

# Paracoccidioidomicose com comprometimento do sistema nervoso central: revisão de literatura

## Paracoccidioidomycose with central nervous system involvement: review of the literature

Vinicius Sousa Pietra Pedrosa<sup>1</sup>, Márcia de Carvalho Vilela<sup>2</sup>,  
Enio Roberto Pietra Pedrosa<sup>3</sup>, Antônio Lúcio Teixeira<sup>3</sup>

### Resumo

A Paracoccidioidomicose (PCM), considerada a micose profunda mais importante da América Latina, é causada pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis*. O Brasil concentra o maior número de casos, especialmente na região Sudeste. A doença pode acometer inúmeros órgãos como os pulmões, a pele, as mucosas. O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) ocorre em aproximadamente 10% dos casos e sua incidência pode ser subestimada devido à ocorrência de apresentações assintomáticas, avaliação neurológica inadequada, falta de testes específicos de neuroimagem e baixa frequência de estudo do SNC em necrópsias. As formas de apresentação são a meníngea/meningoencefálica, raras, e a pseudotumoral, mais freqüente. A sintomatologia é diversa, variando conforme a localização das lesões, e não específica. Os métodos de neuroimagem são considerados essenciais no auxílio diagnóstico, o exame do líquor é pouco específico e métodos sorológicos ainda têm valor limitado, sendo usados principalmente para seguimento da resposta ao tratamento, cuja primeira escolha, para qualquer forma de apresentação, é a associação sulfametoxazol-trimetoprim. Reserva-se a anfotericina B para os casos de resistência ou intolerância às sulfonamidas. Uma alternativa são o azólicos, como o itraconazol ou o fluconazol. Ainda não se estabeleceram parâmetros confiáveis para indicar o momento seguro de interrupção do tratamento ou para sua reintrodução precoce em caso de recidivas. A PCM deve ter ser considerada no diagnóstico diferencial dos processos meningoencefalíticos e expansivos do SNC, dependendo de um alto grau de suspeição do médico a fim de se estabelecer o tratamento precoce e evitar o surgimento de seqüelas incapacitantes.

**Unitermos:** Paracoccidioidomicose, Sistema Nervoso Central, Infecções Fúngicas do Sistema Nervoso Central.

### Abstract

Paracoccidioidomycosis (PCM), considered the most important systemic mycosis in Latin America, is caused by the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. Brazil has the greatest amount of reported cases, especially in the Southeastern region. The disease can affect several sites as the lungs, the skin and the mucous membranes. Central nervous system (CNS) involvement occurs approximately in 10% of the cases, and its incidence can be underestimated due to the occurrence of asymptomatic cases, inadequate neurological evaluation, no specific neuroimaging exams, and low frequency of SNC investigation in autopsies. Neuroparacoccidioidomycosis (NPCM) comprises meningeal form, which is rare, and the most frequent pseudotumoral one. The symptoms are varied, depending on the location of the lesions, and not specific. Neuroimaging methods are considered essential for the diagnosis. Examination of the cerebral spinal fluid is not specific and serological methods still have limited value, being used mainly in the evaluation of treatment response. The first choice for PCM treatment is the association sulfamethoxazole-trimethoprim. Amphotericin B is reserved for the cases of resistance or intolerance to sulfonamides. Alternatively there are itraconazole or fluconazole. No trustworthy parameters were yet established to indicate the ideal moment for interrupting drug treatment or for its early reintroduction. NPCM must be considered in the differential diagnosis of the meningeal and the tumoral/expansive processes of the CNS, depending on a high suspicion level of the physician in order to establish the early treatment and to avoid the development of disabling sequelae.

**Keywords:** Paracoccidioidomycosis, Central Nervous System, Central Nervous System Fungal Infections.

<sup>1</sup>Mestrando pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da UFMG. Laboratório de Imunofarmacologia do ICB/UFMG.

<sup>2</sup>Doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da UFMG. Laboratório de Imunofarmacologia do ICB/UFMG.

<sup>3</sup>Professor do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

## Introdução

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma doença infecciosa sistêmica, endêmica às áreas subtropicais das Américas Central e do Sul, que se estendem do México à Argentina, com exceção do Chile, Antilhas e Guianas. Foi inicialmente descrita por Adolpho Lutz, em 1908, e seu agente etiológico, o fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis* (Pb), foi caracterizado por Alfonso Splendore, em 1912, e por Floriano Paulo de Almeida, em 1930. A infecção se dá por via inalatória, sem transmissão interpessoal.

É considerada a mais importante micose profunda da América Latina. Ocorre também sob formas assintomáticas ou frustras e estima-se que aproximadamente dez milhões de pessoas estejam infectadas no continente. Destas aproximadamente 2% desenvolverão formas disseminadas da doença.<sup>35</sup>

O Brasil acumula cerca de 80% dos casos descritos<sup>14</sup>, seguido da Colômbia, Venezuela e Guatemala<sup>25</sup>. A doença possui distribuição regional heterogênea no país, destacando-se os estados da região Sudeste, principalmente São Paulo e Minas Gerais<sup>4</sup>, como áreas endêmicas de elevada incidência.

A real prevalência da PCM é ainda desconhecida, mas tem-se tentado estimá-la por meio de testes sorológicos. Detectaram-se anticorpos anti-Pb em 27% dos soros de doadores de sangue no Brasil.<sup>29</sup> Já foram realizados diversos inquéritos populacionais com testes intradérmicos no Brasil e em países vizinhos. A positividade de indivíduos assintomáticos nesses testes variou de 2% a 70%, verificando-se maior reatividade nas áreas sabidamente endêmicas e na população rural.<sup>33</sup> Um inquérito semelhante realizado entre índios da região Amazônica encontrou prevalência que variou de 6,4% a 43,8% entre diferentes tribos.<sup>15</sup>

A dificuldade de se determinar a real prevalência da doença reside, sobretudo, no fato de que não há notificação compulsória. Estima-se que sua incidência anual nas áreas endêmicas da América Latina situe-se entre um e três casos novos por 100.000 habitantes.

A PCM pode acometer indivíduos em todas as faixas etárias, a partir dos dois anos de idade, mas há marcante predominância entre os 30 e os 50 anos. Até a puberdade, a incidência é a mesma para ambos os sexos, entretanto torna-se mais freqüente entre os homens na idade adulta, em proporção de 11:1.<sup>14</sup> Explica-se esse fenômeno pela possível proteção conferida pelos estrógenos, que inibem a transformação de conídios

em leveduras (evento necessário para a infecção) e, também, pelo menor envolvimento das mulheres com o trabalho em área rural.

O paciente típico é o trabalhador agrícola, de meia-idade, geralmente mal-nutrido, que inala a forma infectante do fungo, desenvolvendo uma doença pulmonar crônica. Assim, a PCM pode ser considerada doença ocupacional. Atualmente, entretanto, a doença tem sido descrita em indivíduos que habitam grandes centros urbanos, havendo relatos inclusive na Europa e Ásia (Japão), como “micose importada”. Sua incidência nessas regiões deve continuar aumentando devido ao crescimento do tráfego aéreo internacional e da imigração, podendo ser considerada, também, uma doença do viajante.<sup>31, 46, 34</sup>

No Brasil, sua importância em saúde coletiva relaciona-se a custos sociais e econômicos derivados não apenas da doença em atividade, que acomete predominantemente indivíduos no auge da idade produtiva, mas também das freqüentes seqüelas remanescentes, motivo comum de incapacidade para o trabalho. De modo geral, a evolução da doença sem intervenção terapêutica específica resulta em óbito. A PCM foi a oitava causa de mortes entre as doenças infecto-parasitárias no Brasil, no período de 1980 a 1995, alcançando uma taxa média anual de 1,45/milhão de habitantes.<sup>36</sup>

Duas formas clínicas principais são descritas: a aguda ou subaguda (tipo juvenil) e a crônica (tipo do adulto). A progressão das lesões primárias caracteriza a forma aguda/subaguda, que evolui rapidamente dentro de semanas a meses, sendo grave, com altas taxas de mortalidade devida à hipertrofia do sistema retículo-endotelial (com acometimento generalizado de linfonodos, além de fígado, baço e medula óssea) e progressiva disseminação fúngica. No entanto, em mais de 90% dos casos, é observada a forma crônica da doença, que surge por reativação de focos quiescentes, após período de latência variável, mas, geralmente, longo.

Outra forma clínica é a residual, em que não há mais fungos viáveis, porém resta a fibrose, gerando sintomas e sinais diversos de acordo com o sítio anatômico da lesão (insuficiência pulmonar, adrenal, hepática, etc.).

Os órgãos mais comumente afetados são os pulmões (50-100%), seguidos da pele, mucosas, linfonodos, adrenais, sistema nervoso central, fígado e ossos.

## Neuroparacoccidiodomicose

Pereira e Jacobs, em 1919, foram os primeiros a sugerir o envolvimento do sistema nervoso central (SNC) na PCM. Gurgel, um ano depois, fez referência a um caso de PCM generalizada com comprometimento neurológico observado em necrópsia, porém sem descrever o quadro clínico. Somente em 1943, Maffei relata o primeiro caso com comprovação anátomo-patológica específica da infecção do SNC.

A infecção neurológica é sempre secundária e o fungo pode se disseminar por via hematogênica e/ou linfática ou, possivelmente, também por contigüidade. O acometimento simultâneo de outros órgãos ou sistemas não ocorre necessariamente, podendo ser esta forma a sua única localização<sup>20</sup>. Entretanto, em interessante observação feita por Marchiori et al.<sup>31</sup>, parece que o comprometimento radiologicamente detectável dos pulmões nos casos de lesão do SNC é mais freqüente que em outras formas generalizadas da doença. Assim, 3,1% dos pacientes com comprometimento do tubo digestivo na PCM apresentam quadro pulmonar<sup>1</sup>; 5% dos pacientes com envolvimento ósteo-articular, exibem lesões parenquimatosas pulmonares concomitantes<sup>30</sup> e 61-83% dos pacientes com comprometimento do SNC<sup>17</sup> apresentam lesões pulmonares sugestivas de doença, assumindo o exame radiológico do tórax relativa importância na avaliação do paciente.

Em 21% dos casos, os sintomas neurológicos iniciam-se antes dos sistêmicos; em 33% ocorrem simultaneamente e, em 46%, eles surgem após os sintomas sistêmicos.<sup>7</sup>

A freqüência do acometimento do SNC foi inicialmente descrita como rara, possivelmente devido a apresentações assintomáticas, avaliação neurológica inadequada, falta de testes específicos como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM)<sup>8</sup> e baixa freqüência de estudo do SNC em necrópsias. Com novos métodos diagnósticos que surgiram nas últimas décadas, constatou-se que a neuroparacoccidiodomicose (NPCM) constitui condição bem mais freqüente que se admitia, ocorrendo em torno de 9,9 a 27% dos casos de PCM, chegando até mesmo a 36% em estudo necroscópico realizado por Franco et al (1989)<sup>36</sup>. Em trabalho publicado por Hutzler et al, 40 pacientes com PCM e com exame clínico, neurológico e de líquor normais foram submetidos à

TC do encéfalo encontrando-se 12,5% de positividade para o acometimento do SNC.<sup>18</sup> Desses pacientes, 60% apresentaram, em épocas diferentes da observada, sintomas neurológicos; fato importante ao se considerar que a taxa de mortalidade da NPCM chega a 53%.<sup>14</sup>

**Tabela 1.** Acometimento do Sistema Nervoso Central na Paracoccidiodomicose.

Maffei (1943) <sup>27</sup>	1,2%
Niño (1946) <sup>39</sup>	2,7%
Lacaz (1947) <sup>22</sup>	30,7%
De Azevedo (1949) <sup>9</sup>	27,8%
Canelas et al (1951) <sup>2</sup>	1,2%
Lima (1952) <sup>24</sup>	1,8%
Machado Filho e Miranda (1960) <sup>26</sup>	0,7%
Del Negro (1961) <sup>10</sup>	12,5%
Raphael (1966) <sup>45</sup>	25%
Pereira et al (1965) <sup>43</sup>	9,65%
Peña (1967) <sup>44</sup>	27,3%
Hutzler et al (1985) <sup>18</sup>	12,5%
Franco et al (1989) <sup>16</sup>	36%
De Almeida et al (2004) <sup>6</sup>	13,9%

As formas de apresentação clínica são a meníngea, a meningoencefálica e a pseudotumoral, sendo esta última a mais freqüente (aproximadamente 96% dos casos), podendo assumir as formas de abscessos, granulomas, nódulos ou cistos intraparenquimatosos, preferencialmente de localização supratentorial, afetando mais comumente os hemisférios cerebrais. As lesões infratentoriais também são descritas, envolvendo principalmente o cerebelo. O comprometimento da medula espinhal é descrito como raro.

As lesões do parênquima encefálico podem ocorrer com granulomas solitários ou múltiplos. Apresentam-se como infiltrado de células histiocitárias e gigantes, com formação de granulomas com áreas centrais de necrose. Os fungos são abundantes na periferia dos granulomas. Encontram-se frequentemente arterites ou endarterites e a obliteração vascular pelo infiltrado inflamatório é considerada o fator mais importante na formação da necrose.<sup>42, 11</sup>

A afecção meníngea é tida como rara. Invernici et al fazem referência a somente 16 casos publicados na literatura brasileira desde a primeira descrição da forma, em 1943, até o ano de 2002.<sup>19</sup> Consiste em processo inflamatório crônico da base do encéfalo, podendo

ainda ocasionar sintomatologia radicular ou mielítica<sup>3</sup> bastante semelhante à meningoencefalite tuberculosa. Por essa semelhança, acredita-se que a leptomeningite paracoccidiodomicótica também tenha origem na abertura de granulomas em focos subependimários para dentro sistema ventricular ou para o espaço subaracnóideo, lembrando a etiologia tuberculosa também por sua localização na leptomeninge da base do crânio e por seus aspectos clínicos, líquóricos e anátomo-patológicos.<sup>42</sup>

Contrariamente a outras micoses sistêmicas, como a criptococose, a histoplasmose disseminada e a candidíase, a PCM não se relaciona usualmente a doenças imunossupressoras. Além disso, do ponto de vista genético, apesar de haver registros na literatura da associação positiva da PCM com a expressão de alguns antígenos HLA (como A9, B13, B22 e B40), não se demonstrou associação específica entre NPCM e nenhum alelo HLA.<sup>7</sup>

A sintomatologia da NPCM é diversa, variando conforme a localização das lesões, podendo haver hipertensão intracraniana, crises epiléticas, déficits motores ou sensoriais, ataxia cerebelar, afasia. Em três diferentes estudos realizados por Almeida et al, Elias Jr et al e Fagundes-Pereyra, os autores observaram as seguintes distribuições de sinais e sintomas em 24, 20 e 13 casos de NPCM, respectivamente:<sup>6, 13, 14</sup>

### Diagnóstico

Essa falta de especificidade dos sintomas torna difícil o diagnóstico da NPCM, que também é complicado devido à baixa sensibilidade dos testes diagnósticos

disponíveis, à ocorrência isolada da NPCM e à falta de infecção sistêmica prévia. Os exames laboratoriais complementares são, de maneira geral, inespecíficos, porém podem ser indicativos. A radiografia de tórax pode ser útil para evidenciar comprometimento pulmonar concomitante.<sup>31</sup> Os métodos de neuroimagem (TC e RM) são considerados essenciais na demonstração do envolvimento neurológico da doença, especialmente na forma granulomatosa.<sup>28</sup> Porém, a apresentação meníngea pode simular outras formas de meningite inflamatória crônica e a forma pseudotumoral pode aparecer como outros processos expansivos intracranianos nos estudos de imagem. Assim, o diagnóstico definitivo é obtido apenas quando os fungos são observados histologicamente ou isolados de biópsias ou de líquido, sendo, no entanto, raro o isolamento do agente a partir deste.

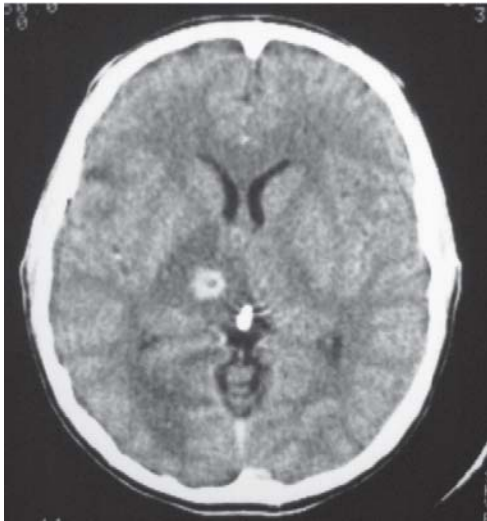
Além disto, o líquido em geral é límpido e sua pressão é normal.<sup>37</sup> Pode, no entanto, apresentar alterações inespecíficas como leve pleocitose, proteínas normais ou aumentadas, atingindo valores de 200 mg/dl, glicorraquia normal ou diminuída e cloretos normais.

A propedêutica radiológica (TC, RM) deve sempre trazer maior subsídio ao esclarecimento do envolvimento encefálico ou intramedular.<sup>38</sup> Pela TC, os granulomas paracoccidiodomicóticos apresentam-se como lesões arredondadas, de localização variável, sem sinais de formação ou de destruição ósseas, com edema perifocal leve a intenso, efeito de massa e captação de contraste em anel (somente na periferia) devendo ser feito diagnóstico diferencial com abscessos, gliomas, metástases e, mais raramente, meningiomas,

Tabela 2. Quadro Clínico na NPCM.

Sinais e Sintomas	Almeida et al (2004)	Elias Jr et al (2005)	Fagundes-Pereyra (2006)
Crises Convulsivas	33,3%	20%	46,1%
Déficits motores	25%	-	53,8%
Sinais Cerebelares	25%	40%	-
Cefaléia	20,8%	55%	46,1%
Hidrocefalia	20,8%	-	-
Alterações cognitivas	12,5%	20%	53,8%
Parestesia	12,5%	-	-
Sinais bulbares	8,3%	-	-
Compressão Medular	4,2%	10% (medular e sinais meníngeos)	-
Tremor de Holmes	4,2%	-	-
Emagrecimento	-	-	46,1%

infartos ou hematomas em resolução. Minguetti realizou interessante trabalho de caracterização das lesões na NPCM observadas na TC, chamando a atenção para que, sempre que se observar através de TC uma lesão que acumula contraste em forma de anel, inclua-se na lista de hipóteses diagnósticas a possibilidade de uma lesão granulomatosa, como são os granulomas paracoccidiodomicóticos, os tuberculosos e os toxoplasmáticos.<sup>37</sup> Gasparetto et al, em trabalho publicado em 2003, analisou 17 casos de NPCM pela TC, caracterizando-os segundo a observação de hipercaptação anular (em 94% dos casos), edema perifocal (em 82% dos casos, sendo grave em 57% deles), hidrocefalia (em 41% dos casos, sendo grave em 3 pacientes), lesões hipodensas (em 53% dos casos) e irregulares (em 76% dos casos), com calcificação intralesional e septação menos freqüentes (23%). Observou-se uma correlação entre o tempo de diagnóstico (sendo este compreendido como o período sintomático pré-diagnóstico) e a aparência das lesões, de modo que pacientes com mais de 5 meses de evolução tendiam a apresentar lesões hiperdensas e pacientes com menos de 5 meses, apresentavam lesões hipodensas.<sup>17</sup>



**Figura 1.** CTP, 39 anos, sexo masculino, iniciou, em maio de 2001, quadro de tosse e expectoração amarelada, emagrecimento e linfadenomegalia cervical. Em março de 2002, passou a apresentar crises epiléticas, hemiparesia e parestesia à esquerda. A tomografia computadorizada do encéfalo revelou lesão expansiva no tálamo direito. Diagnosticado com paracoccidiodomicose sistêmica foi tratado com anfotericina B (dose total 3,0g) e sulfametoxazol-trimetoprim. Em 2008, ainda encontra-se em uso de cetoconazol e carbamazepina, persistindo com redução da força e parestesia no dimídio esquerdo. Fonte: CTR-DIP Orestes Diniz, Hospital das Clínicas, UFMG.

Já na RM, as lesões foram caracterizadas por iso- ou hipo-sinal em T1, hipo-sinal em T2, com edema periférico e realce nodular ou em anel após a administração de contraste.<sup>28</sup>

Alguns autores propõem a escolha de métodos sorológicos para o diagnóstico da PCM e, entre eles, a imunodifusão dupla (IDD) tem sido o método mais citado.<sup>23</sup> A IDD tem sensibilidade e especificidade que podem variar de 65 a 100% dependendo do tipo de antígeno usado.<sup>32</sup> A contra-imunoeletroforese é outro método usado para o diagnóstico precoce e, como a IDD, os antígenos usados podem variar entre laboratórios. Existe um teste de ELISA para anticorpos anti-Pb que utiliza um filtrado de células leveduriformes de Pb como antígeno, tendo sido reportadas sensibilidade de 100% e especificidade de 88%, considerando um ponto de corte de 1:40.<sup>23</sup> Entretanto, exames sorológicos ainda têm valor limitado no diagnóstico, sendo usados principalmente para seguimento da resposta ao tratamento.

O diagnóstico diferencial da NPCM deve incluir abscessos cerebrais, gliomas, metástases, neurocisticercose,<sup>12</sup> tuberculose e toxoplasmose.<sup>37</sup>

## Tratamento

O tratamento da PCM pode ser feito com sulfamidoterapia, que tem baixo custo, sendo geralmente utilizada a associação sulfametoxazol e trimetoprim preferencialmente para casos benignos ou como terapêutica de manutenção. O uso de imidazólicos é bastante difundido: cetoconazol é medicamento de custo relativamente baixo, alta eficácia antifúngica, porém com elevado potencial de hepatotoxicidade e grande número de interações medicamentosas; itraconazol é considerado droga de primeira escolha para tratamento de PCM na maioria dos casos por sua elevada eficácia e segurança, porém tem custo elevado; fluconazol tem eficácia inferior em comparação aos demais imidazólicos, mas é a droga com maior biodisponibilidade, sendo o único azólico que atravessa a barreira hematoencefálica, estando indicada para casos de NPCM. Casos muito graves, como a forma juvenil ou formas disseminadas em adultos, devem ser preferencialmente tratados em regime de internação hospitalar com anfotericina B, medicamento de ação rápida, sendo seu uso limitado pela sua elevada toxicidade renal, hepática e cardíaca. Outros medicamentos (e.g., saperconazol, voriconazol, terbinafina etc.) ainda têm seu uso restrito em nosso meio.

Atualmente, o tratamento de escolha tanto para a forma meningoencefálica quanto para a forma pseudotumoral da NPCM é a associação sulfametoxazol-trimetoprim.<sup>5, 22, 41</sup> As sulfas são consideradas as drogas de escolha em função da facilidade de administração, boa penetração no SNC e baixo custo, reservando-se a anfotericina B somente para casos de resistência ou intolerância às sulfonamidas. Existem relatos de casos bem-sucedidos tratados com itraconazol. O fluconazol, como já mencionado, também pode ser uma alternativa para o tratamento em razão de sua excelente penetração no SNC, porém é pouco utilizado para esse fim.

Além do tratamento conservador, procedimentos neurocirúrgicos estão indicados quando as condições topográficas e/ou evolutivas exigem solução urgente, ou seja, quando há hipertensão intracraniana, hidrocefalia, compressão medular, efeito de massa significativo ou falha na terapêutica clínica. Granuloma único, acessível cirurgicamente e com sintomatologia de processo expansivo em evolução constitui indicação cirúrgica precisa. A intervenção neurocirúrgica para fins diagnósticos é contra-indicada por diversos autores.<sup>31</sup>

O tempo mínimo de duração do tratamento situa-se em torno de dois anos para os casos de NPCM. Entretanto, ainda não foram estabelecidos parâmetros confiáveis que permitam apontar o momento ideal e seguro para a interrupção da terapêutica, bem como para sua reintrodução precoce em caso de recidivas. A literatura orienta que a duração do tratamento esteja relacionada à obtenção de critérios de cura clínicos

(regressão dos sinais e sintomas, cicatrização de lesões e involução de linfadenopatias), radiológicos (estabilização das imagens radiológicas) e imunológicos (negativação dos títulos de IDD ou estabilização do título em 1:2, verificada em três amostras de soro com intervalo de dois meses). É, entretanto, muito comum a observação de pacientes que apresentam recidiva da doença a cada interrupção do tratamento. Assim, faz-se amplamente necessário determinar parâmetros ou testes laboratoriais que possibilitem maior segurança ao médico na decisão quanto à duração da terapêutica.

## Conclusão

A NPCM deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial dos processos meningoencefálicos e dos expansivos do SNC.<sup>16</sup> De um modo geral, o diagnóstico só é suspeitado nos casos nos quais a doença já tenha se manifestado em outros sítios. Nesses pacientes com lesão paracoccidioidomycótica sistêmica, ou com história passada, que desenvolvem quadro meningítico, meningo-encefálico ou tumoral, a PCM deve ser a primeira hipótese diagnóstica.<sup>31</sup> Inversamente, quando não há antecedentes claros frente a um paciente com quadro de meningite crônica de etiologia indeterminada ou de processo expansivo intracraniano com o líquor apresentando evidência de processo inflamatório, é indispensável que se pense em NPCM, mesmo quando a epidemiologia em nada favoreça, nem haja evidência de porta de entrada do microorganismo.<sup>31, 40</sup> Desse modo, o acometimento do SNC pela PCM depende

Tabela 3. Tratamento.

Droga	Dose	Via de administração	Intervalo entre dose
<b>Sulfametoxazol/Trimetoprim</b> (EV até melhora clínica, iniciar VO assim que possível)	800/160mg (2 ampolas)	EV	8/8 horas
	800-1200/160-240 mg	VO	12/12 horas
<b>Anfotericina B</b> (dose total de 50 mg/kg ou 2 a 3 g para adultos)	1mg/kg (iniciar com 0,25 mg/kg e, segundo a tolerância, aumentar até atingir 1mg/kg)	EV (infusão por 6 horas)	24/24 horas (posteriormente, 48/48h)
<b>Itraconazol</b>	200mg	VO	24/24 horas
<b>Fluconazol</b>	200-400mg	EV ou VO (de acordo com a gravidade)	12/12 horas ou 24/24 horas

muito mais de um alto grau de suspeição. O exame neurológico detalhado deve ser realizado em todos os pacientes com PCM, independentemente de haver referência de alterações neurológicas, considerando-se a gravidade da condição e a possibilidade de, com o tratamento precoce, evitar o surgimento de seqüelas incapacitantes.<sup>38</sup>

### Agradecimentos

Este trabalho recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

### Endereço para correspondência:

Antonio Lúcio Teixeira

Endereço: Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da UFMG. Av. Prof. Alfredo Balena, 190; Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG. CEP 30130-100  
 Telefone: (31) 9957-5234 E-mail: altextr@gmail.com

### Referências bibliográficas

- Pereira AA. Paracoccidiodomicose gastro-entérica: estudo radiológico. [tese]. Rio de Janeiro: UFRJ; 1983.
- Canelas HM, Pinto Lima F, Bittencourt JMT, Araújo RP, Anghinah A. Blastomicose do sistema nervoso. Arq Neuropsiquiatr 1951; 9:203-222.
- Corrêa RB, Puccioni-Sohler M, Artemenko SRT, Nogueira SA, de Mattos JP, Novis SAP. Apresentação neurológica incomum no curso de paracoccidiodomicose: relato de um caso. Arq Neuropsiquiatr 1991; 49(4): 456-459.
- da Silva CEAP, Cordeiro AF, Gollner AM, Cupililo SMN, Quesado-Filgueiras M, Curzio MF. Paracoccidiodomicose do sistema nervoso central: relato de caso. Arq Neuropsiquiatr 2000; 58(3-A): 741-747.
- de Almeida SM. Central nervous system paracoccidiodomycosis: an overview. Braz J Infect Dis 2005; 9(2): 126-133.
- de Almeida SM, Queiroz-Telles F, Teive HAG, Ribeiro CEL, Werneck LC. Central nervous system paracoccidiodomycosis: clinical features and laboratorial findings. J Infect 2004; 48(2):193-198.
- de Almeida SM, Rebelatto CLK, Queiroz-Telles F, Werneck LC. Major histocompatibility complex and central nervous system involvement by paracoccidiodomycosis. J Infect 2005; 51(2):140-143.
- de Moura LP, Raffin CN, del Negro GMB, Ferreira MS. Paracoccidiodomicose evidenciando comprometimento medular tratada com sucesso por fluconazol. Arq Neuropsiquiatr 1994; 52(1): 82-86.
- de Azevedo AP. Lesões do sistema nervoso central na doença de Lutz (blastomicose brasileira). Hospital (Rio de J.) 1949; 36: 465-488.
- del Negro G. Localização supra-renal da blastomicose sul-americana. [tese]. São Paulo: USP; 1961.
- Dominguez AC. Paracoccidoides del sistema nervioso central. Gaz Med Car 1961; 70: 377-387.
- Duarte RD, Maia AL, Duarte JA, Furtado CD. Paracoccidiodomicose cerebral: relato de um caso e revisão de literatura. Rev Pes Med 1997; 31(2): 37-41.
- Elias Jr J, dos Santos AC, Carlotti Jr CG, Colli BO, Canheu A, Matias C, et al. Central nervous system paracoccidiodomycosis: diagnosis and treatment. Surg Neurol 2005; 63 S1:13 – S1:21.
- Fagundes-Pereyra WJ, Carvalho GTC, Góes AM, Lima e Silva FC, Sousa AA. Paracoccidiodomicose do sistema nervoso central: análise de 13 casos. Arq Neuropsiquiatr 2006; 64(2-A):269-276.
- Forjaz MHH, Fischman O, de Camargo ZP, Vieira Filho JPB, Colombo AL. Paracoccidiodomicose em índios brasileiros da tribo Suruí: estudo clínico-laboratorial de 2 casos. Rev Soc Bras Med Trop 1999; 32(5):571-575.
- Franco GM, Hallack KA, de Souza SF, Stroppa ALPC, Hadad DJ. Granuloma de cerebelo: relato de um caso. HU Rev 1985; 12(1): 51-60.
- Gasparetto EL, Liu CB, de Carvalho Neto A, Rogachski E. Central nervous system paracoccidiodomycosis: imaging findings in 17 cases. J Comput Assist Tomogr 2003; 27(1):12-17.
- Hutzler RU, Brussi MLP, Capitani CM, Lima SS. Acometimento neurológico da paracoccidiodomicose, avaliado pela tomografia computadorizada de crânio. Rev Pau Med 1985; 103(5): 243-244.
- Invernici LA, de Buone MR, Riegger A, Lorencette NA. Pseudotumores cerebrais por paracoccidiodomicose. J Bras Neurocirurg 2004; 15(3): 119-122.
- Inza MA, Negroni R, Monteverde DA, Lucatelli N, Andersson A. Paracoccidiodomycosis con localización restringida al sistema nervioso. Rev Neurol Arg 1985; 11 (2): 71-77.
- Kawayama T, Sawa A, Sueyasu Y, Arikawa K, Shiraishi T, Ichikawa Y, et al. Chronic pulmonary paracoccidiodomycosis in a Japanese adult. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1996; 34(8):911-915.
- Lacaz CS, Assis JL, Bittencourt JMT. Micoses do Sistema Nervoso. Arq Neuropsiquiatr 1947; 5: 1-52.
- Laniado-Laborín R. Coccidiodomycosis and other endemic mycoses in Mexico. Rev Iberoam Micol 2007; 24: 249-258.
- Lima FXP. Contribuição ao estudo clínico e terapêutico da blastomicose sul-americana visceral [tese]. São Paulo: USP; 1952.
- Lorenzoni PJ, Chang MR, Paniago AMM, Salgado PR. Meningite paracoccidiodomycótica: relato de caso. Arq Neuropsiquiatr 2002; 60(4):1015-1018.
- Machado Filho J, Miranda JL. Considerações relativas à blastomicose sul-americana. Localizações, sintomas iniciais, vias de penetração e disseminação em 313 casos consecutivos. Hospital (Rio de J.) 1960; 58: 99-137.
- Maffei WE. Micoses do sistema nervoso central. An Fac Med S Paulo 1943; 29: 297-322.

28. Magalhães ACA, Bacheschi LA, Caramelli P, Lo LSS, de Menezes Neto JR, Shikanai-Yasuda MA, et al. Paracoccidioidomicose do sistema nervoso central: estudo de cinco casos por ressonância magnética. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1993; 48(2): 94-97.
29. Maluf MLF, Pereira SRC, Takahachi G, Svidzinski TIE. Prevalência de paracoccidioidomicose-infecção determinada através de teste sorológico em doadores de sangue na região Noroeste do Paraná, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36(1):11-16.
30. Marchiori, ES. Aspectos radiológicos das lesões osteoarticulares na blastomicose sul americana [tese]. Rio de Janeiro: UFRJ; 1979.
31. Marchiori ES, Freitas MA, Lima RA. Paracoccidioidomicose: relato de um caso. *Arq Neuropsiquiatr* 1989; 47(2):224-229.
32. Marques da Silva SH, Colombo AL, Blotta MHSL, Lopes JD, Queiroz-Telles F, de Camargo ZP. Detection of circulating gp43 antigen in serum, cerebrospinal fluid, and bronchoalveolar lavage fluid of patients with paracoccidioidomycosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41(8):3675-3680.
33. Martinez R. Paracoccidioidomicose (Blastomicose Sul-Americana). In: Veronesi R, *Tratado de Infectologia*. 3ªed. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 1373-1375.
34. Mayayo E, López-Aracil V, Fernández-Torres B, Mayayo R, Domínguez M. Report of an imported cutaneous disseminated case of paracoccidioidomycosis. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24(1):44-46.
35. McEwen JG, Garcia AM, Ortiz BL, Botero S, Restrepo A. In search of the natural habitat of Paracoccidioides brasiliensis. *Arch Med Res* 1995; 26(3):305-306.
36. Mendes RP. *Paracoccidioidomicose (Blastomicose Sul-Americana)*. In: Veronesi R, *Tratado de Infectologia*. 3ªed. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 1383-1390.
37. Minguetti G. Tomografia computadorizada dos granulomas blastomicóticos encefálicos. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1983; 25(3): 99-107.
38. Morato-Fernandez RN, Beraldo PSS, Masini M, Costa PHC. Paracoccidioidomicose de localização intramedular e cerebral. *Arq Neuropsiquiatr* 1991; 49(2): 192-197.
39. Niño F. Granuloma paracoccidióidico en la República Argentina: síntesis de nuestros conocimientos actuales. *Boletín del Instituto de Clínica Quirúrgica* 1946; xxii: 335-342.
40. Noleto PA, de Lima DB, Pinto JR, Soares MS, Montagna N, de Lacerda PRS. Paracoccidioidomicose: diagnóstico diferencial com tumor cerebral. *Ars Cvrandi* 1983; outubro: 88-96.
41. Paniago AM, de Oliveira PA, Aguiar ES, Aguiar JI, da Cunha RV, Leme LM et al. Neuroparacoccidioidomycosis: analysis of 13 cases observed in an endemic area in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101(4):414-420.
42. Pedro RJ, Branchini MLM, de Lucca RS, da Silveira ML, Facure NO, Amato Neto V. Paracoccidioidomicose de sistema nervoso central: a propósito de dois casos. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1980; 22(5): 269-274.
43. Pereira WC, Raphael A, Sallum J. Lesões neurológicas na blastomicose sul-americana. Estudo anátomo-patológico de 14 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1965; 23: 95-112.
44. Peña CE. Compromiso del sistema nervoso central em blastomycosis suramericana. *Mycopathologia (Den Haag)* 1967; 33: 280-288.
45. Raphael, A. Localização nervosa da blastomicose sul-americana. *Rev Hosp Clin (São Paulo)* 1966; 24: 69-90.
46. Van Damme PA, Bierenbroodspot F, Telggt DS, Kwakman JM, De Wilde PC, Meis JF. A case of imported paracoccidioidomycosis: an awkward infection in the Netherlands. *Med Mycol* 2006; 44(1):13-18.