

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

FERNANDA BARBOSA CAVALCANTE GODINHO
JAQUELINE MONTEIRO DOS SANTOS

**MENINGITE POR ASPERGILOSE EM PACIENTE
IMUNOCOMPETENTE: UM RELATO DE CASO**

Duque de Caxias

2022

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

FERNANDA BARBOSA CAVALCANTE GODINHO

JAQUELINE MONTEIRO DOS SANTOS

**MENINGITE POR ASPERGILOSE EM PACIENTE
IMUNOCOMPETENTE: UM RELATO DE CASO**

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Dr. Marcos Ravi Cerqueira Ferreira Figueiredo

Duque de Caxias

2022

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

FERNANDA BARBOSA CALVACANTE GODINHO

JAQUELINE MONTEIRO DOS SANTOS

**MENINGITE POR ASPERGILOSE EM PACIENTE
IMUNOCOMPETENTE: UM RELATO DE CASO**

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2022

Duque de Caxias

2022

DEDICATÓRIA

Dedicamos esse trabalho à nossa família por ser nosso alicerce e força motriz nessa caminhada, nos dando suporte em todos os âmbitos para que conseguíssemos concluir cada etapa dessa caminhada, entendendo nossas ausências e fraquezas e nos dando sempre o correto direcionamento. Sem vocês nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus por ter nos sustentado durante toda nossa trajetória acadêmica, nos dando força e resiliência dia após dia para concluirmos cada etapa necessária até aqui. A nossa família pelo apoio em todo tempo. Agradecemos ao nosso orientador, Dr. Marcos Ravi, que, com toda paciência e maestria, nos direcionou para a conclusão desse trabalho com sucesso. A nossa professora Raquel Noboa, que nos forneceu todas as bases necessárias para a realização desse trabalho.

EPÍGRAFE

“O caminho mais certo para o sucesso é sempre tentar mais uma vez”

Thomas Edison

“Os sonhos não determinam o lugar que você vai estar, mas produzem a força necessária para o tirar do lugar em que está”

Augusto Cury

“Busquem, pois, em primeiro lugar o Reino de Deus e a sua justiça, e todas essas coisas vos serão acrescentadas”

Mateus 6:33

“Não é sobre chegar no topo do mundo e saber que venceu, é sobre escalar e sentir que o caminho te fortaleceu”

Ana Vilela

RESUMO

Introdução: A Aspergilose invasiva é uma infecção fúngica oportunista causada por espécies de fungo do gênero *Aspergillus*, geralmente adquirida por via inalatória. Sua incidência vem aumentando entre os grupos de alto risco, sendo uma das principais causas de morte entre os pacientes com estado imunológico altamente comprometido. **Objetivos:** Apresentar relato de caso sobre aspergilose do sistema nervoso central abordando a raridade com que ocorre em paciente imunocompetente, e o curso da doença dependendo do estado imunológico do paciente. **Métodos:** Feita revisão não sistemática da literatura e estudo de caso acerca de caso ocorrido no Hospital Federal de Bonsucesso. **Resultados:** O diagnóstico da aspergilose do SNC é desafiador, pois possui clínica inespecífica, além disso, somente 39% dos pacientes imunocomprometidos recebem diagnóstico em vida, em comparação aos 69,2% em imunocompetentes. Isso é justificado pelo curso agudo e agressivo da doença nesse grupo de pacientes. A terapia de primeira escolha para o tratamento é o voriconazol, que está associado a melhor sobrevida em relação a anfotericina B, porém, ainda está associado a altas taxas de mortalidade. A anfotericina B só é utilizada em caso de intolerância ao voriconazol, suas formulações lipídicas levam a acúmulo, principalmente, em fígado e pulmões. **Conclusão:** A aspergilose invasiva ainda necessita de mais atenção das autoridades de saúde a fim de melhorar não só o esquema terapêutico, como também o plano diagnóstico pois a doença ainda possui mortalidade variando entre 85 a 90% em pacientes imunocomprometidos.

Palavras-chave: Aspergilose invasiva; aspergilose cerebral; aspergilose do sistema nervoso central; infecção fúngica; imunocompetente.

ABSTRACT

Introduction: Invasive Aspergillosis is an opportunistic fungal infection caused by fungal species of the genus *Aspergillus*, usually acquired by inhalation. Its incidence has been increasing among high-risk groups, being one of the main causes of death among patients with highly compromised immune status. **Goal:** Present a case report on central nervous system aspergillosis, addressing the rarity with which it occurs in an immunocompetent patient, and the course of the disease depending on the patient's immunological status. **Methods:** A non-systematic review of the literature and a case study was carried out about a case that occurred at the Hospital Federal de Bonsucesso. **Results:** The diagnosis of CNS aspergillosis is challenging, as it has a non-specific clinic. In addition, only 39% of immunocompromised patients receive a diagnosis during life, compared to 69.2% in immunocompetent patients. This is justified by the acute and aggressive course of the disease in this group of patients. The first-choice therapy for treatment is voriconazole, which is associated with better survival rates compared to amphotericin B, but is still associated with high mortality rates. Amphotericin B is only used in case of intolerance to voriconazole. It's lipid formulations lead to accumulation, mainly in the liver and lungs. **Conclusion:** Invasive aspergillosis still needs more attention from health authorities in order to improve not only the therapeutic regimen, but also the diagnostic plan, as the disease still has a mortality ranging from 85% to 90% in immunocompromised patients.

Keywords: Invasive aspergillosis; cerebral aspergillosis; central nervous system aspergillosis; fungal infection; incompetent.

LISTA DE ABREVIATURAS E\OU SIGLAS

AI Aspergilose Invasiva

AIDS Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

AAE Aspergilose Alérgica Extrínseca

ABPA Aspergilose Broncopulmonar Alérgica

API Aspergilose Invasiva Pulmonar

BAAR Bacilo Álcool Ácido Resistente

BDG β -D-glucano

CMV Citomegalovírus

DNA Ácido Desoxirribonucleico

ELISA Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay

EBV Epstein-Barr Vírus

FTA-ABS Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test

HIV Human Immunodeficiency Virus

IV Intravenoso

IgM Imunoglobulina M

IgG Imunoglobulina G

LCR Líquido Cefalorraquidiano

OD Olho Direito

OE Olho Esquerdo

PCR Proteína C Reativa

RM Ressonância Magnética

SNC Sistema Nervoso Central

TRAB Anticorpo Anti-receptor do TSH

TC Tomografia Computadorizada

TSH Hormônio Tireoestimulante

T4 Tiroxina

TMO Transplante de Medula Óssea

UTI Unidade de Terapia Intensiva

VDRL Venereal Disease Research Laboratory

VHS Velocidade de Hemossedimentação

VZV Vírus Varicela Zóster

LISTA DE FIGURAS/ILUSTRAÇÕES

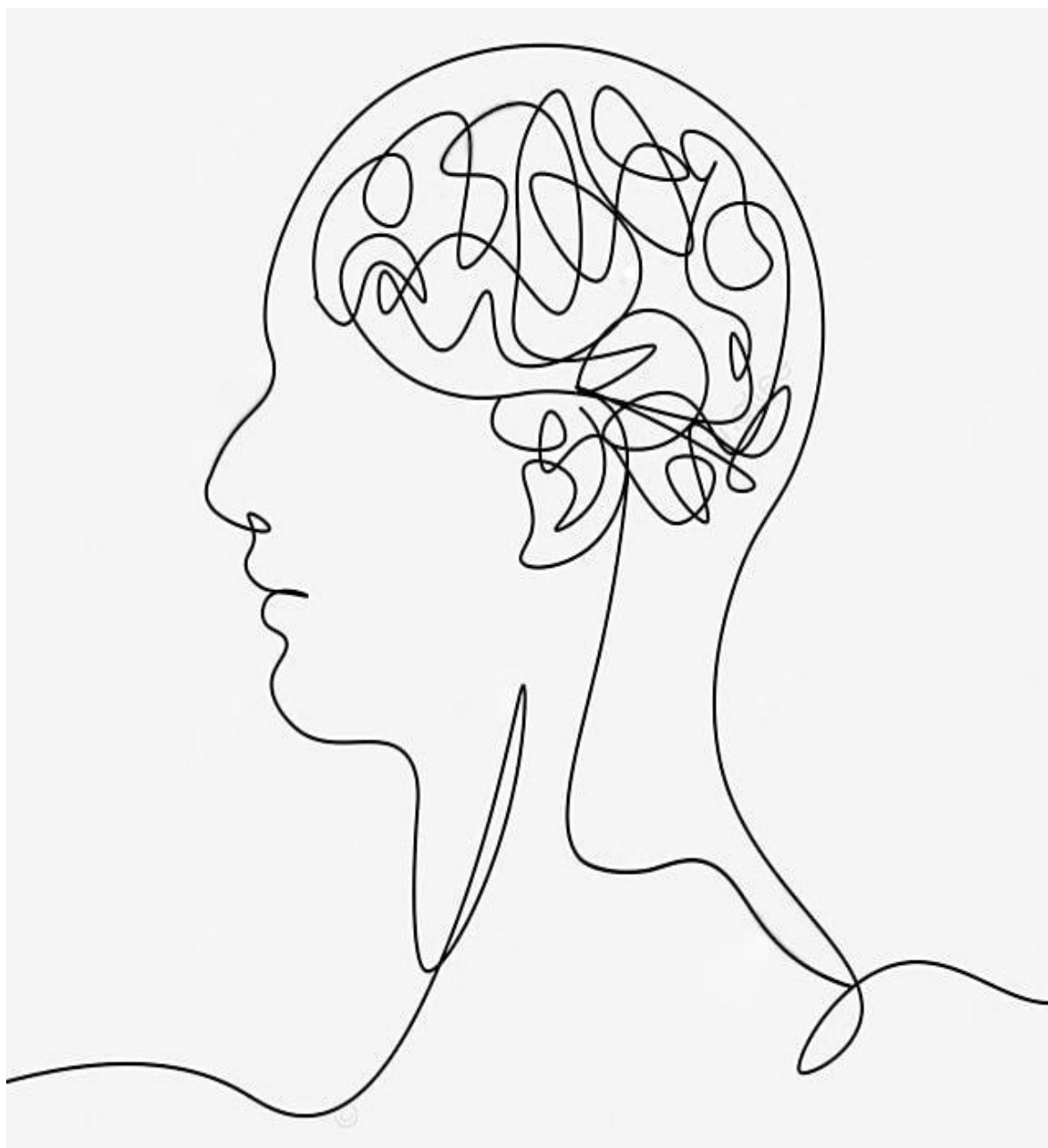
1 – Cérebro em linhas

2 - RM apresentando imagem tecidual captante de contraste

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	13
2 – REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 MICOLOGIA E PATOGÊNESE	16
2.2 FORMAS CLÍNICAS	17
2.3 EPIDEMIOLOGIA	19
2.4 DIAGNÓSTICO	20
2.5 TRATAMENTO	22
3 – OBJETIVOS	24
3.1 GERAL	24
3.2 ESPECÍFICOS	24
4 – MATEIRAL E MÉTODOS	25
5 – RELATO DE CASO	26
6 – DISCUSSÃO	28
7 – CONCLUSÃO.....	32
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

Figura 1: Cérebro em linhas



1 – INTRODUÇÃO

A Micologia engloba o grupo de microrganismos dos fungos e leveduras (OLIVEIRA, 2014). Os fungos povoam a terra, habitando os solos, águas, superfícies de vegetais e animais, incluindo o homem. Há aproximadamente 250.000 espécies de fungos conhecidas, porém, destas não mais que 200 estão relacionadas a doenças humanas (LOPES, *et al*, 2004).

A Aspergilose é uma infecção fúngica oportunista causada por espécies de fungo do gênero *Aspergillus*, que foi validada em 1729 pelo botânico Florentino Michelli, sendo que não mais que uma dezena são patogênicas para os seres humanos (LOPES; *et al*, 2004). Destas espécies, o *Aspergillus fumigatus* é a principal espécie responsável pelo desenvolvimento da doença. No entanto, também há relatos, porém em menor frequência, do desenvolvimento de infecções por outras espécies, como *A. flavus*, *A. niger* e *A. terreus* (GAVRONSKI, *et al*, 2016; LOPES, *et al*, 2004).

No Brasil, a doença é subestimada por falta de dados oficiais, porém, algumas publicações apontam para a importância do problema (MESQUISTA-ROCHA, 2019; LOPES, *et al*, 2004).

Ela geralmente é adquirida por via inalatória e, por esta razão, os focos primários são o pulmão e os seios paranasais. Quando os conídios não são fagocitados por macrófagos alveolares ou polimorfonucleares, eles germinam e invadem os tecidos, levando a forma invasiva da doença (CORTI, *et al*, 2020). A invasão do sistema nervoso central (SNC) pelo *Aspergillus spp.* pode ocorrer por via hematogênica, como manifestação da disseminação sistêmica, ou por contiguidade, por contaminação de estruturas como seios paranasais e mastoides (PIANETI FILHO, *et al*, 2005).

A incidência de infecções fúngicas vêm aumentando a cada ano entre os grupos de alto risco, que são aqueles pacientes com HIV/AIDS, em tratamento com imunossupressores, distúrbios hematológicos, doenças crônicas, neutropenia, reação rejeição enxerto-hospedeiro após transplante de medula óssea, rejeição aguda após transplante de órgão sólido, doença por citomegalovírus após transplante, uso prolongado de antibióticos, história prévia de aspergilose (GÓRALSKA, *et al*, 2018), o que tornou o tema mais relevante ao longo dos anos.

Todos esses fatores que levam a forma invasiva da doença estão intimamente ligados ao status imunológico do paciente (GÓRALSKA, *et al*, 2018). Porém, vale ressaltar, que apesar da patogenicidade das espécies de *Aspergillus*, depender primariamente da imunossupressão do hospedeiro, ela também depende de fatores de virulência. Algumas cepas de *A. fumigatus* e *flavus*, sob certas condições *in vitro*, produzem um inibidor do complemento que pode aumentar a patogenicidade pela subversão da geração de opsoninas e fatores quimiotáticos. O *A. fumigatus* produz a gliotoxina que possui, *in vitro*, atividade imunossupressora e antifagocítica (PIANETTI FILHO, *et al*, 2005).

A aspergilose invasiva (AI) tem ganhado cada vez mais importância nas últimas décadas, tanto pelo aumento da população de risco, quanto pela melhoria no diagnóstico laboratorial da doença (LOPES, *et al*, 2004). Além disso, a AI é uma das principais causas de morte em pacientes severamente imunocomprometidos, com mortalidade que varia de 85 a 90% (MESQUITA-ROCHA, 2019), principalmente devido ao atraso no diagnóstico (GAVRONSKI, *et al*, 2016).

O diagnóstico da AI se dá, na maioria dos casos, de forma lenta, com sintomatologia inespecífica e sem síndrome febril. Na aspergilose cerebral, pode estar ausente alterações do sítio primário de infecção (PIANETTI FILHO, *et al*, 2005). A aspergilose do SNC é um desafio diagnóstico, o exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) quase sempre é negativo, os

achados radiológicos são muitas vezes inespecíficos, sendo quase sempre necessária biópsia para o histopatológico e a cultura. Dificultando, assim, estabelecer um diagnóstico precoce (BRAGA, et al, 2010). O diagnóstico precoce é um fator fundamental para a diminuição da mortalidade, porém, a identificação do fungo não costuma passar de 30% dos casos (GAVRONSKI, et al, 2016).

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 – MICOLOGIA E PATOGÊNESE

A aspergilose é considerada uma infecção fúngica oportunista causada por algumas espécies do gênero *Aspergillus* da família Trichocomaceae, filamentosos com hifas hialinas que variam de 3 a 12 µm, septadas e ramificadas em ângulo de 45°C, as quais se diferenciam em estruturas reprodutivas típicas para dar origem aos conídios (LOPES, *et al*, 2004). O *Aspergillus* possui 900 espécies, que foram classificadas em dezoito grupos. Desses dezoito grupos, doze são causadores de doenças humanas, entre eles estão: *A. fumigatus* (85%), *A. flavus* (5- 10%) e *A. niger* (2-3%) e os demais casos por *A. terreus*, *A. versicolor*, *A. nidulans*, *A. glaucus*, *A. clavatus*, *A. cervinus*, *A. candidus*, *A. flavipes* e *A. ustus* (AMORIM, *et al*, 2004).

Estes fungos estão presentes em vários ambientes na natureza, em qualquer altitude ou latitude, durante todas as estações do ano, podendo ser encontrados no solo, na água, em vegetais, ou em quaisquer materiais em decomposição, podendo permanecer por longos períodos (LOPES, *et al*, 2004). São cosmopolistas e frequentemente são encontrados em ambientes úmidos e mofados, assim como em solos que haja materiais em decomposição (AMORIM, *et al*, 2004).

Dentre todas essas espécies, o *A. fumigatus* é o agente causador mais comum da aspergilose. Ele é um é um fungo saprófito que tem o papel de reciclagem de carbono e nitrogênio ambiental, sendo que seu habitat ecológico natural é o solo, onde cresce e sobrevive em detritos orgânicos. Além disso, sua espécie tem característica termofílica, ocorrendo o crescimento em temperaturas de 15°C até 55°C.

A forma infectante desse fungo é propagada pelo ar, o que justifica a facilidade de contaminação pelo homem. Os macrófagos alveolares atuam como ativadores da resposta pró-inflamatória, recrutando neutrófilos (MESQUITA-ROCHA, 2019). Porém, dependendo do status imunológico do hospedeiro, o fungo pode se comportar como agente sensibilizante, colonizador ou invasor, causando uma variedade de síndromes clínicas da aspergilose. Além da imunidade do hospedeiro, outros fatores também contribuem para virulência da doença, como: pequeno tamanho dos conídeos, que facilita a dispersão deles no ar e sua posterior aspiração nas vias aéreas, a temperatura do crescimento do fungo que fica em torno de 37°C, a capacidade de adesão ao endotélio e epitélio, invasão de vasos sanguíneos, além da produção de toxinas como elastase, restrictocina, fumigatoxina (AMORIM, *et al*, 2004).

A AI ocorre principalmente por disseminação hematogênica dos conídeos para outros órgãos, como SNC, coração, olhos, pele, rins, estômago e baço (FERREIRA, *et al*, 2015; AMORIM, *et al*, 2004), porém, também pode ocorrer por extensão direta de infecção principalmente dos seios paranasais, órbita ou ouvido médio após traumatismo crânio encefálico, por punções lombares repetidas para tratamento intratecal com penicilina e ainda após manipulação neurocirúrgica (ROGANO, *et al*, 1990; SALES, 2009).

As infecções por contiguidade, que levam a forma invasiva da doença, geralmente se associam ao acometimento dos seios paranasais com uma penetração fúngica intensa, podendo penetrar também a órbita, levando a um quadro de proptose, quemose e necrose cutânea. A extensão da órbita com o lobo frontal pode provocar trombos para o seio cavernoso e, além disso, também pode ser visto formações de infiltrados retro-orbitários, destruições ósseas e abscessos, tendo estes, características de necrose local com numerosas hifas em volta do tecido de granulação (PIANETTI FILHO, *et al*, 2005).

2.2 – FORMAS CLÍNICAS

A manifestação pulmonar é a forma mais comum de aspergilose e pode se comportar como agente sensibilizante, colonizador ou invasor, dependendo da integridade pulmonar e da árvore trâqueo-brônquica e do estado imunológico. (MATSUDA, *et al*, 2016). A partir da inalação dos esporos do fungo e sua germinação no tecido pulmonar, há uma variação de síndromes clínicas esperadas: além da aspergilose pulmonar, há também as sinusopatias, acometimentos neurológicos, oftalmológicos, dermatológicos, micotoxidades, incluindo outras manifestações como onicomicose, endocardite, aneurismas micóticos, infecção de próteses vasculares, osteomielite e afecções de órgãos como estômago, fígado, baço e rins (AMORIM, *et al*, 2004).

A aspergilose pulmonar possui um espectro clínico de condições resultantes da inalação dos esporos do *Aspergillus*. As aspergiloses alérgicas constituem um desses grupos, resultantes das reações de hipersensibilidade causadas pela presença dos conídios ou pelo crescimento do fungo nas vias aéreas, podendo causar uma crise de asma brônquica ou um quadro mais grave chamado de aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA). Outro quadro de aspergilose alérgica ocorre por repetidas inalações dos conídios aspergiliares em indivíduos que não possuem atopia, sendo classificada como alveolite alérgica extrínseca (AAE).

O aspergiloma é considerado a forma mais comum de apresentação da aspergilose pulmonar e está associado a colonização em indivíduos que possuem cavitações pulmonares prévias, por exemplo, na tuberculose com cavernas residuais. Na forma semi-invasiva da doença, ou também chamada de necrosante crônica, há invasão tecidual gerando processo de destruição pulmonar, sendo uma manifestação frequente em pacientes portadores de DPOC. A forma invasiva da aspergilose se caracteriza pela invasão da vasculatura pulmonar, podendo ser classificada em aguda ou crônica. Sua forma aguda, acomete indivíduos imunocomprometidos e a crônica acomete indivíduos com quadros de imunodepressão leve, como etilistas, diabéticos e emagrecidos (AMORIM, *et al*, 2004; LOPES, *et al*, 2004).

A aspergilose cerebral pode apresentar-se de várias formas: meningite, aneurismas micóticos, infartos e o aspergiloma, que é a forma tumoral (SRINIVASAN, 2008). A doença na meninge pode ser causada pela presença das hifas, abscessos produzidos por pseudo-hifas ou infartos cerebrais decorrentes de ramos das hifas que obstruem vasos grandes e intermediários provocando trombose arterial cerebral. O fungo é angiótropo, ou seja, na sua forma invasiva possui a capacidade de invadir vasos sanguíneos, gerando áreas extensas de infarto e necrose de tecidos. Essa invasão é dependente da produção das enzimas proteases e elastase (MESQUITA-ROCHA, 2019). Assim, a invasão vascular secundária pode ter como consequência a formação de aneurismas micóticos e hemorragias intraparenquimatomas. Além disso, as hifas podem ocluir os vasos, promovendo infarto que pode evoluir para abscesso séptico, vasculite e aneurisma micótico (PIANETTI FILHO, *et al*, 2005).

2.3 – EPIDEMIOLOGIA

O primeiro caso de aspergilose do SNC descrito na literatura é atribuído a Oppe em 1987, em que descrevia a história de aspergilose cerebral em paciente jovem com achados de necrose cerebral de foco pulmonar primário com história prévia de abuso de antibióticos ao longo da vida, assumindo, assim, papel de infecção oportunista (ROGANO, *et al*, 1990; NIEMEYER, *et al*, 1973).

A aspergilose cerebral é uma infecção oportunista que possui um curso muito agressivo e agudo da doença, e, de acordo com estudo realizado em 92 pacientes com meningite por aspergilose, ela possui uma taxa geral de letalidade de 72,1%, com diferenças entre os indivíduos imunocomprometidos (82,9%) e imunocompetentes (63,5%). Além disso, seu diagnóstico em vida é mais difícil, tendo sido realizado em apenas 55,9%, embora com maior frequência em imunocompetentes (69,2%) em oposição aos imunocomprometidos (39%) (ANTINORI, *et al*, 2012).

A aspergilose invasiva pulmonar (API) é a forma mais grave, sendo uma importante causa de morbidade e com taxas de mortalidade variando entre 80 a 100% em pacientes seriamente imunocomprometidos. 90% dos casos descritos tem como agente etiológico *A. fumigatus* (MESQUITA-ROCHA, 2019). A frequência da API encontra-se entre 5% e 15% em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos, 8% a 15% em pacientes que realizaram TMO e 70% após 34 dias de neutropenia em indivíduos com malignidade hematológica (GAVRONSKI, *et al*, 2016). Atualmente, observa-se casos de API em pacientes internados em UTI sem imunossupressão aparente (PILANIYA, *et al*, 2015).

2.4 – DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da aspergilose do SNC é difícil em decorrência da sintomatologia inespecífica, da ausência de síndrome febril e do não acometimento pulmonar em todos os casos. Geralmente apresentam febre, dores de cabeça, alterações do estado mental ou convulsões. Alguns pacientes podem apresentar anormalidade neurológica focal como hemiplegia e/ou paralisia de nervos cranianos ou alterações visuais. Por isso, é necessário abrir mão de técnicas diagnósticas intervencionistas, tanto laboratoriais quanto radiológicas (PIANETTI FILHO, *et al*, 2005; ELSAWY, *et al*, 2015).

O padrão ouro para confirmação diagnóstica requer a documentação histopatológica da infecção e a cultura positiva de espécime de material estéril, porém, a sensibilidade do teste é baixa (< 50%), o que torna o seu diagnóstico tardio. Além do exame histopatológico e crescimento em cultura, o diagnóstico da aspergilose é definido através dos fatores de risco do hospedeiro, sinais e sintomas, manifestações radiológicas (não são específicas) e a detecção de DNA fúngico ou componentes da parede celular como galactomanana e/ou β -D-glucana (BDG) em amostras clínicas provenientes de sítios estéreis (SALES, 2009; MESQUITA-ROCHA, 2019).

A detecção de antígenos circulantes para o diagnóstico de aspergilose invasiva contribui como marcador diagnóstico na ausência de cultura. A galactomanana é um polissacarídeo da parede do *Aspergillus spp*, sendo liberada durante seu crescimento. Ela é baseada em uma técnica ELISA sanduíche e utiliza anticorpos monoclonais de ratos que foram imunizados ao entrar em contato com cepas de *Aspergillus fumigatus*, que reconhecem o epítipo de galactofuranose da galactomanana, que reconhecem e ligam-se a eles. Estes anticorpos reagem a diversas espécies de *Aspergillus* como, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. versicolor* e *A. terreus*. Sua detecção, além de auxiliar no monitoramento do desenvolvimento de aspergilose invasiva, também pode ajudar na avaliação da resposta terapêutica (GAVRONSKI, *et al*, 2016). Esse exame possui uma sensibilidade de 73% e 66,7% e uma especificidade de 96% e 98% respectivamente. Os valores preditivos positivos e negativos foram, respectivamente, de 73% e 98% e de 66,7% e 98% (SALES, 2009).

Outra medida diagnóstica importante é a detecção da BDG sérica ou plasmática, que é um conjunto de moléculas antigênicas constituintes da parede celular de uma ampla gama de espécies de fungos, incluindo os principais agentes patogênicos causadores de infecções invasivas, *Candida* e *Aspergillus* (GAVRONSKI, *et al*, 2016). E, por isso, essa técnica só permite identificar uma infecção fúngica invasiva, sem um diagnóstico específico (SALES, 2009).

Os achados radiológicos são muitas vezes inespecíficos e não são suficientes para confirmar o diagnóstico. Porém, existem algumas características típicas da ressonância magnética (RM) que sugerem aspergilose cerebral. O *Aspergillus* produz uma imagem imagens hipointensas em T1, hiperintensas em T2 e FLAIR com edema vasogênico e realce anular após administração de *contraste* com gadolínio. Podem observar-se áreas hipointensas em T2 no interior da lesão ou em sua periferia, que estão relacionadas a altos níveis de ferro, manganês e magnésio em locais de alta densidade de hifas (BRAGA, *et al*, 2010; FUNES, *et al*, 2011).

Na maioria dos casos a cultura do LCR é negativa, o *Aspergillus spp.* é raramente cultivado a partir do LCR. Sua análise revela achados inespecíficos, como elevação proteica, pleocitose e valores baixos de glicose (BRAGA, *et al*, 2010; FUNES, *et al*, 2011). De acordo com estudo realizado em 92 pacientes com meningite por aspergilose, a pleocitose do LCR foi detectada em 95,3% das amostras disponíveis. A hipoglicorraquia mostrou estar presente em 62,5% dos casos com um nível de glicose mediano de 32,5 mg/dl (ANTINORI, *et al*, 2012). Apesar do estudo do LCR não ser específico e negativo na maioria dos casos de aspergilose do SNC, sua realização tem papel fundamental na exclusão de outras patologias que acometem o SNC em pacientes graves ou imunocomprometidos (CORTI, *et al*, 2020).

2.5 – TRATAMENTO

A Aspergilose cerebral possui um risco de morte elevado e um diagnóstico desafiador, isso tudo faz a doença obter um prognóstico ameaçador, por isso, é importante que o seu tratamento seja implementando o mais precocemente possível. Sua terapêutica é combinada, associando terapia antifúngica e intervenção neurocirúrgica. A infecção fúngica que se apresenta como massa deve ser tratada pela ressecção cirúrgica agressiva, sendo de extrema importância para o manejo da infecção, pois a ressecção do tecido infectado elimina áreas de baixa penetração de drogas que podem conter fungos viáveis (SRINIVASAN, 2008).

O tratamento antifúngico preconizado atualmente para as infecções por *Aspergillus* são os poliênicos, que agem na membrana celular da célula fúngica, representados pela Anfotericina B e suas formulações lipídicas, os triazólicos que atuam inibindo a síntese de ergosterol, bloqueando a ação da enzima 14- α -demetilase, (itraconazol, voriconazol e posaconazol), e recentemente as equinocandinas (caspofungina, micafungina e anidulafungina) (MESQUITA-ROCHA, 2019). Sendo o voriconazol o tratamento de primeira linha para a aspergilose do SNC (SRINIVASAN, 2008; MESQUITA-ROCHA, 2019; FUNES, *et al*, 2011; CORTI, *et al*, 2020).

O voriconazol é o principal medicamento antifúngico recomendado no tratamento sistêmico da aspergilose do SNC. De acordo com estudos realizados em cobaias saudáveis, o voriconazol apresentou excelente penetração no SNC e, em uma análise com 120 pacientes com aspergilose cerebral, obteve-se sobrevida de 159 entre os pacientes tratados com voriconazol (ANTINORI, *et al*, 2012). A duração do tratamento ainda é assunto que diverge na literatura, variando de 8 a 14 semanas a 5 a 12 meses. Ela depende da localização da infecção, da doença subjacente do paciente, da necessidade de imunossupressão adicional e da resposta à terapia. É importante ressaltar que a terapia antifúngica seja continuada até que o quadro infeccioso seja resolvido, porém, monitorar para os sinais de toxicidade (ANTINORI, *et al*, 2012; ELSAWY, *et al*, 2015; FUNES, *et al*, 2011). Apesar de ser a primeira linha, a mortalidade em pacientes tratados com voriconazol ainda é muito alta (ELSAWY, *et al*, 2015).

Para pacientes que são intolerantes ao voriconazol, por hepatotoxicidade ou outra reação adversa, a anfotericina B é uma alternativa (ELSAWY, *et al*, 2015). Estudos demonstram que a anfotericina B está associada a desfechos ruins, com uma mortalidade de 65%, além de possuir toxicidade inaceitável, e por isso, não é mais recomendada como terapia primária para a maioria dos indivíduos. Quando associada ao itraconazol, tem uma redução de mortalidade de 26%. O itraconazol se administrado isoladamente não é considerado eficaz na obtenção de cura por não ter boa penetração no SNC (SRINIVASAN, 2008; FUNES, *et al*, 2011).

Outros medicamentos antifúngicos ainda não têm seu papel bem estabelecido no tratamento da aspergilose do SNC. A caspofungina mostrou-se útil em alguns casos, porém, não tem boa penetração no SNC. Os relatos em relação ao posaconazol são bem limitados, porém, é considerado uma alternativa por via oral ao voriconazol por ter boa passagem pela barreira hematoencefálica (CORTI, *et al*, 2020).

3 – OBJETIVOS

3.1 – GERAL

Apresentar um relato de caso tema em estudo, juntamente a revisão de bibliografias acerca do tema em pauta. Avaliar a conduta, compreender suas motivações, comparando as mesmas com as literaturas disponíveis atualmente. Identificar, estruturar e compreender pontos que são bem abordados e sedimentados no meio acadêmico-profissional, assim como as lacunas que o tema ainda possui.

3.2 – ESPECÍFICO

Apresentar a raridade com que ocorre a manifestação cerebral de aspergilose em paciente imunocompetente, apresentando suas possíveis manifestações clínicas e seus desfechos dependendo da forma com que o caso é conduzido.

4 – MATERIAIS E METÓDOS

Será relatado o caso de uma paciente imunocompetente com história de meningite por aspergilose proveniente do Hospital Federal de Bonsucesso. Será uma revisão não sistemática, utilizando-se dados do prontuário adquiridos no acervo do hospital juntos aos exames realizados durante o período de internação.

Foi realizada pesquisa bibliográfica nos idiomas português, inglês e espanhol, de artigos de revisão e relatos de caso de caso, com enfoque na micologia, patogenia, manifestações clínicas, dados epidemiológicos, diagnóstico e tratamento, no banco de dados do PubMed e Scielo nos últimos 20 anos (2002 – 2022), com exceção a dois artigos de grande importância para o desenvolvimento do trabalho, de 1987 e 1990. Além disso, o livro texto de Micologia Médica de Oliveira (4º edição) também contribuiu para a realização deste trabalho.

Foram utilizadas as seguintes palavras chaves para pesquisa: *Aspergillus invasive AND immunocompetent; Aspergillus invasive AND immunocompromised; Aspergillus, Invasive aspergillosis; Cerebral aspergillosis; Aspergillosis meningitis; Mycotic aneurym; Aspergilloma; Aspergillus risk factors; Diagnostic cerebral aspergillosis; Cerebral aspergillosis treatment.*

5 – RELATO DE CASO

Paciente, M.A.A.A, feminina, 48 anos, diabética há 15 anos, procurou atendimento ambulatorial no Hospital Federal de Bonsucesso no dia 15/02/2022 por cefaleia hemicraniana a direita e redução da acuidade visual em olho direito (OD) com progressão para amaurose em 8 dias. Relata que há aproximadamente um ano antes iniciou quadro de cefaleia hemicraniana esquerda com melhora após uso de anti-inflamatório. Após 2 meses, evoluiu com diminuição progressiva da acuidade visual em olho esquerdo (OE), com amaurose em 30 dias. Procurou atendimento oftalmológico, que durante propedêutica observou imagem, em RM de órbita, sugestiva de meningioma de órbita com compressão de nervo óptico. Iniciou acompanhamento com equipe de neurocirurgia 30 dias depois após. RM de crânio com 6 meses do quadro apresentou aumento da lesão, envolvendo nervo óptico esquerdo, próximo ao seio cavernoso, captação de contraste de forma homogênea, sem outras lesões no parênquima. Foram solicitados os seguintes exames laboratoriais com os seus respectivos resultados: PCR: 0,53, TSH: 0,56, T4: 1,67, anti-peroxidase (-), TRAB (-), CMV IgM (+) IgG (+), Herpes IgG (-) e IgM fraco +, toxoplasmose (-), VZV IgM (-) IgG (+), FT-ABS (-), HIV (-) e VDRL (-). Tendo como principal hipótese diagnóstica meningioma de órbita com compressão de nervo óptico e a irreversibilidade da amaurose de OE, optou-se por observação clínica. No momento do atendimento paciente refere amaurose em OD associado a cefaleia hemicraniana direita, com fotofobia, sem piora com movimentação ocular ou discromatopsia, sendo internada para nova investigação etiológica. Solicitados TC de crânio, punção lombar e exames laboratoriais. A TC sem contraste apresentou atrofia do nervo óptico esquerdo sem outras alterações, LCR com 9 células, proteína 60, glicose 105 (glicose sérica 300mg/dl), PCR para herpes 1 e 2, herpes zoster, CMV, EBV, meningococo, streptococo, listeria e pseudomonas negativos, BAAR negativo, coloração com tinta nanquin negativa, (não foi possível realização de galactomanana) e laboratório: VHS 55, HIV, hepatite B e C negativos. Devido ao caráter levemente inflamatório do líquido e negatividade de PCRs virais e bacterianos, foi levantada hipótese de neurite óptica, prosseguindo a prescrição de metilprednisolona 1g IV por 5 dias. Porém, sem melhora clínica. No dia 23/02 foram solicitados anticorpos específicos, entre eles anti-RO, anti-LA, anti-CCP, fator anti-nuclear e anti-SM, todos negativos. RM de crânio e órbita realizada no dia 24/02 apresentou uma

imagem tecidual captante de contraste com hipossinal em T2 margeando a goteira olfatória, plano esfenoidal e tubérculo selar, estendendo-se a a porção do seio cavernoso e fissuras orbitárias a esquerda.

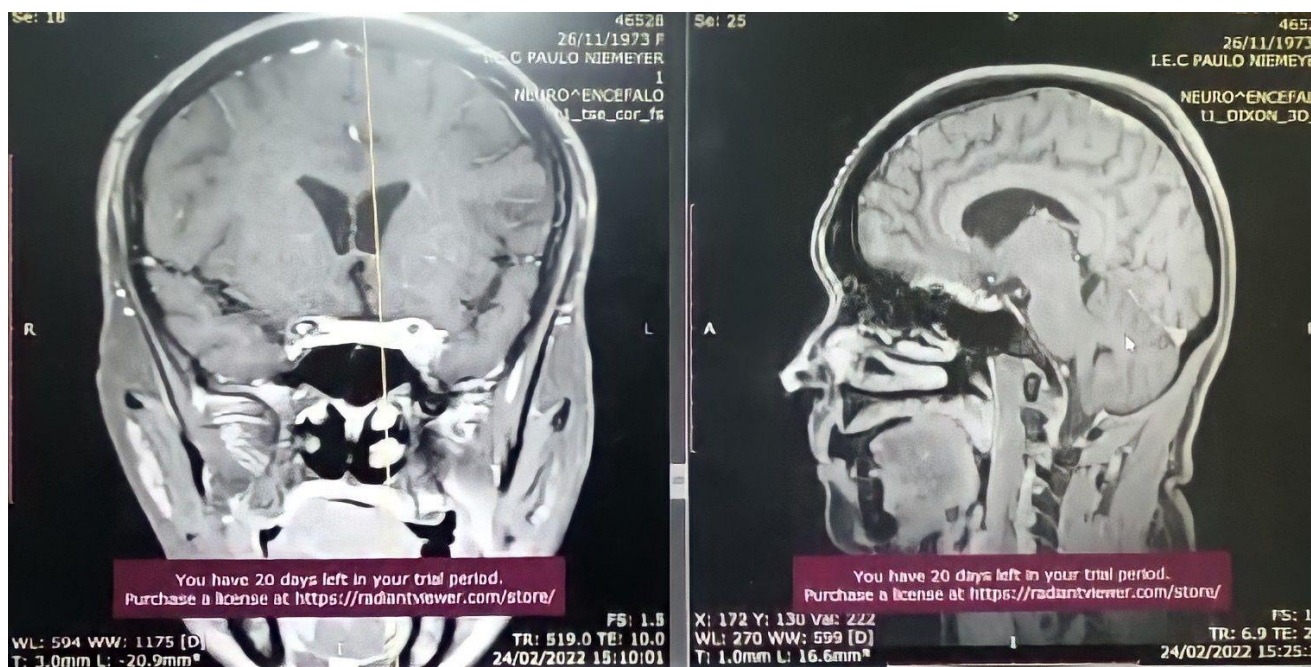


Figura 2: RM apresentando imagem tecidual captante de contraste

Prosseguindo a investigação, no dia 14/03 a paciente foi submetida, pela neurocirurgia, para realização de biópsia da lesão, com material enviado para histopatológico e cultura. O histopatológico evidenciou processo inflamatório agudo com áreas de necrose e inúmeras hifas largas sugestivas de aspergilose. No dia 21/03 foi iniciado anfotericina B complexo lipídico 5mg/kg/dia, sendo reduzida após 1 semana, para 3 mg/kg/dia devido a seus efeitos adversos. No vigésimo nono dia, a droga foi suspensa devido a hepatite medicamentosa e infecção pulmonar com necessidade de intubação orotraqueal. A paciente evoluiu a óbito no dia 09/05 por complicações do tratamento.

6 – DISCUSSÃO

Neste trabalho buscamos relatar o caso de uma paciente diabética que foi diagnosticada com meningite por aspergilose, enfatizando a importância e a raridade do caso. As infecções que atingem o SNC possuem baixa incidência e alta gravidade, sendo a meningite fúngica considerada uma patologia rara e de árduo diagnóstico, além de, estar relacionada a alta taxa de mortalidade. Os principais agentes etiológicos responsáveis por esta afecção são *Aspergillus*, *criptococcus* e *candida*. Sendo o primeiro, o principal responsável pelos casos de invasão do SNC (FERREIRA, *et al*, 2001). Vale ressaltar que indivíduos que apresentam algum comprometimento do sistema imunológico são o principal grupo acometido por essa afecção (GÓRALSKA, *et al*, 2018). Sendo assim, é necessário que o tema seja conhecido para que se possa suspeitar.

Os locais mais frequentes de acometimento pelo *Aspergillus* são os pulmões, seios paranasais e canal auditivo (ELSAWY, *et al*, 2015), que podem ser contraídos por via inalatória ou por contiguidade (CORTI, *et al*, 2020; PIANETI FILHO, *et al*, 2005). A invasão do SNC ocorre por via hematogênica ou por extensão direta, por exemplo, através de neurocirurgias e punções lombares. Pacientes saudáveis podem apresentar sinais e sintomas de sinusite crônica e aspergiloma em seio etmoidal ou maxilar. Já pacientes imunocomprometidos, podem apresentar destruição óssea com extensão para locais contíguos como órbita ou SNC (ELSAWY, *et al*, 2015). No caso relatado, a paciente não apresentou nenhuma alteração aos exames de imagem, como radiografia de tórax, nem clínica sugestiva de aspergilose pulmonar. Além disso, negou infecção das vias aéreas superiores e cirurgias prévias.

O diagnóstico da aspergilose do SNC é desafiador, além de ter apresentação clínica inespecífica, possui um comportamento mais agressivo e agudo em pacientes imunocomprometidos. Estudos demonstram que há uma maior frequência do diagnóstico da doença durante a vida em pacientes imunocompetentes (69,2%) em comparação aos

imunocomprometidos (39%). Nos pacientes com comprometimento imune, a doença é caracterizada por um curso agudo e agressivo, que frequentemente leva ao óbito. Por contraste, uma forma subaguda ou crônica de meningite foi mais observada em indivíduos com defesa imune competente, usuários de drogas intravenosas, diabéticos e pacientes submetidos à neurocirurgia (ELSAWY, et al, 2015).

A paciente relatada apresentou uma história diagnóstica igualmente difícil. Manifestou o quadro com clínica inespecífica, apresentando somente cefaleia hemicraniana e baixa da acuidade visual, que evoluiu para amaurose. A evolução da doença teve um caráter de meningite crônica, apresentando uma evolução insidiosa e oligossintomática com progressão do quadro em mais ou menos 1 ano até o seu diagnóstico, que por conta de uma baixa suspeição da doença e pelo difícil acesso a um especialista acabou sendo tardio. Esse curso da doença pode ser explicado pelo não imunocomprometimento da paciente e pela associação dessa forma clínica com pacientes portadores de diabetes.

Evidências práticas apoiam o voriconazol como droga de primeira linha para tratamento antifúngico sistêmico da aspergilose no SNC na dose de 8mg/kg/dia e como alternativa, a anfotericina B lipossomal pode ser utilizada em doses de 5 a 10mg/kg/dia (CORTI, *et al*, 2019). Além disso, estudos sugerem que uma combinação entre voriconazol oral e intervenção neurocirúrgica resultem em melhor prognóstico. A anfotericina B desoxicolato não é mais recomendada como terapia primária para a maioria dos pacientes, estando associada a desfechos negativos e níveis de toxicidade inaceitáveis (SRINIVASAN, 2008). Em um estudo realizado com 120 casos de aspergilose do SNC, em que 64,3% foram tratados com anfotericina B e menos de 30% receberam voriconazol em algum momento da sua doença, aqueles pacientes tratados com voriconazol apresentaram uma taxa de resposta de 47% e uma sobrevida média de 159 dias (ANTINORI, *et al*, 2012).

Apesar de altas doses de antifúngicos e procedimento neurocirúrgico, taxas de mortalidade muito altas têm sido relatadas variando entre 28% e 85,7% (SRINIVASAN,

2008). Em pacientes com doença disseminada, a monoterapia com anfotericina B está associada a 65% de mortalidade (FUNES, *et al*, 2011). A duração da terapia antifúngica varia de 8 a 14 semanas e 5 a 12 meses, dependendo da localização da infecção, da comorbidade subjacentes, da necessidade de imunossupressão adicional e resposta à terapia, sendo uma terapia continuada até que todos os sinais e sintomas sejam resolvidos (ELSAWY, *et al*, 2015).

A terapia de primeira escolha da paciente foi a anfotericina B complexo lipídico, 5mg/kg/dia por não haver disponibilidade de voriconazol no hospital, e após 1 semana teve dose reduzida para 3mg/kg/dia por efeitos colaterais, tendo realizado tratamento antifúngico por 28 dias, quando evoluiu com hepatite medicamentosa. De acordo com a literatura, a melhor opção terapêutica para o caso era o voriconazol, que apesar de ainda apresentar grande mortalidade, possui melhores resultados por penetrar melhor no SNC. Além disso, a anfotericina B só é utilizada em caso de intolerância ao voriconazol, pois apresenta altas taxas de mortalidade.

Estudos realizados por Schwartz e cols apontam a combinação entre tratamento sistêmico e abordagem neurocirúrgica com um melhor prognóstico, porém, a conduta adotada em seu caso foi conservadora, sendo abordada somente para realização de biópsia. Além disso, foi optado pela anfotericina B pela sua não disponibilidade pelo SUS e pelo seu valor que ultrapassa em até 9 vezes os valores da anfotericina B.

A anfotericina B possui diversas reações adversas agudas, tais como febre, calafrios, tremores, náuseas, vômitos e cefaleia que estão frequentemente relacionadas ao tipo de infusão. Associado a isso, o paciente também pode apresentar alterações cardiovasculares em menor frequência, como hipotensão, hipertensão e arritmia. Hipocalemia, hipernatremia, hipomagnesemia, disfunção renal, anemia, leucopenia e trombocitopenia estão associados a administrações repetidas da medicação. O tratamento com a anfotericina B quase sempre resulta em algum grau de disfunção renal. Além disso, pacientes tratados com injeção

endovenosa podem apresentar efeitos neurotóxicos do medicamento, como hipertermia, confusão mental, delirium e perda da audição.

Na tentativa de reduzir a nefrotoxicidade pela administração de anfotericina B, foram criadas as formulações lipídicas do medicamento, no entanto, foi observado, que houve um acúmulo preferencial dessas formulações no fígado e nos pulmões em pacientes com AI. A captação é realizada pelo sistema reticulo endotelial, principalmente fígado, medula óssea e baço, justificando a incidência de hepatotoxicidade após a infusão de várias doses de anfotericina B de formulação lipídica (FILIPPIN, *et al*, 2006). Isso justifica o quadro de hepatite medicamentosa apresentado no caso que justificou a interrupção do tratamento vigente.

7 – CONCLUSÃO

A AI é uma infecção fúngica oportunista, que atualmente, é uma das principais causas de morte em pacientes severamente imunocomprometidos, com mortalidade variando entre 85 a 90%. Além disso, na grande maioria dos casos, é extremamente difícil estabelecer um diagnóstico precoce para o paciente, o que está associado a significativa diminuição da mortalidade, porém, a correta e precoce identificação do fungo não costuma passar de 30% dos casos.

No caso relatado, a paciente apresentou sintomatologia inespecífica e, conseqüentemente, diagnóstico tardio. Além disso, foi preconizada terapêutica de segunda linha, tendo sido interrompida precocemente por reação adversa do medicamento em uso. Todos esses fatores, auxiliaram, na piora do prognóstico da paciente.

Nesse sentido, é necessário que haja um reconhecimento mais claro sobre a importância das doenças fúngicas pelas autoridades de saúde e tomadores de decisão, com planos de incentivo financeiro em pesquisa para doenças fúngicas, a fim de melhorar não só o esquema terapêutico, como também o plano diagnóstico, que ainda deixam muito a desejar.

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(1) ANTINORI, Spinello et al. **Aspergillus meningitis: a rare clinical manifestation of central nervous system aspergillosis.** Case report and review of 92 cases. Journal of Infection, v. 66, n. 3, p. 218-238, 2013.

(2) BRAGA, Moisés Heleno Vieira et al. **Aspergillus infection causing cerebral aneurysm: case report and review of the literature.** JBNC-JORNAL BRASILEIRO DE NEUROCIRURGIA, v. 21, n. 3, p. 182-186, 2010.

(3) CORTI, Marcelo et al. Aspergilosis: **Una causa infrecuente de lesiones cerebrales focales en pacientes con sida.** Neurología Argentina, v. 12, n. 1, p. 53-59, 2020.

(4) DE AMORIM, Daniela Silva et al. **Infecções por Aspergillus spp: aspectos gerais.** PULMÃO RJ, v. 13, n. 2, p. 2, 2004.

(5) ELSAWY, Abdelrahman et al. **Aspergillus terreus meningitis in immunocompetent patient: a case report.** Frontiers in Microbiology, v. 6, p. 1353, 2015.

(6) FERREIRA, Alisson Brandão et al. **Diagnóstico da aspergilose invasiva: Aplicação das Técnicas de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e Ensaio Imunoenzimático de Detecção da Galactomanana (EIA-GM®).** 2015.

(7) FUNES, Tomás et al. **Aspergilosis del Sistema Nervioso Central: Presentación de dos Casos.** Rev. argent. neurocir, p. 133-136, 2011.

(8) GAVRONSKI, Suellen; BOTELHO, T. K. R.; CORDOVA, C. M. M. **Diagnóstico laboratorial de aspergilose invasiva: avaliação de métodos moleculares e detecção de antígenos.** Revista Brasileira de Análises Clínicas, v. 48, n. 2, p. 96-109, 2016.

(9) GÓRALSKA, Katarzyna; BLASZKOWSKA, Joanna; DZIKOWIEC, Magdalena. **Neuroinfections caused by fungi.** Infection, v. 46, n. 4, p. 443-459, 2018.

(10) LOPES, Agnaldo José et al. **Aspergílozes pulmonares.** Pulmão Rj, v. 13, n. 1, p. 257-67, 2004.

(11) MATSUDA, Joyce da Silva et al. **Aspergilose pulmonar em pacientes de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa.** Manaus, Amazonas. Diversidade Microbiana da Amazônia, pgs. 417-426, 2016.

(12) MESQUITA-ROCHA, Sabrina. **Aspergillus fumigatus: aspectos gerais e importância na medicina contemporânea.** Journal of the Health Sciences Institute, v. 37, n. 2, p. 169-173. 2019, 2019.

(13) NIEMEYER, Paulo et al. **Aspergiloma cerebral.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 7, n. 1, p. 1-6, 1973.

(14) OLIVEIRA, Jéferson Carvalhaes de. **Micologia médica.** Control Lab, p. 225, 1999.

(15) PIANETTI FILHO, Geraldo et al. **Aspergilose cerebral em paciente imunocompetente**. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 63, n. 4, p. 1094-1098, 2005.

(16) PILANIYA, Vikas et al. **Aspergilose pulmonar invasiva aguda, logo após exposição ocupacional a água poluída barrenta, em indivíduo previamente saudável**. Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 41, p. 473-477, 2015.

(17) ROGANO, Luís Augusto et al. **Abscesso intraorbitário e intracraniano por Aspergillus fumigatus**. Arquivos brasileiros de oftalmologia, v. 53, p. 92-98, 1990.

(18) SALES, Maria da Penha Uchoa. **Capítulo 5 - Aspergilose: do diagnóstico ao tratamento**. Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 35, p. 1238-1244, 2009.

(19) SRINIVASAN, U. S. **Intracranial aspergilloma in immunocompetent patients successfully treated with radical surgical intervention and antifungal therapy: case series**. Annals of the Academy of Medicine, Singapore, v. 37, n. 9, p. 783-787, 2008