

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

ANANDA DUTRA DA COSTA

**ESTUDO PROSPECTIVO INTERVENCIONAL COM
FONOTERAPIA EM PACIENTES
PÓS-TRATAMENTO DE PARACOCCIDIOIDOMICOSE COM
ACOMETIMENTO
MUCOSO: IMPORTÂNCIA DA INTERVENÇÃO
FONOAUDIOLÓGICA**

Rio de Janeiro

2016

DISSERTAÇÃO MPCDI – INI

A.D. COSTA 2016

**ESTUDO PROSPECTIVO INTERVENCIONAL COM
FONOTERAPIA EM PACIENTES
PÓS-TRATAMENTO DE PARACOCCIDIOIDOMICOSE
COM ACOMETIMENTO
MUCOSO: IMPORTÂNCIA DA INTERVENÇÃO
FONOAUDIOLÓGICA**

ANANDA DUTRA DA COSTA

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do Grau de Mestre em Ciências.

Orientadores: Profa. Dra. Cláudia Maria Valette Rosalino e Prof. Dr. Antonio Carlos Francesconi do Valle.

Rio de Janeiro

2016

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

C837 Costa, Ananda Dutra da

Estudo prospectivo intervencional com fonoterapia em pacientes pós-tratamento de paracoccidiodomicose com acometimento mucoso: importância da intervenção fonoaudiológica / Ananda Dutra da Costa. – Rio de Janeiro, 2016.

xiii, 75 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2016.

Bibliografia: f. 43-48

1. Paracoccidiodomicose. 2. Micoses. 3. Laringe. 4. Disfonia . 5. Fonoaudiologia. 6. Qualidade vocal. 7. Reabilitação fonoterápica. I. Título.

CDD 616.96906

ANANDA DUTRA DA COSTA

**ESTUDO PROSPECTIVO INTERVENCIONAL COM FONOTERAPIA
EM PACIENTES
PÓS-TRATAMENTO DE PARACOCCIDIOIDOMICOSE COM
ACOMETIMENTO
MUCOSO: IMPORTÂNCIA DA INTERVENÇÃO
FONOAUDIOLÓGICA**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-FIOCRUZ para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientador(es): Profa. Dra. Cláudia Maria Valete Rosalino

Prof. Dr. Antonio Carlos Francesconi do Valle

Apresentada em 14/01/2016

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. João Soares Moreira (Presidente e Membro)

Doutor em Ciências

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/FIOCRUZ

Profa. Dra. Ana Cristina Nunes Ruas (Revisora e Membro)

Doutora em Ciências

Universidade Federal do Rio de Janeiro/UFRJ

Prof. Dr. Ziadir Francisco Coutinho (Membro)

Doutor em Saúde Pública

Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ

Profa. Dra. Livia Maria Santiago (Suplente)

Doutora em Saúde Pública

Universidade Federal do Rio de Janeiro/UFRJ

À Deus pela sabedoria e inspiração.
Aos meus pais, Fernando e Marta, por todo apoio e amor.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Cláudia Valete Rosalino, que me deu a oportunidade ainda na graduação, de poder conhecer a pesquisa clínica. Desde então, faço parte de sua equipe com muito orgulho e satisfeita com os trabalhos que desenvolvemos ao longo desta trajetória. Obrigada por acreditar em mim!

Ao Dr. Francesconi, sempre pronto a ajudar e compartilhar seus conhecimentos. Admiro seu carinho e o olhar tão sensível com todos os pacientes.

Ao Dr. Ziadir Coutinho, por seus comentários e sugestões que enriqueceram muito o trabalho.

Às minhas amigas, companheiras, professoras, Fonoaudiólogas, Ana Ruas e Marcia Lucena, com as quais tive o privilégio de compartilhar muitos momentos de experiências profissionais, cuidado e amor em nossa profissão. São exemplos que pretendo seguir sempre! Juntas nessa caminhada, aprendemos, rimos, choramos e claro, compartilhamos muitos momentos especiais.

Ao Dr. João Moreira, um verdadeiro mestre! Não se cansa quando o assunto é ensinar.

Às profissionais Fernanda Silva, Lúcia Brahim, Renata Barcelos, Débora Cristina e Cláudia Duarte, por todos os momentos de apoio, parceria e amizade.

Aos Otorrinolaringologistas, Mateus Bom-Braga, Frederico Bom-Braga e Benivaldo Terceiro, que foram fundamentais para a realização deste trabalho, atendendo os pacientes e dando riqueza aos resultados das pesquisas.

À Rosana, Michelle e Evaldo, sempre presentes e dispostos a ajudar no controle de atendimentos aos pacientes e atendendo às nossas demandas do dia a dia.

Às estagiárias da graduação em Fonoaudiologia da UFRJ, atuais e que já se formaram. Vocês fortalecem nossa equipe com apoio e valorizam a troca de conhecimento.

Aos meus amigos do curso de Mestrado, que estiveram comigo nessa caminhada, vivendo e construindo conhecimentos em torno da pesquisa clínica. Sem vocês, não seria tão especial!

Aos meus familiares e amigos, que compreenderam minhas “ausências” e me ajudaram incondicionalmente nesta jornada.

Ao meu amor, Daniel, que me enche de admiração e orgulho. Essa conquista também é sua! Obrigada pela compreensão e parceria nos momentos difíceis.

Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

(Marthin Luther King)

Costa AD, **Estudo prospectivo intervencional com fonoterapia em pacientes pós-tratamento de paracoccidiodomicose com acometimento mucoso: importância da intervenção fonoaudiológica.** Rio de Janeiro, 2016. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

RESUMO

A paracoccidiodomicose (PCM) é uma doença endêmica no Brasil, negligenciada, que acomete as vias aéreas e digestivas superiores (VADS) causando lesões mucosas, podendo comprometer a qualidade vocal dos indivíduos. A sua forma residual consiste nas sequelas cicatríciais fibróticas decorrentes da doença pós tratamento, que quando ocorre nas VADS pode levar a disfonia. Esta dissertação é composta por dois artigos e teve como objetivo identificar as alterações vocais decorrentes de lesões mucosas das VADS em pacientes com PCM residual e descrever o efeito da terapia fonoaudiológica em sua reabilitação. No primeiro artigo, foi realizado um estudo transversal em 21 pacientes com PCM residual nas VADS. Nestes, a média de idade foi $49,48 \pm 9,1$ anos, apenas duas (9,5%) eram do sexo feminino. O estudo foi realizado de 1 a 113 meses (mediana de 27) após o final do tratamento medicamentoso. Cinco (23,8%) pacientes apresentaram alteração na laringe como sequela da doença. Através da análise acústica computadorizada pelo Vox Metria verificou-se que 11 (52,4%) apresentavam alteração de Jitter (mediana = 0,6%; IIQ= 0,20-1,29), 15 (71,4%) de Shimmer (mediana = 7,12%; IIQ= 5,70 – 15,34), oito (38,1%) de f0 média (média = $136,42 \text{ Hz} \pm 62,11$), 4 (19%) de GNE (mediana = 0,72%; IIQ= 0,54 - 0,80), 7 (33,3%) presença de ruído (mediana = 1,39%; IIQ= 1,08 – 2,14) e 12 (57,1%) de irregularidade vibratória (média = $4,93 \pm 1,49$), demonstrando uma grande frequência de alteração vocal em pacientes com PCM residual. No segundo artigo, o objetivo foi descrever o efeito da intervenção fonoaudiológica em pacientes com alteração da qualidade vocal decorrentes de PCM residual nas VADS. Trata-se de um estudo longitudinal prospectivo realizado no período de 2012 a 2015 em oito pacientes com alteração da qualidade vocal decorrente de PCM residual. A média da idade foi de $58,50 \pm 10,15$ anos e todos eram do sexo masculino. O número de sessões de terapia vocal variou de 5 a 26 com média de $14,88 \pm 7,24$. Após a reabilitação fonoterápica, ocorreu melhora estatisticamente significativa nos parâmetros acústicos de Irregularidade e Shimmer. Na escala GRBASI, houve melhora estatisticamente significativa nos parâmetros de grau geral de disfonia, rugosidade, soprosidade, tensão e instabilidade. Foi possível observar melhora na qualidade vocal de todos os pacientes com PCM após a reabilitação fonoterápica. Portanto, ao realizar a avaliação da voz dos pacientes com PCM residual nas VADS, observamos que todos eles permaneceram com alteração desta função, mesmo com ausência de lesões ativas na laringe e presença de pouca ou nenhuma cicatriz visível estrutural. Considerando os bons resultados da reabilitação fonoterápica nestes pacientes, com melhora significativa da qualidade vocal, recomendamos que o paciente com PCM deva ser atendido por uma equipe multidisciplinar que inclua além de médicos otorrinolaringologistas, fonoaudiólogos capazes de avaliar e reabilitar a função vocal destes indivíduos.

Palavras-chave: Paracoccidiodomicose, micoses, laringe, disfonia, fonoaudiologia, qualidade vocal, reabilitação fonoterápica.

Costa AD, **Prospective interventional study with speech therapy in post-treatment of paracoccidioidomycosis patients with mucosal involvement: the importance of rehabilitation.** Rio de Janeiro, 2016. Dissertation [Master in Clinical Research in Infectious Diseases] National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas.

ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis (PCM) is an endemic disease in Brazil, neglected, that affects the airways and digestive tract (UADT) causing mucous lesions, compromising voice quality of individuals. Its residual shape refers to fibrotic scarring sequelae resulting from the treatment of the disease which occurs when the UADT can lead to dysphonia. This dissertation consists of two articles and aimed to identify the voice disorders resulting from injuries of the UADT mucosa in patients with residual PCM and describe the effect of speech therapy in rehabilitation. In the first article, we performed a cross-sectional study in 21 patients with residual PCM in UADT. In these, the average age was 49.48 ± 9.1 years, only two (9.5%) were female. The study was performed in the 113 months (median 27) after the end of drug treatment. Five (23.8%) patients had alterations in larynx as sequel of the disease. By computed acoustic analysis by Vox Metria it was found that 11 (52.4%) had change Jitter (median = 0.6%; IQR = 0.20 to 1.29), 15 (71.4%) of Shimmer (median = 7.12%; IQR = 5.70 - 15.34), eight (38.1%) f0 average (mean = 136.42 ± 62.11 Hz), 4 (19%) of GNE (median = 0.72%; IQR = 0.54 to 0.80), 7 (33.3%) the presence of noise (median = 1.39%; IQR = 1.08 to 2.14) and 12 (57.1%) of vibratory irregularities (mean = 4.93 ± 1.49), demonstrating a high frequency of vocal disorders in patients with residual PCM.

In the second article, we aimed to describe the effect of vocal therapy in patients with impaired vocal quality resulting from residual PCM in UADT. It is a prospective longitudinal study in the 2012 to 2015 period in eight patients with impaired vocal quality resulting from residual PCM. The average age was 58.50 ± 10.15 years and all were male. The number of voice therapy sessions ranged from 5 to 26 with an average of 14.88 ± 7.24 . After phonotherapy rehabilitation, there was a statistically significant improvement in acoustic parameters of irregularity and Shimmer. In GRBASI scale, there was a statistically significant improvement in overall grade parameters of dysphonia, roughness, breathiness, tension and instability. It observed improvement in voice quality of all patients with PCM after phonotherapy rehabilitation. Therefore, when evaluating the voice of patients with residual PCM in UADT, we found that all of them remained to change this function, even with the absence of active lesions in the larynx and the presence of little or no visible structural scar. Considering the good results up phonotherapy rehabilitation in these patients, with significant improvement in voice quality, we recommend that patients with PCM should be serviced by a team multidisciplinary include in addition to otolaryngologists, speech therapist able to evaluate and rehabilitate the voice against these individuals.

Keywords: Paracoccidioidomycosis, mycosis, larynx, dysphonia, speech therapy, vocal quality, phonotherapy rehabilitation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|------------|--|----|
| Figura 1 – | Distribuição geográfica da paracoccidiodomicose. | 2 |
| Figura 2 - | Acometimento oral na forma crônica da paracoccidiodomicose. | 4 |
| Figura 3 – | Infiltração e hiperemia em laringe observada na fase ativa da paracoccidiodomicose | 5 |
| Figura 4 - | Brotamento múltiplo “em roda de leme”, aspecto patognomônico do <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> . | 7 |
| Figura 5– | Anatomia da laringe – vista anterior. | 9 |
| Figura 6– | Estrutura das camadas da prega vocal. | 10 |
| Figura 7– | Região da glote no momento de adução e abdução das pregas vocais. | 10 |
| Figura 8 - | Diagrama do desvio fonatório gerado pelo Software Vox Metria. | 14 |

LISTA DE QUADROS E TABELAS

DISSERTAÇÃO

| | |
|---|---|
| Quadro 1 - Esquemas de tratamento da paracoccidoidomicose – formas leves a moderadas. | 8 |
|---|---|

ARTIGO 1

| | |
|--|----|
| Quadro 1- Clinical and voice characteristics of 21 patients with residual paracoccidoidomycosis of the upper airways and digestive tract, Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, 2016. | 25 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| Tabela 1- Voice disorders in GRBASI* scale in 21 patients with residual paracoccidoidomycosis in upper airways and digestive tract. Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Rio de Janeiro, Brazil, 2016. | 27 |
|---|----|

ARTIGO 2

| | |
|---|----|
| Tabela 1- Clinical characteristics before and after speech rehabilitation of eight patients with residual paracoccidoidomycosis and affected upper airways and digestive tract mucosa. Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases- Fiocruz. Rio de Janeiro, Brazil, 2016. | 35 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| Tabela 2 - Comparison between the medians before and after speech rehabilitation of the vocal acoustic parameters of eight patients with residual paracoccidoidomycosis lesions on upper airways and digestive tract by Wilcoxon test. | 37 |
|--|----|

Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases
- Fiocruz. Rio de Janeiro, Brazil, 2016.

Tabela 3 - Comparison of auditory-perceptual evaluation 37
through the GRBASI* scale of eight patients with
paracoccidioidomycosis lesions on upper airways and
digestive tract before and after speech rehabilitation,
by Wilcoxon test. Evandro Chagas National Institute of Infectious
Diseases - Fiocruz. Rio de Janeiro, Brazil, 2016.

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-----------------------|--|
| CAAE | Certificado de apresentação para apreciação Ética |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| DPOC | Doença pulmonar obstrutiva crônica |
| ELISA | Enzyme Linked Immunono Sorbent Assay |
| FIOCRUZ | Fundação Oswaldo Cruz |
| GNE | Glottalto Noise Excitation Ratio (proporção harmônico/ruído) |
| HIV | Vírus da imunodeficiência humana |
| INI | Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas |
| MS | Ministério da Saúde |
| OFAs | Órgãos fonoarticulatórios |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| ORL | Otorrinolaringologia |
| <i>P.brasiliensis</i> | <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> |
| PCM | Paracoccidioidomicose |
| POP | Procedimento operacional padrão |
| SPSS | Statistical Package for Social Sciences |
| TMF | Tempo máximo de fonação |
| VADS | Vias aéreas e digestivas superiores |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----|
| RESUMO | vii |
| LISTA DE ILUSTRAÇÕES | ix |
| LISTA DE QUADROS E TABELAS | x |
| LISTA DE ABREVIATURAS | xii |
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1 PARACOCIDIOIDOMICOSE..... | 1 |
| 1.2 ANATOMIA DA LARINGE E FISIOLOGIA DA PRODUÇÃO VOCAL..... | 9 |
| 1.3 AVALIAÇÃO VOCAL..... | 11 |
| 1.3.1 Anamnese | 11 |
| 1.3.2 Avaliação perceptiva-auditiva vocal..... | 12 |
| 1.3.3 Avaliação acústica computadorizada | 13 |
| 1.4 TERAPIA VOCAL | 15 |
| 2 JUSTIFICATIVA | 18 |
| 3 OBJETIVO GERAL | 19 |
| 4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 19 |
| 5 ARTIGOS | 20 |
| ARTIGO 1 | 21 |
| ARTIGO 2 | 31 |
| 6 CONCLUSÕES | 41 |
| 7 PERSPECTIVAS FUTURAS | 42 |
| 8 REFERÊNCIAS | 43 |
| ANEXO 1 – Protocolo clínico de paracoccidiodomicose POP.AMED.003..... | 50 |
| ANEXO 2 – Anamnese fonoaudiológica vocal..... | 61 |
| ANEXO 3 – Avaliação perceptiva-auditiva vocal..... | 62 |
| ANEXO 4 – Avaliação acústica computadorizada-Vox Metria..... | 63 |
| ANEXO 5 – Protocolo de estudo da forma mucosa da paracoccidiodomicose..... | 64 |
| ANEXO 6 – Exame clínico otorrinolaringológico e/ou endoscópico das mucosas..... | 66 |
| ANEXO 7 – Termo de consentimento livre e esclarecido..... | 72 |

1 INTRODUÇÃO

1.1. Paracoccidioidomicose

A paracoccidioidomicose (PCM) é a mais importante micose sistêmica da América Latina (Góes et al 2014), sendo descrita inicialmente no Brasil por Adolpho Lutz em 1908. É uma infecção fúngica sistêmica de evolução aguda a crônica, causada por espécies do gênero *Paracoccidioides* (Marques 2013). Este por sua vez, pertence ao *phylum* Ascomita, classe Euromycetes, ordem Oxygenales e família Ajellomycetaceae (Onygenaceae), mantendo similaridade com *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* e *Coccidioides posadasii*, os quais possuem caráter de dimorfismo térmico, o artroconídio miceliano como forma infectante, e o habitat natural em áreas geográficas restritas (Bagagli et al 2008). De acordo com as características ecológicas das regiões endêmicas, acredita-se que o patógeno habite em ambiente úmido, com temperaturas médias anuais entre 18°C a 24° C e altos índices pluviométricos (900 mm a 1.800 mm) (Restrepo 1985).

Os humanos eram observados como os únicos hospedeiros naturalmente infectados por este fungo. Atualmente, sabe-se que alguns animais são portadores do fungo como o tatu (Shikanai-Yasuda et al 2006).

As áreas endêmicas se concentram em regiões tropicais e subtropicais. De acordo com dados de inquéritos epidemiológicos, acredita-se que a América do Sul apresente o maior número de casos registrados. No Brasil, a maioria dos casos relatados são nas regiões Sul, Sudeste e Centro-oeste, e estudos recentes demonstram que áreas úmidas da região Nordeste podem também ser consideradas áreas endêmicas (Figura 1) (Façanha et al 2011; Matos et al 2012). No decorrer dos últimos anos, têm sido observadas alterações na frequência do número de casos, nas características demográficas da população atingida e na distribuição geográfica da PCM. É provável que o aumento da urbanização e melhoria do diagnóstico expliquem, em parte, estas alterações. Os fatores ambientais também fazem parte dessa modificação no atual panorama do fungo, visto que ocorreram abertura de novas fronteiras agrícolas, com a derrubada de florestas, principalmente nas regiões Centro-Oeste e Norte, atingindo a Amazônia (Shikanai-Yasuda et al 2006).

A PCM é considerada uma doença negligenciada, sem notificação compulsória, o que acaba dificultando a real situação epidemiológica. Representa um importante problema de Saúde Pública devido ao seu potencial incapacitante e à quantidade de mortes prematuras que provoca, principalmente para segmentos sociais específicos, como os trabalhadores rurais, os quais apresentam grandes deficiências de acesso e suporte da rede dos serviços de saúde, favorecendo o diagnóstico tardio (Wanke & Aidê 2009).

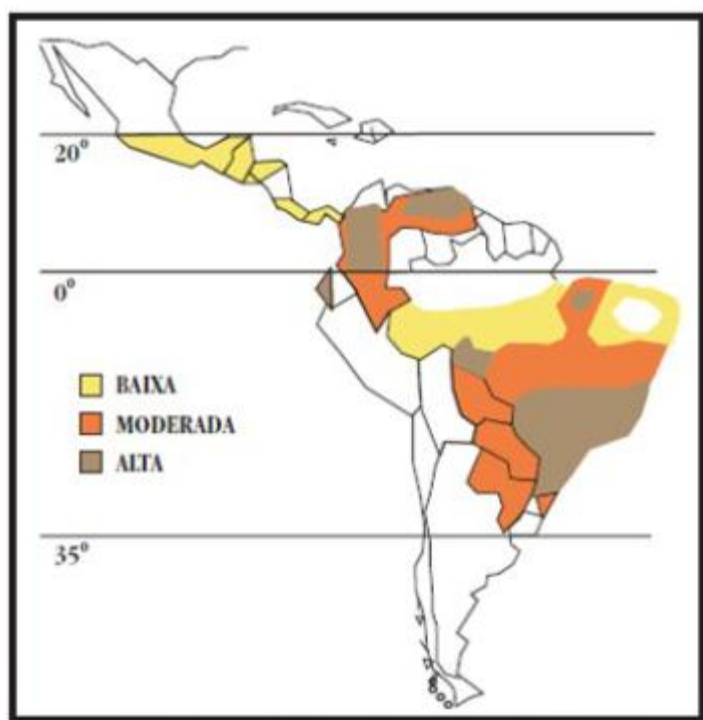


Figura 1 – Distribuição geográfica da paracoccidiodomicose.

Fonte: <https://lapufpel.wordpress.com/>

A PCM doença é classificada em três formas: aguda/subaguda (tipo juvenil), sendo esta mais observada na criança e adolescente, não existindo predomínio de sexo, mas eventualmente ocorre em indivíduos até os 35 anos de idade; forma crônica (unifocal e multifocal), correspondendo a cerca de 90% dos casos, com predomínio no adulto do sexo masculino, principalmente na faixa etária de 30 a 50 anos e a forma residual (sequelar) que ocorre devido ao processo de fibrose que é gerado pela resposta do hospedeiro ao agente infectante, deixando sequelas e/ou cicatrizes. Por acometer indivíduos na fase mais produtiva da vida, esta doença resulta em um impacto social e econômico (Shikanai-Yasuda et al 2006; Wanke 2009). A doença pode progredir

lentamente, de forma silenciosa, podendo levar alguns anos até que seja diagnosticada. Em grande parte dos casos, a doença envolve mais de um órgão simultaneamente (apresentação multifocal) (Shikanai-Yasuda et al 2006).

Acreditava-se que o mecanismo de infecção da PCM ocorria pela via oral, pois um elevado número de pacientes que relatavam hábito de mascar capins apresentava lesões em mucosa da cavidade oral (Moreira 2008). Porém, constatou-se, que a PCM é contraída através da inalação de propágulos infectantes (Castro 1975). Quando inalado, o fungo pode ser destruído no parênquima pulmonar por células fagocíticas inespecíficas, ou multiplicar-se, produzindo foco de infecção, o qual é drenado para o linfonodo regional localizado no hilo pulmonar, desenvolvendo o complexo primário na PCM. Entretanto, essas lesões podem regredir espontaneamente em indivíduos imunocompetentes, com destruição total ou parcial do fungo (Lopez & Restrepo 1983), caracterizando a forma subclínica da doença (Lacaz et al 1959). De acordo com a literatura, a disseminação fúngica para outros órgãos e sistemas pode ocorrer através das vias linfática, hematogênica e/ou vias aéreas e digestivas (Weber et al 2006; Wanke & Aidê 2009; Lopes Neto et al 2011).

O controle da infecção depende diretamente de uma resposta imune celular adequada, geralmente associada ao padrão tipo 1 da resposta imunológica, caracterizado pela síntese de citocinas que ativam macrófagos e linfócitos T CD4+ e CD8+, resultando na formação de granulomas compactos. Quando a resposta imune celular ocorre, permite o controle da replicação do fungo, mas formas quiescentes podem persistir no interior do granuloma. Os pacientes infectados que evoluem para doença apresentam depressão da resposta tipo 1, alteração que se correlaciona com a gravidade da doença. Diante deste quadro, formas mais graves evoluem com predomínio de resposta imunológica tipo 2, onde há maior ativação de linfócitos B, hipergamaglobulinemia e altos títulos de anticorpos específicos, que em geral, correlaciona-se positivamente com a gravidade e disseminação da doença. A resposta imunológica do hospedeiro diante da infecção é de relevância clínica para compreender a necessidade de tratamento prolongado, até o estabelecimento de uma eficiente resposta imune celular. Da mesma forma, uma vez que pode ocorrer a persistência de células leveduriformes quiescentes no interior de granulomas, por razões ainda não completamente estabelecidas, pode haver recidivas da doença (Shikanai-Yasuda et al 2006). As lesões mais frequentes estão no pulmão e na mucosa oral (Figura 2) (Palheta

et al 2003). As lesões mucosas ocorrem mais comumente em lábios, gengiva, língua, mucosa jugal, palato, úvula, pilares amigdalianos, soalho da boca, nariz e laringe (Bastos et al 2001). Comumente pacientes referem salivação abundante, sensação dolorosa à deglutição, rouquidão e falta de ar (Palheta et al 2003). Quando há comprometimento laríngeo, este acomete principalmente as pregas vocais, sendo a disфония a queixa principal, ocorrendo em diversos graus até a afonia (Figura 3) (Bastos et al 2001; Biselli et al 2001). Em estudo realizado, avaliando 80 pacientes infectados com PCM, foi constatado que dos 30 pacientes que apresentavam lesões na laringe, 15 permaneceram com disфония após tratamento (Valle et al 1995).



Figura 2 – Acometimento oral na forma crônica da paracoccidioidomicose.

Fonte: Laboratório Pesquisas Clínicas e Vigilância em Leishmaniose, Instituto Nacional de Infectologia, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil.



Figura 3–Infiltração e hiperemia na laringe observada na fase ativa da paracoccidioidomicose. Fonte: Laboratório Pesquisas Clínicas e Vigilância em Leishmaniose, Instituto Nacional de Infectologia, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil.

Tanto o diagnóstico clínico como laboratorial são considerados de suma importância para auxiliar nas medidas terapêuticas adequadas, às quais devem ser realizadas o mais precocemente possível (Batista Jr et al 2010). De acordo com o Protocolo Operacional Padrão em paracoccidioidomicose utilizado pelo Serviço ambulatorial e internação do Laboratório de Dermatologia Infecciosa do Instituto Nacional de Infectologia – POP.AMED.003 (Anexo 1), é realizado como procedimento no ato da internação do paciente a anamnese e o exame físico completos. Como exames inespecíficos, são realizados hemograma com Velocidade de Hemossedimentação e plaquetas, glicemia, níveis sanguíneos de uréia, creatinina, sódio, potássio, cloro, bilirrubinas totais e frações, Transaminase Glutâmico Oxalacética, Transaminase Glutâmico Pirúvica, fosfatase alcalina e de Gama-Glutamil Transferase, lipidograma completo (pré, durante e pós tratamento com itraconazol), Tempo de Protrombina Ativada, Tempo de Tromboplastina Parcial, amilase e lipase. Raio X de tórax (póstero-anterior e perfil) e Tomografia Computadorizada de tórax, Exame Parasitológico de Fezes (três amostras de fezes), Eletrocardiograma, Elementos Anormais e Sedimentos da Urina, pesquisa de Bacilos Álcool-Ácido Resistentes em escarro (três amostras), anti-HIV, ultra-sonografia abdominal nos pacientes com as formas juvenis, dosagem de cortisol sérico basal e 30 e 60 minutos após estímulo com hormônio adrenocorticotrófico. Em relação aos exames específicos, é necessário o paciente

realizar sorologia para fungos – imunodifusão dupla (Ouchterlony), exame micológico de escarro (três amostras em dias diferentes) ou de fragmento de biópsia, exame histopatológico de fragmentos das lesões. Além disso, é realizado uma avaliação e acompanhamento multidisciplinar (Otorrinolaringologia, Fonoaudiologia, Neurologia, Endocrinologia, Nutrição e outras especialidades) na internação ou no ambulatório e conforme a necessidade de cada paciente. Se existirem sinais ou sintomas neurológicos, tomografia computadorizada de crânio poderá ser indicada pela Neurologia.

O isolamento do fungo por cultura, exame direto dos fluidos biológicos ou amostras de biópsia, são considerados padrão-ouro para o diagnóstico da PCM (Figura 4) (Brummer et al 1993; Sylvestre et al 2014). Estudos relacionados à epidemiologia da PCM são baseados em inquéritos com a reação intradérmica de leitura tardia, a intradermorreação (Fava 1976; Maluf et al 2003). No entanto, é uma metodologia complexa, por ser invasiva e requerer grande número de voluntários, com complicações de ordem ética (Maluf et al 2003). Mais recentemente a importância da pesquisa sorológica para o diagnóstico da PCM foi ressaltada, já que as composições antigênicas podem estar relacionadas às diferentes espécies do *Paracoccidioides* (*P.*) que prevalecem, ou são exclusivas de determinadas regiões (Batista Jr et al 2010). O teste *Enzyme Linked Immunono Sorbent Assay* (ELISA), baseia-se em reações antígeno-anticorpo detectáveis por meio de reações enzimáticas e apresenta alta sensibilidade em estudos de PCM (Camargo et al 1984; Londero & Wanke 1994; Fagundes 2002) e o uso de antígeno com alta quantidade de gp43 é importante na busca de alto grau de especificidade, já que essa molécula induz resposta de anticorpos em 100% dos pacientes com PCM, o que não ocorre em indivíduos normais (Puccia & Travassos 1991).

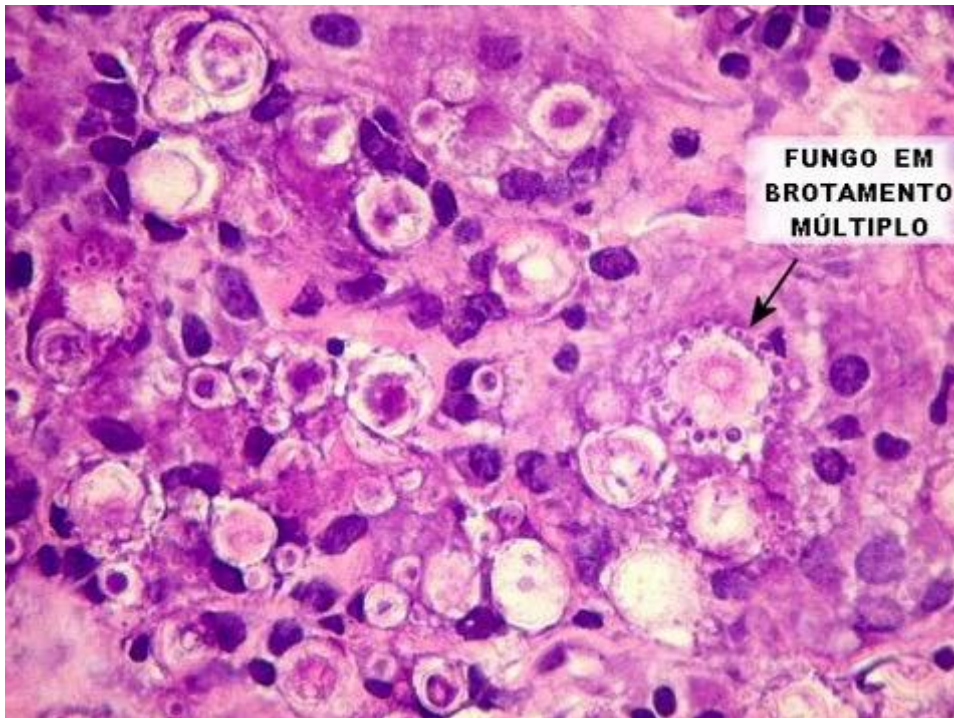


Figura 4 – Brotamento múltiplo “em roda de leme”, aspecto patognomônico do *Paracoccidioides brasiliensis*.

Fonte: <http://anatpat.unicamp.br/biinflparacoco1.html>

O manejo terapêutico da PCM deve, obrigatoriamente, incluir medidas de suporte às complicações clínicas associadas ao envolvimento de diferentes órgãos pela micose, além da terapêutica antifúngica específica. Os pacientes deverão ser acompanhados periodicamente até apresentarem os critérios de cura. Diferente de outros fungos patogênicos, *P. brasiliensis* é um fungo sensível à maioria dos fármacos antifúngicos, inclusive aos sulfamídicos. Consequentemente, vários antifúngicos podem ser utilizados para o tratamento desses pacientes, tais como os sulfamídicos (sulfadiazina, associação sulfametoxazol/trimetoprim), azólicos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol) e anfotericina B (Shikanai-Yasuda et al 2006). Apesar da limitação das informações disponíveis em estudos comparativos com diferentes esquemas terapêuticos, sugere-se o itraconazol como a opção terapêutica, por permitir o controle das formas leves e moderadas da doença em menor período de tempo (Borges et al 2014). Entretanto, considerando que o medicamento não está disponível na rede pública da maioria dos Estados do Brasil, a combinação sulfametoxazol-trimetoprim é a alternativa mais utilizada na terapêutica ambulatorial dos pacientes com PCM.

Pacientes com formas graves, necessitando internação hospitalar, devem receber anfotericina B ou associação sulfametoxazol/trimetopim por via intravenosa. A duração do tratamento relaciona-se à gravidade da doença e ao tipo de fármaco utilizado. Usualmente, o tratamento é de longa duração para permitir o controle das manifestações clínicas da micose e evitar as recaídas. O tempo de tratamento é de 12 meses nas formas leves e de 18 a 24 meses nas formas moderadas a graves (Quadro 1). O paciente deve permanecer em tratamento e acompanhamento até a obtenção dos critérios de cura, com base nos parâmetros clínicos, radiológicos e sorológicos. Além do tratamento antifúngico específico, o paciente deverá receber tratamento odontológico e assistência para as condições gerais como desnutrição, doença de Addison e co-morbidades (tuberculose, aids, enteroparasitoses, infecções bacterianas pulmonares) (Shikanai-Yasuda et al 2006).

| Medicamentos | Dose | Duração do tratamento |
|-----------------------------|--|-------------------------------------|
| Itraconazol | Adultos: 200mg por dia, logo após uma das refeições principais (almoço ou jantar), em uma única tomada. | 9 a 18 meses |
| | Crianças com >30kg e > 5 anos, 5 a 10mg/kg/dia, ajustar a dose não abrindo a cápsula* | |
| Sulfametoxazol /trimetoprim | Adultos: trimetoprim:160 a 240mg sulfametoxazol 800mg a 1.200mg.via oral a cada 12h | 12 meses nas formas leves |
| | Crianças –trimetoprim, 8 a 10mg/kg sulfametoxazol, 40 a 50 mg/kg, via oral a cada12h | 18 a 24 meses nas formas moderadas. |

* Maior experiência em crianças é com sulfametoxazol/trimetoprim.

Quadro 1 - Esquemas de tratamento da paracoccidioidomicose– formas leves a moderadas.

1.2 Anatomia da Laringe e Fisiologia da Produção Vocal

A laringe localiza-se no pescoço, sendo conectada inferiormente à traquéia e superiormente à faringe. É formada por cartilagens, músculos, membranas e mucosa, sendo dividida em supraglote, glote e infraglote (Figura 5). As pregas vocais estão localizadas na região da glote, se estendendo horizontalmente, e sendo composta de mucosa (cobertura) e músculo (corpo). A mucosa se divide em epitélio e lâmina própria. A lâmina própria subdivide-se em três camadas: superficial, intermediária e profunda (Behlau 2008). Da cobertura em direção ao corpo, ocorre mudança gradual na rigidez, desde a camada superficial bastante flexível da lâmina própria até o músculo vocal bastante rígido, devido ao número de fibras elásticas que diminuem seu tamanho e o de fibras colágenas que aumentam. A camada superficial da lâmina própria também conhecida como espaço de Reinke, é frouxa e flexível, sendo a camada que vibra mais intensamente durante a fonação (Figura 6) (Hirano & Bless 1997).

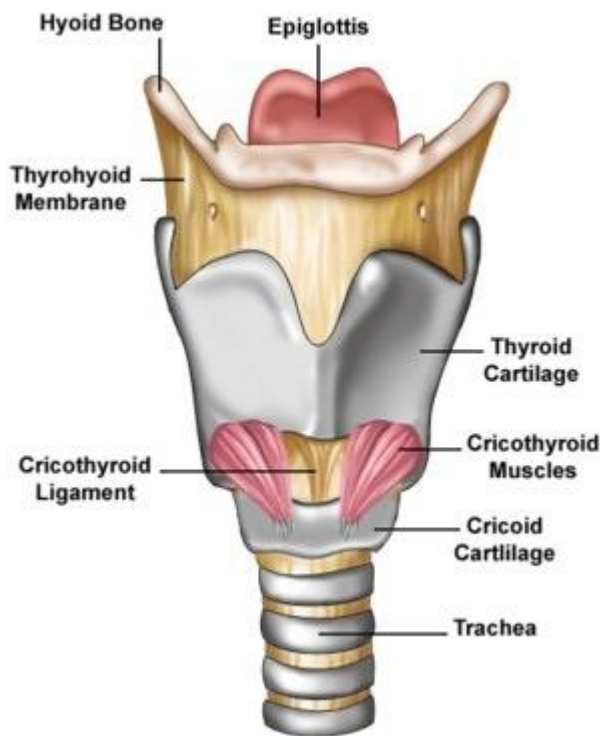


Figura 5– Anatomia da laringe – vista anterior.

Fonte: https://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=cartilagem+cric%C3%B3ide&lang=3

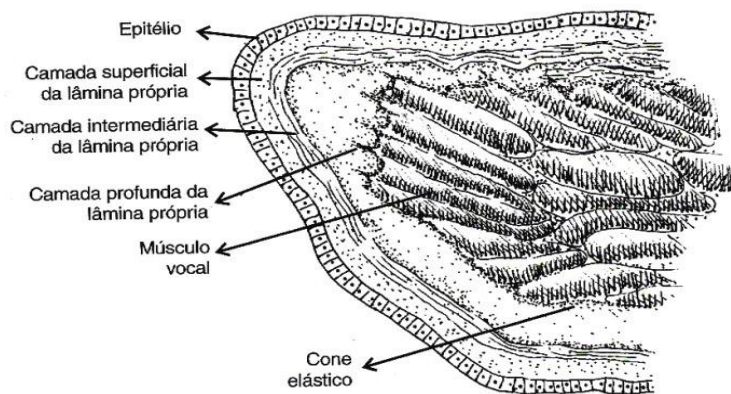


Figura 6– Estrutura das camadas da prega vocal.

Fonte: Behlau, 2008.

A laringe possui várias funções, sendo as mais importantes: função respiratória, deglutitória e fonatória. A abdução da laringe auxilia a passagem livre do ar no momento da inspiração e expiração. Já a adução, é importante na fase faríngea da deglutição, garantindo o fechamento máximo das pregas vocais e principalmente na função fonatória (Behlau 2008) (Figura 7). A teoria da produção vocal mais aceita ainda é a mioelástica-aerodinâmica, descrita por Van Der Berg (1954), que se relaciona ao efeito Bernoulli, onde a velocidade da passagem de ar pela laringe reduz a pressão entre as pregas vocais, aproximando-as.

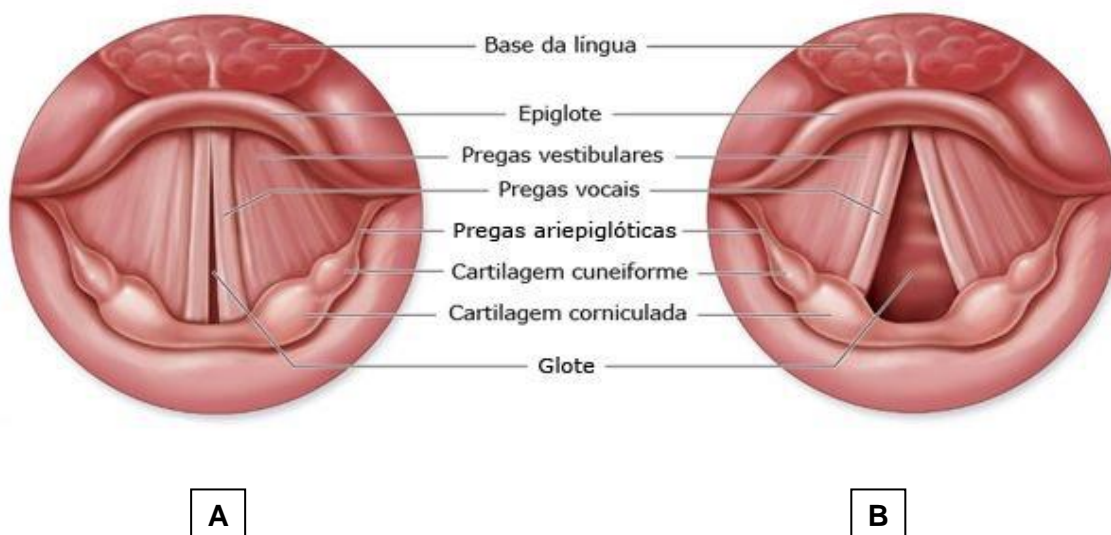


Figura 7– Região da glote no momento de adução (A) e abdução (B) das pregas vocais.

Fonte: <http://www.centraldafonoaudiologia.com.br/tratamentos/>

Se a camada superficial da lâmina própria se tornar enrijecida por doenças incluindo inflamações e tecido cicatricial, há diminuição dos movimentos vibratórios resultando em disfonia. Nas camadas intermediárias e profundas da lâmina própria, encontramos fibroblastos cuja proliferação resulta em fibrose nas pregas vocais (Pinho 1998).

O tecido de cicatrização na prega vocal consiste de fibras colágenas densas e é muito mais rígido do que o tecido normal da mucosa e do músculo da prega vocal. A localização da cicatriz pode variar, acometendo uma ou duas pregas vocais e, desta forma, as propriedades mecânicas das pregas vocais bilaterais tornam-se assimétricas. Normalmente a prega vocal torna-se heterogênea, pois a cicatriz é localizada, ocorrendo rigidez restrita à porção afetada (Colton & Casper 2001).

Não há como prever exatamente o grau de alterações na voz quando ocorre o envolvimento dos tecidos da laringe, pois o padrão vibratório depende da extensão da doença, da localização da lesão, do tamanho do envolvimento das estruturas, além dos mecanismos compensatórios desenvolvidos. Contudo, o som gerado na região glótica depende fundamentalmente da flexibilidade da túnica mucosa; se a constituição dos tecidos sofrer alterações, a qualidade vocal também sofrerá (Hirano & Bless 1997).

1.3 Avaliação Vocal

A avaliação vocal compreende uma série de procedimentos e etapas, com o principal objetivo de conhecer o comportamento vocal e classificar a qualidade vocal de um indivíduo. Podem-se identificar os hábitos adequados e inadequados relacionados à estética vocal, ajustes do trato vocal empregados na produção da voz e outros fatores de extrema importância para auxiliar o profissional no esclarecimento de possíveis desordens da função vocal (Behlau 2008).

1.3.1 ANAMNESE

A anamnese de um paciente com disfonia deve ser a mais específica possível e os protocolos de avaliação são bastante utilizados para auxiliar nessa investigação. Nesta etapa, é incluída a identificação pessoal do paciente, contendo dados de sua profissão, se realiza atividades em que se empregue o uso da voz, queixa e duração do principal motivo da consulta e seus fatores associados, história pregressa da disfonia, procurando

identificar como ocorreu a instalação da alteração e sua relação com a doença de base; e se já realizou tratamentos fonoterápicos anteriores (Anexo 2).

1.3.2 AVALIAÇÃO PERCEPTIVA-AUDITIVA VOCAL

A avaliação perceptiva-auditiva é a avaliação clássica da qualidade vocal, muito realizada na prática clínica, sendo considerada padrão-ouro na identificação de alterações na qualidade vocal. Deve ser realizada por profissionais treinados e com experiência na área de voz (Anexo 3). Parâmetros considerados na avaliação perceptiva-auditiva:

Qualidade vocal

A qualidade vocal é o termo utilizado para as características que identificam a voz humana. O principal parâmetro da avaliação perceptiva, embora sofra variação dependendo das condições físicas e psicológicas, há um padrão básico de emissão (Ferreira & Limongi 2005). É importante, pois relaciona-se ao processo de identificação do tipo de voz empregado por um indivíduo (Behlau 2008).

Ressonância

O sistema de ressonância vocal é o conjunto de elementos do aparelho fonador onde ocorre o reforço da intensidade de sons de determinadas frequências do espectro sonoro e no amortecimento de outras. O uso excessivo de uma das caixas de ressonância (cavidades da laringe, da faringe, da boca e das cavidades nasais) geram um desequilíbrio no sistema ressonantal (Ferreira & Limongi 2005), o qual é identificado através da percepção auditiva.

Emissão dos sons da fala

Na avaliação da emissão sustentada dos sons da fala, consideramos o valor do Tempo Máximo de Fonação (TMF), o qual é obtido pela medida do tempo máximo que um indivíduo consegue sustentar na emissão de um som em uma só expiração, e permite uma investigação quantitativa e qualitativa da fonação. Para a pesquisa dos tempos de fonação, optamos pela medida de duração das seguintes emissões: vogal /a/; fricativas /s/, /z/ e contagem de números (Behlau 2008).

O TMF estabelecido para o português brasileiro é uma média de 20 segundos

para falantes masculinos e de 14 segundos para falantes femininos (Behlau 1995; Colton 1996; Hirano 1997). Esta avaliação é importante para verificar se o TMF está adequado, ou seja, se o indivíduo não utiliza o ar de reserva expiratória durante a fonação, além de indicar se o fechamento glótico se dá de forma harmônica.

Escala de Rouquidão

A escala japonesa GRBASI é amplamente divulgada e utilizada para avaliação vocal perceptiva no nível glótico. Foi considerada por Hirano (1981) uma escala de rouquidão, onde G - *Grade*, significa no dicionário da língua portuguesa, Grau; R - *Rough*, Áspero; B - *Breath*, Soproso; A - *Asthenic*, Astênico; S - *Strain*, Tenso e I- *Instability*, Instabilidade.

Uma escala de quatro pontos é usada para a identificação do grau de desvio: “0” normal ou ausente, “1” discreto, “2” moderado e “3” severo. Os resultados são anotados com os níveis de avaliação subscritos ao lado das iniciais dos fatores. Exemplo: G₀R₀B₀A₀S₀I₀ (Hirano 1981).

Esta escala oferece uma avaliação rápida e confiável, sendo utilizada internacionalmente para detectar quais parâmetros vocais estão inadequados e necessitam de maior atenção, associando estes achados com a escolha de quais métodos de terapia vocal devem ser utilizados em benefício do paciente (Behlau 2008).

1.3.3 AVALIAÇÃO ACÚSTICA COMPUTADORIZADA

A análise acústica é um dos procedimentos que fazem parte da avaliação vocal, tendo sido introduzida na década de 1990 na realidade brasileira. De modo simplificado, a avaliação acústica quantifica o sinal sonoro, o que nos leva em direção a uma análise objetiva da voz (Behlau 2008).

Os parâmetros vocais acústicos que podem ser obtidos através de um programa específico, o Vox Metria, são: Análise computadorizada da f₀, correspondente ao número de ciclos vibratórios nas pregas vocais a cada segundo. O ciclo vibratório é o ciclo da vibração das pregas vocais, do momento em que a glote inicia abdução até a próxima vez que se abre novamente; *Jitter* indica a variabilidade da frequência fundamental a curto prazo, medida entre ciclos glóticos vizinhos; *Shimmer* corresponde a variabilidade da amplitude da onda sonora a curto prazo, é uma medida de estabilidade fonatória;

Glottal-to-noise excitation ratio (GNE) é a presença e proporção de ruído na glote. A análise espectrográfica é uma fotografia detalhada da voz que apresenta-se em gráfico 3D e permite análise de dados sobre a fonte sonora e o sistema de ressonância (Behlau 2008) (Anexo 4). A gravação de voz em fala encadeada possibilita detectar sutilezas do sinal vocal. Os parâmetros analisados são: regularidade do traçado, interrupções no traçado, presença de harmônicos, presença de ruído entre harmônico, tremor e perturbação na forma de onda (Figura 8) (Hirano 1997).

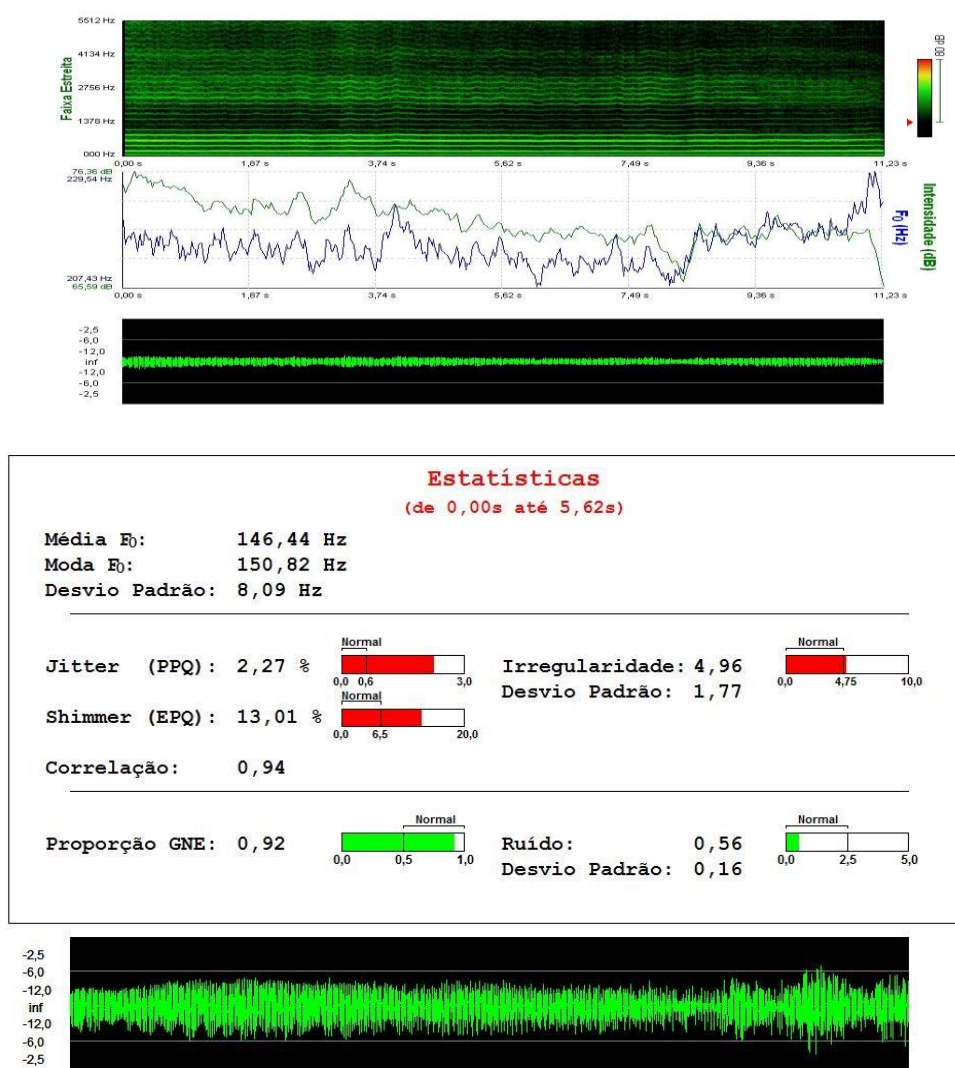


Figura 8– Avaliação Acústica Computadorizada – Diagrama do desvio fonatório gerado pelo Software Vox Metria.

Fonte: CTS Informática, Software Vox Metria.

1.4 Terapia vocal

A terapia vocal é individualizada e tem como objetivo fixar os ajustes motores necessários à reabilitação vocal (Hirano 1997; Behlau 2001). Uma ou mais técnicas podem ser escolhidas e utilizadas de acordo com a alteração funcional e estrutural de cada paciente. Ela é realizada com intervalos de no máximo um mês e no mínimo de uma semana. Cada sessão tem duração de 20 minutos, em um período mínimo de 3 meses e máximo de 12 meses.

De acordo com métodos citados por Behlau (2008), relacionamos as técnicas que dispomos e utilizamos no processo de reabilitação vocal:

- Trato vocal semi-ocluído: auxilia na coaptação glótica, aumenta o componente oral da ressonância e desenvolve monitoramento da emissão vocal.
 - Canudos de alta resistência;
 - Canudos de baixa resistência;
 - Tubos rígidos;
 - Tubos flexíveis (Lax Vox®).

- Método corporal: preconiza que uma produção vocal equilibrada pode ser obtida por meio de uma série de técnicas que envolvem movimentos corporais, quer sejam globais ou específicos sobre a região da laringe. Utiliza-se de movimentos e posturas que influenciam de maneira positiva na relação entre voz e corpo.
 - Técnica de movimentos corporais associados à emissão de sons facilitadores;
 - Técnica de mudança de posição de cabeça com sonorização;
 - Técnica de massagem na cintura escapular;
 - Técnica de manipulação digital na laringe;
 - Técnica de massagem associado à sonorização glótica;
 - Técnica de movimentos cervicais;
 - Técnica de rotação de ombros.

- Método de órgãos-fonoarticulatórios (OFAs): Os OFAs participam de diversas funções além da produção da voz: sucção, mastigação, deglutição e respiração,

assim como movimentos reflexos, como o bocejo. Neste método é associado o movimento ou funções dos OFAs à produção da voz.

- Técnica do deslocamento lingual;
 - Técnica de rotação de língua no vestibulo bucal;
 - Técnica do estalo de língua associado ao som nasal;
 - Técnica do bocejo-suspiro;
 - Técnica mastigatória;
 - Técnica de abertura de boca.
-
- Método de fala: Favorece o equilíbrio da coordenação pneumofonoarticulatória e da coordenação deglutição-fala, propiciando qualidade vocal mais harmônica.
 - Técnica da voz salmodiada;
 - Técnica de sobrearticulação;
 - Técnica de fala mastigada;
 - Técnica de leitura somente de vogais;
 - Técnica de frequência e intensidade;
 - Técnica de monitoramento por múltiplas vias.
-
- Método de sons facilitadores: Tem como objetivo favorecer um melhor equilíbrio funcional da produção vocal. Age direto na fonte glótica e tem também efeito positivo na ressonância da voz.
 - Técnica de sons nasais;
 - Técnica de sons fricativos;
 - Técnica de sons vibrantes;
 - Técnica de sons plosivos;
 - Técnica de som basal;
 - Técnica de som hiperagudo.
-
- Método de competência fonatória: Baseia-se na necessidade de ajuste muscular para uma produção vocal equilibrada e que favoreça o uso continuado da voz sem sinais e sintomas de fadiga vocal.
 - Técnica de fonação inspiratória;

- Técnica do sussurro;
- Técnica de controle de ataques vocais;
- Técnica de emissão em tempo máximo de fonação;
- Técnica de escalas musicais;
- Técnica de esforço (empuxo);
- Técnica de deglutição incompleta sonorizada;
- Técnica de firmeza glótica;
- Técnica do “b” prolongado;
- Técnica de sopro e som agudo;
- Técnica de constrição labial.

2 JUSTIFICATIVA

A PCM é uma doença endêmica no Brasil, negligenciada, que acomete entre outros órgãos, as vias aéreas e digestivas superiores (VADS) causando lesões mucosas que podem comprometer a qualidade vocal. As lesões laríngeas da PCM são extensas e podem causar restrições funcionais, alterando a qualidade de vida destes pacientes (Lopes Neto et al 2011), já que 50% dos indivíduos diagnosticados com PCM e acometimento laríngeo permanecem com disfonia após o tratamento clínico (Valle et al 1995).

A qualidade vocal é uma área de estudo da fonoaudiologia, a qual tem como um de seus objetivos prevenir e/ou reabilitar as funções vocais alteradas. Estudos recentes demonstraram que em diferentes doenças infecciosas, como a tuberculose laríngea e leishmaniose mucosa, a alteração vocal está presente na fase ativa da doença, evidenciando a necessidade de acompanhamento e intervenção fonoaudiológica (Ruas et al 2014; Lucena et al 2015).

Existem poucos estudos envolvendo pacientes com lesões cicatriciais relacionadas à PCM laríngea (Weber et al 2006; Lopes Neto et al 2011). Apesar do número de pacientes com sequelas e queixa de disfonia ainda ser elevado, nenhum estudo propôs a reabilitação dos pacientes com PCM residual.

Considerando os bons resultados obtidos na terapia vocal em pacientes com tuberculose (Ruas et al 2010), resolvemos ampliar a proposta do projeto na área de voz, oferecendo terapia vocal em pacientes com a forma residual de PCM nas VADS.

3 OBJETIVO GERAL

Identificar as alterações vocais decorrentes de lesões mucosas das VADS em pacientes com PCM e descrever o efeito da terapia fonoaudiológica em sua reabilitação.

4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Descrever as alterações vocais nos pacientes tratados de PCM com acometimento mucoso de VADS.
- 2) Comparar as alterações vocais dos pacientes tratados de PCM, antes e após a terapia vocal.

5 ARTIGOS

Esta dissertação foi realizada na forma de redação de artigos. Através do primeiro artigo descrevemos a frequência das alterações vocais nos pacientes tratados de PCM com acometimento mucoso nas VADS. No segundo artigo descrevemos o efeito da reabilitação fonoterápica nos pacientes com alterações vocais decorrentes de lesões residuais nas VADS.

Artigo 1

VOICE DISORDERS IN RESIDUAL PARACOCIDIOIDOMYCOSIS IN UPPER AIRWAYS AND DIGESTIVE TRACT

| | |
|-------------------------------|---|
| Journal: | Clinical Microbiology and Infection |
| Manuscript ID: | Draft |
| Article Type: | Original Article - E-only |
| Date Submitted by the Author: | n/a |
| Complete List of Authors: | Costa, Ananda; Fundacao Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Vagoas. Amanda; Universidade Federal do Rio de Janeiro. Departamento de Doencas Infecciosas Lucena, Marcia; Fundacao Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Ruas , Ana Cristina; Universidade Federal do Rio de Janeiro, Fonoaudiologia Braga, Fernanda; Fundacao Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Bom Braga, Mateus; Fundacao Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Bom Braga, Frederico; Fundacao Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Valle, Antonio Carlos; Fundacao Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Igreja, Ricardo; Universidade Federal do Rio de Janeiro, Departamento de Doencas Infecciosas Valete-Rosalino. Cláudia Maria; Fundacao Oswaldo Cruz. Instituto Nacional de Infectologia |
| Key Words: | Paracoccidioidomycosis, larynx, dysphonia, speech therapy, vocal quality |
| Abstract: | Paracoccidioidomycosis (PCM) is a systemic mycosis of acute and chronic evolution, caused by species belonging to the genus Paracoccidioides. It is considered to be the most prevalent fungal infection in Latin America, with cases occurring in tropical and subtropical regions. Residual PCM refers to the fibrotic scar sequelae resulting from the disease treatment which, when associated with collagen accumulation, leads to functional and anatomic alterations in the organs. The aim of this study was to evaluate the vocal function of patients with residual PCM in upper airways and digestive tract (UADT). We performed a cross-sectional study in 2010 in a cohort of 21 patients with residual PCM in UADT. In these, the average age was 49.48 ± 9.1 years, only two (9.5%) were female. The study was performed in the 1-113 months (median 27) after the end of drug treatment. Five (23.8%) patients had alterations in larynx as sequel of the disease. It was found that all patients had vocal changes in vocal auditory perceptual analysis by GRBASI scale. The computerized acoustic analysis using the software Vox Metria, showed that 11 patients (52.4%) presented alterations in |
| | Jitter, 15 (71.4%) in Shimmer, eight (38.1%) in mean f0, four (19%) in GNE, 7 (33.3%) presence of noise and 12 (57.1%) presence of vibratory irregularity. Therefore, the great frequency of this alteration in residual PCM suggests that the patients in such phase could benefit from a multidisciplinary treatment, offering them integral monitoring of the disease, including speech rehabilitation after the PCM is healed. |
| | |

ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis (PCM) is a systemic mycosis of acute and chronic evolution, caused by species belonging to the genus *Paracoccidioides*. It is considered to be the most prevalent fungal infection in Latin America, with cases occurring in tropical and subtropical regions. Residual PCM refers to the fibrotic scar sequels resulting from the disease treatment which, when associated with collagen accumulation, leads to functional and anatomic alterations in the organs. The aim of this study was to evaluate the vocal function of patients with residual PCM in upper airways and digestive tract (UADT). We performed a cross-sectional study in 2010 in a cohort of 21 patients with residual PCM in UADT. In these, the average age was 49.48 ± 9.1 years, only two (9.5%) were female. The study was performed in the 1-113 months (median 27) after the end of drug treatment. Five (23.8%) patients had alterations in larynx as sequel of the disease. It was found that all patients had vocal changes in vocal auditory perceptual analysis by GRBASI scale. The computerized acoustic analysis using the software Vox Metria, showed that 11 patients (52.4%) presented alterations in Jitter, 15 (71.4%) in Shimmer, eight (38.1%) in mean f_0 , four (19%) in GNE, 7 (33.3%) presence of noise and 12 (57.1%) presence of vibratory irregularity. Therefore, the great frequency of this alteration in residual PCM suggests that the patients in such phase could benefit from a multidisciplinary treatment, offering them integral monitoring of the disease, including speech rehabilitation after the PCM is healed.

Keywords: Paracoccidioidomycosis; larynx; dysphonia; speech therapy; vocal quality.

INTRODUCTION

Paracoccidioidomycosis (PCM) is a systemic mycosis of acute and chronic evolution, caused by species belonging to the genus *Paracoccidioides* (1). It is considered to be the most prevalent fungal infection in Latin America, with cases occurring in tropical and subtropical regions (2). Brazil is considered an endemic center of this disease, concentrating about 80% of world cases within its south, southeast, center-west and north regions. Since it is not a disease of compulsory notification, the number of cases is underestimated, and therefore based on hospital records, literature reports and precarious official data (3).

Hospitalization due to PCM is concentrated in few municipalities, and the disease records in official databases are inadequate, with no interoperability or standardization amongst the data sets, with almost half of hospitalization and death numbers being mistakenly codified as blastomycosis (4).

The disease PCM is subdivided into three forms: acute/sub-acute, being the latter more frequent in children and teenagers, with no gender prevalence; chronic (unifocal and multifocal) and residual. The chronic form is the most frequent, corresponding to about 90% cases, with prevalence on male adults, mainly between 30 and 50 years of age. Once it

Clinical Microbiology and Infection

affects individuals in the most productive phase of their lives, this disease results in social and economic impacts (5,6). Therefore, PCM represents an important problem in public health, due to its disabling potential and the amount of premature death when the cases are not properly diagnosed and treated, especially in specific social segments such as rural workers who meet great difficulties to access and obtain support from the health care network (5). Paracoccidioidomycosis acquired through the inhalation of infectious propagules (7). Its evolution is related to the fungus load, to the amount of inhaled infectious particles and the infected individual's general state (8), with no transmission from man to man (9). PCM involves the lungs because of the inhalation, and it can disseminate to several organs and systems, originating secondary lesions in the lymph nodes, skin, adrenal glands and, mainly, mucosae (8). Mucous lesions are located most frequently on the lips, gingiva, tongue, jugal mucosa, palate, uvula, tonsillar pillars, floor of the mouth, nose and larynx (10). Usually the clinical condition of mucosal involvement by PCM is associated with abundant salivation, painful sensation when swallowing, dysphonia and shortness of breath. Pain on swallowing and on oral hygiene contribute effectively to jeopardize the nutritional condition of the patient (11). When there is laryngeal involvement (PCML), the vocal folds are the most affected structures, and consequently high degrees of dysphonia and even aphonia are the main complaints (10,8).

Residual PCM refers to the fibrotic scar sequels resulting from the disease treatment which, when associated with collagen accumulation, leads to functional and anatomic alterations in the organs. The process of fibrosis in the airways can lead to dysphonia, due mainly to the thickening of the vocal folds, besides dyspnea, due to stenosis of the larynx and the trachea and pulmonary emphysema, among others (12,13). The aim of this study was to evaluate the vocal function of patients with residual PCM in upper airways and digestive tract (UADT).

METHODS

A cross-sectional study was performed in 2010 with 21 patients with residual PCM in UADT. The retrospective clinical, laboratorial and therapeutic data from these patient's PCM were obtained through active research within the records. The individuals selected had proved mycological infection, confirmed through the observation of *P. brasiliensis* in biological samples and had also already healed UADT mucosa lesions. All patients underwent anamnesis and otorhinolaryngologic examination by Karl Storz's 30° optical rigid nasal endoscopy and 70° rigid optical videolaryngoscopy (Tutlingen, Germany). The auditory-perceptual evaluation was performed through: the GRBASI scale, which evaluates the overall grade of hoarseness (G), considering the level of roughness (R), breathiness (B), asthenia (A), strain (S) and instability (I), which are classified as follows: (0) no alteration, (1) slightly altered, (2) moderately altered and (3) severe alteration (14).

In the vocal acoustic analysis, all patients underwent voice recording in a quiet environment, directly into the computer for a better capture of the voice by the software VoxMetria (CTS Informática, Pato Branco, Brazil). A Plantronix A-20 model microphone was used within a distance of 10 cm to the mouth, during the emission of the /e/ sustained vowel at common condition (15). The following parameters were analyzed in the present study: Jitter, that indicates the variability of the fundamental frequency perturbation in the short term, with normal pattern up to 0.6%; Shimmer, that indicates the variability of the amplitude of the vocal note in the short term and with normal values up to 6.5%; measures of Glottal to Noise Excitation Ratio (GNE), which is an acoustic measure to assess noise in a pulse train that is typically generated by the oscillation of the vocal folds, with normal values above 0.5 (dimensionless) and Fundamental Frequency (F0), which is affected by gender and age, in which the rates observed in male and female young adults vary from 80 to 150 Hz and 150 to 250 Hz, respectively (16). The frequencies of the categorical variables were calculated.

Clinical Microbiology and Infection

(age, time of evolution, irregularity and mean F0) and median and interquartile range (IQR) for the numerical variables without normal distribution (Jitter, Shimmer, GNE and Noise).

This project was approved by the Committee of Ethics in Research (CEP-UNI) under protocol number 0055.0.009.000-09. All participants signed a free and informed consent form.

RESULTS

All 21 patients studied aged between 36 and 66 years (average = 49.48 ± 9.1 years), only two (9.5%) were women, seven (33.3%) reported use of alcohol and 18 (85.7%) were smokers.

Amongst the comorbidities, chronic obstructive pulmonary disorder was reported by 10 (47.6%) patients, diabetes by one (4.8%) and HIV also by one (4.8%). The time of evolution of the lesions until diagnosis varied from 8 to 300 months (mean = 133.43 ± 68.77 months). The larynx was the main lesion site (81%) and the vocal folds were the most frequent lesion site at larynx (82.4%) (Chart 1). All patients presented at least one method of diagnostic confirmation, with the histopathology being positive in 11 (52.4%), culture in 10 (47.6%) and direct examination in 6 (28.6%). Serology was positive in 19 (90.5%). Concerning treatment, the most prescribed drug was Itraconazole (52.4%), followed by Sulfamethoxazole + Trimethoprim (42.8%) and Ketoconazole (4.7%).

| N | Smoking/ Alcoholism | Active lesion site | Site of the active le- sion in larynx | Anatomic sequela site | Dysphonia | Voice quality alteration | General grade of hoarseness |
|---|------------------------|--|--|--------------------------|-----------|-----------------------------|--------------------------------|
| 1 | Yes/No | Pharynx and oral cavity | - | Oral cavity | Yes | Yes | Moderate |
| 2 | Yes/No | Larynx and oral cavity | Vocal folds and Arytenoids | Oral cavity | Yes | Yes | Moderate |
| 3 | Yes/Yes | Larynx and oral cavity | Arytenoids and Interarytenoid region | - | No | Yes | Moderate |
| 4 | Yes/No | Larynx | Vocal folds | - | Yes | Yes | Moderate |
| 5 | Yes/Yes | Larynx, pharynx, oral cavity and nasal mucosa | Epiglottis | Oral cavity | No | Yes | Slight |

Clinical Microbiology and Infection

| | | | | | | | |
|----|---------|---|----------------------------|------------------------------|-----|-----|----------|
| 6 | No/No | Oral cavity and nasal mucosa | - | Oral cavity | No | Yes | Moderate |
| 7 | Yes/No | Larynx and oral cavity | Vocal folds | Oral cavity | Yes | Yes | Moderate |
| 8 | Yes/No | Larynx | Vocal folds | Larynx | Yes | Yes | Severe |
| 9 | Yes/Yes | Larynx, oral cavity and nasal mucosa | Vocal folds and Epiglottis | Oral cavity | No | Yes | Moderate |
| 10 | Yes/No | Oral cavity | - | Oral cavity | No | Yes | Moderate |
| 11 | Yes/No | Oral cavity and nasal mucosa | - | Oral cavity | No | Yes | Moderate |
| 12 | Yes/Yes | Larynx, oral cavity and nasal mucosa | Vocal folds and Arytenoids | Oral cavity and nasal mucosa | Yes | Yes | Moderate |
| 13 | Yes/No | Larynx and oral cavity | Vocal folds and Arytenoids | - | No | Yes | Moderate |
| 14 | No/No | Larynx | Vocal folds | - | Yes | Yes | Moderate |
| 15 | No/No | Larynx | Vocal folds | Larynx | Yes | Yes | Moderate |
| 16 | No/No | Larynx, oral cavity and nasal mucosa | Vocal folds | - | Yes | Yes | Severe |
| 17 | Yes/No | Larynx | Vocal folds | Larynx | Yes | Yes | Moderate |
| 18 | Yes/Yes | Larynx and pharynx | Epiglottis | Larynx | No | Yes | Moderate |
| 19 | Yes/Yes | Larynx, pharynx, oral cavity and nasal mucosa | Vocal folds and Epiglottis | Pharynx | No | Yes | Moderate |
| 20 | Yes/Yes | Larynx, oral cavity and nasal mucosa | Vocal folds | - | No | Yes | Moderate |
| 21 | Yes/No | Larynx, pharynx, oral cavity and nasal mucosa | Vocal folds and Epiglottis | Larynx | Yes | Yes | Moderate |

Chart 1 - Clinical and voice characteristics of 21 patients with residual paracoccidioidomycosis of the upper airways and digestive tract, Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, 2016.

The study was conducted over one to 113 months (median = 27) after the end of drug treatment.

After drug treatment, five patients (23.8%) presented alteration in the larynx as a disease sequela and 11 (52.4%) complained of dysphonia (Chart 1). All patients presented voice disorders on the vocal auditory-perceptual analysis through the GRBASI scale (Table 1).

The computerized acoustic analysis using the software VoxMetria, showed that 11 patients (52.4%) presented alterations in Jitter (median = 0.6%; IQR= 0.20 -1.29), 15 (71.4%) in

Shimmer (median = 7.12%; IQR= 5.70 – 15.34), eight (38.1%) in mean f_0 (mean = 136.42 Hz ± 62.11), four (19%) in GNE (median = 0.72%; IQR= 0.54 – 0.80), 7 (33.3%) presence of noise (median = 1.39%; IQR= 1.08 – 2.14) and 12 (57.1%) presence of vibratory irregularity (mean = 4.93 ± 1.49).

Table 1: Voice disorders in GRBASI* scale in 21 patients with residual paracoccidioidomycosis in upper airways and digestive tract. Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Rio de Janeiro, Brazil, 2016.

| Degree of alteration | G | | R | | B | | A | | S | | I | |
|----------------------|----|------|----|------|----|------|---|---|----|------|----|------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Slight | 1 | 4.7 | 7 | 33.3 | 13 | 61.9 | 0 | 0 | 16 | 76.2 | 20 | 95.2 |
| Moderate | 18 | 85.7 | 13 | 61.9 | 7 | 33.3 | 0 | 0 | 5 | 23.8 | 1 | 4.7 |
| Severe | 2 | 9.5 | 1 | 4.7 | 1 | 4.7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 21 | 100 | 21 | 100 | 21 | 100 | 0 | 0 | 21 | 100 | 21 | 100 |

*GRBASI: G – grade of hoarseness, R - roughness, B - breathness, A - asthenia, S - strain, I - instability.

DISCUSSION

When performing voice evaluation of 21 patients with residual paracoccidioidomycosis in upper airways and digestive tract, we could observe that all of them remained with alteration of this function, even with absence of active lesions in the larynx and presence of little or no visible structural scar alteration in UADT.

Gender and age of the patients within our sample were not different from other studies, showing prevalence of males, with average age around 40 years (10,8,9,11,3,16,17). Studies indicate that the frequency of chronic cases is very low among women, and that is related to the inhibitory action of estrogen over the fungus transformation from mycelium, the infective form, to yeast, parasitic phase (16).

As in other diseases, PCM patients present associated factors, such as alcoholism, smoking and AIDS (18). Smoking and alcoholism are frequent in PCM patients, being considered risk factors for the disease, once they interfere in the agent-host relationship (19,9,11,17). Smoking jeopardizes clinical and functional recovery of the patients and alcoholism results

Clinical Microbiology and Infection

on depression of the patient's nutritional condition, which compromises the immune system's defense, due to its immunosuppressive effects (20).

All of our patients have had parasitological confirmation of PCM. Fungus isolation by culture and direct examination of biologic fluids or biopsy samples are considered gold standard for PCM diagnosis. The serological tests, which resulted positive in over 90% of the patients, are useful for diagnosis, evaluation of the disease's complexity and clinical monitoring (21). Other studies have also shown the high sensibility of serological tests for the detection of PCM, around 80% (21,22).

Large scale usage of Itraconazole in our Institute is justified because it is a reference center for infectious diseases and therefore we have easy access to such drug. In Brazil, usually, the combination Sulfamethoxazole + Trimethoprim has a good costbenefit ratio (2).

The vocal alterations present in PCM are categorized as organic, i.e., dysphonias that are not dependent on voice use and that can be caused by several processes, among these the alterations derived from the communication organs (15). Dysphonia is a frequent symptom after cicatrization of the mucosal lesions in the UADT, occurring even in patients with no larynx lesions. The association of dysphonia with other anatomic sites suggests that the occurrence of compensatory mechanisms caused by the presence of lesions on the UADT leads to an alteration on voice quality (14,23).

In our study, we observed that the larynx was the most affected site during the active phase, and the second site of anatomical sequela of the disease. The scar lesions on the larynx caused by *P. brasiliensis* are described as extensive and causing functional restrictions in most cases (16). The vocal folds' mucous membranes, when affected by the infection, become more rigid, which alters its function and may create an asymmetry in the vibration of the vocal folds (14).

In the GRBASI scale analysis, the most observed voice disorder was roughness in a moderate degree, consistent with the most affected anatomic site, the vocal folds. Roughness was also the most observed disorder on the study by Weber et al, 2006

(24), who analyzed the voice quality of 15 patients with residual laryngeal PCM. This modification in the glottal source can lead to vibratory irregularities and reduction of the abduction capacity of the vocal folds, in addition to the reduction of glottal resistance, justifying the dysphonia (15). Concerning the acoustic analysis, the parameter that showed the highest alteration was Shimmer, pointing out a disturbance in the mucosal wave amplitude, substantiating the hoarseness, differing from the study by Weber et al, 2006 (24), which identified Jitter as the mostly altered vocal parameter. The permanence of dysphonia in 52.4% and the voice quality alteration in all of the patients treated for PCM suggest that these alterations may start during the active phase of the disease and continue due to the scarring process of the lesions or to functional adjustment mechanisms developed during the voice limitation phase (25). Therefore, the great frequency of this alteration in residual PCM suggests that the patients in such phase could benefit from a multidisciplinary treatment, offering them integral monitoring of the disease, including speech rehabilitation after the PCM is healed.

Acknowledgements

This work was partially funded by Carlos Chagas Filho Foundation for Research Support of Rio de Janeiro State (FAPERJ) (E-26/102.183/2013), Brazil. CMVR is the recipient of fellowships from FAPERJ. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparing the manuscript.

REFERENCES

- 1- Marques SA. Paracoccidioidomicose: atualização epidemiológica, clínica, diagnóstica e terapêutica. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2013;88 (5):701-12. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132463>
- 2- Maluf MLF, Pereira SRC, Takahachi G *et al*. Prevalência de paracoccidioidomicose: infecção determinada através de teste sorológico em doadores de sangue na região noroeste do Paraná, Brasil. *Rev. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2003;36:11-6. <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v36n1/15302.pdf>
- 3- Campos MVS *et al*. Paracoccidioidomicose no Hospital Universitário de Brasília. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba*, v. 41, n. 2, Apr. 2008. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822008000200007>.
- 4- Coutinho ZF, Wanke B, Travassos C, Oliveira RM, Xavier DR, Coimbra JR CEA. Hospital morbidity due to paracoccidioidomycosis in Brazil (1998-2006). *Tropical Medicine and International Health*. 2015. doi:10.1111/tmi.12472
- 5- Shikanai-Yasuda MA, Filho FQT, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML e Grupo de Consultores do Consenso em Paracoccidioidomicose. Consenso em Paracoccidioidomicose. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 39 (3):297-310, maio/junho, 2006. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822006000300017>

Clinical Microbiology and Infection

- 6- Wanke B, Aidé MA. Capitulo 6 - Paracoccidioidomicose J. bras. pneumol. São Paulo, v.35, n.12, Dec. 2009.ISSN (online): 1806-3756. http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=416
- 7- Castro C. Accidental inoculation "in anima nobile". Report of a case. Medicina Catana Ibero Latino Americana, v. 3, p. 289-292, 1975 PMID: 1241084 <http://europepmc.org/abstract/med/1241084>
- 8- Bisinelli JC, Ferreira MLS. Doenças infecciosas: paracoccidioidomicose (blastomicose sul-americana). In: Tommasi AF. Diagnóstico em patologia bucal. 3ª ed. São Paulo: Pancast; 2002. p. 202-9.
- 9- Palheta Neto FX, Moreira JS, Martins ACC, Cruz FJ, Gomes ER, Palheta ACP. Estudo de 26 casos de Paracoccidioidomicose avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. 69(2): 2003.<http://www.scielo.br/pdf/rboto/v69n5/a06v69n5.pdf>
- 10- Bastos AGD, Martins AG, Cunha FC, Marques MPC, Melo PP, Tomita S & Alonso VMO. Paracoccidioidomicose Laringea. Estudo Retrospectivo de 21 anos. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. 67(1): 2001.
- 11- Verli FD et al. Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes portadores de paracoccidioidomicose no Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba, v.38, n.3, May 2005. <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v38n3/24000.pdf>
- 12- Weber SAT, Mendes RP. Comprometimento Laringeo em Pacientes com Paracoccidioidomicose. Revista Prática Hospitalar. 2009. Set/ Out, Ano XI, Nº65.
- 13- Dejonckere PH, Remacle M, Fresnel-Elbaz E, Woisard V, Crevier-Buchman L, Millet B. Differentiated perceptual evaluation of pathological voice quality: reliability and correlations with acoustic measurements. Rev Laryngol. Otol. Rhinol. 1996; 117(3):219-24. PMID: 9102729. <http://europepmc.org/abstract/med/9102729>
- 14- Ruas ACN et al. Vocal quality of patients treated for laryngeal tuberculosis, before and after speech therapy. The Journal of Laryngology & Otology. 2010; 124: 1153-1157. 15- Behlau M, Feijó D, Madazio G, Brasil O, Pontes P, Azevedo R. Voz: O livro do especialista Vol. 1. Rio de Janeiro: Revinter; 2008.
- 16- Lopes Neto JM, Severo LM, Mendes RP, Weber SAT. Sequelae Lesions in the Larynxes of patients with paracoccidioidomycosis. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. Jan/Fev. 2011. <http://dx.doi.org/10.1590/S180886942011000100007>
- 17- Costa CC, Guimarães VC, Rebouças MN, Fernandes EJM. Paracoccidioidomycosis of the larynx: Cases Report 2013. Vol. 79. Ed6 ABORL.
- 18- Martinez R. Paracoccidioidomycosis: The dimension of the problem of a neglected disease. Rev Soc Bras Med Trop [online]. 2010; 43:480. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822010000400034>
- 19- Bisinelli JC, Telles FQ, Sobrinho JA, Rapapor A. Manifestações estomatológicas da Paracoccidioidomicose. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. 67(3); São Paulo, 2001.
- 20- Martinez R, Moya MJ. The Relationship between paracoccidioidomycosis and alcoholism. Revista Saude Publica, 1992; 26 (21): 12 -46, São Paulo. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89101992000100003>
- 21- Sylvestre TF et al. Prevalence and Serological Diagnosis of Relapse in Paracoccidioidomycosis Patients. PlosNeglected Tropical Diseases, May, 2014. Vol.8, Issue 5. E2834. doi: 10.1371/journal.pntd.0002834
- 22- Albuquerque CF, Marques da Silva SH, Camargo ZP. Improvement of the Specificity of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Diagnosis of Paracoccidioidomycosis. J. Clin. Microbiol. April 2005; 43:4 1944-1946. doi: 10.1128/JCM.43.4.1944-1946.2005
- 23- Ruas ACN et al. Voice Disorders in Mucosal Leishmaniasis. PLOS ONE. 2014; 9(7). doi: 10.1371/journal.pone.0101831
- 24- Weber SAT, Brasolotto A, Rodrigues L, Marcondes-Machado J, Padovani CR, Carvalho LR, Mendes RP. Dysphonia and laryngeal sequelae in paracoccidioidomycosis patients: a morphological and phoniatric study. Medical Mycology. Maio, 2006. doi: 10.1080/13693780500340320
- 25- Lucena MM et al. Evaluation of Voice Disorders in Patients with Active Laryngeal Tuberculosis. PlosOne. Published: May 26, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0126876

Artigo 2

SPEECH THERAPY IN PATIENTS WITH VOICE DISORDERS CAUSED BY PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS IN UPPER AIRWAYS

Costa AD; Vargas AP; Lucena MM; Ruas ACN; Braga FSS; Moreira JS; Bom-Braga MP; Oliveira, RVC; Coutinho ZF; Valle ACF; Valete-Rosalino CM.

INTRODUCTION

Paracoccidioidomycosis (PCM) is a public health problem in Latin America, particularly in Brazil, Colombia and Venezuela (Marques 2013). It is one of the neglected mycosis in Brazil, and the main cause of death and hospitalization among all the systemic mycosis in the country (Coutinho et al 2002, Martinez 2010). Recently, there has been increase in the number of cases, changes in the demographic characteristics of the affected population and in PCM geographical distribution, which might have been caused by urbanization and consequent deforestation (Shikanai-Yasuda et al 2006, Marques 2013, Coutinho et al 2015). Additionally, there is lack of clinical suspicion of the disease by the basic health team and limited laboratory resources (Coutinho et al 2015).

PCM is a systemic mycosis of acute and chronic evolution, caused by species of the *Paracoccidioides* genus (Marques 2013). It can be acquired through the inhalation of infectious propagules that reach the alveolar bronchioles, where they change into yeasts and start multiplying (Castro 1975). According to literature fungal dissemination to other organs and systems can occur through the lymphatic, hematogenous, digestive or airways (Lopes Neto et al 2011, Wanke e Aidê 2009, Weber et al 2006).

PCM has several clinical forms: juvenile, observed preferentially in children and teenagers; chronic, corresponding to about 90% of the cases, mainly in the age group from 30 to 50 years and with predominance of males, and the residual form or sequelae, which occurs due to process of fibrosis originated by the response of the host to the in-

fectious agent, leaving sequels and/or scars (Shikanai-Yasuda et al 2006, Wanke 2009, Lopes Neto et al 2011).

In the chronic multifocal form of adult people, the lesions are most frequently located in the lungs and oral mucosa (Palheta et al 2003). The mucosal lesions of the upper airways and digestive tract (UADT) occur mainly on the lips, gingiva, tongue, jugal mucosa, palate, uvula, tonsillar pillars, floor of the mouth, nose and larynx (Bastos et al 2001). When there is laryngeal involvement, the vocal folds are the most affected structures, and consequently high degrees of dysphonia is the main complaint, occurring in several degrees up to aphonia, (Bastos et al 2001, Biselli et al 2001), and remains as a functional PCM sequelae even after clinical and drug treatment (Valle et al 1995, Lopes Neto et al 2001, Weber et al 2006). It has been verified that 84.2% patients with laryngeal tuberculosis remained with dysphonia after healing and that they were benefitted by speech therapy showing significant improvement of voice quality (Ruas et al 2010). Until now, we have not found similar reports on paracoccidioidomycosis. The objective of the present study is to describe the effect of speech therapy in patients with voice disorders caused by residual PCM in UADT.

MATERIALS AND METHODS

A longitudinal prospective study was carried out from 2012 to 2015, in eight patients with voice disorders caused by residual PCM in UADT treated at the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI)/Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), Rio de Janeiro. Only patients with confirmed etiological diagnosis through one or more fungus identification methods (direct examination, histopathology and/or culture), with healed mucosa lesions in UADT and five-year monitoring after the end of drug treatment were included.

The patients were submitted to individual voice therapy with aesthetic guidelines and specific techniques according to the type and degree of the alteration aimed at speech rehabilitation. Before starting, every three months and at the end of the voice therapy all patients underwent voice evaluation and otorhinolaryngology examination.

The otorhinolaryngology examination comprised anamnesis and 30° rigid optical nasal endoscopy and videolaryngoscopy with rigid optic Karl Storz's 70° (Tuttlingen, Germany).

The auditory-perceptual evaluation was performed through: the GRBASI scale, which evaluates the overall grade of hoarseness (G), considering the level of roughness (R), breathiness (B), asthenia (A), strain (S) and instability (I), which are classified as follows: (0) no alteration, (1) slightly altered, (2) moderately altered and (3) severe alteration (Dejonckere et al 1996).

In the vocal acoustic analysis, all patients underwent voice recording in a quiet environment, directly into the computer for a better capture of the voice by the software Vox Metria (CTS Informática, Pato Branco, Brazil). A Plantronix A-20 model microphone was used within a distance of 10 cm to the mouth, during the emission of the /e/ sustained vowel at common condition (Ruas *et al* 2010). The following parameters were analyzed in the present study: Jitter that indicates the variability of the fundamental frequency perturbation in the short term, with normal pattern up to 0.6%; Shimmer, that indicates the variability of the amplitude of the vocal note in the short term and with normal values up to 6.5%; measures of Glottal to Noise Excitation Ratio (GNE), which is an acoustic measure to assess noise in a pulse train that is typically generated by the oscillation of the vocal folds, with normal values above 0.5 (dimensionless); parameter of noise presence which refers to acoustic indices that analyze aperiodic components of the sound signal, with normality values ranging from 0 to 2.5 decibels. The parameter of sound wave irregularity was considered normal up to 4.75%, and finally, the fundamental frequency (f_0), which is affected by gender and age, in which the rates observed in male and female young adults vary from 80 to 150 Hz and 150 to 250 Hz, respectively (Behlau, 2008).

The software Statistical Package for Social Sciences version 16.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) was used for data analysis. In the exploratory data analysis, the simple frequencies of the categorical variables and the measures of central tendency and dispersion of continuous variables were described. We used the Wilcoxon test to verify the difference of the continuous variables (GRBASI, Jitter, Shimmer, noise, f_0 , irregularity and GNE) before and after voice therapy, considering a significance level of 5%.

This project was approved by the Committee of Ethics in Research (INI/ Focruz) under protocol number 0055.0.009.000-09. All participants signed a free and informed consent form.

RESULTS

All eight patients with residual PCM were male, aged between 47 and 80 years (average = $58,50 \pm 10,15$ years). Seven (87.5%) were smokers, six (75%) reported use of alcohol, and three (37.5%) patients had chronic obstructive pulmonary disorders (Table 1). Three (37.5%) patients had been re-treated for recurrent PCM.

The number of voice therapy sessions varied from 5 to 26 with average of 14.88 ± 7.24 . Before the beginning of the voice therapy, 100% patients presented dysphonia and one (12.5%) patient presented partial amputation of the epiglottis with focal fold thickening. At the end of the voice therapy no patient complained of dysphonia and the patient with epiglottis amputation had no vocal fold thickening.

Before the speech rehabilitation, four patients (50%) presented Jitter alteration, seven (87.5%) Shimmer alteration, four (50%) of GNE, five (62.5%) of fundamental frequency, four (50%) of noise presence and seven (87.5%) of irregularity. After the speech rehabilitation, one (12.5%) remained with Jitter alteration, two (25%) in Shimmer, two (25%) in GNE, two (25%) in fundamental frequency, one (12.5%) in noise presence and three (37.5%) in irregularity. All patients presented evolution of the vocal acoustic parameters analyzed with statistically significant improvement in irregularity and Shimmer parameters (Table 2).

In the GRBASI scale, before rehabilitation, four (50%) patients presented severe alteration of overall grade of hoarseness; six (75%) moderately altered roughness, three (37.5%) severe alteration of breathiness; six (75%) slightly altered strain and six (75%) slightly altered instability. After rehabilitation, no patient remained with severe alteration in the parameter of overall grade of hoarseness, two (25%) remained with moderately altered roughness, no patient with severe breathiness alteration, seven (87.5%) without strain alteration and seven (87.5%) without instability alteration. There was statistically significant improvement of the parameters overall grade of hoarseness, roughness, breathiness, strain and instability (Table 3)

Table 1- Clinical characteristics before and after speech rehabilitation of eight patients with residual paracoccidioidomycosis and affected upper airways and digestive tract mucosa. Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases- Fiocruz. Rio de Janeiro, Brazil, 2016.

| N | Age | Smoking/ Álcoholism | COPD | G | R | B | A | S | I | Jitter | Shimmer | Noise | f0 | Irregularity | GNE |
|---|-----|------------------------|------|---------|---------|---------------|---------------|---------------|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| 1 | 47 | Yes/Yes | No | Pre- 2 | Pre- 2 | Pre- 1 | Pre- 0 | Pre- 1 | Pre- 1 | Pre- 0.53 | Pre- 19.68 | Pre- 2.45 | Pre- 72 | Pre- 6.08 | Pre- 0.47 |
| | | | | Post- 1 | Post- 1 | Post-0 | Post-0 | Post-0 | Post-0 | Post-0.20 | Post- 7.41 | Post- 1.94 | Post- 83 | Post- 5.15 | Post- 0.59 |
| 2 | 54 | Yes/Yes | No | Pre- 3 | Pre- 2 | Pre-3 | Pre- 0 | Pre- 1 | Pre- 1 | Pre- 4.66 | Pre- 14.10 | Pre- 3.61 | Pre- 164 | Pre- 7.7 | Pre- 0.18 |
| | | | | Post- 1 | Post- 1 | Post-1 | Post-0 | Post-0 | Post-0 | Post- 0.13 | Post- 5.13 | Post- 2.45 | Post-140 | Post- 4.13 | Post- 0.43 |
| 3 | 56 | No/No | Yes | Pre- 3 | Pre- 2 | Pre- 3 | Pre- 0 | Pre-2 | Pre- 1 | Pre- 14.7 | Pre- 35.4 | Pre-3.84 | Pre- 159 | Pre-8.63 | Pre- 0.13 |
| | | | | Post- 1 | Post- 1 | Post-1 | Post-0 | Post-0 | Post- 0 | Post-0.40 | Post-5.35 | Post-3.22 | Post-168 | Post-4.70 | Post- 0.28 |
| 4 | 80 | Yes/Yes | Yes | Pre- 3 | Pre- 3 | Pre-1 | Pre-0 | Pre-2 | Pre-3 | Pre- 1.24 | Pre- 12.58 | Pre-1.56 | Pre-135 | Pre-6.13 | Pre-0.68 |
| | | | | Post- 2 | Post- 2 | Post-1 | Post-0 | Post-0 | Post-1 | Post-1.57 | Post-15.24 | Post-0.65 | Post-120 | Post-5.87 | Post- 0.90 |
| 5 | 63 | Yes/Yes | No | Pre- 2 | Pre- 1 | Pre-1 | Pre-0 | Pre-1 | Pre- 2 | Pre- 0.38 | Pre-7.79 | Pre- 0.87 | Pre-123 | Pre-4.78 | Pre- 0.85 |
| | | | | Post-1 | Post-1 | Post-0 | Post-0 | Post-0 | Post-0 | Post-0.07 | Post-4.98 | Post-0.96 | Post-101 | Post-3.92 | Post-0.83 |
| 6 | 62 | Yes/No | No | Pre-2 | Pre-2 | Pre-1 | Pre-0 | Pre-1 | Pre-1 | Pre-0.17 | Pre-8.12 | Pre-0.75 | Pre-79 | Pre- 5.08 | Pre-0.88 |
| | | | | Post- 1 | Post- 1 | Post-0 | Post-0 | Post-0 | Post- 0 | Post-0.27 | Post-4.74 | Post-1.35 | Post-78 | Post-3.97 | Post-0.73 |
| 7 | 55 | Yes/Yes | No | Pre-2 | Pre-2 | Pre-1 | Pre-0 | Pre-1 | Pre-1 | Pre- 0.12 | Pre-5.91 | Pre-2.92 | Pre-131 | Pre-4.17 | Pre-0.35 |
| | | | | Post-1 | Post-1 | Post-0 | Post-0 | Post-0 | Post-0 | Post-0.12 | Post-4.88 | Post-0.46 | Post-115 | Post-4.19 | Post-0.95 |
| 8 | 51 | Yes/Yes | Yes | Pre-3 | Pre-2 | Pre-3 | Pre-0 | Pre-1 | Pre-1 | Pre-2.62 | Pre-13.56 | Pre-2.60 | Pre-160 | Pre-7.62 | Pre-0.36 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--------|--------|--------|---------------|--------|---------------|-----------|------------------|------------------|-----------------|-----------|------------------|
| | | | | Post-2 | Post-2 | Post-1 | Post-0 | Post-1 | Post-0 | Post-0.62 | Post-5.74 | Post-1.85 | Post-111 | Post-5.20 | Post-0.61 |
|--|--|--|--|--------|--------|--------|---------------|--------|---------------|-----------|------------------|------------------|-----------------|-----------|------------------|

N= number of patients; COPD= Chronic Obstructive Pulmonary Disorder; Pre= before speech rehabilitation; Post= after speech rehabilitation; G= overall grade of hoarseness; R= roughness; B= breathiness
A=asthenia; S= strain; I= instability. Jitter-frequency alteration; Shimmer-intensity alteration; noise to the acoustic signal; f0-fundamental frequency; irregularity of the sound wave; GNE- Glottal to Noise
Excitation Ratio. Values within normality in bold.

Table 2- Comparison between the medians before and after speech rehabilitation of the vocal acoustic parameters of eight patients with residual paracoccidioidomycosis lesions on upper airways and digestive tract by Wilcoxon test. Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases - Fiocruz. Rio de Janeiro, Brazil, 2016.

| Variable | Before Speech Therapy | After Speech Therapy | p-value |
|--------------|-----------------------------|-------------------------|---------------|
| | Median (Min-Max) | Median (Min-Max) | |
| Irregularity | 6.10 (4.17-8.63) | 4.44 (3.92-8.32) | 0.017* |
| Noise | 2.6 (0.75-3.84) | 1.85 (0.46-3.78) | 0.050 |
| Jitter | 0.88 (0.12-14.76) | 0.23 (0.07-7.9) | 0.108 |
| Shimmer | 13.07 (5.91-35.44) | 5.24 (4.74-32.84) | 0.025* |
| GNE | 0.41 (0.13-0.88) | 0.47 (0.14-0.95) | 0.058 |
| F0 | 133 (72-164) | 106 (12-168) | 0.69 |

Irregularity of the sound wave; Noise to the acoustic signal; Jitter-frequency alteration; Shimmer-intensity alteration; GNE-glottal-to-noise excitation ratio; F0- fundamental frequency. * p -value < 0.05 indicates significant relationship.

Table 3- Comparison of auditory-perceptual evaluation through the GRBASI* scale of eight patients with paracoccidioidomycosis lesions on upper airways and digestive tract before and after speech rehabilitation, by Wilcoxon test. Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases - Fiocruz. Rio de Janeiro, Brazil, 2016.

| Variable | Before Speech Therapy | After Speech Treatment | p-value |
|----------|-----------------------------|---------------------------|----------------|
| | Median (Min-Max) | Median (Min-Max) | |
| G | 2.5 (2-3) | 1 (1-2) | 0.008** |
| R | 2 (1-3) | 1 (1-2) | 0.014** |

| | | | |
|---|------------|------------|----------------|
| B | 1 (1-3) | 1 (0-2) | 0.024** |
| A | 0 (0-0) | 0 (0-0) | --- |
| S | 1 (1-2) | 0 (0-1) | 0.014** |
| I | 1 (1-3) | 0 (0-1) | 0.008** |

GRBASI Scale (G=overall grade of hoarseness; R= roughness; B= breathiness; A=asthenia S=strain I=instability. 0=without alteration; 1=slightly altered; 2=moderately altered; 3=severe alteration). Min=minimum and Max=maximum.

There were no enough cases for statistical test of the asthenia parameter

* p value < 0.05 indicates significant relationship.

DISCUSSION

In the present study eight patients with residual paracoccidioidomycosis of upper airways and digestive tract were submitted to speech rehabilitation after clinical and drug treatment for PCM and it was possible to verify that the vocal parameters analyzed of all of them improved.

The literature reports a greater number of chronic PCM cases in males, aged between 30 and 50 years, as also found in our study (Bastos et al 2001, Bisinelli et al 2001, Palheta-Neto et al 2003, Verli et al 2005, Campos et al 2008, Lopes Neto et al 2011, Costa et al 2013). The greater insertion of men in occupational activities more related to PCM, such as working in the field or in the civil construction (Coutinho, 2011), as well as estrogen inhibitory action on the transformation of the fungus from the mycelium stage, infectious form, into yeast, parasite phase, makes that the frequency of chronic cases in women is low (Restrepo et al 1984, Salazar; Restrepo, Stevens 1988, Aristizabal et al 1998). Most affected patients reported being smokers or alcohol users, which might be a risk factor for the development of the chronic form of the disease and negatively influence the evolution of the clinical treatment and sequelae (Bisinelli et al 2001, Palheta-Neto et al 2003, Santos 2003, Verli et al 2005, Martinez 2010, Costa et al 2013). Moreover, it is acknowledged that smoking and drinking habits can cause numerous voice and laryngeal disorders once the hot cigarette smoke highly damages the vocal tract and attacks the entire respiratory system, particularly the vocal folds, directly

affecting voice quality (Cielo et al 2010). The vast majority of the patients included in our research that remained with voice quality alterations after speech therapy, were smokers or alcohol users, fact that might have been responsible for maintaining altered the voice parameters.

In our study, we verified that all the patients complained of dysphonia, which is one of main functional sequelae caused by PCM affecting UADT (Valle et al 1995, Bastos et al 2001, Biselli et al 2001, Lopes Neto et al 2001, Weber et al 2006), once the scars lesions in the larynx caused by the *P. brasilienses* complex are long and cause functional impairment in most cases (Lopes Neto et al 2011). Although this is the first study that demonstrates the importance of speech rehabilitation aimed at improving the voice quality of PCM patients, the benefits of speech therapy in patients treated for laryngeal tuberculosis have already been described in the literature (Ruas et al 2010).

It has already been described that, in laryngeal tuberculosis and mucosal leishmaniasis, the alterations of voice quality may begin during the active phase of the disease and remain due to the scarring process or by functional adjustment mechanisms developed during the phase of voice functional limitation (Ruas et al 2014, Lucena et al 2015). Voice disorders might be present even in patients with no larynx lesion, since it is possible to associate dysphonia with other anatomical sites suggesting that the occurrence of compensatory mechanisms caused by the presence of UADT lesions leads to alterations of voice quality (Ruas et al 2014).

In the comparison of acoustic parameters through Vox Metria software, we verified significant improvement of irregularity and Shimmer parameters, proving that speech rehabilitation was able to reduce the sound wave asymmetry during the process of glottic vibration and to increase the amplitude of the mucous wave of the vocal folds, in agreement with Ruas (2010) findings. Ruas also found significant improvement of Shimmer parameter after speech rehabilitation in laryngeal tuberculosis. Despite the important magnitude of the differences of the values of other parameters before and after speech rehabilitation, particularly noise (difference of 0.75) and Jitter (difference of 0.65) which presented normal mean values after rehabilitation, the small sample hindered the use of statistical tests, not being possible to evidence the significance.

Voice auditory perceptive evaluation is considered gold-standard in clinical practice (Behlau 2001). Through the GRBASI scale it was possible to verify significant improvement of overall grade of hoarseness, roughness, breathiness, strain and instabil-

ity after speech rehabilitation, evidencing the improvement of patients' voice quality, just as it was observed in relation to voice therapy in patients treated for laryngeal tuberculosis (Ruas et al 2010). We did not observe asthenia, once this vocal characteristic is found in individuals with muscle weakness and glottis hypoconstriction (Behlau 2001).

We concluded that speech therapy is able to restore the voice quality of patients with residual PCM in UADT. Therefore, we suggest that the PCM patient should be treated by a multidisciplinary team, including besides otorhinolaryngologists, speech therapists able to evaluate and restore the vocal function of those individuals.

6 CONCLUSÕES

Ao realizar a avaliação da voz dos pacientes com PCM residual em vias aéreas e digestivas superiores, foi possível observar que todos eles permaneceram com alteração desta função, mesmo com ausência de lesões ativas na laringe e presença de pouca ou nenhuma cicatriz visível estrutural.

A reabilitação fonoterápica melhora significativamente a qualidade vocal dos pacientes com PCM residual em vias aéreas e digestivas superiores, sendo portanto recomendado que o paciente com PCM seja atendido por uma equipe multidisciplinar, que inclua além de médicos otorrinolaringologistas, fonoaudiólogos capazes de avaliar e reabilitar a função vocal destes indivíduos.

7 PERSPECTIVAS FUTURAS

O primeiro artigo foi submetido para a revista científica *Clinical Microbiology and Infection* e o segundo encontra-se em fase de revisão dos autores. Tendo vista a finalização deste projeto, vislumbro iniciar o doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas na Pós-graduação *Stricto Sensu* do Instituto Nacional de Infectologia - Fiocruz, com um projeto de avaliação, comparação e reabilitação das alterações da qualidade vocal em pacientes com sequelas de doenças infecciosas granulomatosas de vias aéreas e digestivas superiores, em especial PCM, tuberculose e leishmaniose.

8 REFERÊNCIAS

Albuquerque CF, Marques da Silva SH, Camargo ZP. Improvement of the Specificity of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Diagnosis of Paracoccidioidomycosis. J. Clin. Microbiol. April 2005; 43:4 1944-1946doi:10.1128/JCM.43.4.1944-1946.2005.

Aristizabal BH, Clemons KV, Stevens DA, Restrepo A. Morphological transition of *Paracoccidioides brasiliensis* conidia to yeast cells: in vivo inhibition in females. Infect Immun 1998; 66:5587-5591.

Bagagli E, Theodoro RC, Bosco SM, McEwen JG. *Paracoccidioides brasiliensis*: phylogenetic and ecological aspects. Mycopathologia. 2008; 165: 197-207.

Bastos AGD, Martins AG, Cunha FC, Marques MPC, Melo PP, Tomita S & Alonso VMO. Paracoccidioidomicose Laríngea: Estudo Retrospectivo de 21 anos. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. 67(1): , 2001.

Batista JJR, De Camargo ZP, Fernandes GF, Vicentini AP, Fontes CJ, Hahn RC. Is the geographical origin of a *paracoccidioides brasiliensis* isolate important for antigen production for regional diagnosis of paracoccidioidomycosis? Mycoses 2010; 53:176-80.

Behlau M, Feijó D, Madazio G, Brasil O, Pontes P, Azevedo R. Voz: O livro do especialista Vol. I. Rio de Janeiro: Revinter; 2008.

Behlau M, Feijó D, Madazio G, Brasil O, Pontes P, Azevedo R. Voz: O livro do especialista Vol. II. Rio de Janeiro: Revinter; 2010.

Behlau M, Pontes P. Avaliação e tratamento das disfonias. São Paulo: Lovise; 1995. P.312.

Bisinelli J, Marzola C, Ferreira MLS, Toledo-Filho JL, Pastori CM, Zorzeto D.L.G. Manifestações estomatognáticas da paracoccidioidomicose (*Paracoccidioides brasiliensis* ou Enfermidade de Lutz-Splendore-Almeida). Considerações gerais e apresentação de casos. Rev FOB. Bauru, 6(1-11);, jan/mar.1998.

Bisinelli JC, Telles FQ, Sobrinho JA, Rapopot A. Manifestações estomatológicas da Paracoccidioidomicose. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. 67(3). São Paulo, 2001.

Bisinelli JC, Ferreira MLS. Doenças infecciosas: paracoccidiodomicose (blastomicose sul-americana). In: Tommasi AF. Diagnóstico em patologia bucal. 3ª ed. São Paulo: Pancast; 2002. p. 202-9.

Borges SRC, Sperandio da Silva GM, Chambela MC, Oliveira RV, Costa RLB, Wanke B, Valle ACF. Itraconazole vs. trimethoprim–sulfamethoxazole: A comparative cohort study of 200 patients with paracoccidiodomycosis. *Medical Mycology Advance*. Rio de Janeiro, January - 2014.

Bummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidiodomycosis: an update. *Clin Microbiol Rev*. 1993; 6(1):89

Camargo ZP, Guesdon SL, Drouhet E, Improvisi L. Enzyme linked immuno sorbent assay (ELISA) in paracoccidiodomycosis. Comparison with counter immunoelectrophoresis and erythro immune assay. *Mycopathologia* 88:31-37, 1984.

Campos MVS et al. Paracoccidiodomicose no Hospital Universitário de Brasília. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v. 41, n. 2, Apr. 2008. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822008000200007&lng=en&nrm=iso>. accessed 16 June 2014. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822008000200007>.

Castro C. Accidental inoculation “in anima nobile”. Report of a case. *Medicina Cutanea Ibero Latino Americana*, v. 3, p. 289-292, 1975.

Cielo CA, Finger LS, Roman-Niehues G, Deuschle VP, Siqueira MA. Hábitos de tabagismo e etilismo nas disfonias. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*. ISSN 1677-5090. 2010.

Costa CC, Guimarães VC, Rebouças MN, Fernandes EJM. Paracoccidiodomycosis of the larynx: Cases Report 2013. Vol. 79. Ed6 ABORL.

Colton RH, Casper JK. Compreendendo os problemas de voz. Uma perspectiva fisiológica ao diagnóstico e ao tratamento. Porto Alegre: Artes Médicas; 1996. P.74.

Coura JR, Wanke B, Valle ACF, Oliveira RMZ, Costa RLB. Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. Vol 1 e 2 p.119.

Coutinho ZF, Silva D, Lazera M et al. Paracoccidiodomycosis mortality in Brazil – 1980/1995. *Cad Saude Publica* 2002; 18: 1441–1454.

Coutinho ZF, Wanke B, Travassos C, Oliveira RM, Xavier DR, Coimbra JR CEA. Hospital morbidity due to paracoccidiodomycosis in Brasil (1998-2006). *Tropical Medicine and International Health*. 2015doi:10.1111/tmi.12472

Dejonckere PH, Remacle M, Fresnel-Elbaz E, Woisard V, Crevier-Buchman L, Millet B. Differentiated perceptual evaluation of pathological voice quality: reliability

and correlations with acoustic measurements. *Laryngol. Otol. Rhinol.* 1996; 117(3):219-24.

Doenças Infecciosas – Conduta Terapêutica. Guanabara Koogan, 2 ed, 1998.

Fagundes R. Pesquisa da paracoccidiodomicose em cães (*Canis familiaris*) na região endêmica de Botucatu, São Paulo [Dissertação de Mestrado]. Botucatu: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu; 2002.

Faria CM. Contribuição ao estudo da análise acústica e perceptivo-auditiva da voz dos pacientes com paracoccidiodomicose em mucosas nasal, oral e/ou faríngea em acompanhamento no centro de treinamento e referência em doenças infecciosas e parasitárias da Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte, e do Serviço de doenças infecciosas e parasitárias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. 2009. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de medicina da UFMG, MG.

Fava N. Imunologia da PCM. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 18:42-43, 1976.

Façanha MC, Souza Ade Q, Café VS, Wanke B. Paracoccidiodomycosis – description of two cases autochthonous in Ceará. *Braz J Infect Dis.* 2011; 14:86-8.

Ferreira L, Limongi S. Tratado de Fonoaudiologia. ed. ROCA: São Paulo; 2005.

Góes AM, Silva LSS, Araújo AS, Cruz SG, Siqueira WC, Pedroso ERP. Paracoccidiodomicose (doença de Lutz-Splendore-Almeida): etiologia, epidemiologia e patogênese. *RevMed Minas Gerais* 2014; 24(1): 61-66.

Hirano M, Bless DM. Exame videoestroboscópico da laringe. Porto Alegre: Ates Médicas; 1997. P 37.

Lacaz CS, Passos Filho MCR, Fava Netto C, Macarron R. Contribuição para o estudo da Blastomicose-infecção: inquérito com paracoccidiodina. Estudo sorológico e clínico radiológico dos paracoccidiodinos-positivos. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1959;1:245-59.

Londero AT, Wanke B. Epidemiology and Paracoccidiodomycosis Infection. In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G. Paracoccidiodomycosis. CRC Press, Boca Raton, p.109-120, 1994.

Lopes Neto JM, Severo LM, Mendes RP, Weber SAT. Sequelae Lesions in the Larynxes of patients with Paracoccidiodomycosis. *Brasilian Journal of Otorhinolaryngology.* Jan/Fev. 2011.

Lopez RC, Restrepo A. Spontaneous regression of pulmonary paracoccidioidomycosis. *Mycopathol.* 1983;83:187-9.

Lucena MM et al. Evaluation of Voice Disorders in Patients with Active Laryngeal Tuberculosis. *Plos One.* Published: May 26, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0126876.

Maluf MLF, Pereira SRC, Takahachi G et al. Prevalência de paracoccidioidomicose: infecção determinada através de teste sorológico em doadores de sangue na região noroeste do Paraná, Brasil. *Rev Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2003;36:11-6.

Matos WB, Santos GM, Silva VE, Rosário Gonçalves EG, Silva AR. Paracoccidioidomycosis in the state of Maranhão, Brazil: geographical and clinical aspects. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012; 45:385-9.

Martinez R, Moya MJ. The Relationship between paracoccidioidomycosis and alcoholism. *Revista Saúde Pública,* 1992;26 (21):12 –46, São Paulo.

Martinez R. Paracoccidioidomycosis: The dimension of the problem of a neglected disease. *Soc Bras Med Trop* [online]. 2010; 43:480.

Marques SA. Paracoccidioidomicose: atualização epidemiológica, clínica, diagnóstica e terapêutica. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2013;88 (5):701-12.

Moreira APV. Paracoccidioidomicose: histórico, etiologia, epidemiologia, patogênese, formas clínicas, diagnóstico laboratorial e antígenos. *BEPA, Bol. epidemiol. paul.* (Online), São Paulo, v.5, n.51, mar. 2008.

Negro DG, Lacaz CS, Fiorillo AM. Paracoccidioidomicose – Blastomicose sul-americana. *Saviez – Edusp.*P.157.

Oliveira AGL et al. Influence of the nutritional status in the clinical and therapeutical evolution in adults and elderly with American Tegumentary Leishmaniasis. *Acta Trop.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.06.005>.

Palheta Neto FX, Moreira JS, Martins ACC, Cruz FJ, Gomes ER, Palheta ACP. Estudo de 26 casos de Paracoccidioidomicose avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia.* 69(2): 2003.

Pinho SMR. *Fundamentos em Fonoaudiologia. Tratando os distúrbios de voz.* Rio de

Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. P.21.

Puccia R, Travassos LR. 43 kilodalton glycoprotein from *Paracoccidioides brasiliensis*: immuno chemical reactions with sera from patients with paracoccidioidomycosis, histoplasmosis or Jorge Lobo disease. *Journal of Clinical Microbiology* 29:1610- 1615, 1991.

Restrepo A, Salazar ME, Cano LE, Stover EP, Feldman D, Stevens DA. Estrogens inhibit mycelium-to-yeast transformation in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*: implications for resistance of females to paracoccidioidomycosis. *Infect Immun* 1984; 46:346-353.

Restrepo A. The Ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*: a puzzle still unsolved. *Sabouraudia*. 1985;23(5):323-34.

Ruas ACN et al. Vocal quality of patients treated for laryngeal tuberculosis, before and after speech therapy. *The Journal of Laryngology & Otology*.2010; 124: 1153-1157.

Ruas ACN et al. Voice Disorders in Mucosal Leishmaniasis. *PLOS ONE*. 2014; 9(7).

Salazar ME, Restrepo A, Stevens DA. Inhibition by estrogens of conidium-to-yeast conversion in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. *Infect Immun* 1988; 56:711-713.

Santos WA. Associação entre tabagismo e paracoccidioidomicose um estudo de caso controle no Estado do Espírito Santo Brasil. *Cad. Saúde Pública* vol.19 no.1 Rio de Janeiro Jan./Feb. 2003. doi: 10.1590/S0102-311X2003000100027.

Sposto MR, Scully C, Almeida OP, Jorge J, Graner E, Bozzo L. Oral paracoccidioidomycosis. A study of 36 South American patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* , Saint Louis, 75(4), p.461-165, Apr.1993.

Shikanai-Yasuda MA, Filho FQT, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML e Grupo de Consultores do Consenso em Paracoccidioidomicose. Consenso em Paracoccidioidomicose. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 39 (3):297-310, maio/junho, 2006.

Sylvestre TF et al. Prevalence and Serological Diagnosis of Relapse in Paracoccidioidomycosis Patients. *Plos Neglected Tropical Diseases*. May, 2014. Vol.8, Issue 5. E2834.

Teixeira JP, Ferreira DB, Carneiro SM. Análise acústica vocal - Determinação do Jitter e Shimmer para diagnóstico de patologias da FALA. Instituto Politécnico de Bragança - Bragança, Portugal, 2011.

Valle ACF, Filho FA, Moreira JS, Wanke B. Clinical and endoscopic findings in the mucosae of the upper respiratory and digestive tracts in post-treatment follow-up of paracoccidioidomycosis patients. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 37(5), São Paulo, setembro/outubro.1995.

Valle ACF, Costa RLB. Paracoccidioidomicose. In: Batista RS, Igreja RP, Gomes AD, Huggins DW. Medicina Tropical: abordagem atual das doenças infecciosas e parasitárias. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2001. p. 943-58.

Verli FD et al. Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes portadores de paracoccidioidomicose no Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba, v.38, n.3, May 2005.

Veronesi R, Focaccia R. Tratado de Infectologia. São Paulo: Atheneu; 2002. P.1101.


Wanke B, Aidê MA. Capítulo 6 - Paracoccidioidomicose. J. bras. pneumol., São Paulo, v. 35, n. 12, Dec. 2009 .

Weber SAT, Brasolotto A, Rodrigues L, Marcondes-Machado J, Padovani CR, Carvalho LR, Mendes, RP. Dysphonia and laryngeal sequelae in paracoccidioidomycosis patients: a morphological and phoniatic study. Medical Mycoly. Maio, 2006.

Weber SAT, Mendes RP. Comprometimento Laríngeo em Pacientes com Paracoccidioidomicose. Revista Prática Hospitalar. 2009. Set/ Out; Ano XI. Nº65.

ANEXOS

ANEXO 1 PROTOCOLO CLÍNICO DE PARACOCCIDIOIDOMICOSE
– POP. AMED.003

| | | |
|---|---|---|
| | PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRONIZADO |  |
| Título: PROTOCOLO CLÍNICO DE PARACOCCIDIOIDOMICOSE | | POP.AMED.003 |
| Emissão: 10/01/2010 | Revisão: _____ / _____ / _____ | Nº00 |

1. OBJETIVO

Estabelecer protocolo clínico para diagnóstico, tratamento e seguimento de pacientes portadores de Paracoccidiodomicose.

2. CAMPO DE APLICAÇÃO

Aplica-se ao Serviço de Ambulatório, Serviço de Internação e Hospital Dia.

3. DEFINIÇÃO/SIGLAS

Não aplicável.

4. RESPONSABILIDADES

A implantação e o treinamento deste POP caberá aos profissionais das áreas de Ambulatório, Internação e Hospital -Dia.

5. FLUXOGRAMAS

Não aplicável.

6. DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES

6.1. Critérios de Internação

6.1.1. Pacientes matriculados no INI que não tenham condições de serem acompanhados no ambulatório por:

- gravidade da doença
- intercorrências clínicas
- recaída da doença
- avaliações clínico-laboratoriais pertinentes aos projetos de pesquisa em andamento

6.1.2. Procedimentos no ato da internação

1. Anamnese e exame físico completos no prontuário (no ato de 1ª internação) ou resumo de internação (nas re-internações)

2. Exames inespecíficos:

- hemograma com VHS e plaquetas, glicemia, uréia, creatinina, Na⁺, K⁺, Cl⁻, bilirrubinas totais e frações, TGO, TGP, fosfatase alcalina, γ GT, lipidograma completo (pré, durante e pós tratamento com itraconazol), TAP e PTT, amilase, lipase.
- Rx de tórax (PA e perfil) e TC de tórax
- E.P.F (3 amostras de fezes), E.C.G., E.A.S.
- pesquisa de BAAR em escarro (3 amostras)
- anti-HIV
- ultra-sonografia abdominal nos pacientes com as formas juvenis
- Dosagem de cortisol sérico basal e pós estímulo com ACTH com 30 e 60 minutos.

3. Exames específicos:

- TC de crânio se sinais/sintomas neurológicos e indicação na Neurologia
- sorologia para fungos – imunodifusão dupla (Ouchterlony)
- exame **micológico** (enviar o material imediatamente ao laboratório de micologia e quando for indicado colocar o material em frasco com solução salina estéril):
 - **escarro** (3 amostras em dias diferentes);
 - aspirado de lesão flutuante fechada;
 - raspagem de lesão;
 - punção aspirativa de órgãos internos quando indicada e após criteriosa avaliação clínica.
- fragmento de biópsia

- exame histopatológico das lesões: colocar o fragmento em frasco com formol a 10% e enviar ao Laboratório de Anatomia Patológica.

4. Outros procedimentos

- pedir aos familiares os blocos ou lâminas em branco de lesões que tenham sido biopsiadas em outros serviços
- inserir o paciente nos projetos de pesquisa adequados após esclarecimento e assinatura dos termos de consentimento.

5. Avaliação interdisciplinar:

Avaliação e acompanhamento com otorrinolaringologista, neurologista, pneumologista, nutricionista e outros especialistas (na internação e conforme necessidade).

6.1.3. Tratamento

Usualmente o tratamento é de longa duração para permitir o controle das manifestações clínicas e prevenção das recaídas. O tempo de tratamento é de 12 meses nas formas leves e de 18 a 24 meses nas formas moderadas a graves.

Além do tratamento antifúngico específico (tabela 1) o paciente deverá receber assistência para as condições gerais, como tratamento odontológico e reposição proteíco-calórica adequada. Fazem parte do tratamento coadjuvante: a corticoterapia nos casos com baixa reserva adrenal ou doença de Addison, e o tratamento das outras coinfeções/co-morbidades (enteroparasitoses, tuberculose, DPOC, infecções bacterianas pulmonares, aids).

Medicamentos:

1ª opção – Sulfametoxazol/Trimetoprim (SMX/TMP) - primeira escolha para adultos, com base na facilidade de administração, melhor tolerabilidade e distribuição gratuita pela rede pública.

Tabela 1 –Esquemas de tratamento da PCM –formas leves a moderadas

| Medicamentos | Dose | Duração do tratamento |
|--------------|--|-----------------------|
| Itraconazol | Adultos: 200mg por dia, logo após uma das refeições principais (almoço ou jantar), em uma única tomada. | 9 a 18 meses |

| | | |
|-----------------------------|--|-------------------------------------|
| | Crianças com >30kg e > 5 anos, 5 a 10mg/kg/dia, ajustar a dose não abrindo a cápsula* | |
| Sulfametoxazol /trimetoprim | Adultos: trimetoprim:160 a 240mg sulfametoxazol 800mg a 1.200mg. VO12/12hs | 12 meses nas formas leves |
| | Crianças –trimetoprim, 8 a 10mg/kg sulfametoxazol, 40 a 50 mg/kg, VO 12/12h | 18 a 24 meses nas formas moderadas. |

* Maior experiência em crianças é com sulfametoxazol/trimetoprim.

*(Tabela adaptada do **Consenso em Paracoccidiodomicose**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 39(3): 297-310, mai-jun, 2006.)*

2ª opção – itraconazol: indicado nos pacientes com baixa adesão e intolerância ao SMT-TMP.

3ª opção: Anfotericina B (**dose total** de 50 mg/kg ou 2-3 g para adultos), iniciando com 0,25 mg/kg/dia e, dependendo da tolerância, aumentando progressivamente, em infusão diária por 6 h, até atingir 1mg/kg/dia (máx. 50 mg/dia). Aplicação em dias alternados. Dosagem de uréia, creatinina, eletrólitos (K) e hemograma semanalmente e ECG quinzenalmente.

Obs: As formulações lipídicas de anfotericina B, principalmente a lipossomal, são uma excelente opção por ter menos efeitos colaterais e ser possível dosagem maior – 1 a 5 mg/kg/peso, encurtando o tempo de internação.

6.2. Neuroparacoccidiodomicose

1ª opção: SMZ/TMP durante um período mínimo de 2 anos, tendo acompanhamento radiológico, clínico e laboratorial conforme rotina (abaixo descrita). Nos casos graves, iniciar com medicação endovenosa e monitorizar os para-efeitos tóxicos.

2ª opção: Fluconazol 200 a 400 mg /dia, EV ou VO de acordo com a gravidade do caso pelo tempo necessário para o desaparecimento ou cicatrização das lesões (mínimo de um ano).

3ª opção: Em casos refratários considerar o uso da associação de SMZ/TMP + Fluconazol, sendo também uma opção o uso de voriconazol.

OBS.: O tratamento cirúrgico é restrito aos casos com indicação específica.

** Em todos os pacientes tabagistas e etilistas deve ser aconselhado o abandono da dependência química e oferecido acompanhamento pelo ambulatório de Psicologia/Psiquiatria do IPEC.*

Os pacientes com formas graves de PCM, com perda de peso > 10%, dificuldade de deglutição, comprometimento do estado geral, insuficiência respiratória, sinais ou sintomas neurológicos ou evidências de comprometimento de adrenais, devem preferencialmente iniciar o tratamento em regime hospitalar, até estabilização clínica.

Os pacientes devem ser acompanhados após a alta em regime ambulatorial (*Tabela II*) e o tratamento deve ser mantido até o alcance da **cura total aparente** (cura clínica, radiológica, micológica e sorológica).

As dúvidas e particularidades do tratamento devem ser analisadas com o grupo de pesquisadores do PEPES Micoses.

OBS:

- Avaliar sempre interações medicamentosas do itraconazol, sendo contraindicado associação com: astemizol, antiácidos e bloqueadores de receptor H₂, barbitúricos, ciclosporina, didanosina, digoxina, fentanil, fenitoína, rifampicina, cisaprida e terfenadina.
- O itraconazol possui poucos efeitos nefrotóxicos, já os sulfamídicos e a anfotericina B devem ser evitados nos pacientes com PCM e insuficiência renal.
- Evitar os azólicos e as formulações lipídicas da anfotericina B em pacientes com alterações funcionais hepáticas - enzimas hepatocelulares > 4 vezes o limite máximo normal. O fluconazol é o de menor hepatotoxicidade.
- As sulfas raramente podem causar hepatotoxicidade, mesmo assim devem ser utilizadas com cautela.
- O medicamento mais usado em crianças é SMZ/TMP pela eficácia conhecida, boa tolerabilidade e pela facilidade de administração. Tem apresentação na forma de xarope (facilitando a adequação de doses), é palatável e é fornecido pela rede pública de saúde.

6.3. Paracoccidioidomicose e gravidez

As alterações imunológicas próprias da gestação podem agravar a história natural de micoses sistêmicas e doenças causadas por patógenos intracelulares. A literatura registra o aumento de ocorrência de abortos e natimortos em gestantes com PCM. Além disso, foram observadas placentite e intervilosite com trombose nos vasos da placenta de gestantes com PCM, podendo resultar em imaturidade e óbito fetal.

O alto risco de óbito materno e fetal sugere um manejo mais agressivo nesses casos. As opções terapêuticas são a Anfotericina B (indicação de escolha), com a qual não há relatos de efeito teratogênico e a associação SMZ/TMP, após as 4 primeiras semanas da gestação, devendo ser suspensa pelo menos 30 dias antes do parto para evitar a ocorrência de kernicterus. Os azólicos não devem ser utilizados pela conhecida ação teratogênica.

6.4. Paracoccidioidomicose e AIDS

Pouco mais de uma centena de casos de PCM associada à Aids já foram relatados, a maioria deles com características de forma aguda disseminada concomitantes às características da forma crônica da doença. A maior parte dos pacientes com co-infecção PCM-aids apresenta-se com níveis de linfócitos CD4 inferiores a 200 céls/ml e os anticorpos anti-*Pb* estão presentes em apenas 60% dos casos.

Devido à limitação de dados disponíveis, não é possível fazer qualquer recomendação com base em evidências científicas sobre a duração da terapêutica antifúngica nesses pacientes. Entretanto sugere-se que em pacientes com estado avançado da aids e manutenção da contagem de células CD4 abaixo de 200/ml a droga antifúngica seja mantida indefinidamente. Nos pacientes com controle da infecção pelo HIV, negatificação da carga viral, recuperação de linfócitos CD4 ≥ 200 /ml, pode-se considerar a possibilidade de suspensão da profilaxia secundária, uma vez atingidos os critérios de cura da PCM.

Tabela 2: Acompanhamento Ambulatorial

| PERÍODO | TIPO DE CONSULTA | AVALIAÇÃO/EXAMES |
|---------|------------------|------------------|
|---------|------------------|------------------|

| | | |
|--|-------------------|--|
| 15 dias após a alta ou 21 dias após início do tratamento | Primeiro retorno | Hemograma, eletroforese de proteínas, hepatograma, Na+, K+, glicose, uréia, creatinina, Exame de ORL e avaliação pela neurologia*. |
| 30 dias | Avaliação clínica | Hemograma, hepatograma, Na+, K+, ex. micológico, glicose, uréia, creatinina. |
| 60 dias | Avaliação clínica | Hemograma, hepatograma, Na+; K+; uréia, creatinina; ex. micológico, RX de tórax e sorologia. |
| 90 dias | Avaliação clínica | Hemograma, hepatograma, Na+, K+, uréia, creatinina. |
| 4 meses | Avaliação clínica | Hemograma, hepatograma, Na+; K+; RX de tórax e sorologia. |
| 6 meses | Avaliação clínica | Hemograma, hepatograma, Na+, K+, uréia, creatinina, sorologia e TC de tórax ou crânio. |

| | | |
|--|-------------------|--|
| 9 meses | Avaliação clínica | Hemograma, hepatograma, Na ⁺ ; K ⁺ , uréia, creatinina; RX de tórax e sorologia. |
| 12 meses | Avaliação clínica | Hemograma, hepatograma, Na ⁺ , K ⁺ , sorologia e TC de tórax ou crânio. |
| A cada 6 meses por 2 anos | Avaliação clínica | Sorologia e RX de tórax. |
| A cada ano por mais 5 anos de followup* * | Avaliação clínica | Sorologia e RX de tórax. |

* caso haja lesão local.

** alta definitiva com encaminhamentos pertinentes às co-morbidades para assistência na rede pública.

OBS: nos pacientes em uso de itraconazol, deve ser avaliado lipidograma (colesterol e triglicérides) a cada 2 meses de tratamento.

6.5. Critérios para corticoterapia - insuficiência adrenal \síndrome Addisoniana:

- perda ponderal ou não recuperação do peso em pacientes após resposta clínica à terapêutica específica.
- hipotensão arterial e/ou hipotensão ortostática (afastadas outras causas e conforme dados relacionados com idade, área cardíaca, ECG, etc.).
- astenia, hiporexia não relacionadas à doença (PCM e DPOC ou intolerância medicamentosa).

- hiperpigmentação: pele bronzada e vitiligo; hiperpigmentação das cicatrizes, dobras de pele, aréolas, gengiva e pontos de pressão.
- sódio plasmático baixo e potássio plasmático alto.
- baixa reserva adrenal verificada no teste da cortrosina (dosagem de cortisol sérico basal e após estímulo com 250 µg de ACTH EV aos 30 min e 60 min), ou seja, *ausência de aumento acima de 20ng/ml aos 30 min pós-estímulo, independente do valor basal de cortisol sérico.*
- a corticoterapia é feita com doses que variam de 7,5 mg a 15 mg/dia de prednisona ou equivalente, divididas em 2 tomadas.

Obs¹: Há relatos que corticóide, mesmo em doses baixas por período maior que 3 meses, está associado a osteoporose e aumento do risco de fraturas.

Obs²: Os pacientes em uso de corticoterapia devem ser orientados a realizar atividade física regular e ingesta de cálcio de 1000 a 1500mg/dia.

Importante avaliar a necessidade de reposição de vitamina D (colecalfiferol- 400 a 10000 UI/dia ou 1,25 (OH) 2 vitamina D), reposição de hormônios gonadais, densidade óssea (densitometria) periódica e uso bifosfonatos.

6.6. Acompanhamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A fibrose pulmonar foi descrita, por exame imagem, em cerca de 50% dos pacientes com PCM crônica pulmonar, 23% evoluindo com DPOC e suas complicações. As alterações radiológicas moderadas e graves estão presentes nos pacientes com quadros funcionais obstrutivos. Nas gasometrias, alguns pacientes mantêm níveis de hipoxemia e hipercapnia; nas avaliações hemodinâmicas pode haver hipertensão pulmonar em decorrência da hipóxia.

Os pacientes com DPOC detectada deverão ser encaminhados, desde o início do tratamento ao ambulatório de pneumologia do INI.

6.7. Critérios de Cura da PCM

- **cura clínica:** desaparecimento de sinais e sintomas presentes antes do tratamento, com retorno do peso a níveis habituais.
- **cura micológica:** negatificação dos exames nos quais foi identificado o fungo.
- **cura imunológica:** negatificação da reação de imunodifusão ou sua manutenção em níveis baixos estáveis (<1:2).
- **cura radiológica:** melhora/desaparecimento ou manutenção (evolução para padrão de fibrose) das alterações radiológicas.
- normalização das alterações em exames complementares inespecíficos como: normalização do VHS, da eletroforese de proteínas, ausência de adenomegalias intra-

abdominais e/ou visceromegalias à ultrassonografia, desaparecimento das lesões cranianas à TC ou sua evolução para calcificação.

7. ANEXOS

Cartão do paciente com baixa reserva adrenal/ Insuficiência adrenal (usuário crônico de corticoterapia).

8. FORMULÁRIOS UTILIZADOS

Não aplicável.

9. REFERÊNCIAS

Não aplicável.

10. DISTRIBUIÇÃO

| ÁREA | No. DE CÓPIAS |
|---|----------------------|
| Centro Hospitalar | 01 |
| Assistência Técnica Médica | 01 |
| Serviço de Ambulatório | 01 |
| CTI | 01 |
| Serviço de Internação (Sala de Prescrição Médica) | 01 |
| Serviço de Hospital Dia | 01 |
| Rede P – Público | 01 |
| | |
| | |
| | |

11. HISTÓRICO DE REVISÕES

| No. DA REVI SÃO | DATA | ITEM ALTERAD O | DESCRIÇÃO DA ALTERAÇÃO | RESP. PELA ALTERAÇÃO | JUSTIFICATI VA |
|------------------------------------|-------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| | | | | | |

ANEXO 2 ANAMNESE FONOAUDIOLÓGICA VOCAL:

ANAMNESE FONOAUDIOLÓGICA

Data: ___/___/___ Paciente N° _____

Sexo: _____

Data nascimento: _____ Idade Atual: _____

Profissão: _____ Tels: _____

Tabagismo: _____ Etilismo: _____ Hidratação: _____

Diagnóstico: TB () LTA () PCM () outros: _____

Início de tratamento: _____ Tempo de tratamento: _____

Localização da Lesão: _____

Queixas iniciais: Disfonia () Disfagia () Odinofagia () Respiratórias ()

Outras: _____

Sequelas funcionais: Disfonia () Disfagia () Odinofagia () Respiratórias ()

Outras: _____

Tratamentos anteriores: () sim () não Qual? _____

OBS: _____

ANEXO 3 AVALIAÇÃO PERCEPTIVA AUDITIVA DA VOZ

AVALIAÇÃO PERCEPTIVA AUDITIVA VOCAL

Data: ___ / ___ / ___ Paciente N° _____

Avaliação () pré-terapia () 3 meses () 6 meses

Respiração Predominante:

Tipo: () superior () inferior () invertida () costodiafragmática abdominal

Modo: () oral () nasal () mista

Tempo de Emissão vocal:

/a/ sustentado: _____seg () estável () instável () interrompido

Fricativa/s/ : _____seg Fricativa /z/ : _____seg Relação s / z : _____seg

Nº: _____seg (até _____)

Coordenação pneumofônica () adequado () inadequada

Uso de ar de reserva durante fala: () sim () não

Articulação: () travada () embolada () exagerada () omissões () substituições

() trocas () distorções () normal

Ressonância predominante: () rinolalia aberta () rinolalia fechada ()

hiponasalidade () denasalidade () foco faríngeo () foco cul de sac () fo-
co laringo-faríngeo

() equilibrada

Ataques vocais: () isocrônico () brusco () aspirado

Pitch: () normal () agudo () grave

Loudness: () adequado () aumentado () reduzido

Escala GRBAS: Grau: “0” normal ou ausente, “1” discreto, “2” moderado e “3” se-
vero.

| G: Disfonia | R: rugosidade | B: soprosidade | A: astenia | S: tensão | I: Instabilidade |
|-------------|------------------|-------------------|---------------|-----------|---------------------|
| | | | | | |

Qualidade Vocal:

comprimida () sim () não

presbifônica () sim () não

pastosa () sim () não

diplofônica () sim () não

trêmula () sim () não

bitonal () sim () não

crepitante () sim () não

sussurrada () sim () não

ANEXO 4 AVALIAÇÃO ACÚSTICA COMPUTADORIZADA VOX METRIA

AVALIAÇÃO ACÚSTICA COMPUTADORIZADA - VOXMETRIA

Data: ___ / ___ / ___ Paciente Nº _____

Avaliação: () préterapia () 3 meses () 6 meses

Dados relevantes nas medidas de Análise de Voz:

F0 média: _____ Hz Variabilidade de F0 : _____ Hz _____ semitons
Intensidade média : _____ dB Desvio Padrão (DP): _____ dB

Dados relevantes nas medidas de Qualidade Vocal:

Irregularidade:

Jitter %: _____

Shimmer%: _____

Irregularidade: _____

Proporção GNE: _____

Ruído: _____

Espectrografia:

Regularidade do traçado: () sim () não

Interrupções no traçado: () sim () não

Presença de harmônicos: () sim () não

Presença de ruído entre harmônicos: () sim () não

Tremor: () sim () não

Perturbação na forma de onda: () sim () não

ANEXO 5 PROTOCOLO DE ESTUDO DA FORMA MUCOSA DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE

1) IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____

Rg: _____ Data: ____/____/____

Filiação: _____

e _____

Data de nascimento: ____/____/____ Sexo: _____

Profissão atual: _____

Profissões anteriores: _____

Estado civil: _____

Naturalidade: _____ Nacionalidade: _____

Residência atual: _____

Município: _____ Estado: _____ País: _____

2) DADOS EPIDEMIOLÓGICOS:

2.1) Casos semelhantes no domicílio ou peri – domicílio na época do adoecimento:

() Sim () Não

Idade, sexo, parentesco e período: _____

Número de quartos: _____

Número de pessoas moradoras de sua residência: _____

Renda média mensal individual em salários mínimos: _____

Renda média mensal familiar em salários mínimos: _____

Fatores de risco associados:

Câncer () Sim () Não

Uso de imunossupressores () Sim () Não

Diabetes mellitus () Sim () Não

HIV / SIDA () Sim () Não

3) DADOS CLÍNICOS:

3.1) Data e descrição do início e evolução da (s) lesão (ões) mucosa (s) até a data atual: _____

3.2) Primeira apresentação da PCM: () Sim () Não

Em caso de apresentação anterior, especificar o (s) outro (s) período (s) da doença e a localização das lesões: _____

3.3) Diagnóstico laboratorial:

Exame direto: _____

Cultura : () positiva () negativa

Histopatológico: _____

3.4) Tratamento:

Medicamento:

Duração do tratamento em meses:

Reações adversas: () sim () não

Falha terapêutica: () sim () não

Abandono de tratamento: () sim () não

ANEXO 6 EXAME CLÍNICO OTORRINOLARINGOLÓGICO E/OU ENDOSCÓPICO DAS MUCOSAS

Nome:

[_____]
_____]

Número do prontuário: [_____]

Lesão mucosa nasal? [_____]

1=Sim 0=Não

Se afirmativo, quantos meses de evolução [_____]

Número de lesões [_____]

Caso existam mais de 10 lesões, descrever as 10 com maior grau. Utilizar uma ficha para cada lesão.

Localização e características das lesões mucosas nasais

Número da lesão [_____]

Localização 1 [_____]

1-face septal 2-parede lateral 3-concha inferior 4-concha média 5-concha superior 6-coana 7- cavum 8-outro:

[_____]

Localização 2 [_____]

1- direita 2- esquerda 3-centro

Fase da lesão [_____]

1- GI=infiltrativa 2- GII=granulação 3- GIII=ulceração 4- GIV=destruição 5-cicatriz

Intensidade [_____]

1- leve 2- moderada 3- intensa 4- não se aplica

Epitelização [_____]

1-Não

2-SIM PARCIAL

3-SIM TOTAL

Granulação

1- SIM INTENSA

2- SIM MODERADA

3- SIM LEVE

4- Não

Infiltração

1- SIM INTENSA

2- SIM MODERADA

3- SIM LEVE

4- Não

Crosta

1- SIM DIFUSA

2- SIM LOCALIZADA

3- Não

Lesão mucosa orofaríngea?

1=Sim 0=Não

Se afirmativo, quantos meses de evolução[_____]

Número de lesões

Caso existam mais de 10 lesões, descrever as 10 com maior grau. Utilizar uma ficha para cada lesão.

Localização e características das lesões mucosas orofaríngeas

Número da lesão

Localização 1

1-lábio superior 2-lábio inferior 3-mucosa jugal 4-gengiva superior 5-
gengiva inferior 6-palato mole 7-palato duro 8-pilar anterior 9-pilar posterior
10-tonsila 11-língua 12-assoalho de boca 13-mesofaringe 14-úvula 15-região
retromolar superior 16-região retromolar inferior 17-outro:
[_____]

Localização 2 [___]

1- direita 2- esquerda 3- centro

Fase da lesão [___]

1- GI=infiltrativa 2- GII=granulação 3- GIII=ulceração 4- GIV=destruição5-
cicatriz

Intensidade [___]

1- leve 2- moderada 3- intensa 4- não se aplica

Epitelização [___]

1-Não

2-SIM PARCIAL

3-SIM TOTAL

Granulação [___]

1- SIM INTENSA

2- SIM MODERADA

3- SIM LEVE

4- Não

Infiltração [___]

1- SIM INTENSA

2- SIM MODERADA

3- SIM LEVE

4- Não

Crosta

1- SIM DIFUSA

2- SIM LOCALIZADA

3- Não

Lesão de mucosa laríngea?

1=Sim 0=Não

Se afirmativo, quantos meses de evolução[_____]

Número de lesões

Caso existam mais de 10 lesões, descrever as 10 com maior grau. Utilizar uma ficha para cada lesão.

Localização e características das lesões mucosas laríngeas

Número da lesão

Localização 1

1-epiglote 2-pregas vestibulares 3-pregas vocais 4-ligamento ariepiglótico 5-ligamento glossoepiglótico 6-ligamento faringoepiglótico 7-seios piriformes 8-infraglote 9-traquéia 10-hipofaringe 11-vestíbulo 12-ventrículo 13-valécula 14-outro: [_____]

Localização 2

1- direita 2- esquerda 3- centro

Fase da lesão

1- GI=infiltrativa 2- GII=granulação 3- GIII=ulceração 4- GIV=destruição5-cicatriz

Intensidade

1- leve 2- moderada 3- intensa 4- não se aplica

Epitelização

1-Não

2-SIM PARCIAL

3-SIM TOTAL

Granulação

1- SIM INTENSA

2- SIM MODERADA

3- SIM LEVE

4- Não

Infiltração

1- SIM INTENSA

2- SIM MODERADA

3- SIM LEVE

4- Não

Crosta

1- SIM DIFUSA

2- SIM LOCALIZADA

3- Não

Estroboscopia:

Simetria:

() invariavelmente () maior parte das vezes () nem sempre () nunca

Assimetria:

() desvio anterior da glote () prega _____ mais alta que a outra

() movimento vertical da prega _____ precede o da outra

() movimento lateral da prega _____ precede e/ou é maior/menor do que da outra

não se aplica

Amplitude Lateral:

normal grande pequena ausente

modo consistente modo inconsistente outros: _____

Periodicidade Da Atividade Global:

regular irregular consistente inconsistente

Ação da Onda Mucosa:

normal grande pequena ausente

modo consistente modo inconsistente

Ondulações Anormais:

no terço anterior na junção dos terços anterior e central da prega

no terço central da prega em toda a extensão da prega

Fechamento Da Glote:

completo o tempo todo completo parte do tempo

incompleto o tempo todo incompleto parte do tempo

fenda posterior padrão variável do ponto da abertura glótica

fenda fusiforme ou elíptica forma de ampulheta

fenda de incompetência glótica na maior parte da extensão

fenda anterior outros: _____

Conclusão:

normal anormal

ANEXO 7 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INSTITUIÇÃO: INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS – FIOCRUZ

COORDENADOR DA PESQUISA: CLÁUDIA MARIA VALETE ROSALINO

ENDEREÇO: Av. Brasil 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - RJ –

CEP 21045-900

TELEFONES (0xx21) 3865-9525

NOME DO PROJETO DE PESQUISA: “Estudo prospectivo intervencional com fonoterapia em pacientes pós-tratamento de Paracoccidioidomicose com acometimento mucoso: importância da intervenção fonoaudiológica”

NOME DO VOLUNTÁRIO: _____

O *P. brasiliensis* infecta, por via respiratória, parte da população do Brasil e de vários países latino-americanos. Atinge com maior frequência os pulmões, a mucosa nasal e das vias respiratórias, a pele e os gânglios linfáticos. Quando acomete a laringe, o sintoma mais frequente é a rouquidão, podendo chegar à perda da voz, seguido por dor e dificuldade para engolir, dor para falar, tosse e até falta de ar. Estes sintomas podem permanecer mesmo após a cura do paciente.

No momento, várias perguntas precisam ser respondidas como: estes sintomas são frequentes após o tratamento? De que maneira estes sintomas afetam a vida social dos pacientes tratados? O tratamento fonoaudiológico é capaz de melhorar estes sintomas e consequentemente melhorar a qualidade de vida destes pacientes?

Pelo presente documento, você está sendo convidado(a) a participar de uma investigação clínica a ser realizada no INI-Fiocruz, com os seguintes objetivos:

- Classificar a qualidade vocal e das funções estomatognáticas dos pacientes curados de PCM com acometimento mucoso.
- Comparar a qualidade vocal e das funções estomatognáticas dos pacientes antes e após tratamento fonoaudiológico.
- Avaliar padrão respiratório dos pacientes após tratamento da PCM.

- Elaborar protocolos para avaliação específica da voz e da motricidade orofacial nos pacientes portadores da PCM com acometimento mucoso.
- Atuar através de técnicas específicas para a reabilitação da voz e das funções estomatognáticas dos pacientes.

Este documento procura esclarecê-lo sobre o problema de saúde em estudo e sobre a pesquisa que será realizada, prestando informações, detalhando os procedimentos e exames, benefícios, inconvenientes e riscos potenciais.

A sua participação neste estudo é voluntária. Você poderá recusar-se a participar de uma ou todas as etapas da pesquisa ou, mesmo, se retirar dela a qualquer momento, sem que este fato lhe venha causar qualquer constrangimento ou penalidade por parte da Instituição. Os seus atendimentos, médico e fonoaudiológico, não serão prejudicados caso você decida não participar ou caso decida sair do estudo já iniciado. Os seus médicos e fonoaudiólogos poderão também interromper a sua participação a qualquer momento, se julgarem conveniente para a sua saúde.

A sua participação com relação ao Projeto consiste em autorizar a realização de uma série de exames fonoaudiológicos e otorrinolaringológicos para o diagnóstico do comprometimento vocal e das funções estomatognáticas após seu tratamento de PCM com acometimento mucoso, e que, caso sejam verificadas alterações, você aceite ser submetido a terapia fonoaudiológica para melhora dos sintomas. Também será necessária a sua autorização: 1) para a utilização de documentação fotográfica ou filmagem de suas lesões para estudo 2) gravação de sua voz.

Os exames e procedimentos aplicados lhe serão gratuitos. Você receberá todos os cuidados médicos e fonoaudiológicos adequados para a sua doença.

Participando deste estudo você terá algumas responsabilidades: seguir rigorosamente as instruções do seu médico e/ou fonoaudiólogo; comparecer à unidade de saúde nas datas marcadas; relatar a seu médico e/ou fonoaudiólogo todas as reações que você apresentar durante o tratamento, tanto positivas quanto negativas.

Em caso de necessidade ligue para a Dra. Cláudia Maria Valete-Rosalino no telefone acima.

Sua identidade será mantida como informação confidencial. Os resultados do estudo poderão ser publicados sem revelar a sua identidade e suas imagens poderão ser divulgadas desde que você não possa ser reconhecido. Entretanto, se necessário, os seus registros médicos e fonoaudiológicos estarão disponíveis para consulta da equipe

envolvida no estudo, do Comitê de Ética em Pesquisa, para as Autoridades Sanitárias e para você.

Você pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessária antes de concordar em participar do estudo, assim como a qualquer momento durante o tratamento. O seu médico e/ou fonoaudiólogo deverá oferecer todas as informações necessárias relacionadas à sua saúde, aos seus direitos, e a eventuais riscos e benefícios relacionados à sua participação neste estudo.

Inconvenientes e riscos principais conhecidos até os dias atuais:

O exame de laringe poderá provocar enjôo ou vômitos durante sua realização, embora isto seja pouco comum. No entanto, os sintomas param imediatamente após a realização do exame. Ocasionalmente poderá ser necessário a utilização de spray anestésico para realização do exame da laringe, podendo causar alergia e mais raramente poderá haver uma reação mais severa com dificuldade de respirar e necessidade de cuidados mais intensos, existentes no IPEC.

A terapia fonoaudiológica não costuma apresentar nenhum tipo de efeito indesejado.

Formas de ressarcimento:

Sempre que necessário, nos dias de seu atendimento, poderá ser fornecida alimentação conforme rotina do Serviço de Nutrição e Serviço Social do IPEC para pacientes externos.

Benefícios esperados:

Espera-se que, ao final do tratamento, você tenha melhorado os sintomas decorrentes da PCM com acometimento mucoso. Os resultados deste estudo poderão beneficiá-lo diretamente, além de no futuro, também beneficiar outras pessoas, pois é esperado também que este estudo contribua para que o diagnóstico e acompanhamento dos sintomas após tratamento de PCM com acometimento mucoso possam ser feitos de forma sistemática.

Declaro que li e entendi todas as informações referentes a este estudo e que todas as minhas perguntas foram adequadamente respondidas pela equipe médica e fonoaudiológica, a qual estará à disposição para responder minhas perguntas sempre que eu tiver dúvidas.

Recebi uma cópia deste termo de consentimento e pelo presente consinto, voluntariamente, em participar deste estudo de pesquisa.

Nome paciente:

Data

Nome médico/fonoaudiólogo:

Data

Nome testemunha:

Data

Nome testemunha²:

Data

Apenas no caso de pacientes impossibilitados de manifestar o seu consentimento por escrito.

No caso de menores de 18 anos, deverá ser assinado pelo pai, mãe ou responsável legal.