

Abscesso cerebral por espécies de candida: uma condição ameaçadora à vida

Candida species brain abscess: a life-threatening condition

DOI:10.34119/bjhrv5n3-084

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

Mikaele de Souza Sales

Acadêmica do curso de Medicina

Instituição: Universidade Federal do Cariri (UFCA)

Endereço: Rua Divino Salvador, 284, Barbalha – CE, CEP: 63180-000

E-mail: mikaele.souza@aluno.ufca.edu.br

Matheus de Menezes Bezerra Leite

Acadêmico do curso de Medicina

Instituição: Universidade Federal do Cariri (UFCA)

Endereço: Rua Divino Salvador, 284, Barbalha –CE, CEP: 63180-000

E-mail: lightmatheusxs@gmail.com

Robson Caetano Guedes Assunção

Acadêmico do curso de Medicina

Instituição: Universidade Federal do Cariri (UFCA)

Endereço: Rua Divino Salvador, 284, Barbalha – CE, CEP: 63180-000

E-mail: robson.guedes@aluno.ufca.edu.br

Lucas Lopes Grangeiro

Docente em Semiologia e Preceptor do Internato de Clínica Médica

Instituição: Universidade Federal do Cariri (UFCA)

Endereço: Rua Divino Salvador, 284, Barbalha – CE, CEP: 63180-000

E-mail: lucas_grangeiro@hotmail.com

RESUMO

O abscesso cerebral por *Candida* spp. é uma condição ameaçadora à vida, mais comum em indivíduos imunocomprometidos, porém com relatos crescentes em pacientes imunocompetentes. Esta revisão sistemática objetiva avaliar os principais fatores de risco, para além de distúrbios imunológicos, relacionados ao abscesso cerebral por *Candida*, bem como os métodos diagnósticos e tratamentos recomendados. Foram utilizados os descritores DeCS “Brain abscess” e “Candida” para uma pesquisa na base de dados MEDLINE, restrita aos trabalhos publicados até dezembro de 2021, encontrando-se um total de 88 publicações; destes, 48 atenderam aos critérios de inclusão deste estudo. Observou-se que a idade média dos pacientes foi de 21 anos, com maior prevalência no sexo masculino (56%). Prematuridade (57%) e baixo peso ao nascer (57%), em crianças, além de uso prévio de antibióticos de amplo espectro (59%) e infecção prévia por *Candida* (47%), nos pacientes em geral, foram os principais fatores de risco identificados, enquanto 6% não apresentaram qualquer fator de risco. Alteração do nível de consciência (67%) e febre (47%) foram as principais manifestações clínicas e o diagnóstico foi realizado em grande parte por biópsia (65%). *Candida albicans* foi a espécie mais frequentemente envolvida (93%). A terapia antifúngica foi variável, sendo precedida por antibioticoterapia em 53% dos casos. A taxa de mortalidade foi de 24%. Houve

retardo no início da terapia antifúngica na maioria dos casos devido à dificuldade diagnóstica, evidenciado a necessidade de alto nível de suspeição e métodos diagnósticos sensíveis para otimização da terapêutica e desfecho dos casos, com redução das taxas de mortalidade.

Palavras-chave: abscesso cerebral, fatores de risco, candida.

ABSTRACT

Brain abscess by *Candida* spp. is a life-threatening condition, more common in immunocompromised individuals, but with increasing reports in immunocompetent patients. This systematic review aims to assess the main risk factors, in addition to immunological disorders, related to *Candida* brain abscess, as well as the diagnostic methods and recommended treatments. The DeCS descriptors “Brain abscess” and “*Candida*” were used for a search in the MEDLINE database, restricted to works published until December 2021, finding a total of 88 publications; of these, only 48 met the inclusion criteria of this study. It was observed that the mean age of the patients was 21 years, with a higher prevalence in males (56%). Prematurity (57%) and low birth weight (57%) in children, in addition to previous use of broad-spectrum antibiotics (59%) and previous *Candida* infection (47%), in patients in general, were the main factors. identified risk factors, while 6% did not present any risk factor. Altered level of consciousness (67%) and fever (47%) were the main clinical manifestations and the diagnosis was made largely by biopsy (65%). *Candida albicans* was the most frequently involved species (93%). Antifungal therapy was variable, being preceded by antibiotic therapy in 53% of cases. The mortality rate was 24%. There was a delay in the initiation of antifungal therapy in most cases due to diagnostic difficulties, evidencing the need for a high level of suspicion and sensitive diagnostic methods for optimizing therapy and case outcome, with reduced mortality rates.

Keywords: brain abscess, risk factors, candida.

1 INTRODUÇÃO

Os abscessos cerebrais por espécies de *Candida* estão aumentando em incidência (FENNELLY et al., 2013) e persistem como uma condição ameaçadora à vida, a despeito dos avanços nos procedimentos diagnósticos e terapêuticos (NEVES et al., 2014). Mesmo em áreas onde predominam outras infecções fúngicas do SNC, a neurocandidíase é a principal causa de mortalidade por fungos (PARKER; MCCLOSKEY; LEE, 1978).

As espécies de *Candida* são saprófitas na pele e membranas mucosas do trato gastrointestinal e órgãos genitais humanos, que podem sob certas condições, resultar em doença sistêmica (BLACK, 1970), com maior frequência de acometimento em pacientes imunocomprometidos (SELBY et al., 1997), mas já com relatos em pacientes imunocompetentes, tendo particular importância a invasão do sistema nervoso central (SNC). Microabscessos (<3mm), macroabscessos e meningite são as principais formas de apresentação da neurocandidíase (SÁNCHEZ-PORTOCARRERO et al., 2000). Embora existam mais de 150

espécies de *Candida*, pequena porcentagem é de importância clínica, sendo a *Candida albicans* a mais frequentemente envolvida na candidíase sistêmica e neurocandidíase.

2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura acerca do abscesso cerebral por fungos do gênero *Candida* em pacientes sem infecção comprovada por HIV (isto é, com exame comprobatório para ausência de infecção ou inexistência de relato da soropositividade), neoplasia maligna, transplante prévio ou outro distúrbio imunológico conhecido (por exemplo, redução de imunoglobulinas ou doença autoimune). O trabalho foi executado seguindo as seguintes etapas: (a) planejamento e formalização, (b) condução e execução e (c) sumarização.

A questão norteadora do estudo consistiu em: “Quais os principais fatores de risco, para além de distúrbios imunológicos, estariam relacionados ao abscesso cerebral por *Candida*, e como estão sendo conduzidos tais casos do ponto de vista diagnóstico e terapêutico?” A coleta de dados ocorreu até dezembro de 2021, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) “Brain abscess” e “Candida”, além do termo booleano “AND” para uma pesquisa na base de dados MEDLINE. Foram encontrados um total de 88 publicações; destes, 48 atenderam aos critérios de inclusão deste estudo, sem restrição de idioma, sendo 17 relatos de caso e, o restante, trabalhos com conceitos importantes sobre o assunto, analisando-se inclusive as referências citadas nesses trabalhos.

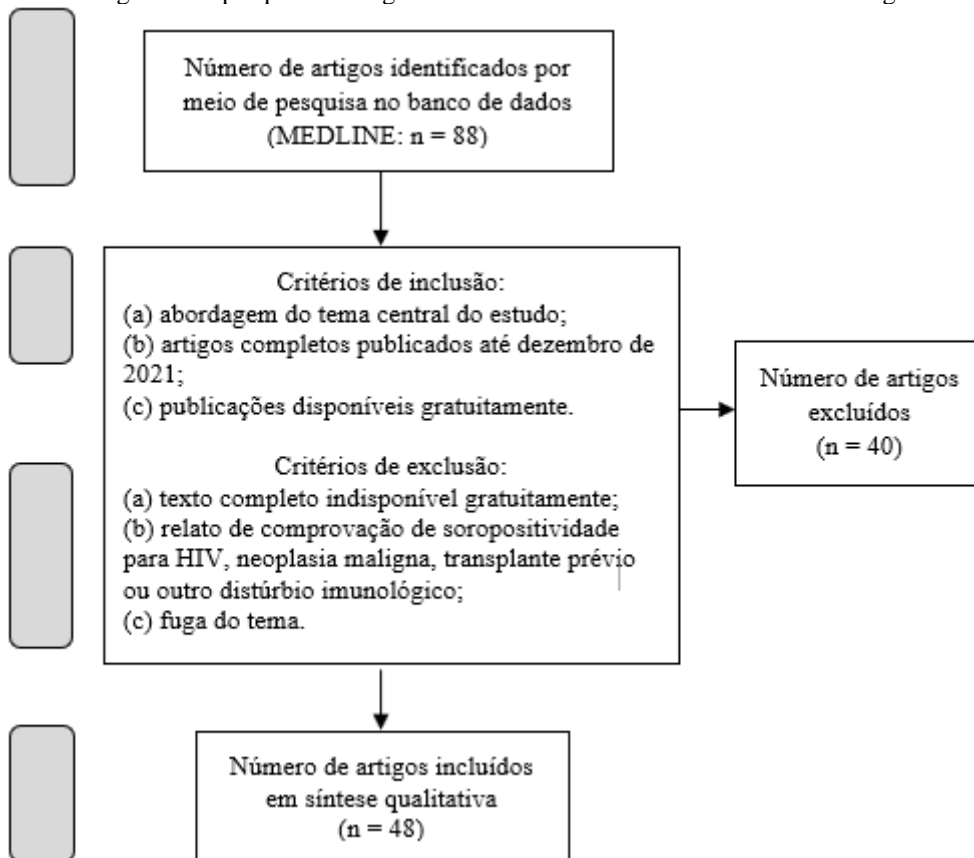
Os critérios de inclusão consistiram em: (a) abordagem do tema central do estudo; (b) artigos completos publicados até dezembro de 2021 e (c) publicações disponíveis gratuitamente. Os critérios de exclusão foram: (a) texto completo indisponível gratuitamente; (b) relato de comprovação de soropositividade para HIV, neoplasia maligna, transplante prévio ou outro distúrbio imunológico, visto que o trabalho objetiva estudar os fatores de risco para além do imunocomprometimento; (c) fuga do tema. Após seleção dos trabalhos, realizou-se análise de dados como idade, comorbidades, espécies de *Candida* envolvidas, resultados de culturas, métodos diagnósticos e esquemas terapêuticos adotados. Os dados foram compilados na ferramenta computacional Planilhas Google e as informações analisadas, correlacionando os parâmetros estudados, sendo o produto final da análise apresentado de forma narrativa.

3 RESULTADOS

Na busca de dados foram encontrados um total de 88 publicações, entretanto, apenas 48 delas atenderam aos critérios de inclusão do estudo, excluindo-se 40 trabalhos da amostra final.

A figura 1 fornece uma visão geral do processo de análise dos trabalhos para a obtenção da amostra final.

Figura 1. Fluxograma da pesquisa bibliográfica e critérios de inclusão/exclusão dos artigos analisados.



Os resultados produzidos por meio da análise dos trabalhos selecionados encontram-se sintetizados nas tabelas 1 e 2.

TABELA 1: Compilado dos dados dos 17 relatos de caso sobre abscesso cerebral por *Candida* – Fatores de risco, principais achados e diagnóstico.

AUTOR E ANO	SEXO	IDADE	FATORES DE RISCO	PRINCIPAIS ACHADOS: ANAMNESE E EXAME FÍSICO	HIV	DIAGNÓSTICO			
						CULTURA DO LCR	HEMOC	BIÓPSIA	ESPÉCIE DE CANDIDA
FENNELLY et al., 2013	M	57	*DI *CORT *DM *ATB PRÉVIO	*ALT FALA *ALT CONSC	NEG	NEG	NEG	POS	CANDIDA ALBICANS
NEVES et al., 2014	M	46	*DI *CORT *DM *DH *ETILISMO *CANDIDA	*ALT CONSC *ALT VISUAL *ATAXIA *CONVULSÃO *FEBRE	NEG	NEG	NEG	POS	CANDIDA ALBICANS

			EM OUTRO SÍTIO *ATB PRÉVIO						
BARADKAR; MATHUR; KUMAR, 2009	F	1	*BPN *PREM	*ALT CONSC *AUM PC *FEBRE *RECUSA ALIMENTAR	NEG	NEG	NEG	POS	CANDIDA ALBICANS
BILGIN et al., 2019	F	1,1	*Cx PRÉVIA *DERIV LCR *ATB PRÉVIO	*FEBRE *RECUSA ALIMENTAR	IGN	IGN	NEG	POS	IGN
BURGERT et al., 1995	M	56	*CVC *Cx PRÉVIA *ETILISMO *ATB PRÉVIO	*ALT CONSC *FEBRE *SIND FOCAL	IGN	NEG	POS	POS	CANDIDA ALBICANS
HOLYST; MAJEWSKI; TYSZKIEWICZ, 1976	M	51	*CANDIDA EM OUTRO SÍTIO	*ALT CONSC *ALT FALA *CEFALEIA *FEBRE *MENINGISMO *PAPILEDEMA *BABISNKI POS *VERTIGEM *VÔMITOS	IGN	NEG	NEG	POS	CANDIDA ALBICANS
KAMITSUKA et al., 1995	F	N	*BPN *CVC *CORT *CANDIDA EM OUTRO SÍTIO *PREM *DERIV LCR *ATB PRÉVIO	IGN	IGN	POS	POS	IGN	CANDIDA ALBICANS
YOGANATHAN et al., 2014	M	N	*DERIV LCR *ATB PRÉVIO	*MÁ SUCÇÃO *RECUSA ALIMENTAR *VÔMITOS	NEG	IGN	NEG	POS	CANDIDA TROPICALIS
BLACK, 1970	F	29	*Cx PRÉVIA *CORT *CANDIDA EM OUTRO SÍTIO	*ALT FALA *ALT CONSC *CONVULSÃO *PAPILEDEMA *BABISNKI POS *SIND FOCAL *VÔMITOS	IGN	POS	NEG	POS	CANDIDA ALBICANS
JOHNSON; KAZZI, 1993	F	N	*BPN *PREM *ATB PRÉVIO	*CONVULSÃO	IGN	POS	POS	IGN	CANDIDA ALBICANS
MARCINKOWSKI et al., 2001	M	N	*BPN *CORT *CANDIDA EM OUTRO SÍTIO *PREM	IGN	IGN	IGN	IGN	IGN	CANDIDA ALBICANS

			*ATB PRÉVIO						
PHAM et al., 2008	M	36	*DH *HISTÓRIA DE TRAUMA	*CEFALEIA *CONVULSÃO *SIND FOCAL	NEG	IGN	IGN	POS	CANDIDA ALBICANS
PRABHU; ORENSTEIN, 2004	M	35	*Cx PRÉVIA *CANDIDA EM OUTRO SÍTIO	*ALT VISUAL *ALT CONSC *CEFALEIA *FEBRE	IGN	IGN	POS	IGN	CANDIDA ALBICANS
TOKSOY et al., 1999	IGN	N	*ATB PRÉVIO	*CONVULSÃO	IGN	NEG	NEG	POS	CANDIDA ALBICANS
LAI et al., 1997	F	5	*CVC *Cx PRÉVIA *DCC *CANDIDA EM OUTRO SÍTIO *ATB PRÉVIO *DERIV LCR	*ALT CONSC *FEBRE	IGN	POS	POS	IGN	CANDIDA ALBICANS
ILGREN et al., 1984	M	14	*SEM FATOR DE RISCO CONHECIDO	*ALT FALA *ALT CONSC *ATAXIA *CEFALEIA *PAPILEDEMA *BABINSKI POS *VÔMITOS	IGN	IGN	IGN	POS	IGN
THRON; WIETHÖLTER, 1982	F	20	*CANDIDA EM OUTRO SÍTIO	*ALT CONSC *ALT VISUAL *CEFALEIA *MENINGISMO *PAPILEDEMA *SIND FOCAL *VÔMITOS	IGN	POS	POS	IGN	CANDIDA ALBICANS

LEGENDA: ALT CONSC=Alteração do nível de consciência | ALT FALA=Alteração da fala | ALT VISUAL=Alteração visual | ATB PRÉVIO= Uso prévio de antibióticos de amplo espectro | AUM PC=Aumento do perímetro cefálico | BABINSKI POS=Sinal de Babinski positivo | BPN=Baixo peso ao nascer | CANDIDA EM OUTRO SÍTIO=Infecção prévia por Candida em outro sítio | CORT=Corticoterapia | CVC=Cateter venoso central | Cx PRÉVIA=Cirurgia prévia | DCC=Doença cardíaca congênita | DERIV LCR=Sistemas de derivação do LCR | DH=Doença hepática | DI=Abuso de drogas injetáveis | DM=Diabetes mellitus | HEMOC=Hemocultura | IGN=Ignorado | N= Neonato | NEG=Negativo | POS=Positivo | PREM=Prematuridade | RECUP= Boa recuperação | REF=Referência | SIND FOCAL=Síndrome neurológica focal.

Fonte: Os autores (2022).

TABELA 2: Compilado dos dados dos 17 relatos de caso sobre abscesso cerebral por *Candida* – Terapêutica e desfecho.

AUTOR E ANO	ABORDAGEM CIRÚRGICA		TERAPIA ANTIFÚNGICA	ATB ANTES DO ATF	DESFECHO	CONFIRMAÇÃO POST-MORTEM
	DRENAGEM ABSCESSO	EXCISÃO CIRÚRGICA				
FENNELLY et al., 2013	IGN	IGN	ANF B + FLUCITOSINA + FLUCONAZOL	SIM	RECUP	NÃO
NEVES et al., 2014	IGN	IGN	ANF B + FLUCITOSINA + FLUCONAZOL	SIM	RECUP	NÃO

BARADKAR; MATHUR; KUMAR, 2009	SIM	IGN	ANF B + FLUCONAZOL	IGN	RECUP	NÃO
BILGIN et al., 2019	IGN	SIM	FLUCONAZOL	SIM	RECUP	NÃO
BURGERT et al., 1995	SIM	IGN	ANF B + FLUCITOSINA	IGN	RECUP	NÃO
HOLYST; MAJEWSKI; TYSZKIEWICZ, 1976	IGN	SIM	ANF B	IGN	FALHA (ÓBITO)	NÃO
KAMITSUKA et al., 1995	IGN	IGN	ANF B + FLUCITOSINA + FLUCONAZOL	SIM	RECUP	NÃO
YOGANATHAN et al., 2014	SIM	IGN	ANF B + FLUCITOSINA	SIM	RECUP	NÃO
BLACK, 1970	SIM	IGN	ANF B	IGN	FALHA (ÓBITO)	NÃO
JOHNSON; KAZZI, 1993	IGN	IGN	ANF B	SIM	FALHA (ÓBITO)	NÃO
MARCINKOWSKI et al., 2001	IGN	IGN	ANF B + FLUCITOSINA	SIM	FALHA (ÓBITO)	SIM
PHAM et al., 2008	IGN	SIM	FLUCONAZOL	IGN	FALHA	NÃO
PRABHU; ORENSTEIN, 2004	IGN	IGN	ANF B + FLUCONAZOL	IGN	RECUP	NÃO
TOKSOY et al., 1999	IGN	IGN	FLUCONAZOL	SIM	RECUP	NÃO
LAI et al., 1997	IGN	IGN	ANF B + FLUCONAZOL	SIM	RECUP	NÃO
ILGREN et al., 1984	IGN	SIM	ANF B	IGN	RECUP	NÃO
THRON; WIETHÖLTER, 1982	IGN	IGN	ANF B + FLUCITOSINA	IGN	RECUP	NÃO

LEGENDA: ANF B= Anfotericina B | ATB ANTES DO ATF=Terapia antibiótica antes da terapia antifúngica no internamento | IGN=Ignorado | RECUP= Boa recuperação.

4 DISCUSSÃO

O abscesso cerebral é uma infecção focal intracerebral, que pode resultar de infecção à distância por disseminação hematogênica, infecção contígua de tecido não-neural adjacente ou introdução mecânica direta através de procedimento cirúrgico ou trauma penetrante (GOODKIN; HARPER; POMEROY, 2004). Um percentual de 20 a 70% dos sobreviventes pode ter sequelas neurológicas. Embora possa também ser causada por distúrbios virais, bacterianos ou parasitários, na dependência de fatores de risco específicos do paciente e da fonte de infecção (NEVES et al., 2014), a infecção do SNC pode ter etiologia fúngica, com maiores riscos quando comparada às anteriores (RAMAN SHARMA, 2010), estando as espécies de *Candida* envolvidas na maioria dos casos (PAPPAS et al., 2009). Grande parte dos pacientes com massas fúngicas intracranianas está na terceira, quarta ou quinta década de vida,

embora elas possam ser observadas em qualquer idade (YAMPOLSKY; CORTI; NEGRONI, 2010).

O gênero *Candida* ocupa a quarta posição em termos de frequência dos patógenos responsáveis por infecções de corrente sanguínea nosocomiais (JARVIS, 1995), sendo o envolvimento do SNC frequentemente associado a candidíase disseminada (LAI et al., 1997). O profissional deve suspeitar desta condição em pacientes sépticos com fatores de risco para candidemia e sem resposta à antibioticoterapia empírica. Quando ocorre envolvimento neurológico, a forma meníngea costuma ser mais frequente que a formação de abscessos (THRON; WIETHÖLTER, 1982). De acordo com os critérios da *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*, a doença fúngica invasiva é caracterizada por estudo histopatológico de amostras biopsiadas “in vivo” ou “post-mortem” com presença de elementos fúngicos ou cultura do líquido cefalorraquidiano (LCR) consistentes com *Candida* spp. ou abscesso cerebral em exame de imagem e evidência de candidíase disseminada (DE PAUW et al., 2008). Tais critérios foram utilizados para seleção dos relatos de casos utilizados no presente estudo.

Dentre os abscessos, o microabscesso é a forma clínica mais comum de neurocandidíase, ocorrendo geralmente na junção da substância cinzenta-branca, gânglios da base e cerebelo (NEVES et al., 2014; PENDLEBURY; PERL; MUNOZ, 1989). A principal apresentação clínica é a diminuição do nível de consciência, geralmente com tomografia computadorizada de crânio e punção lombar inocentes, cultura do LCR estéril e bioquímica normal. São vistos como pequenas lesões com halo de reforço e amplamente disseminadas na ressonância magnética e desaparecem completamente após o tratamento (NEVES et al., 2014; LAI et al., 1997). Podem ser clinicamente silenciosos com diagnóstico muitas vezes post-mortem. Em contrapartida, os macroabscessos cerebrais, menos frequentes, podem ser diagnosticados a partir de estudos de neuroimagem e biópsia, visto que são identificados até mesmo na tomografia computadorizada, apresentado-se como lesões nodulares ou anelares após a administração do contraste (SÁNCHEZ-PORTOCARRERO et al., 2000), geralmente encontrados a nível parieto-occipital e em fossa posterior (BILGIN et al., 2019). Os macroabscessos costumam ser clinicamente evidentes, comportando-se como uma lesão de massa, com aumento da pressão intracraniana (PIC), convulsões e sinais neurológicos focais. A cultura do LCR pode ser diagnóstica e seu estudo costuma evidenciar aumento de proteínas e pleocitose moderada (SÁNCHEZ-PORTOCARRERO et al., 2000).

Os principais fatores de risco para abscesso cerebral por *Candida* identificados neste estudo foram uso prévio de antibioticoterapia de amplo espectro (59%) e infecção por *Candida*

em outro sítio (47%), nos pacientes em geral, além de prematuridade (57%) e baixo peso ao nascer (57%), nas crianças. A literatura confirma tais fatores de risco e cita ainda diabetes mellitus (HONDA; WARREN, 2009) (possivelmente através de maior adesão da *Candida albicans* às células hospedeiras) (GEERLINGS; HOEPELMAN, 1999), neoplasia maligna, cirurgia prévia, inserção de cateter venoso central (CVC), transplante de células-tronco ou órgãos sólidos, uso prévio de corticosteroides, queimaduras (FENNELLY et al., 2013), abuso de drogas injetáveis (KANTOR et al., 1984), prolongada permanência em unidades de terapia intensiva, nutrição parenteral, neutropenia (MARR, 2004), doença imunossupressora (SINGHI; SAINI, 2019), inserção de sistemas derivados do LCR (NGUYEN; YU, 1995), alterações hereditárias no sistema imunológico (SÁNCHEZ-PORTOCARRERO et al., 2000), infecção do ouvido médio, mastoides, seios paranasais e tecidos moles da face, órbita ou couro cabeludo (GOODKIN; HARPER; POMEROY, 2004). Nas crianças, a prematuridade é confirmada como fator de risco, além de patologia gastrointestinal (FENNELLY et al., 2013), baixo peso ao nascer, doenças cardíacas congênitas e lesões congênitas da cabeça e pescoço (GOODKIN; HARPER; POMEROY, 2004).

No entanto, neste trabalho, 6% dos pacientes não apresentaram qualquer fator de risco identificável, o que mostra que a neurocandidíase já está sendo relatada em pacientes sem o clássico imunocomprometimento, o que pode estar relacionado à virulência da cepa infectante de *Candida* (HOLYST; MAJEWSKI; TYSKIEWICZ, 1976).

Mesmo com os avanços nos estudos de imagem, estratégias invasivas como biópsia cerebral estereotáxica podem ser necessárias para o diagnóstico. Abordagens cirúrgicas terapêuticas, como drenagem ou excisão da lesão, são também diagnósticas (NEVES et al., 2014) e o diagnóstico microbiológico pode ser fornecido através da cultura do aspirado do abscesso cerebral (BARADKAR; MATHUR; KUMAR, 2009). Apesar da candidíase sistêmica poder resultar em invasão do SNC, não se pode descartar o diagnóstico de abscesso cerebral por *Candida* na ausência de candidemia e nem mesmo na ausência de estudos anormais do LCR (FENNELLY et al., 2013). Neste trabalho, por exemplo, as culturas do LCR e do sangue foram negativas em 55% e 57% dos casos, respectivamente. Os dados laboratoriais podem ser inespecíficos (SÁNCHEZ-PORTOCARRERO et al., 2000) e os estudos radiográficos apresentam dificuldade na diferenciação etiológica do abscesso cerebral, embora forneçam imagens úteis para o diagnóstico desta patologia, geralmente com áreas de hipotenuação na tomografia computadorizada ou ressonância magnética, edema variável e com halo de reforço após contraste intravenoso, auxiliando na detecção de lesões menores (THRON; WIETHÖLTER, 1982). No presente estudo, também pode-se notar uma dificuldade diagnóstica

em grande parte dos relatos, devido sintomas inespecíficos e negatização da cultura do líquor em alguns deles, necessitando de biópsia da massa em 65% dos casos para estabelecimento do diagnóstico etiológico, e resultando no retardo do início da terapia antifúngica ou ainda na confirmação post-mortem, como ocorreu em um dos casos.

As principais manifestações clínicas observadas nesta revisão foram alteração do nível de consciência (67%) e febre (47%), em concordância com revisão de literatura de 2013 que teve como achados mais frequentes a febre (76%) e alteração do estado mental (55%) (FENNELLY et al., 2013). Outros sinais e sintomas relatados na literatura incluem defeitos no campo visual e alterações de personalidade (26), vômito, nistagmo, parestesia, disfagia, disartria, afasia, atraso do desenvolvimento, irritação meníngea, fotofobia (8), convulsão, cefaleia e sinais neurológicos focais (FENNELLY et al., 2013). Em crianças na primeira infância, características não específicas como vômito e recusa alimentar podem ser os únicos indicadores de uma patologia intracraniana (YOGANATHAN et al., 2014), assim como o aumento do perímetro cefálico (GOODKIN; HARPER; POMEROY, 2004). A diminuição do nível de consciência, manifestação mais frequente da neurocandidíase, é frequentemente negligenciada (SÁNCHEZ-PORTOCARRERO et al., 2000). A duração dos sintomas neurológicos é variável, de dias a meses (YAMPOLSKY; CORTI; NEGRONI, 2010) e a forma clínica e gravidade das infecções fúngicas são influenciadas pelos mecanismos de defesa do paciente DOTIS; ROILIDES, 2007).

Para terapêutica, o método mais bem sucedido nas infecções fúngicas no SNC é a combinação entre abordagem cirúrgica e tratamento medicamentoso (ZHU et al., 2018). Características do paciente como o risco cirúrgico, além do tamanho e localização das lesões cerebrais definem a indicação de abordagem cirúrgica. Pacientes com alto risco cirúrgico, lesões pequenas (<2,5cm), múltiplos abscessos ou em locais de difícil acesso são candidatos ao tratamento clínico isolado (NEVES et al., 2014; MAMELAK et al., 1995). Em casos de lesões de diâmetro acima de 2,5cm ou com efeito de massa, há indicação de abordagem cirúrgica (NATHOO et al., 2011) por meio de biópsia estereotáxica e/ou excisão cirúrgica parcial ou radical da massa (YAMPOLSKY; CORTI; NEGRONI, 2010). Neste estudo, a terapia combinada foi realizada em 47% dos casos. O tratamento medicamentoso utilizado para pacientes com micoses no SNC inclui anfotericina B lipossomal, 5-fluorocitosina, fluconazol e itraconazol (ZHU et al., 2018); este último com atividade in vitro contra *C. glabrata* (FIDEL; VAZQUEZ; SOBEL, 19992). O tratamento recomendado para neurocandidíase pela Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA) consiste em Anfotericina B intravenosa, associada ou não a 5-flucitosina durante várias semanas, seguido por Fluconazol (PAPPAS et al., 2009)

por tempo individualizado a depender da resposta clínica e radiológica (NEVES et al., 2014), embora algumas referências afirmem que a Anfotericina B deve sempre ser associada a 5-flucitosina, pois apesar de ser a primeira linha para a maioria das infecções fúngicas no SNC, possui grande peso molecular e baixa penetração da barreira hematoencefálica (2; CORNELLY et al., 2012). A duração ideal do tratamento ainda não está definida, sendo a terapia antimicrobiana parenteral tradicionalmente administrada por um mínimo de seis a oito semanas, seguida por terapia oral (NEVES et al., 2014).

A adição de 5-fluorocitosina ao tratamento, droga com excelente penetração no LCR, permite a administração de anfotericina B em doses menores, evitando assim seus efeitos tóxicos (SMEGO; PERFECT; DURACK, 1984). As doses recomendadas destas drogas são 0,3 a 0,6 mg/kg/dia de Anfotericina B e 100 a 150 mg/kg/dia de 5-fluorocitosina (BELL, 1981). O fluconazol é uma opção no tratamento da candidíase disseminada em pacientes não neutropênicos e hemodinamicamente estáveis, possuindo boa penetração no SNC (NEVES et al., 2014; CORNELLY et al., 2012), mas se mostrando inferior à anfotericina B em nível experimental (JAFARI et al., 1994) apesar da conhecida eficácia contra infecções por *Candida* (KAMITSUKA et al., 1995). As equinocandinas são um má escolha por apresentarem baixa penetração no SNC (CHEN; SLAVIN; SORRELL, 2011). Os esquemas terapêuticos mais utilizados nos casos estudados foram Anfotericina B+Flucitosina (24%) e Anfotericina B isolado (24%). Este último esquema teve um desfecho ruim em 75% (3/4) dos casos, o que pode estar relacionado à baixa penetração da droga no SNC ou ainda pode ser um fenômeno aleatório, sendo necessária uma melhor investigação acerca do assunto. O fluconazol mostrou-se uma boa alternativa à anfotericina B e flucitosina neste estudo, tendo sido utilizado no intuito de reduzir efeitos adversos do esquema antifúngico clássico e obtendo uma taxa de sucesso de 67% (2/3). O tratamento antifúngico foi precedido por antibioticoterapia em 53% dos casos, com retardo na terapia antifúngica adequada, evidenciando a dificuldade diagnóstica desta patologia.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, na suspeita de candidíase do SNC, a abordagem deve ser feita através de pesquisa de candidíase sistêmica (hemoculturas repetidas, fundoscopia), busca de causas ocultas de candidíase do SNC (estudo de imunodeficiências hereditárias ou adquiridas), realização de exames de imagem, estudo de grandes quantidades de LCR e exclusão de outras etiologias através de sorologia para sífilis, culturas para micobactérias, estudos citológicos e marcadores tumorais. O tratamento antifúngico empírico deve ser iniciado o mais precocemente possível em pacientes com situação clínica grave, pois o retardo no início da terapêutica

apropriada relaciona-se ao aumento da mortalidade. Outro fator essencial no tratamento é o gerenciamento de fatores de risco para doenças fúngicas como hiperglicemia, agentes imunossupressores (redução de dose ou eliminação, quando possível) e remoção de dispositivos que possam perpetuar a candidíase. O LCR leva cerca de uma semana para se tornar estéril após o início do tratamento antifúngico apropriado.

A presença de comorbidades, abscesso cerebral complicado por ruptura intraventricular e pontuação ruim na escala de coma de Glasgow são fatores de mau prognóstico, enquanto LCR estéril, tamanho normal dos ventrículos na tomografia computadorizada e ausência de convulsão são indicadores de resultado favorável no abscesso cerebral neonatal. As infecções fúngicas do SNC têm altas taxas de mortalidade atribuídas ao atraso no diagnóstico e início do tratamento, presença de condições graves subjacentes e existência de organismos fúngicos multirresistentes, principalmente entre as espécies de *Candida* não-*C. albicans*. O tratamento bem-sucedido do abscesso cerebral por *Candida* requer alto índice de suspeição e diagnóstico precoce, sendo este o maior desafio, além de equipe multidisciplinar e curso prolongado de antimicrobianos. Estudos de ressonância magnética podem auxiliar no estreitamento das possibilidades diagnósticas e presumível etiologia fúngica, permitindo a administração precoce de antifúngicos, particularmente a imagem ponderada por difusão (DWI). O halo de reforço pós-contraste associado a um núcleo central de difusão restrita é compatível com abscesso cerebral, enquanto o padrão de anéis multicamadas na ressonância magnética é fortemente sugestivo de lesões fúngicas, sendo uma alternativa para otimização diagnóstica e terapêutica.

Porém, mesmo com todos os avanços no diagnóstico por imagem, o abscesso cerebral por *Candida* é ainda uma condição de difícil reconhecimento, visto que manifestações clínicas, exames laboratoriais e de imagem podem ser inespecíficos, inclusive com hemoculturas e culturas do líquido negativas. O diagnóstico correto requer, na maioria das vezes, biópsia da massa cerebral, havendo retardo do início da terapia antifúngica adequada, enquanto adota-se uma antibioticoterapia falha. Outra questão que aumenta a dificuldade diagnóstica desta patologia é que os fatores de risco classicamente associados à invasão fúngica do SNC (tais como o imunocomprometimento), podem estar ausentes, havendo crescimento do número de casos com outros fatores de risco ou ainda sem qualquer condição de risco identificável. Assim, técnicas como a imagem ponderada por difusão e a busca por outros métodos diagnósticos de alta sensibilidade e não invasivos, poderão auxiliar no diagnóstico precoce e rápido início da terapia antifúngica, bem como o alto nível de suspeição do assistente, inclusive em pacientes sem fatores de risco clássicos. Com isso, pretende-se reduzir as taxas de mortalidade desta

patologia, ainda tão significativas (em torno de 24% neste estudo), com otimização da terapêutica e melhor desfecho dos casos.

REFERÊNCIAS

- 1) BARADKAR, V. P.; MATHUR, M.; KUMAR, S. Cerebral Candida abscess in an infant. **Indian journal of medical microbiology**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 70–72, 2009.
- 2) BELL, W. E. Treatment of fungal infections of the central nervous system. **Annals of neurology**, [s. l.], v. 9, n. 5, p. 417–422, 1981.
- 3) BILGIN, E. *et al.* Pediatric Giant Cerebral Candida Abscess: A Case Report. **Pediatric neurosurgery**, [s. l.], v. 54, n. 3, p. 207–211, 2019.
- 4) BLACK, J. T. Cerebral candidiasis: case report of brain abscess secondary to *Candida albicans*, and review of literature. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, [s. l.], v. 33, n. 6, p. 864–870, 1970.
- 5) BURGERT, S. J. *et al.* Candidal brain abscess associated with vascular invasion: a devastating complication of vascular catheter-related candidemia. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 202–205, 1995.
- 6) CHEN, S. C.-A.; SLAVIN, M. A.; SORRELL, T. C. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. **Drugs**, [s. l.], v. 71, n. 1, p. 11–41, 2011.
- 7) CORNELLY, O. A. *et al.* ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. **Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, [s. l.], v. 18 Suppl 7, p. 19–37, 2012.
- 8) DE PAUW, B. *et al.* Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 46, n. 12, p. 1813–1821, 2008.
- 9) DOTIS, J.; ROILIDES, E. Immunopathogenesis of central nervous system fungal infections. **Neurology India**, [s. l.], v. 55, n. 3, p. 216–220, 2007.
- 10) FENNELLY, A. M. *et al.* *Candida* cerebral abscesses: a case report and review of the literature. **Medical mycology**, [s. l.], v. 51, n. 7, p. 779–784, 2013.
- 11) FIDEL, P. L., Jr; VAZQUEZ, J. A.; SOBEL, J. D. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. **Clinical microbiology reviews**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 80–96, 1999.
- 12) FRIEDLANDER, R. M. *et al.* Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 16-2003. A 58-year-old woman with left-sided weakness and a right frontal brain mass. **The New England journal of medicine**, [s. l.], v. 348, n. 21, p. 2125–2132, 2003.

- 13) GEERLINGS, S. E.; HOEPELMAN, A. I. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). **FEMS immunology and medical microbiology**, [s. l.], v. 26, n. 3–4, p. 259–265, 1999.
- 14) GOODKIN, H. P.; HARPER, M. B.; POMEROY, S. L. Intracerebral abscess in children: historical trends at Children’s Hospital Boston. **Pediatrics**, [s. l.], v. 113, n. 6, p. 1765–1770, 2004.
- 15) HOLYST, J.; MAJEWSKI, A.; TYSZKIEWICZ, S. Massive cerebellar abscess due to candida albicans. **Neurochirurgia**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 126–129, 1976.
- 16) HONDA, H.; WARREN, D. K. Central nervous system infections: meningitis and brain abscess. **Infectious disease clinics of North America**, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 609–623, 2009.
- 17) ILGREN, E. B. *et al.* Cerebellar mass caused by Candida species. Case report. **Journal of neurosurgery**, [s. l.], v. 60, n. 2, p. 428–430, 1984.
- 18) JAFARI, H. S. *et al.* Effects of antifungal therapy on inflammation, sterilization, and histology in experimental Candida albicans meningitis. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, [s. l.], v. 38, n. 1, p. 83–89, 1994.
- 19) JARVIS, W. R. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on Candida species. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 20, n. 6, p. 1526–1530, 1995.
- 20) JOHNSON, S. C.; KAZZI, N. J. Candida brain abscess: a sonographic mimicker of intracranial hemorrhage. **Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. 237–239, 1993.
- 21) KAMITSUKA, M. D. *et al.* Candida albicans brain abscesses in a premature infant treated with amphotericin B, flucytosine and fluconazole. **The Pediatric infectious disease journal**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 329–331, 1995.
- 22) KANTOR, H. L. *et al.* Candida albicans meningitis in a parenteral drug abuser. **Southern medical journal**, [s. l.], v. 77, n. 3, p. 404–405, 1984.
- 23) LAI, P. H. *et al.* Disseminated miliary cerebral candidiasis. **AJNR. American journal of neuroradiology**, [s. l.], v. 18, n. 7, p. 1303–1306, 1997.
- 24) LIPTON, S. A. *et al.* Candidal infection in the central nervous system. **The American journal of medicine**, [s. l.], v. 76, n. 1, p. 101–108, 1984.
- 25) MAMELAK, A. N. *et al.* Improved management of multiple brain abscesses: a combined surgical and medical approach. **Neurosurgery**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 76–85, 1995.
- 26) MARCINKOWSKI, M. *et al.* Fungal brain abscesses in neonates: Sonographic appearances and corresponding histopathologic findings. **Journal of clinical ultrasound: JCU**, [s. l.], v. 29, n. 7, p. 417–421, 2001
- 27) MARR, K. A. Invasive Candida infections: the changing epidemiology. **Oncology (Williston Park, N.Y.)**, [s. l.], v. 18, n. 14 Suppl 13, p. 9–14, 2004.

- 28) NGUYEN, M. H.; YU, V. L. Meningitis caused by *Candida* species: an emerging problem in neurosurgical patients. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 323–327, 1995.
- 29) NATHOO, N. *et al.* Brain abscess: management and outcome analysis of a computed tomography era experience with 973 patients. **World neurosurgery**, [s. l.], v. 75, n. 5–6, p. 716–726, 2011.
- 30) NEVES, N. *et al.* *Candida albicans* brain abscesses in an injection drug user patient: a case report. **BMC research notes**, [s. l.], v. 7, p. 837, 2014.
- 31) PAPPAS, P. G. *et al.* Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 48, n. 5, p. 503–535, 2009.
- 32) PARKER, J. C., Jr; MCCLOSKEY, J. J.; LEE, R. S. The emergence of candidosis. The dominant postmortem cerebral mycosis. **American journal of clinical pathology**, [s. l.], v. 70, n. 1, p. 31–36, 1978.
- 33) PENDLEBURY, W. W.; PERL, D. P.; MUNOZ, D. G. Multiple microabscesses in the central nervous system: a clinicopathologic study. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, [s. l.], v. 48, n. 3, p. 290–300, 1989.
- 34) PFALLER, M. A. *et al.* National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. SCOPE Participant Group. Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, [s. l.], v. 30, n. 2, p. 121–129, 1998.
- 35) PHAM, L. V. *et al.* *Cladophialophora bantiana* and *Candida albicans* mixed infection in cerebral abscess of an HIV-negative patient. **Journal of infection in developing countries**, [s. l.], v. 2, n. 3, p. 245–248, 2008.
- 36) PRABHU, R. M.; ORENSTEIN, R. Failure of caspofungin to treat brain abscesses secondary to *Candida albicans* prosthetic valve endocarditis. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 39, n. 8, p. 1253–1254, 2004.
- 37) RAMAN SHARMA, R. Fungal infections of the nervous system: current perspective and controversies in management. **International journal of surgery (London, England)**, [s. l.], v. 8, n. 8, p. 591–601, 2010.
- 38) RENIER, D. *et al.* Brain abscesses in neonates. A study of 30 cases. **Journal of neurosurgery**, [s. l.], v. 69, n. 6, p. 877–882, 1988.
- 39) SÁNCHEZ-PORTOCARRERO, J. *et al.* The central nervous system and infection by *Candida* species. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, [s. l.], v. 37, n. 3, p. 169–179, 2000.

- 40) SELBY, R. *et al.* Brain abscess in solid organ transplant recipients receiving cyclosporine-based immunosuppression. **Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)**, [s. l.], v. 132, n. 3, p. 304–310, 1997.
- 41) SINGHI, P.; SAINI, A. G. Fungal and Parasitic CNS Infections. **Indian journal of pediatrics**, [s. l.], v. 86, n. 1, p. 83–90, 2019.
- 42) SMEGO, R. A., Jr; PERFECT, J. R.; DURACK, D. T. Combined therapy with amphotericin B and 5-fluorocytosine for *Candida meningitis*. **Reviews of infectious diseases**, [s. l.], v. 6, n. 6, p. 791–801, 1984.
- 43) THRON, A.; WIETHÖLTER, H. Cerebral candidiasis: CT studies in a case of brain abscess and granuloma due to *Candida albicans*. **Neuroradiology**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 223–225, 1982.
- 44) TOKSOY, Hayri B. *et al.* Neonatal Cerebral *Candida* Abscess: Radiologic and Clinical Findings. **Tr. J. of Medical Sciences**, [s. l.], v. 29, p. 345-348, 1999.
- 45) TSENG, J.-H.; TSENG, M.-Y. Brain abscess in 142 patients: factors influencing outcome and mortality. **Surgical neurology**, [s. l.], v. 65, n. 6, p. 557–562, 2006.
- 46) YAMPOLSKY, C.; CORTI, M.; NEGRONI, R. Fungal cerebral abscess in a diabetic patient successfully treated with surgery followed by prolonged antifungal therapy. **Revista iberoamericana de micologia**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 6–9, 2010
- 47) YOGANATHAN, S. *et al.* *Candida tropicalis* brain abscess in a neonate: An emerging nosocomial menace. **Annals of Indian Academy of Neurology**, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 448–450, 2014.
- 48) ZHU, Z. *et al.* Multiple brain abscesses caused by infection with *Candida glabrata* : A case report. **Experimental and therapeutic medicine**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 2374–2380, 2018.