacientes imunocomprometidos, como aqueles com HIV/AIDS. Este estudo analisou os avanços no tratamento, destacando o papel dos antifúngicos, como Anfotericina B, flucitosina e fluconazol. Apesar dos progressos, limitações significativas, como toxicidade e custo elevado, impactam o manejo em países de baixa renda. Abordagens recentes, incluindo combinações terapêuticas, oferecem esperança, mas enfrentam barreiras práticas. Estratégias individualizadas e políticas que ampliem o acesso a diagnósticos e tratamentos são cruciais.

PALAVRAS-CHAVE: *Cryptococose; meningite; tratamento.*

ADVANCEMENTS AND CHALLENGES IN CRYPTOCOCCAL MENINGITIS TREATMENT: A REVIEW ON ANTIFUNGALS AND GLOBAL STRATEGIES

ABSTRACT: Cryptococcal meningitis is a severe fungal infection, particularly in immunocompromised patients, such as those with HIV/AIDS. This study examined advancements in treatment, emphasizing antifungals like Amphotericin B, flucytosine, and fluconazole. Despite progress, significant limitations, such as toxicity and high costs, affect management in low-income countries. Recent approaches, including therapeutic combinations, offer hope but face practical barriers. Individualized strategies and policies enhancing access to diagnostics and treatment are critical.

KEYWORDS: *Cryptococcosis; meningitis; treatment.*

INTRODUÇÃO

A meningite criptocócica é uma condição clínica de alta relevância no âmbito da saúde pública devido à sua morbimortalidade significativa, especialmente entre populações imunocomprometidas. Estima-se que mais de 220.000 casos de meningite criptocócica ocorram anualmente em todo o mundo, resultando em aproximadamente 181.000 mortes, a maioria das quais em países de baixa e média renda (RAJASINGHAM et al., 2017). Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, a doença permanece como uma das principais causas de morte relacionada ao HIV, sublinhando a necessidade urgente de intervenções terapêuticas mais eficazes e acessíveis.

A epidemiologia da meningite criptocócica é marcadamente desigual, com maior prevalência em regiões da África Subsaariana e sudeste asiático, onde as taxas de coinfecção com HIV são altas (KOZEL; WICKES, 2014). Nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos, a introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) reduziu substancialmente a incidência da doença, mas esta ainda representa uma ameaça significativa em populações com acesso limitado a cuidados de saúde (PARK et al., 2009). Além disso, indivíduos sem HIV, mas com outros fatores de imunossupressão, como transplantes de órgãos ou uso prolongado de corticosteroides, também são vulneráveis, destacando a complexidade da epidemiologia da doença.

A meningite criptocócica é causada predominantemente por fungos do gênero *Cryptococcus*, sendo as espécies *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* os principais agentes etiológicos. Esses fungos, comumente encontrados no ambiente, podem infectar o hospedeiro através da inalação de esporos, causando infecções pulmonares primárias que podem disseminar-se para o sistema nervoso central (SNC) (KADIOGLU; CHOE; SHANKAR, 2020). A capacidade dessas espécies de evadir as respostas imunes do hospedeiro, especialmente através da produção de uma cápsula polissacarídica, é um fator crítico que contribui para sua virulência e para a dificuldade do tratamento.

Pacientes imunocomprometidos, especialmente aqueles com HIV/AIDS em estágios avançados, estão particularmente em risco para meningite criptocócica devido à diminuição da imunidade celular mediada por linfócitos T (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Esse grupo não apenas apresenta uma maior suscetibilidade à infecção, mas também tem maior probabilidade de desfechos adversos, incluindo complicações neurológicas e altas taxas de mortalidade. Essa vulnerabilidade sublinha a necessidade de estratégias de prevenção e diagnóstico precoce eficazes.

Do ponto de vista clínico, a meningite criptocócica apresenta sintomas inespecíficos, como febre, cefaleia persistente e alterações no estado mental, o que frequentemente retarda o diagnóstico correto (BHRUCHARIYA; RUIZ, 2021). O diagnóstico definitivo é baseado na detecção do antígeno criptocócico no líquido cefalorraquidiano (LCR) ou no sangue, bem como no isolamento do fungo em cultura. No entanto, em regiões com recursos limitados, esses testes nem sempre estão disponíveis, aumentando o ônus da doença nesses contextos.

Historicamente, o tratamento da meningite criptocócica evoluiu significativamente desde o advento dos antifúngicos. Na década de 1950, a anfotericina B foi introduzida como o primeiro antifúngico eficaz, marcando um avanço crucial no manejo da doença (BENDELOW et al., 2020). Posteriormente, a combinação de anfotericina B com flucitosina mostrou-se mais eficaz, reduzindo a mortalidade em comparação ao uso isolado de qualquer um desses agentes. O fluconazol, com suas propriedades de alta penetração no SNC e administração oral, tornou-se uma opção preferida para terapia de manutenção e profilaxia secundária.

Apesar da eficácia dos antifúngicos disponíveis, diversas limitações comprometem o sucesso terapêutico. A anfotericina B, por exemplo, é associada a efeitos colaterais graves, como nefrotoxicidade e anemia, além de exigir administração intravenosa, o que pode ser impraticável em regiões com infraestrutura limitada (DENNING; BROMLEY, 2015). A flucitosina, embora eficaz, não está amplamente disponível em muitos países de baixa renda devido ao custo elevado e barreiras logísticas. O uso de fluconazol isolado, embora mais acessível, é associado a uma taxa mais alta de falha terapêutica e mortalidade.

Países de baixa e média renda enfrentam desafios únicos no manejo da meningite criptocócica, incluindo a escassez de diagnóstico precoce, limitações no acesso a medicamentos e infraestrutura inadequada para administração de terapias intravenosas (BEARDSLEY et al., 2019). Esses fatores são agravados pela falta de treinamento adequado para profissionais de saúde e pela alta prevalência de coinfecções com HIV, criando uma situação de dupla vulnerabilidade para os pacientes.

Nos últimos anos, progressos importantes foram feitos no tratamento da meningite criptocócica, com a introdução de regimes terapêuticos mais curtos e combinações de medicamentos que visam melhorar a eficácia e reduzir os efeitos colaterais (MOLLOY et al., 2018). Estudos recentes destacaram o potencial do isavuconazol e de formulações lipossômicas de anfotericina B como alternativas promissoras para a terapia antifúngica. No entanto, a adoção dessas inovações permanece desigual, com acesso limitado em regiões de maior necessidade.

A complexidade do manejo da meningite criptocócica exige estratégias individualizadas que levem em consideração as condições clínicas do paciente, o contexto epidemiológico e a disponibilidade de recursos. Protocolos adaptados e abordagens multidisciplinares têm o potencial de melhorar significativamente os resultados clínicos, especialmente em ambientes de recursos limitados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). A implementação de programas de prevenção, incluindo rastreamento precoce em populações de alto risco, também é fundamental para reduzir o impacto da doença.

Dada a relevância global da meningite criptocócica e os desafios persistentes no manejo da doença, torna-se essencial realizar estudos que explorem novas abordagens terapêuticas, avaliem o impacto de intervenções recentes e proponham soluções para melhorar o acesso a tratamentos em regiões vulneráveis (KOZEL; WICKES, 2014). Além

disso, revisões abrangentes que consolidem o conhecimento atual podem orientar tanto a prática clínica quanto a formulação de políticas públicas, promovendo uma resposta mais eficaz e equitativa à doença.

O objetivo deste trabalho foi revisar e analisar os avanços no tratamento da meningite criptocócica, com foco nos principais antifúngicos utilizados, como Anfotericina B, flucitosina e fluconazol. Também foram exploradas as limitações das terapias atuais, especialmente em contextos de baixa e média renda, e os desafios enfrentados para ampliar o acesso ao tratamento em regiões endêmicas. Por fim, o estudo buscou destacar a importância de abordagens terapêuticas individualizadas e estratégias integradas de manejo para melhorar os resultados clínicos e reduzir a mortalidade associada à infecção.

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “*Cryptococcosis; meningitis; treatment.*” Considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2015 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Dante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 2756 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 10 anos (2015-2024), resultou em um total de 1014 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 38 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 38 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 35 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 20 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

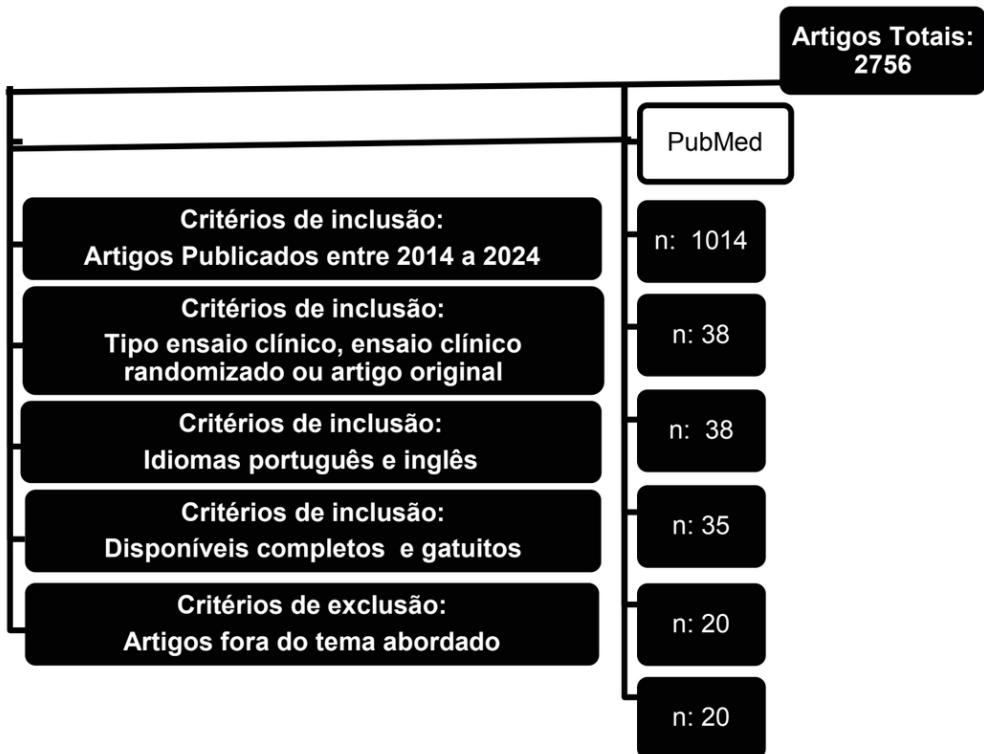


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2024)



FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

O tratamento da meningite criptocócica, uma infecção fúngica grave que afeta principalmente indivíduos imunossuprimidos, como os portadores de HIV, tem sido objeto de intensos estudos clínicos ao longo dos anos. A investigação conduzida por Jarvis et al. (2022) destaca o uso da anfotericina B lipossomal em dose única, que mostrou eficácia significativa na redução da mortalidade e no controle rápido da infecção. Esse estudo, conhecido como Ambition, é um marco por apresentar uma abordagem simplificada e menos tóxica em comparação aos esquemas tradicionais, além de ser mais acessível em regiões de recursos limitados (JARVIS et al., 2022).

Por outro lado, o ensaio clínico ACTA, liderado por Molloy et al. (2018), comparou diferentes combinações de antifúngicos, incluindo a associação de anfotericina B e fluconazol, e identificou que os regimes com anfotericina B em dose reduzida e por um período mais curto também são eficazes. Esses resultados são particularmente relevantes em contextos africanos, onde a carga da doença é alta e os recursos para terapia intensiva são limitados (MOLLOY et al., 2018).

No entanto, avanços recentes também exploraram o uso de formulações orais de anfotericina B. Boulware et al. (2023) realizaram um estudo pioneiro com anfotericina B em nanocristais lipídicos, administrada por via oral, demonstrando resultados promissores em termos de eficácia clínica e redução dos efeitos colaterais. Essa abordagem pode revolucionar o tratamento da meningite criptocócica, especialmente em áreas onde a administração intravenosa é desafiadora (BOULWARE et al., 2023).

Adicionalmente, o estudo HIFLAC, conduzido por Laloo et al. (2023), investigou o uso de doses mais altas de fluconazol oral para tratar a meningite criptocócica relacionada à AIDS. Embora o fluconazol seja menos eficaz do que a anfotericina B, doses aumentadas mostraram melhora nos desfechos, fornecendo uma alternativa viável para regiões onde a anfotericina B não está disponível (LALOO et al., 2023).

Os desfechos de longo prazo também foram explorados no estudo ACTA por Kanyama et al. (2020), que avaliou a mortalidade após um ano de tratamento com diferentes esquemas antifúngicos. Eles observaram que regimes contendo anfotericina B continuavam sendo superiores em termos de sobrevida, destacando a importância desse medicamento no manejo inicial da doença (KANYAMA et al., 2020).

Harrison et al. (2023) discutiram a aplicabilidade do regime de dose única de anfotericina B para ambientes de alta renda. Apesar de suas vantagens em regiões de baixa renda, eles identificaram que ajustes podem ser necessários em cenários com maior acesso a terapias de suporte, sugerindo uma abordagem individualizada com base no contexto (HARRISON et al., 2023).

Outro aspecto importante é o uso de terapias adjuvantes. Beardsley et al. (2016) analisaram o papel da dexametasona como tratamento complementar na meningite criptocócica associada ao HIV. Embora a ideia fosse promissora, o estudo revelou que o uso de dexametasona não melhorou os desfechos e, em alguns casos, foi associado a efeitos adversos, ressaltando a necessidade de cautela ao introduzir terapias auxiliares (BEARDSLEY et al., 2016).

Os custos de tratamento também foram avaliados por Chen et al. (2019), que compararam as estratégias de indução antifúngica no estudo ACTA. Eles concluíram que regimes com dose reduzida de anfotericina B não apenas são eficazes, mas também economicamente vantajosos, ampliando o acesso ao tratamento em países de baixa renda (CHEN et al., 2019).

Estudos adicionais exploraram intervenções não convencionais, como o uso de sertralina como terapia adjuvante. Rhein et al. (2016) observaram que, embora a sertralina tenha mostrado atividade antifúngica *in vitro*, os resultados clínicos foram modestos, sugerindo que mais pesquisas são necessárias para validar essa abordagem (RHEIN et al., 2016).

Finalmente, o estudo conduzido por Ngan et al. (2021) avaliou a combinação de tamoxifeno, anfotericina B e fluconazol, mostrando potencial em aumentar a eficácia do tratamento. Embora os resultados sejam preliminares, eles abrem caminho para futuras pesquisas sobre combinações terapêuticas (NGAN et al., 2021). Assim, a evolução no tratamento da meningite criptocócica reflete um esforço global para melhorar os desfechos clínicos e a acessibilidade, destacando a necessidade de abordagens adaptadas aos contextos regionais.

CONCLUSÃO

A meningite criptocócica permanece como um dos desafios mais significativos da saúde pública global, especialmente em populações imunocomprometidas, como pessoas vivendo com HIV/AIDS. A alta mortalidade associada à infecção reflete não apenas a gravidade da doença, mas também as lacunas nos diagnósticos rápidos, no acesso ao tratamento e na gestão eficaz em contextos de recursos limitados. A evolução dos tratamentos antifúngicos, com destaque para a Anfotericina B, flucitosina e fluconazol, representa marcos importantes no manejo da condição. Entretanto, questões como toxicidade, custo elevado e infraestrutura inadequada continuam a limitar sua aplicabilidade em países de baixa e média renda, onde a carga da doença é mais expressiva. Os avanços recentes, incluindo novas combinações terapêuticas e abordagens adaptadas ao contexto epidemiológico, sinalizam uma possibilidade de melhora no prognóstico dos pacientes. A combinação de Anfotericina B lipossomal com flucitosina tem demonstrado redução na mortalidade, mas sua implementação enfrenta barreiras práticas, incluindo acesso limitado em regiões endêmicas. A necessidade de estratégias individualizadas de manejo,

considerando características epidemiológicas locais, é uma prioridade para otimizar os resultados clínicos. Este estudo ressalta a importância de iniciativas voltadas à ampliação do acesso a diagnósticos e tratamentos eficazes, além de políticas de saúde que integrem educação, prevenção e manejo clínico. Abordagens integradas, que combinem tratamento antifúngico com intervenções que fortaleçam os sistemas de saúde locais, são fundamentais para enfrentar os desafios impostos pela meningite criptocócica. Em resumo, o combate efetivo à meningite criptocócica exige esforços multidisciplinares, desde a pesquisa clínica até a formulação de políticas públicas. Investimentos contínuos em terapias inovadoras e na capacitação de profissionais de saúde são passos essenciais para reduzir o impacto devastador dessa infecção em populações vulneráveis.

REFERÊNCIAS

- JARVIS, J. N. et al. **Single-dose liposomal amphotericin B treatment for cryptococcal meningitis.** New England Journal of Medicine, v. 386, n. 12, p. 1109-1120, 2022.
- MOLLOY, S. F. et al. **Antifungal combinations for treatment of cryptococcal meningitis in Africa.** New England Journal of Medicine, v. 378, n. 11, p. 1004-1017, 2018.
- BOULWARE, D. R. et al. **Oral lipid nanocrystal amphotericin B for cryptococcal meningitis: a randomized clinical trial.** Clinical Infectious Diseases, v. 77, n. 12, p. 1659-1667, 2023.
- LALOO, U. G. et al. **Higher dose oral fluconazole for the treatment of AIDS-related cryptococcal meningitis (HIFLAC).** PLoS ONE, v. 18, n. 2, e0281580, 2023.
- KANYAMA, C. et al. **One-year mortality outcomes from the Advancing Cryptococcal Meningitis Treatment for Africa Trial of cryptococcal meningitis in Malawi.** Clinical Infectious Diseases, v. 70, n. 3, p. 521-524, 2020.
- HARRISON, T. S. et al. **How applicable is the single-dose AMBITION regimen for human immunodeficiency virus-associated cryptococcal meningitis to high-income settings?** Clinical Infectious Diseases, v. 76, n. 5, p. 944-949, 2023.
- BEARDSLEY, J. et al. **Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis.** New England Journal of Medicine, v. 374, n. 6, p. 542-554, 2016.
- CHEN, T. et al. **Healthcare costs and life-years gained from treatments within the Advancing Cryptococcal Meningitis Treatment for Africa (ACTA) trial on cryptococcal meningitis.** Clinical Infectious Diseases, v. 69, n. 4, p. 588-595, 2019.
- RHEIN, J. et al. **Efficacy of adjunctive sertraline for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: an open-label dose-ranging study.** Lancet Infectious Diseases, v. 16, n. 7, p. 809-818, 2016.
- NGAN, N. T. T. et al. **An open label randomized controlled trial of tamoxifen combined with amphotericin B and fluconazole for cryptococcal meningitis.** eLife, v. 10, e68929, 2021.
- MUSUBIRE, A. K. et al. **Blood neutrophil counts in HIV-infected patients with cryptococcal meningitis: association with mortality.** PLoS ONE, v. 13, n. 12, e0209337, 2018.

KATENDE, A. et al. **Short-course amphotericin B in addition to sertraline and fluconazole for treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis in rural Tanzania.** Mycoses, v. 62, n. 12, p. 1127-1132, 2019.

KITONSA, J. et al. **Determinants of two-year mortality among HIV positive patients with cryptococcal meningitis initiating standard antifungal treatment with or without adjunctive dexamethasone in Uganda.** PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 14, n. 11, e0008823, 2020.

RHEIN, J. et al. **Adjunctive sertraline for HIV-associated cryptococcal meningitis: Results from the ASTRO-CM trial.** Clinical Infectious Diseases, v. 68, n. 1, p. 27-35, 2019.

HARRISON, T. S. et al. **Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis: Results from the CryptoDex trial.** New England Journal of Medicine, v. 374, n. 6, p. 542-554, 2016.

MUSUBIRE, A. K. et al. **Blood neutrophil counts in HIV-infected patients with cryptococcal meningitis: Association with mortality.** PLoS One, v. 13, n. 12, p. e0209337, 2018.

KITONSA, J. et al. **Determinants of two-year mortality among HIV-positive patients with cryptococcal meningitis initiating standard antifungal treatment.** PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 14, n. 11, p. e0008823, 2020.

RHEIN, J. et al. **Short-course amphotericin B in addition to sertraline and fluconazole for treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis in rural Tanzania.** Mycoses, v. 62, n. 12, p. 1127-1132, 2019.

NGAN, N. T. T. et al. **An open label randomized controlled trial of tamoxifen combined with amphotericin B and fluconazole for cryptococcal meningitis.** Elife, v. 10, p. e68929, 2021.

CHEN, T. et al. **Healthcare costs and life-years gained from treatments within the ACTA trial on cryptococcal meningitis.** Clinical Infectious Diseases, v. 69, n. 4, p. 588-595, 2019.

LITVINTSEVA, A. P. et al. **Comparative analysis of environmental and clinical populations of Cryptococcus neoformans in Botswana.** Medical Mycology, v. 43, n. 5, p. 515-525, 2005.

PERFECT, J. R. et al. **Cryptococcosis: the impact of host immune response on clinical outcome.** Clinical Infectious Diseases, v. 55, suppl. 1, p. S193-S202, 2012.

DENNING, D. W. et al. **Global burden of fungal diseases: what do we know?** Clinical Microbiology and Infection, v. 19, n. 1, p. 10-19, 2013.

RAJASINGHAM, R. et al. **Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis.** The Lancet Infectious Diseases, v. 17, n. 8, p. 873-881, 2017.

DAY, J. N. et al. **Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis.** New England Journal of Medicine, v. 368, n. 14, p. 1291-1302, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children.** Geneva: World Health Organization, 2018.

SIDDIQ, I. et al. **Advances in the treatment of cryptococcal meningitis.** Journal of Fungi, v. 6, n. 1, p. 13, 2020.

VAN DER HORST, C. et al. **Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome.** New England Journal of Medicine, v. 337, n. 1, p. 15-21, 1997.