

concentração de citocinas no tecido pulmonar revelou equilíbrio na 2^a e 4^a semanas de infecção, mas, na 6^a semana, observou-se evidente predomínio de IL-10 na infecção com todos os isolados, com poucas variações entre eles.

Discussão/Conclusão: Os resultados permitem as seguintes conclusões: a) *P. restrepiensis* também se encontra na região de Botucatu (Estado de São Paulo, Brasil); b) houve correlação direta entre gravidade dos pacientes e virulência dos isolados; c) a utilização de camundongos BALB/c, facilmente disponíveis, permite a caracterização de gravidade; d) a metodologia utilizada poderia ser simplificada para avaliação da carga fúngica na segunda semana de infecção, com diminuição do tempo e de custos do procedimento. Limitação: pequeno número de pacientes avaliados.

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.101437>

EP-360

ABORDAGEM PK/PD DO FLUCONAZOL PARA GARANTIR A EFETIVIDADE DA TERAPIA ANTIFÚNGICA EM PACIENTES SÉPTICOS GRANDES QUEIMADOS EM TERAPIA INTENSIVA COM INFECÇÃO SISTÊMICA POR CANDIDA GLABRATA (CIM ATÉ 32 MG/L)

Victor Kaneko Matsuno, João Manoel Silva Junior, Aline Sandré Gomides, Carlos Roberto Silva Filho, Verônica Jorge Santos, Adriana Rocha, Fernanda Moreira Lima, Vera Lúcia Lanchote, David de Souza Gomez, Silvia R.C.J. Santos

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Ag. Financiadora: FAPESP
Nr. Processo: 2018/05616-3

Introdução: Pacientes queimados são mais suscetíveis à colonização/infecção fúngica e estão sujeitos a alterações farmacocinéticas associadas ao estado inflamatório. O gênero *Candida* representa 80% das infecções fúngicas hospitalares, sendo ainda mais importante no ambiente de UTI, chegando a 2,5 casos/1000 admissões e podendo atingir >50% de mortalidade. O fluconazol tem ação fundamental fungistática com efeito pós-antifúngico prolongado, além de ação fungicida dose-dependente. Poucos estudos avaliaram a relação PK/PD do fluconazol, ainda menos considerando pacientes queimados e espécies com sensibilidade dose-dependente como a *C. glabrata* (CIM 16-32 mg/L).

Objetivo: Avaliar se o regime de dose empírica recomendado para o fluconazol (200 mg q12h) alcança o alvo terapêutico PK/PD ASCss0-24h/CIM > 25 nas infecções por *C. glabrata* em pacientes críticos grandes queimados em choque séptico em uso de droga vasoativa.

Metodologia: Foram incluídos oito paciente (4F/4M) com queimadura térmica (5/8) ou elétrica (3/8), lesão inalatória (7/8), necessidade de VM (7/8), SAPS-3 61, 35 anos, 70 kg e 46% de superfície queimada (medianas). Foi iniciado fluconazol no regime de 200 mg q12h, sendo aumentado com base no PK/PD para 400 mg q12h após isolamento da *C. glabrata*. Os níveis séricos foram obtidos por CLAE-UV após coleta de amostra

sanguínea ao final da infusão de 1h (1^a hora), duas horas após (3^a hora) e antes da próxima dose (12^a hora). Os dados farmacocinéticos foram comparados aos dados reportados em voluntários saudáveis. A abordagem PK/PD foi realizada com base na área sob a curva de concentração-tempo de 24h (ASCss0-24h) e o índice de predição de efetividade melhor descrito em literatura (ASCss0-24h/CIM > 25).

Resultados: Após o ajuste da dose de fluconazol, todos os pacientes atingiram o alvo PK/PD, com cura clínica/microbiológica. Houve correlação linear entre dose e ASCss0-24h. Foram observadas alterações importantes na farmacocinética do fluconazol, com redução em cerca de três vezes da meia-vida biológica (11-13 vs. 27-37h) e do volume de distribuição (15-17 vs. 35-49 L) quando comparados com voluntários sadios. A depuração corporal total não sofreu alterações significativas (0,93-0,97 vs. 0,94-1,43 L/h).

Discussão/Conclusão: A farmacocinética do fluconazol está alterada nos grandes queimados. Doses maiores que as usuais são necessárias para garantir a cobertura antifúngica, principalmente para *C. glabrata* CIM 32 mg/L. A abordagem PK/PD permite a pronta intervenção médica, individualizando a terapia antifúngica em tempo real.

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.101438>

EP-361

DISSELENETO DE DIFENILA IN VITRO FRENTE À CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS E INTERAÇÃO COM ANFOTERICINA B E FLUCONAZOL

Jessica Louise Benelli, Vanice Rodrigues Poester, Livia Silveira Munhoz, Gabriel Baracy Klafke, Rossana Patricia Basso, Melissa Orzechowsk Xavier

Laboratório de Micologia, Faculdade de Medicina (FAMED), Universidade Federal do Rio Grande (FURG), Rio Grande, RS, Brasil

Introdução: A criptococose é uma das principais causas de morte em pacientes HIV/aids, sendo o *Cryptococcus neoformans* o principal agente causador de meningite fúngica. É de grande relevância o estudo de novos compostos com potencial terapêutico para essa doença, devido as limitadas opções terapêuticas e a existência de resistência já descrita. Tratamento de eleição baseia-se na combinação de anfotericina B e fluconazol, sendo que a monoterapia não é recomendada. O disseleneto de difenila (DD) é um composto orgânico de selênio com potencial atividade antifúngica devido a sua atuação como pró-oxidante na célula fúngica.

Objetivo: Avaliar a atividade antifúngica do DD frente a isolados clínicos de *C. neoformans* de forma isolada e sua interação in vitro com anfotericina B e fluconazol.

Metodologia: 40 isolados clínicos de *C. neoformans* foram submetidos a microdiluição em caldo (M27 A3-CLSI) e determinando a concentração inibitória mínima (CIM—considerando 100% de inibição do crescimento fúngico) e a concentração fungicida mínima (CFM) do DD, testado em concentrações variando de 1-64 µg/mL. A interação do DD com fluconazol e anfotericina B de 10 dos isolados foi



realizada por ensaio de checkerboard, com determinação do índice fracionário de concentração inibitória (FICI).

Resultados: 100% dos isolados avaliados foram inibidos pelo composto testado em concentrações ≤ 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (média geométrica: 13,51 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Atividade fungicida do DD ocorreu em concentrações de 16- > 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$. O composto apresentou sinergismo com fluconazol em 70% (7/10) dos isolados, e a interação entre esses dois fármacos não resultou em antagonismo. Por outro lado, sinergismo com anfotericina B ocorreu em somente 20%, com antagonismo sendo evidenciado em 30%.

Discussão/Conclusão: Na literatura, existe apenas um estudo, conduzido por Rossato e colaboradores, 2019, descrevendo a ação do DD frente a *Cryptococcus* spp., no entanto esse estudo encontrou valores de CIM maiores do que a média do nosso experimento, com uma média geométrica de 51,98 $\mu\text{g}/\text{mL}$ e predominância de indiferença nas interações. Os nossos resultados reforçam o potencial do DD frente a *C. neoformans*, no entanto devemos considerar a interferência dos fatores de virulência do fungo, como a cápsula e a produção de melanina que não são bem representados no teste in vitro. Para isso é de máxima importância o seguimento destes estudos com modelos in vivo, buscando novas opções no tratamento da criptococose.

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.101439>

EP-362

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE MENINGITES CRIPTOCÓCICAS EM HOSPITAL TERCIÁRIO DO OESTE DO ESTADO DE SÃO PAULO



Ana Elisa Fernandes, Lais Batista Rodrigues, Larissa Rezende Tiberto, Mayara F.S. de Melo, Telma Reginato Martins, Paulo Eduardo Mesquita

Universidade do Oeste Paulista (Unoeste), Presidente Prudente, SP, Brasil

Introdução: A meningoencefalite criptocócica (MC) é uma forma de meningite negligenciada tanto na perspectiva assistencial quanto na vigilância epidemiológica. A subnotificação caminha em paralelo com assistência insatisfatória e letalidade elevada.

Objetivo: (1) Verificar a magnitude de subnotificação de casos de MC no Hospital Regional de Presidente Prudente antes e depois da implementação do Núcleo Hospitalar de Epidemiologia (NHE); (2) Aferir a letalidade associada à MC nesse hospital; (3) Identificar fatores correlacionados à maior risco de morte.

Metodologia: Informações de 78 indivíduos internados no Hospital Regional de Presidente Prudente com diagnóstico de meningite criptocócica constituíram a base de dados para análise. Critérios de inclusão: (1) cultura positiva no líquido ou sangue; (2) microscopia direta e pesquisa de antígeno positivos na mesma internação; (3) no mínimo dois resultados positivos de microscopia direta da mesma internação; (4) um resultado positivo na microscopia direta em que o médico prescreveu Anfotericina B. Recidivas de casos diagnosticados

em internações anteriores foram excluídas. Os dados coletados foram agrupados e analisados por meio de um algoritmo escrito em linguagem R.

Resultados: 62 casos foram diagnosticados antes da implantação do NHE e 16 casos após. Antes do NHE, 35 casos (56,45%) foram descartados ou simplesmente não foram notificados. Nessa fase, apenas 4 casos (6,45%) de MC foram notificados com a classificação etiológica correta. Os demais foram notificados com meningite, porém com classificação etiológica incorreta. Esses números melhoram parcialmente após a implantação do NHE quando 6 (37,50%) casos foram descartados ou não notificados e 9 casos (56,25%) foram classificados corretamente. A letalidade associada a MC até dois anos após o diagnóstico foi de 56,41%. Infecção pelo HIV e neutrofilia no último hemograma da internação do diagnóstico de MC correlacionaram-se de forma independente com maior risco de morte na análise multivariada.

Discussão/Conclusão: A MC foi um componente da vigilância epidemiológica de meningites amplamente subnotificado ou mal notificado na instituição e no período em que foi conduzida esta pesquisa. Conscientização dos profissionais de vigilância e assistência, além de disponibilização de recursos laboratoriais para o diagnóstico etiológico, são essenciais para melhoria desse panorama. Uma equipe multiprofissional dedicada exclusivamente à vigilância contribui para melhorar a qualidade da informação e a assistência aos doentes.

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.101440>

EP-363

MORTALIDADE EM PESSOAS VIVENDO COM HIV APRESENTANDO COINFEÇÃO COM HISTOPLASMOSE NAS AMÉRICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE E META-REGRESSÃO



Arthur Cardoso Tolentino, Carolina Martinho Cunha, Giovanna Harzer Santana, Matheus Henrique Pimentel, Rodrigo dos Santos, Victoria Silva Pinto, Victor Oliveira Rocha, Vitória R. Palmela Aguiar

Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

Introdução: A histoplasmoze (HP) é uma doença endêmica em algumas regiões das Américas. Possui alta carga de doença, difícil diagnóstico e acomete principalmente pacientes imunodeprimidos, sobretudo pessoas que vivem com HIV (PVHIV). Para esses pacientes vivendo com HIV apresentando coinfeção por histoplasmoze (PVHIV-HP), ainda é preciso elucidar melhor prognóstico e desfecho.

Objetivo: Diante disso, nós objetivamos neste estudo sumarizar os dados existentes sobre mortalidade em PVHIV-HP nas Américas.

Metodologia: Foi realizada uma busca por artigos originais na literatura em bancos de dados eletrônicos, incluindo MEDLINE, Scielo e LILACS. O desfecho primário analisado foi a mortalidade em PVHIV-HP nas Américas. Nós conduzimos uma metanálise de efeitos randômicos para estimar a mortalidade sumarizada entre estes pacientes. Para explorar a