



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

SHEILA ROCHA CONCEIÇÃO BORGES

**ESTUDO DOS FATORES QUE INFLUENCIAM NA
EFETIVIDADE DO TRATAMENTO EM PACIENTES
COM PARACOCCIDIOIDOMICOSE**

Rio de Janeiro

2010

DISSERTAÇÃO PCDI – IPEC S. R. CONCEIÇÃO BORGES 2010

ESTUDO DOS FATORES QUE INFLUENCIAM NA EFETIVIDADE DO TRATAMENTO EM PACIENTES COM PARACOCCIDIOIDOMICOSE

SHEILA ROCHA CONCEIÇÃO BORGES

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de mestre em ciências, área de concentração doenças infecciosas.

Orientadores: Dr. Antonio Carlos Francesconi do Valle e Dr. Gilberto Marcelo Sperandio da Silva

Rio de Janeiro

2010

Aos meus pais, Selma e Diógenes: educadores, formadores e professores de lições inesquecíveis.

Ao meu marido, Leonardo pelo apoio em todos os meus anseios.

A minha filha, Ana Clara, para que a busca pelo conhecimento esteja sempre presente em sua vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Antonio Carlos Francesconi do Valle, pela orientação, confiança e atenção.

Ao Dr. Gilberto M. Sperandio pela co-orientação, apoio e estímulo nas questões científicas.

À Raquel de Vasconcellos C. de Oliveira pela competente e incondicional parceria nas análises estatísticas.

À Dra. Lusiele Guaraldo, pelas constantes palavras de incentivo.

À Dra. Regina Lana, pelos esclarecimentos e atenção.

À Dra. Maria Clara pelas sugestões enriquecedoras e pertinentes.

Aos funcionários do SED, pelo apoio nas constantes buscas em prontuários.

A Dayvison Francis Saraiva Freitas, pelo coleguismo durante todo o curso de pós-graduação.

A José Liporage (pessoa humilde, de alto empenho profissional) pelas oportunidades concedidas.

À Equipe da Farmácia pela assistência atenciosa e humanizada dispensadas a todos os pacientes.

À Fiocruz, pelo apoio.

Aos meus professores, especialmente aos da Universidade Federal de Rio de Janeiro, por estimular a pesquisa e construção do conhecimento.

À minha família: pai, mãe, Simone e Marcelo pela força incondicional.

Ao meu marido, Leonardo pelo amor, otimismo, apoio e companheirismo.

À minha filha Ana Clara, cujos sorrisos e palavras de “mamãe” foram doses diárias de incentivo.

Aos pacientes, que constituíram a razão e justificativa de nosso trabalho e esforço.

Talvez não tenhamos conseguido fazer o melhor, mas lutamos para que o melhor fosse feito. Não somos o que deveríamos ser. Não somos o que iremos ser. Mas, graças a Deus, não somos o que éramos.”

Martin Luther King

Conceição Borges, SR. **Estudo dos Fatores que influenciam na Efetividade do Tratamento em Pacientes com Paracoccidiodomicose.** Rio de Janeiro; 2010. 64 f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

A Paracoccidiodomicose (PCM) é uma doença endêmica na América Latina, causada pelo fungo termo-dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. O Brasil responde por 80% dos casos, e a doença representa um importante problema de saúde pública devido ao seu alto potencial incapacitante, e à quantidade de mortes prematuras que provoca. Este estudo teve como objetivo compreender os fatores relacionados à cura ou aos diferentes desfechos desfavoráveis no tratamento da PCM. Foram avaliados 460 pacientes atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, durante o período de 1987 a 2009. Foi realizada a análise de sobrevida para estimar a probabilidade de sobrevivência até a ocorrência de cura e aplicado o modelo de regressão de Cox para estimar as Hazard ratios. A análise exploratória, sem considerar todo o tempo de seguimento, encontrou diferentes efeitos associados aos desfechos, quando comparados os resultados do primeiro e até o último tratamento. Dos fatores encontrados associados aos desfechos no final do primeiro tratamento (regularidade, tratamento incompleto, uso de sulfametoxazol/trimetoprima e uso de itraconazol), apenas os fármacos empregados não apresentaram associação na análise até o último tratamento. Essa diferença nos conduziu à realização da análise de sobrevida, pois a probabilidade até a cura e o risco seriam diferentes ao longo do tempo. Nesta análise, a idade, regularidade, tratamento incompleto, uso de sulfametoxazol/trimetoprima ou itraconazol apresentaram significância estatística, indicando ou reforçando a influência desses fatores para a probabilidade até a cura. O modelo de regressão de Cox estimou as Hazards ratios ou taxas de incidência de cura para esses fatores. Dessa maneira, as taxas de incidência de cura se encontraram reduzidas em 60%, 37%, para as faixas etárias de até 19 anos e 20 a 39 anos, respectivamente, quando comparados à faixa de 60 anos ou mais. A regularidade nos tratamentos aumentou em até 1,41 vezes a taxa de incidência de cura, quando comparada à ausência da mesma. Essa taxa esteve aumentada em 5,11 vezes nos indivíduos que não apresentaram tratamentos incompletos quando comparados àqueles que apresentaram. O uso do itraconazol aumentou em 1,45 vezes a taxa de incidência de cura quando comparado ao uso da associação sulfametoxazol/trimetoprima. As conclusões do presente trabalho apontam o seguinte: tratamentos incompletos acarretaram aumento do tempo mediano de tratamento; pacientes da faixa etária de até 19 anos apresentaram tempos maiores de tratamento, a regularidade e uso itraconazol favorecem o alcance da cura.

Palavras-chave: 1. Paracoccidiodomicose. 2. Fatores. 3. Tratamento

Conceição Borges, SR. **Study of factors that influence the effectiveness of treatment in patients with Paracoccidioidomycosis.** Rio de Janeiro; 2010. 64 s. Master [Science dissertation in Clinical Research in Infectious Diseases] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

The Paracoccidioidomycosis (PCM) is an endemic disease in Latin America, caused by thermo-dimorphic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. Brazil accounts for 80% of the cases of this disease, and PCM represents a major public health problem due its high incapacity potential, and the number of premature deaths it causes. The purpose of this study was to understand the factors related to cure or various unfavorable outcomes in PCM treatment. We evaluated 460 patients treated at Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, during the period from 1987 to 2009. Survival analysis was performed to estimate the survival probability until healing occurrence and Cox regressing model was applied to estimate hazard ratios. Exploratory analysis, without considering the entire follow-up, found different effects associated with outcomes, when comparing the results of first and until the last treatments. Of the factors found associated with outcomes in the end of first treatment (regularity, incomplete treatment, trimethoprim-sulfamethoxazole and itraconazole), only used drugs were not associated in the analysis until the last treatment. This difference led us to conduct the survival analysis, since probability until cure and the risk would be different over time. In that aspect, age, regularity, incomplete treatment, sulfamethoxazole/trimethoprim or itraconazole use, showed statistically significant, indicating the influence or strengthening of these factors to the probability to cure. The Cox regression model estimated Hazard ratios or cure risk for these factors. Thus, the cure risk was reduced in 60% and 37% for ages up to 19 years and 20 to 39 years respectively, when compared to people aged 60 years or more. The treatment regularity increased up to 1.41 times the cure risk when compared of lack of it. The cure risk was increased in 5.11 times in subjects who had no incomplete treatment when compared to those presented. The Itraconazole use increased by 1.45 times the cure risk when compared to the combination of trimethoprim/sulfamethoxazole. The conclusion of this study indicate the following: incomplete treatment led high median treatment time, patients aged 19 years had higher treatment time, regularity and itraconazole use favor the cure extent.

Keywords: 1. Paracoccidioidomycosis. 2. Factors. 3. Treatment

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Organograma com a distribuição do número ou percentual de pacientes em cada tipo de desfecho ao final dos tratamentos.....	36
Figura 2 – Curvas de Kaplan Meier (Sobrevida até a cura) estratificadas por faixas etárias.....	43
Figura 3 – Curvas de Kaplan Meier (Sobrevida até a cura) estratificadas pela regularidade	44
Figura 4 – Curvas de Kaplan Meier (Sobrevida até a cura) estratificadas pela presença ou ausência de tratamento incompleto.....	45
Figura 5 – Curvas de Kaplan Meier (Sobrevida até a cura) estratificadas pelos tratamentos sulfametoxazol/trimetoprima e itraconazol.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Reações adversas relacionadas à farmacoterapia com Sulfametoxazol / Trimetoprima e sistemas afetados (Drugdex, 2010).....	25
Tabela 2 –	Reações adversas relacionadas à farmacoterapia com Itraconazol e sistemas afetados (Drugdex, 2010).....	27
Tabela 3 –	Variáveis associadas à cura e não cura até o primeiro tratamento dos pacientes com paracoccidioidomicose atendidos no IPEC-FIOCRUZ, RJ, 1987 a 2009.....	38
Tabela 4 –	Variáveis associadas à cura e não cura até o último tratamento dos pacientes com paracoccidioidomicose atendidos no IPEC-FIOCRUZ, RJ, 1987 a 2009.....	40
Tabela 5 –	Resultados comparativos na análise de sobrevida pelos testes de Logrank ou Breslow, para as covariáveis de interesse e o desfecho até a cura nos pacientes com paracoccidioidomicose atendidos no IPEC-FIOCRUZ, RJ, 1987 a 2009.....	42
Tabela 6 –	Variáveis preditoras do desfecho de cura nos pacientes com paracoccidioidomicose atendidos no IPEC-FIOCRUZ, RJ, 1987 a 2009, segundo a Regressão de Cox.....	47

LISTA DE SÍMBOLOS

ATPase	Enzima que catalisa a hidrólise de adenosina trifosfato
DNA	Ácido desoxiribonucleico
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
IC	Intervalo de Confiança
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
HR	Hazard Ratio- Taxa de incidência ou risco
PABA	Ácido para-aminobenzóico
PCM	Paracoccidioidomicose
<i>P. brasiliensis</i>	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
RNA	Ácido ribonucleico
SIDA	Síndrome da imunodeficiência humana adquirida
SPSS	Pacote estatístico para as ciências sociais
Tratam. Inc	Tratamento incompleto

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	OBJETIVO GERAL.....	15
1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1	HISTÓRICO.....	16
2.2	ETIOLOGIA.....	17
2.3	PATOGÊNESE.....	18
2.4	EPIDEMIOLOGIA.....	19
2.5	CLASSIFICAÇÃO DAS FORMAS CLÍNICAS E MANIFESTAÇÕES.....	20
2.6	FUMO E INGESTÃO DE ÁLCOOL.....	22
2.7	COMORBIDADES.....	22
2.8	TRATAMENTO E RESPOSTA FARMACOTERAPÊUTICA.....	23
3	MÉTODOS	29
3.1	ATENDIMENTO CLÍNICO DOS PACIENTES.....	29
3.2	COLETA DE DADOS.....	29
3.3	VARIÁVEIS.....	30
3.4	DEFECOS.....	31
3.5	ANÁLISES DE DADOS.....	33
3.6	ASPECTOS ÉTICOS.....	33
4	RESULTADOS	34
5	DISCUSSÃO	48
6	CONCLUSÕES	52
7	PERSPECTIVAS	53
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

ANEXO I - Protocolo Clínico para diagnóstico, tratamento e seguimento de pacientes portadores de paracoccidiodomicose.....	57
ANEXO II - Formulário para coleta de dados dos pacientes com Paracoccidiodomicose.....	61
ANEXO III - Termo de compromisso e responsabilidade.....	64

1. INTRODUÇÃO

A Paracoccidioidomicose é uma micose sistêmica causada pelo fungo termo-dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. A doença é endêmica na América Latina, desde 20^o de latitude norte no México até 35^o de latitude sul na Argentina. Representa um importante problema de Saúde Pública devido ao seu alto potencial incapacitante e à quantidade de mortes prematuras que provoca. Ademais, dentre as doenças infecciosas e parasitárias, a PCM é apontada como oitava causa de mortalidade por doença infecciosa predominantemente crônica, inclusive maior que a mortalidade por leishmanioses, e a mais alta taxa entre as micoses sistêmicas (COUTINHO et al. 2002).

A PCM doença está classificada em forma aguda/subaguda (tipo juvenil) e forma crônica (tipo adulto). A primeira é responsável por 3 a 5% dos casos, atingindo predominantemente adolescentes e crianças. A segunda responde por mais de 90% dos pacientes, e apresenta-se principalmente em adultos do sexo masculino entre 30 e 60 anos (SHIKANAI-YASUDA et al. 2006).

A moléstia acomete preferencialmente trabalhadores que estão em contato com o solo, como os agricultores, e, dentre eles, é comum nos da lavoura do café. Também está presente entre trabalhadores da construção civil, que na maioria das vezes são oriundos da zona rural e do trabalho no campo. Esses apresentam grandes deficiências de acesso e suporte da rede dos serviços de saúde, o que proporciona um diagnóstico tardio. A faixa etária mais atingida situa-se entre 30 e 50 anos de idade e mais de 90% dos casos são do sexo masculino. Os indivíduos usualmente encontram-se na fase mais produtiva da vida, sendo que a doença leva ao impacto social e econômico.

Diferente de outros fungos patogênicos, *P. brasiliensis* é fungo sensível à maioria dos fármacos antifúngicos. Consequentemente, vários antifúngicos podem ser utilizados para o tratamento desses pacientes, tais como anfotericina B, sulfamídicos (sulfadiazina, associação sulfametoxazol/trimetoprima) e azólicos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol). Porém a seleção do fármaco adequado não é o suficiente para o sucesso do tratamento, pois é necessário garantir que o medicamento escolhido mantenha concentrações sanguíneas adequadas, no órgão ou sistema suscetível ao efeito farmacológico. O estabelecimento de esquemas posológicos padrões e de seus ajustes de acordo com a idade, sexo, peso, gestação, hábitos do paciente, algumas doenças (síndromes disabsortivas, obstrutivas, insuficiências renal e hepática), bem como de outros medicamentos e reações adversas podem influenciar no

sucesso da terapia. Usualmente o tratamento para a PCM é de longa duração, sendo a adesão ao tratamento um fator preponderante para o sucesso da terapia. Nesse aspecto, o paciente pode necessitar de tratamentos subseqüentes para o alcance da cura. Apesar da escassez de estudos terapêuticos comparativos (MENEZES et al. 2006), a literatura aponta como melhor opção o tratamento com itraconazol (uma vez ao dia por período que varia de 6 a 18 meses), que permite o controle das formas leves e moderadas menor período de tempo (SHIKANAI-YASUDA et al. 2006). Entretanto, a opção terapêutica mais disponível nos sistemas de saúde, devido ao menor custo, é a associação de sulfametoxazol e trimetoprima utilizada duas vezes ao dia por um período que pode variar de 12 a 24 meses. Devido à sua pequena comodidade posológica e, em geral maior tempo de tratamento, este esquema pode dificultar adesão e a efetividade do tratamento.

O Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas possui como missão estudar as doenças infecciosas através de projetos de pesquisa e ensino interprofissionais, integrados a programas de atendimento, voltados para a recuperação, promoção e proteção da saúde e prevenção de agravos. O Instituto é considerado um centro de referência, e o estudo da paracoccidioidomicose faz parte de sua linha de pesquisa e assistência desde 1949. A doença representa a principal micose profunda tratada no serviço.

Apesar de estar classificada como a oitava causa de mortalidade por doença infecciosa em nosso país, não existem estudos que indiquem a real relação da efetividade e adesão ao tratamento farmacológico na PCM. Dessa maneira, o estudo dos fatores que influenciam na adesão e a efetividade nos tratamentos com os principais esquemas terapêuticos, pode contribuir para o aumento do sucesso terapêutico e melhor controle da doença.

1.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar os fatores relacionados à cura ou não cura no tratamento de pacientes com PCM atendidos no IPEC-FIOCRUZ.

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever as características (sexo, cor/raça, escolaridade, forma clínica, medicamentos utilizados) dos pacientes com PCM atendidos no IPEC-FIOCRUZ.
2. Avaliar a associação entre os fatores sociodemográficos, clínicos e terapêuticos segundo a ocorrência de cura ou não cura, no(s) tratamento(s) realizado(s), em pacientes com PCM atendidos no IPEC-FIOCRUZ.
3. Avaliar a influência dos fatores sociodemográficos, clínicos e terapêuticos, no alcance da cura, considerando todo o tempo de seguimento dos pacientes com PCM atendidos no IPEC-FIOCRUZ.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. HISTÓRICO

Os doutores brasileiros foram aqueles que proporcionaram as maiores contribuições na história da PCM.

Em 1908, Adolpho Lutz descreveu pela primeira vez a doença como “Uma mycose pseudococcidica localizada na bocca e observada no Brazil” (LUTZ, 1908). O pesquisador isolou o agente etiológico em cultura.

Em 1912, Afonso Splendore sugeriu o nome de *Zymonema brasiliense* perante a observação de novos casos da doença e após descrever mais profundamente o fungo.

Após uma série de estudos sistemáticos em 1930, Floriano Almeida estabeleceu o gênero Paracoccidioides, caracterizando o *P. brasiliensis* como agente etiológico de uma nova micose. Nesse momento, o agente foi definitivamente distinguido do *Coccidioides immitis*.

Dessa maneira, a atual PCM recebeu ao longo dos anos de estudos, vários nomes entre eles: blastomicose brasileira, blastomicose sul-americana, granuloma paracoccidióidico, Doença de Lutz ou de Lutz-Splendore-Almeida. Finalmente em 1971 a micose foi oficialmente denominada Paracoccidioidomicose, após reunião de micólogos das Américas realizada em Medellín (LACAZ, 1982).

A doença possuía um caráter potencialmente letal até 1940, quando ocorreu mudança significativa em seu prognóstico com o advento da sulfamido-piridina (RIBEIRO, 1940). Ainda hoje, a cura para PCM permanece um desafio, envolvendo fatores relacionados à relação parasita-hospedeiro, longo curso de tratamento e farmacoterapêutica específica.

2.2. ETIOLOGIA

O *P. brasiliensis* está classificado no Reino Fungi, Filo Ascomycota, Ordem Onygenales, e família Onygenaceae (ALMEIDA et al. 2003). É um parasita eucarioto, de membrana celular quitinosa, parede celular birrefringente. Vive de forma saprófita na natureza, já tendo sido isolado do solo de áreas endêmicas (ALBORNOZ, 1971; LACAZ et al.2002).

O fungo apresenta dimorfismo termo-dependente. Em culturas laboratoriais a 25⁰C, ocorre crescimento lento. Após 3 a 4 semanas é possível observar a forma miceliar (forma infectante do fungo), caracterizada por colônias algodonosas, hifas finas, septadas e de paredes hialinas. A 35⁰C é observada a forma leveduriforme, com tamanho de 2 a 30 µm, caracterizada por colônia serosa, parede espessa, bi- refringente, podendo apresentar um ou mais brotamentos. Essa forma pode ser encontrada nos exudatos de tecidos infectados. A identificação de brotamentos múltiplos e o formato em “roda de leme” representam valor diagnóstico e característico do fungo.

A glicoproteína Gp43 é o principal antígeno secretado pelo *P. brasiliensis* (ALMEIDA et al. 2003) e constitui o mais específico para o diagnóstico da infecção. Além disso, a Gp43 possui atividade proteolítica, capaz de hidrolisar caseína, colágeno, exercendo consequentemente um papel relevante para virulência do agente (RAMOS-E-SILVA; SARAIVA 2008).

2.3 PATOGÊNESE

A infecção pelo *P. brasiliensis* ocorre através da inalação de propágulos infectantes (RESTREPO; ESPINOSA 1976). Foi observado que em áreas endêmicas o primeiro contato com o fungo ocorre geralmente nas duas primeiras décadas de vida (LONDEIRO; MELO 1988). Alguns relatos de casos abordam suposta inoculação traumática, pois não houve identificação da doença em outros sítios diferentes do acometido ou ainda ocorrência de história epidemiológica justificável (CASTRO et al. 1975).

Ao atingir o tecido pulmonar o fungo é fagocitado, provoca uma lesão primária acompanhada de acometimento linfático satélite, formando assim o complexo primário, que geralmente é assintomático ou oligosintomático. Neste momento pode ocorrer disseminação hematogênica para outros órgãos e tecidos, dando origem a focos metastáticos de fungos. A maioria dos indivíduos infectados permanece com infecção assintomática e expressa reação de hipersensibilidade retardada a um antígeno polissacarídeo do *P. brasiliensis*, a paracoccidioidina (WANKE; LONDERO 1998). A reativação de focos quiescentes pulmonares ou extra-pulmonares, pode ocorrer após um período variável de latência (re-infecção endógena) ou por re-infecção exógena. A progressão de infecção para doença também pode ser desencadeada por estados de imunossupressão (SEVERO et al. 1979; SEVERO et al. 1980; GOLDANI; SUGAR 1995).

2.4 EPIDEMIOLOGIA

De acordo com a Portaria nº 1.461 do Ministério da Saúde (1999), a PCM não é doença de notificação compulsória, isso faz com que a incidência, prevalência, e mortalidade sejam baseadas em inquéritos epidemiológicos ou registros de casos nas casuísticas estudadas.

A micose é endêmica na América Latina, onde cerca de 10 milhões de pessoas estão infectadas, das quais 2% podem desenvolver a doença de acordo com McEwen (1995 apud DE ALMEIDA, 2005). Brasil, Argentina, Colômbia e Venezuela representam as áreas de maiores frequências.

O Brasil apresenta a maior estatística de casos de PCM, que estão distribuídos principalmente em São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Paraná, Rio Grande do Sul, Goiás e Mato Grosso do Sul, registrando-se os números mais expressivos em São Paulo. Estima-se que a incidência da PCM em zonas endêmicas varie de três a quatro novos casos por milhão, até um a três novos casos por 100 mil habitantes ao ano (SHIKANAI-YASUDA et al. 2006). A mortalidade foi estimada em alguns trabalhos. Valle (1988) totalizou 24 óbitos (4,8%) no estudo de 500 casos. Machado e Miranda (1961) contabilizaram 7,6% de óbitos em 394 casos. Em seu trabalho, Costa (2000) encontrou 2,5% de óbitos na casuística de 276 pacientes. Coutinho et al. (2002) demonstraram que em 3181 óbitos por PCM ocorridos no Brasil no período de 16 anos (1980-1995), a taxa de mortalidade média anual foi de 1,45 óbitos por milhão de habitantes. Esses autores descrevem a região centro-oeste como o segundo coeficiente mais alto do país (2,35/milhão de habitantes) com tendência a ascensão, depois da região sul. O trabalho demonstrou que a PCM é um importante agravo de saúde no Brasil, contribuindo também com uma visão de incidência da doença.

A avaliação de dados disponíveis revela que a PCM apresenta uma distribuição característica no que tange à profissão, idade e sexo dos pacientes. As atividades profissionais relacionadas ao manuseio com solo representam fator de risco para a infecção. Essas podem incluir as práticas agrícolas, terraplanagem, jardinagem, transporte de produtos vegetais, entre outras que ocasionem o contato com solo contaminado. No entanto, é observado que a maioria dos pacientes exerceu atividade agrícola no passado e quando procuram atenção médica já residem em centros urbanos, desempenhando atividades não relacionadas ao solo. Com relação às faixas etárias atingidas, a infecção é adquirida nas duas primeiras décadas de vida, com incidência maior entre 10 a 20 anos de idade, no entanto as manifestações clínicas da PCM, não são comuns nesta faixa e ocorrem com mais frequência em adultos de 30 a 50

anos, perante reativação de foco endógeno latente. Estima-se que em média cerca de 10% dos casos ocorram até os 20 anos de idade e os demais em idade mais avançada. A doença é mais comum em homens e a razão nos adultos varia entre 10 a 15 homens para uma mulher. Esta distribuição não ocorre na infância, onde a doença é homogênea entre os sexos, com discreto predomínio do masculino em adultos jovens (SHIKANAI-YASUDA et al. 2006).

2.5 CLASSIFICAÇÃO DAS FORMAS CLÍNICAS E MANIFESTAÇÕES

A PCM já assumiu uma série de classificações desde a sua descrição. Essas eram baseadas na topografia das lesões, gravidade da doença, resultados de reações sorológicas, história natural da doença, entre outras. A classificação das formas clínicas proposta no Consenso em Paracoccidiodomicose (SHIKANAI-YASUDA et al. 2006) adota uma adaptação apresentada no *International Colloquium on Paracoccidiodomycosis* de fevereiro de 1986 (Medellín, Colômbia), e é descrita a seguir:

- Paracoccidiodomicose infecção

- Paracoccidiodomicose doença

- Forma aguda ou subaguda (tipo juvenil)

- Forma crônica tipo adulto (unifocal e multifocal)

- Formas residual ou sequelar

O polimorfismo clínico da doença pode ser influenciado pela resposta imune do hospedeiro. Na PCM infecção ocorre ausência dos sinais e sintomas da doença, porém o teste intradérmico com paracoccidiodina é positivo. Por outro lado, na PCM doença são evidenciadas manifestações clínicas com acometimento de um ou mais órgãos ou seqüelas ocasionadas pelo processo inflamatório crônico.

A PCM juvenil (forma aguda ou subaguda) predomina em crianças, adolescentes e adultos jovens. Valle et al. (1992) no estudo de 500 casos relatou 35 (7%) pacientes com a forma juvenil. Na maioria dos pacientes ocorre após disseminação hematogênica da infecção primária. Nesta forma clínica ocorrem manifestações extrapulmonares devido ao acometimento do sistema fagocítico-mononuclear (baço, linfonodos, fígado, medula óssea), porém qualquer órgão pode ser afetado, caracterizando quadros clínicos polimórficos de graus moderados a graves. Podem ser destacadas a linfadenomegalia, manifestações digestivas, hepatoesplenomegalia, envolvimento ósteo-articular e lesões cutâneas.

A forma crônica (tipo adulto) representa a forma clínica mais comum, afetando mais de 90% dos pacientes. Acomete principalmente adultos entre 30 e 60 anos e do sexo masculino. É decorrente de reativação endógena de focos quiescentes ou de reinfecção exógena, apresentando progressão lenta e gradual. A manifestação pulmonar é a mais comum, estando presente em 90% dos casos. A forma pode ser unifocal atingindo apenas pulmões ou pode ser multifocal alcançando vários órgãos. Dentre esses, as mucosas das vias aéreas e digestivas superiores, gânglios, adrenais e pele. Pode apresentar perfis de gravidade leves, moderados, ou graves.

A forma sequelar é decorrente do processo de cicatrização ocasionado pelo tratamento da micose. Neste processo, a resposta inflamatória conduz a um aumento na produção de citocinas, ocorrendo acúmulo de colágeno e formação de fibrose. Isso causa alterações funcionais e anatômicas nos órgãos atingidos. A fibrose pulmonar é relatada em 50% dos casos de doença crônica, acompanhada da DPOC e suas complicações. Estudos mostram que 15 a 50% dos pacientes podem apresentar redução da função adrenal. Já o sistema nervoso central pode estar comprometido em 6 a 25% dos casos de PCM. Outros acometimentos também são observados, tais como, envolvimento de pele e mucosas com disfonia (por lesão de cordas vocais), obstrução laríngea (com necessidade de traqueostomia), redução da comissura labial, sinéquia de nádegas. Nas formas agudas, as seqüelas mais comuns incluem a obstrução de linfáticos abdominais com síndrome da má absorção, perda de proteínas e quadros de icterícia obstrutiva (SHIKANAI-YASUDA et al. 2006).

2.6 FUMO E INGESTÃO DE ÁLCOOL

Os pacientes com PCM apresentam altas freqüências de tabagismo e etilismo. Paniago et al. (2003) em um estudo no Mato Grosso do Sul relataram que 315 (90,3%) pacientes estudados eram tabagistas, e 215 (68,3%) eram etilistas. Dos Santos et al. (2003) estudaram 70 doentes e 180 controles, no Espírito Santo, concluindo que o tabagismo constituiu fator de risco para o desenvolvimento da PCM e o etilismo atuou como um co-fator associado. Este trabalho abordou que as chances de adoecer foram 14 vezes maiores entre fumantes e 3,6 vezes maiores entre os que bebiam acima de 50g/dia de álcool.

2.7 COMORBIDADES

De acordo com Shikanai-Yasuda et al. (2006), pacientes com PCM apresentam frequentemente comorbidades de natureza infecciosa e/ou não infecciosa. Os processos infecciosos incluem tuberculose (cuja associação é registrada em 5 a 10% dos casos), enteroparasitoses, exacerbação infecciosa da DPOC. De maneira menos freqüente são relatados casos de SIDA, leishmaniose, micoses (dermatofitoses, candidíase, cromoblastomicose, esporotricose, histoplasmosse clássica e criptococose), hanseníase, lues, doença de Chagas. Com relação às doenças não infecciosas são relatados a doença de Hodgkin e carcinomas associados.

A presença de comorbidades deve ser investigada, principalmente naqueles indivíduos que apesar de realizarem o tratamento de forma correta ou regular não apresentam boa evolução clínica. A PCM pode conduzir a alterações fisiopatológicas, ocasionando maior facilidade para aparecimento de doenças associadas. Por outro lado essas últimas poderiam facilitar o estabelecimento da PCM doença.

2.8 TRATAMENTO E RESPOSTA FARMACOTERAPÊUTICA

O tratamento para PCM deve incluir medidas gerais, dentre elas suporte nutricional adequado, repouso, tratamento de comorbidades tais como verminoses, neoplasias, tuberculose e DPOC. Além disso, dever ser estimulado por parte da equipe de saúde a supressão do alcoolismo e do tabagismo. Essas medidas contribuem para recuperação dos pacientes frente à farmacoterapia específica.

O tratamento farmacoterapêutico da PCM apresentou um grande marco com a introdução dos derivados sulfamídicos em 1940. Até então a doença era potencialmente fatal e a chegada da sulfamido-piridina trouxe um novo prognóstico. Dentre as sulfonamidas mais ativas nas formas agudas e crônicas de PCM, podemos citar a sulfadiazina e a associação sulfametoxazol/trimetoprima. Outras sulfonamidas, como aquelas de excreção lenta, mostraram-se menos ativas. Dessa forma, os tratamentos com sulfapiridina, sulfanilamida, sulfatiazol, sulfametoxipiridazina, mostraram-se acompanhados de recaídas (SHIKANAI-YASUDA et al. 2002).

O mecanismo de ação das sulfonamidas ocorre pela analogia estrutural e antagonismo competitivo ao ácido para-aminobenzóico (PABA). Isso impede a sua utilização para a síntese de ácido fólico, importante para a síntese dos precursores do DNA e RNA.

A trimetoprima, presente na associação com o sulfametoxazol, apresenta como mecanismo de ação a inibição competitiva seletiva da dihidrofolato redutase, inibindo assim a síntese de tetrahydrofolato. Na associação em questão ocorre uma ação sinérgica caracterizada pela inibição da produção de tetrahydrofolato em dois passos seqüenciais de sua biossíntese.

Os antifúngicos azólicos incluem os imidazólicos e os triazólicos. São exemplos de imidazólicos: miconazol e cetoconazol. Os triazóis podem incluir o itraconazol, fluconazol e voriconazol. Os azólicos apresentam como mecanismo de ação a inibição da esterol 14- α -desmetilase, um sistema de enzimas microssômicas dependentes do citocromo P450. Por conseguinte, nos imidazóloco e os triazólicos comprometem a biossíntese do ergosterol na membrana plasmática e levam ao acúmulo de 14- α -metilesteróis. Esses podem desagregar o arranjo das cadeias cíclicas dos fosfolipídios, comprometendo assim as funções de determinados sistemas enzimáticos ligados à membrana, como ATPase e as enzimas do sistema de transporte de elétrons, inibindo assim o crescimento de fungos (BENNETT, 2005).

A anfotericina B constitui um antibiótico macrolídeo heptataênico de alta atividade fungistática e fungicida. Está reservada para casos de maior gravidade, nos quais se faz necessária maior rapidez na resposta terapêutica, e para aqueles onde ocorre comprometimento da absorção intestinal. Seu mecanismo de ação ocorre pela ligação a um grupo esterol, principalmente o ergosterol, presente na membrana de fungos sensíveis. Devido à interação com os esteróis das membranas celulares, o agente poliênico parece formar poros ou canais. Isso leva a um aumento da permeabilidade da membrana, permitindo o extravasamento de uma variedade de pequenas moléculas (BENNETT, 2005).

Os medicamentos mais empregados para as formas leves e moderadas da PCM são o itraconazol e a associação sulfametoxazol/trimetoprima. O primeiro é sugerido como uma alternativa terapêutica para as formas leves e moderadas cujo tratamento apresenta menor período de tempo, podendo variar de 6 a 18 meses (SHIKANAI-YASUDA et al. 2006). O segundo apresenta duração de tratamento de 12 a 24 meses, encontrando-se mais disponível na rede pública, o que faz com que seja o mais prescrito nos ambulatórios de PCM.

As reações adversas relativas aos medicamentos mais utilizados para PCM são descritas na **Tabela 1** e **Tabela 2**.

Tabela 1 - Reações adversas relacionadas à farmacoterapia com Sulfametoxazol / Trimetoprima e sistemas afetados (DRUGDEX, 2010).

Reações Adversas – Sulfametoxazol / Trimetoprima	
Reações cardiovasculares	Disritmia cardíaca Vasculite
Reações dermatológicas	Eritema multiforme, dermatite tóxica, eczema esfoliativo, exantema, Síndrome de Stevens Johnsons
	Dor no local da injeção
	Alteração ungueal
	Eczema descamativo
	Necrólise epidérmica tóxica
Reações endócrinas e metabólicas	Decréscimo nos níveis de ácido úrico
	Hipercalemia
	Hipoglicemia
	Hiponatremia
	Acidose metabólica
Reações gastrintestinais	Esofagite
	Pancreatite
	Enterocolite pseudomembranosa
Reações hematológicas	Anemia hemolítica
	Leucopenia
	Trombocitopenia
Reações hepáticas	Necrose hepática
	Hepatite
	Hepatotoxicidade
Reações imunológicas	Reação de hipersensibilidade imunológica
	Lupus eritematoso sistêmico

Reações neurológicas	Ataxia
	Meningite
	Parkinsonismo
	Pseudotumor cerebral
	Convulsão
	Tremor
Reações psiquiátricas	Ansiedade
	Delírio
	Depressão
	Desordem Psicótica
Reações renais	Nefrotoxicidade
	Urolitíase
Reações respiratórias	Síndrome da angústia respiratória aguda
Outras	Febre
	Doença do soro

Tabela 2 - Reações adversas relacionadas à farmacoterapia com Itraconazol e sistemas afetados (DRUGDEX, 2010).

Reações Adversas - Itraconazol	
Reações cardiovasculares	Disritmia cardíaca
	Insuficiência cardíaca congestiva
	Edema
	Hipertensão
Reações dermatológicas	Fotosensibilidade
	Rash
	Síndrome de Stevens Johnson
Reações endócrinas e metabólicas	Ginecomastia
	Hipocalcemia
	Níveis lipídicos anormais
	Hipocortisolismo secundário
Reações gastrintestinais	Náusea, vômito, dispepsia, dor abdominal, diarreia, anorexia, flatulência, gastrite.
	Enterocolite pseudomembranosa
Reações hematológicas	Neutropenia
	Trombocitopenia
Reações hepáticas	Hepatotoxicidade
Reações imunológicas	Anafilaxia
	Reação de hipersensibilidade imune
	Doença do soro
Reações no músculo esquelético	Rabdomiólise
Reações neurológicas	Neuropatia, Cefaléia, vertigens, fadiga, febre, sonolência, euforia, delírio.
Reações renais	Aumento de creatinina sérica
Reações em sistema reprodutivo	Disfunção sexual

Quanto às interações medicamentosas, a associação Sulfametoxazol/Trimetoprima apresenta 78 interações fármaco-fármaco, destas 8 são expressamente contra-indicadas, 36 são consideradas graves, 29 moderadas e 5 leves. O itraconazol apresenta 147 interações medicamentosas, destas 21 são contra-indicadas, 40 são graves, 83 moderadas e 3 leves (DRUGDEX, 2010). Nesse aspecto, o tratamento farmacológico de co-morbidades poderia levar ao surgimento de interações medicamentosas, o que seria prejudicial ao sucesso da terapia medicamentosa.

Ainda que exista escassez de trabalhos comparativos em relação à resposta da farmacoterapêutica empregada na PCM, alguns estudos podem ser citados. A pesquisa de Shikanai-Yasuda et al. (2002) abordou a randomização de 42 pacientes (35 com a forma crônica e 7 com a forma juvenil) que receberam itraconazol, cetoconazol ou sulfadiazina. Marques et al. (1985) avaliaram a evolução clínica, radiológica e sorológica de 54 pacientes (37 com a forma crônica e 17 com a forma juvenil), na qual 32 foram tratados com anfotericina/sulfonamidas e 22 com cetoconazol. Os resultados desses estudos não apontaram para a superioridade de nenhum dos regimes terapêuticos empregados perante a avaliação clínica e sorológica dos tratamentos. Isso sugere que mais estudos são necessários.

A resposta comparativa dos diferentes esquemas terapêuticos empregados na PCM em grandes casuísticas e o estudo dos fatores relacionados aos desfechos perante farmacoterapia empregada podem trazer importante contribuição para a efetividade do tratamento.

3. MÉTODOS

O estudo está caracterizado como uma coorte retrospectiva de 460 pacientes atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), no período de 1987 a 2009, com diagnóstico de PCM, confirmado através da pesquisa do *P. brasiliensis* em material biológico (secreções ou fragmentos de biópsias). Foram excluídos os pacientes cujos prontuários apresentaram dados incompletos ou que se recusaram a fazer o acompanhamento clínico.

3.1. ATENDIMENTO CLÍNICO DOS PACIENTES

Os pacientes foram atendidos, conforme o Protocolo Clínico de Diagnóstico, Tratamento e Seguimento de Pacientes Portadores de PCM, preconizado pela equipe do Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatologia Infecciosa (ANEXO I).

3.2. COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados de prontuários, utilizando-se formulários (ANEXO II) padronizados e pré- testados. Foram registrados dados sociodemográficos (sexo, idade, cor/raça, escolaridade, moradia), clínicos (cura, recaída, resistência, intolerância, óbito e comorbidades), fumo, ingestão de álcool, medicamentos prescritos, modos de regularidade e tratamentos incompletos.

3.3. VARIÁVEIS

Características da população

Essas variáveis foram: sexo, faixas etárias (até 19 anos, 20 a 30 anos, 40 a 59 anos e 60 ou mais anos), Cor/raça (brancos e negros/ pardos), escolaridade (ensino fundamental incompleto /analfabeto e no mínimo ensino fundamental completo).

Moradia

A moradia foi observada pela distância em quilometragem, da residência do paciente até o IPEC. Essa distância foi calculada pela utilização do website google earth, o qual fornece a menor distância entre duas localizações, considerando a malha rodoviária. Foram empregadas como categorias dessa variável os pontos de corte calculados pela mediana de todas as distâncias observadas. Dessa maneira, foi utilizada a categoria de até 51,35 Km e acima desta quilometragem.

Comorbidades

As comorbidades consideradas no estudo abrangeram: tuberculose, estrogiloidíase, ancilostomíase, outras geo-helmintíases, neoplasias, desnutrição, enfisema, DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica), e cor pulmonale.

Tabagismo e etilismo

Foram considerados tabagistas, pacientes que fumavam ao menos um cigarro por dia e não tabagistas aqueles que não fumavam ou deixaram de fumar há pelo menos seis meses. Os etilistas foram definidos por auto referência e relatavam ingerir bebidas alcoólicas destiladas ou de menor teor alcoólico regularmente.

Tratamento regular

A regularidade de tratamento foi considerada como contínua na ausência de interrupções acima de uma semana.

Tratamento incompleto

O tratamento incompleto foi definido como o não cumprimento do tempo de tratamento, sendo considerado 12 meses para itraconazol e de 24 meses para a farmacoterapia com sulfametoxazol / trimetoprima.

3.4. DESFECHOS

Para fins de análise essa variável foi considerada como dicotômica, com apenas duas categorias de cura ou não cura.

Categoria de cura (efetividade do tratamento):

A cura ou cura total aparente foi estabelecida, através de critérios clínicos, micológicos, radiológicos, imunológicos que conduziram à decisão de suspensão do tratamento farmacológico .

Para o critério clínico foi considerado o desaparecimento dos sinais e sintomas da doença, incluindo a cicatrização das lesões tegumentares, involução das linfadenopatias e recuperação do peso corporal.

No critério micológico foi considerada a negatificação dos exames nos quais foi identificado o *P. brasiliensis*

Com relação ao critério radiológico foi observado o desaparecimento ou melhora (evolução para padrão de fibrose) das alterações radiológicas presentes antes do tratamento.

O critério imunológico seguiu a negatificação dos títulos de imunodifusão dupla ou estabilização do título em valores baixos (menores ou iguais a 1:4).

Categoria de não cura

Recaída

A recaída foi definida como recaída clínica e imunológica.

A recaída clínica foi definida como reaparecimento das manifestações clínicas e/ou radiológicas (após início de tratamento) com confirmação micológica e/ou imunológica de atividade da doença, após um período variável de cura clínica. A recaída imunológica foi definida como aumento de pelo menos quatro vezes a titulação da sorologia, associado à recaída clínica.

Resistência

Foi definida como a persistência de sinais de micose ativa durante mais de 2 meses de tratamento nas doses preconizadas pelo serviço.

Intolerância

Foi definida como o impedimento da continuação do tratamento devido a reações adversas ao medicamento em questão.

Abandono

Foi definido para os pacientes que evadiram do serviço, não realizando, portanto o acompanhamento clínico.

3.5. ANÁLISE DOS DADOS

A partir do preenchimento do formulário de coleta, foi possível construir um banco de dados utilizando *softwares* direcionados a dados epidemiológicos e análise estatística, como o Epidata e o Pacote estatístico para as ciências sociais. O processo de análise desses dados teve início com a realização de exploração por meio de estatísticas descritivas.

Para verificar associação entre as variáveis e os dois desfechos de interesse (evoluções no 1^o tratamento e no final de todos os tratamentos) foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson. No caso de tabelas com contagens menores do que cinco ou tabelas formadas por duas linhas ou duas colunas, optou-se por utilizar o teste Exato de Fisher.

Na análise de sobrevida (BUSTAMANTE-TEIXEIRA et al. 2002; CARVALHO et al. 2005) foi utilizada a curva não-paramétrica de Kaplan-Meier para a estimação da probabilidade de sobrevivência até a ocorrência do evento de cura. Para a comparação das curvas de Kaplan Méier estratificadas segundo cada variável de interesse (sóciodemográficas, clínicas e terapêuticas), foram aplicados os testes de Logrank e Breslow. A partir da significância estatística (p -valores $<0,05$), aplicou-se o modelo de regressão semi-paramétrico de Cox com o objetivo de estimar as *Hazard ratios* (HR, riscos de cura ou taxas de incidência).

Os resultados obtidos pelos testes de associação (qui-quadrado ou Fisher) foram comparados e discutidos com a análise de sobrevida que considera o tempo na análise do risco até o desfecho.

O nível de significância de 5% foi considerado em todos os testes estatísticos.

3.6. ASPECTOS ÉTICOS

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IPEC em 10/08/09 sob o número 0039.0.009.000-09 e título “Estudo dos Fatores que Influenciam na Efetividade do Tratamento em Pacientes com Paracoccidiodomicose”.

No intuito de garantir a confidencialidade e a privacidade dos pacientes envolvidos, assim como a responsabilidade do pesquisador sob os dados gerados e publicação dos resultados da pesquisa, foi assinado um termo de compromisso e responsabilidade (ANEXO III).

4. RESULTADOS

Características da população

A casuística foi composta de 413 (89,8%) homens e 47 mulheres (10,2%). A faixa etária mais acometida pela doença foi a 40 a 59 anos com 272 (59,8%) pacientes, seguida das seguintes faixas 20 a 39 anos com 95 (20,9%) pacientes, 60 anos ou mais com 72 (15,8%) pacientes, e a faixa de até 19 anos com 16 (3,5%) pacientes. Em 5 casos não houve registro quanto à escolaridade.

Com relação à cor/raça foram observados 242 (54,8%) brancos e 200 (45,2%) negros ou pardos. Não houve registro quanto à cor/raça em 18 casos da doença.

A análise da escolaridade mostrou que 293 (68,6%) pacientes possuíam ensino fundamental incompleto ou eram analfabetos e apenas 134 (31,4%) apresentaram no mínimo ensino fundamental completo. Não houve registro quanto à escolaridade em 33 casos.

Quanto à forma clínica, 413 (89,8%) indivíduos apresentaram à forma crônica do adulto e 47 (10,2%) a forma juvenil. Na faixa etária de até 19 anos, 16 (100%) indivíduos, apresentavam a forma juvenil. A faixa de 20 a 39 anos apresentou 66 (69,5%) pacientes na forma crônica do adulto e 29 (30,5%) na forma juvenil. A faixa de 40 a 59 anos mostrou 270 (99,3%) na forma crônica do adulto e 2 (0,7%) na forma juvenil. Todos os pacientes (72-100%) pertencentes à faixa de 60 ou mais anos apresentaram a forma crônica do adulto.

A associação sulfametoxazol/trimetoprima foi usada em 337 (73,3%) pacientes e o itraconazol em 105 (22,8%) no primeiro tratamento. Um quantitativo de 18 indivíduos utilizaram outros medicamentos.

Distribuição de pacientes em cada tipo de desfecho ao final dos tratamentos observados

A análise dos resultados permitiu elaborar um organograma da casuística, com o número ou percentual de pacientes presentes em cada tipo de desfecho, obtido ao final de cada tratamento. **Figura 1.**

Foi observado que a população estudada realizou até quatro tratamentos e que maioria dos pacientes fez apenas um tratamento ao longo do estudo. Logo no primeiro tratamento, a

cura foi alcançada em 320 (69,6%) pacientes. Para segundo, terceiro e quarto tratamentos os níveis de cura foram de 54, 16 e 3 pacientes respectivamente. Os demais desfechos foram contabilizados como desfavoráveis e considerados como os finais, aqueles apresentados pelos pacientes em seus últimos tratamentos. Dessa maneira, a observação da casuística geral considerando a análise de todos os tratamentos subseqüentes apresentou um total de 1 recaída, 59 abandonos e 7 óbitos.

N ou % de Pacientes em cada desfecho ao final dos Tratamentos.

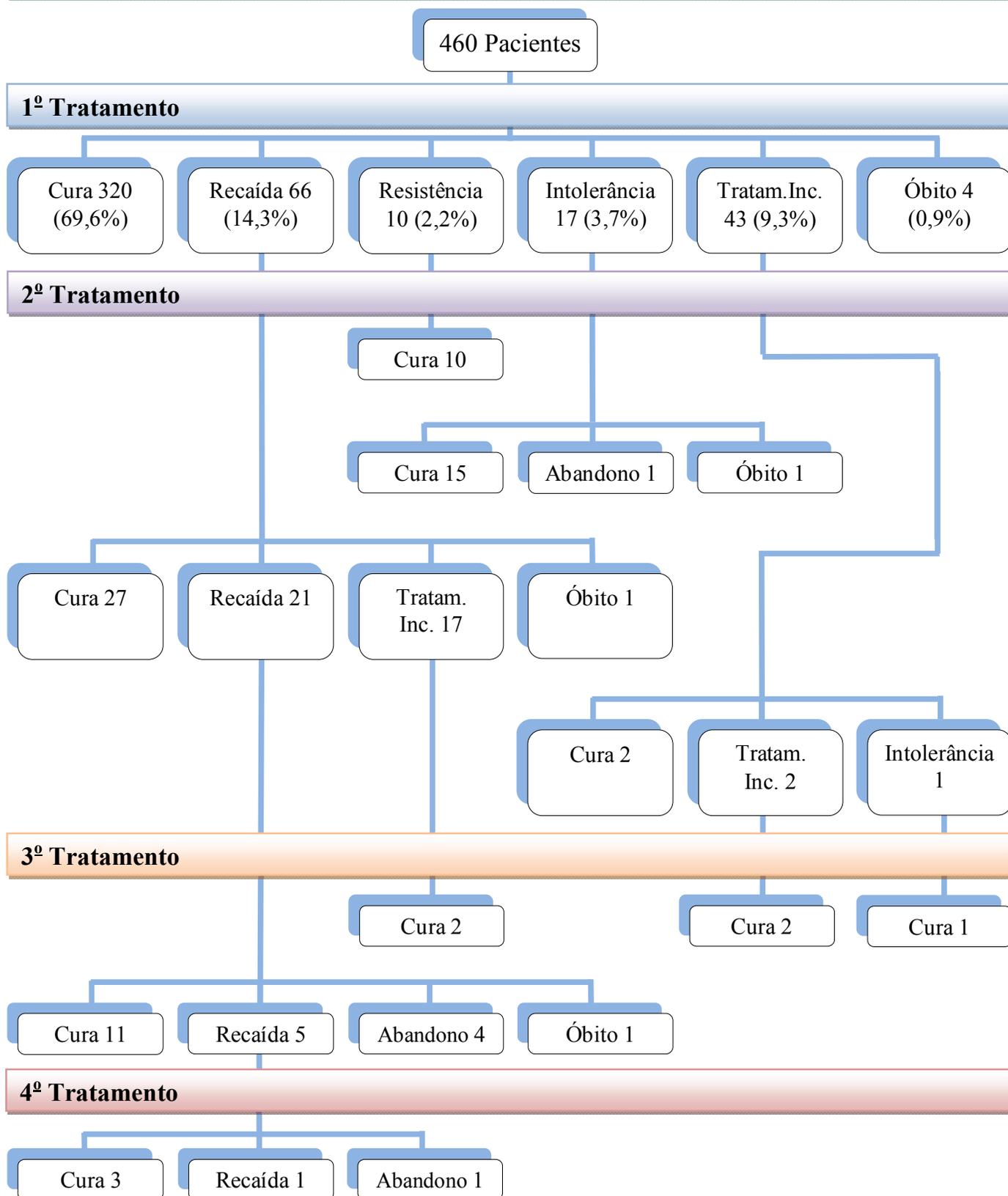


Figura 1 - Organograma com a distribuição do número ou percentual de pacientes em cada tipo de desfecho ao final dos tratamentos.

Análise das possíveis associações entre as covariáveis estudadas e os desfechos obtidos ao final do primeiro tratamento

Os resultados foram comparados através de p valores no teste qui quadrado. A Regularidade, tratamento incompleto e uso de sulfametoxazol/trimetoprima ou itraconazol mostraram influenciar nos desfechos de cura ou não cura, obtidos ao final do primeiro tratamento. Isso foi evidenciado através de associação estatisticamente significativa (pvalores <0,05). **Tabela 3.**

Tabela 3 - Variáveis associadas à cura e não cura até o primeiro tratamento dos pacientes com paracoccidioidomicose atendidos no IPEC-FIOCRUZ, RJ, 1987 a 2009.

Blocos	Variáveis	Categorias	Cura no primeiro tratamento		Sem Cura no primeiro tratamento		p-valor* no primeiro tratamento
			%	N	%	N	
Casuística	Sexo	Feminino	10,0	32	10,7	15	0,867
		Masculino	90,0	288	89,3	125	
	Idade (faixas etárias)	Até 19 anos	3,8	12	2,9	4	0,053
		20 a 39 anos	17,4	55	29,0	40	
		40 a 59 anos	62,1	197	54,3	75	
	Cor/raça	Branco	57,1	177	49,2	65	0,144
		Negros/Pardos	42,9	133	50,8	67	
	Escolaridade	Ensino Fundamental Incompleto e analfabeto	66,4	202	74,0	91	0,136
No mínimo Ensino Fundamental Completo		33,6	102	26,0	32		
Fatores	Regularidade	Sim	83,1	266	31,4	44	<0,001
		Não	16,9	54	68,6	96	
	Comorbidades	Sim	76,6	245	81,4	114	0,272
		Não	23,4	75	18,6	26	
	Moradia	Até 51,35 quilômetros	48,1	153	54,3	76	0,265
		Acima de 51,35 quilômetros	51,9	165	45,7	64	
	Tabagismo	Sim	87,9	270	91,2	124	0,412
		Não	12,1	37	8,8	12	
	Etilismo	Sim	65,4	195	67,9	89	0,658
		Não	34,6	103	32,1	42	
Tratamento	Tratamento incompleto	Sim	0,0	0	30,7	43	0,001
		Não	100,0	320	69,3	97	
	Sulfametoxazol + Trimetoprima	Sim	68,1	218	85,0	119	<0,001
		Não	31,9	102	15,0	21	
	Itraconazol	Sim	28,8	92	9,3	13	<0,001
		Não	71,3	228	90,7	127	

*p-valor<0,05

Análise das possíveis associações entre as covariáveis estudadas através da análise dos desfechos até os últimos tratamentos

Os resultados foram comparados através de pvalores no teste qui quadrado. Na análise dos desfechos obtidos até os últimos tratamentos foi possível observar que dentre as covariáveis estudadas, apenas regularidade e tratamento incompleto apresentaram associação estatisticamente significativa com os desfechos (pvalor < 0,05). **Tabela 4.**

Tabela 4 - Variáveis associadas à cura e não cura até o último tratamento dos pacientes com paracoccidioidomicose atendidos no IPEC-FIOCRUZ, RJ, 1987 a 2009.

Blocos	Variáveis	Categorias	Cura até o último tratamento		Sem Cura até o último tratamento		p-valor* no último tratamento
			%	N	%	N	
Casuística	Sexo	Feminino	10,7	42	7,5	5	0,517
		Masculino	89,3	351	92,5	62	
	Idade (faixas etárias)	Até 19 anos	3,3	13	4,6	3	0,378
		20 a 39 anos	20,3	79	24,6	16	
		40 a 59 anos	61,3	239	50,8	33	
		60 ou mais anos	15,1	59	20,0	13	
	Cor/raça	Branco	55,7	221	49,2	31	0,343
		Negros/Pardos	44,3	168	50,2	32	
	Escolaridade	Ensino Fundamental Incompleto e analfabeto	67,1	247	78,0	46	0,099
		No mínimo Ensino Fundamental Completo	32,9	121	22,0	13	
Fatores	Regularidade	Sim	72,8	286	23,9	16	<0,001
		Não	27,2	107	76,1	51	
	Comorbidades	Sim	77,4	304	82,1	55	0,429
		Não	22,6	89	17,9	12	
	Moradia	Até 51,35 quilômetros	49,9	195	50,7	34	1,000
		Acima de 51,35 quilômetros	50,1	196	49,3	33	
	Tabagismo	Sim	88,1	334	93,8	60	0,279
		Não	11,9	45	6,3	4	
	Etilismo	Sim	66,3	244	65,6	40	1,000
		Não	33,7	124	34,4	21	
Tratamento	Tratamento incompleto	Sim	1,8	7	88,1	59	0,001
		Não	98,2	386	11,9	8	
	Sulfametoxazol + Trimetoprima	Sim	60,3	237	68,7	46	0,222
		Não	39,7	156	31,3	21	
	Itraconazol	Sim	34,4	135	28,4	19	0,401
		Não	65,6	258	71,6	48	

*p-valor<0,05

Análise de sobrevida para o evento de cura nas covariáveis de interesses

Os testes de Logrank e Breslow mostraram significância estatística ($p < 0,05$) nas comparações entre as curvas de sobrevida para as seguintes variáveis: faixas etárias, regularidade, tratamento incompleto, uso de sulfametoxazol/trimetoprima e uso de itraconazol. **Tabela 5.**

Tabela 5 - Resultados comparativos da análise de sobrevida pelos testes de Logrank ou Breslow, para as covariáveis de interesse e o desfecho até a cura nos pacientes com paracoccidiodomicose atendidos no IPEC-FIOCRUZ, RJ, 1987 a 2009.

Blocos	Variáveis	Categorias	Tempo mediano (meses)	IC 95%	p-valor* Log-Rank	p-valor* Breslow
Casuística	Sexo	Feminino	25,0	23,667---26,333	0,489	0,196
		Masculino	24,0	23,422---24,578		
	Idade (faixas etárias)	Até 19 anos	38,0	33,091---42,909	0,001	0,022
		20 a 39 anos	23,0	20,382---25,618		
		40 a 59 anos	24,0	23,272---24,728		
		60 ou mais anos	24,0	23,175---24,825		
	Cor/raça	Branco	24,0	23,041---24,959	0,983	0,744
		Negros/Pardos	24,0	22,605---25,395		
Escolaridade	Ensino Fundamental Incompleto e analfabeto	24,0	23,352---24,648	0,604	0,351	
	No mínimo Ensino Fundamental Completo	23,0	20,772---25,228			
Fatores	Regularidade	Sim	24,0	23,457---24,543	<0,001	0,152
		Não	23,0	19,428---26,572		
	Comorbidades	Sim	24,0	23,340---24,660	0,975	0,858
		Não	24,0	22,886---25,114		
	Moradia	Até 51,35 quilômetros	24,0	22,777---25,223	0,303	0,230
		Acima de 51,35 quilômetros	24,0	23,236---24,764		
	Tabagismo	Sim	24,0	23,446---24,554	0,150	0,503
		Não	24,0	19,091---28,909		
Tratamento	Tratamento Incompleto	Sim	46,0	22,119---69,881	<0,001	<0,001
		Não	23,0	22,213---23,787		
	Tratamento	Sulfametoxazol+ Trimetoprima	24,0	23,585---24,415	0,284	<0,001
Itraconazol	14,0	12,168---15,832				

*p-valor<0,05

As curvas de Kaplan Meier são mostradas nas **Figuras 2, 3, 4 e 5**.

Nas curvas estratificadas pelas faixas etárias, os maiores tempos de probabilidade até a cura foram atingidos pelas faixas de até 19 anos, de 20 a 39, e de 40 a 59. **Figura 2**.

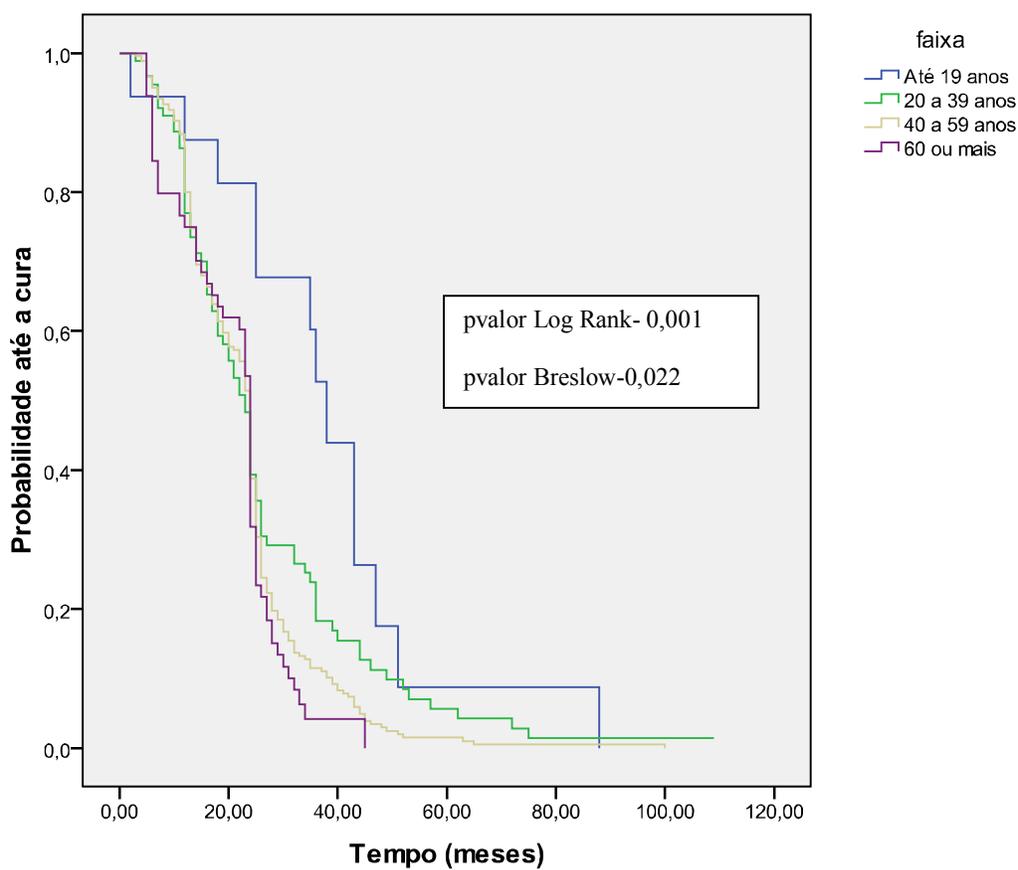


Figura 2- Curvas de Kaplan Meier (Sobrevida até a cura) estratificadas por faixas etárias.

A análise dos comportamentos de probabilidade até a cura para os perfis de tratamento regular ou irregular, mostrou que com aproximadamente 65 meses, todos os pacientes que realizaram tratamento regular atingiram a cura. Para aqueles que realizaram o modo irregular isso só ocorreu com cerca de 130 meses. **Figura 3.**

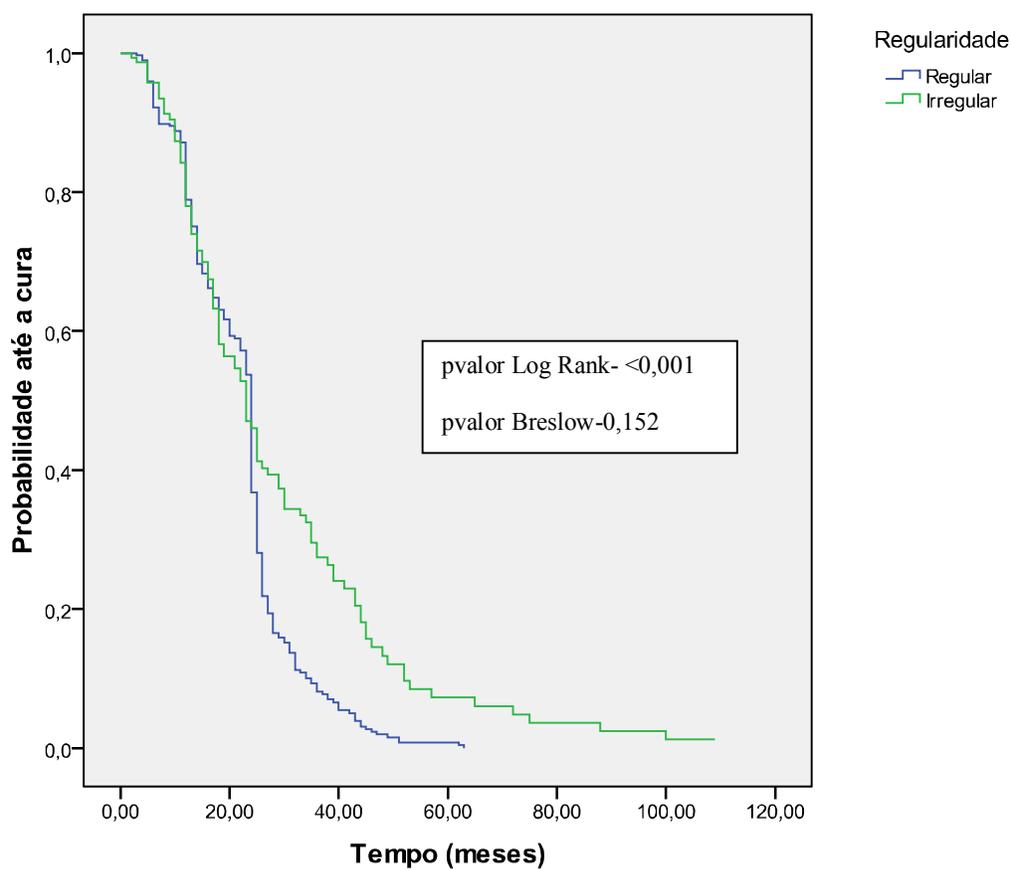


Figura 3- Curvas de Kaplan Meier (Sobrevida até a cura) estratificadas pela regularidade.

A apresentação da curva de probabilidade até a cura para tratamentos incompletos mostrou que até aproximadamente 50 meses, esses indivíduos apresentaram maiores tempos até a cura quando comparados aos indivíduos que não realizaram tratamentos incompletos.

Figura 4.

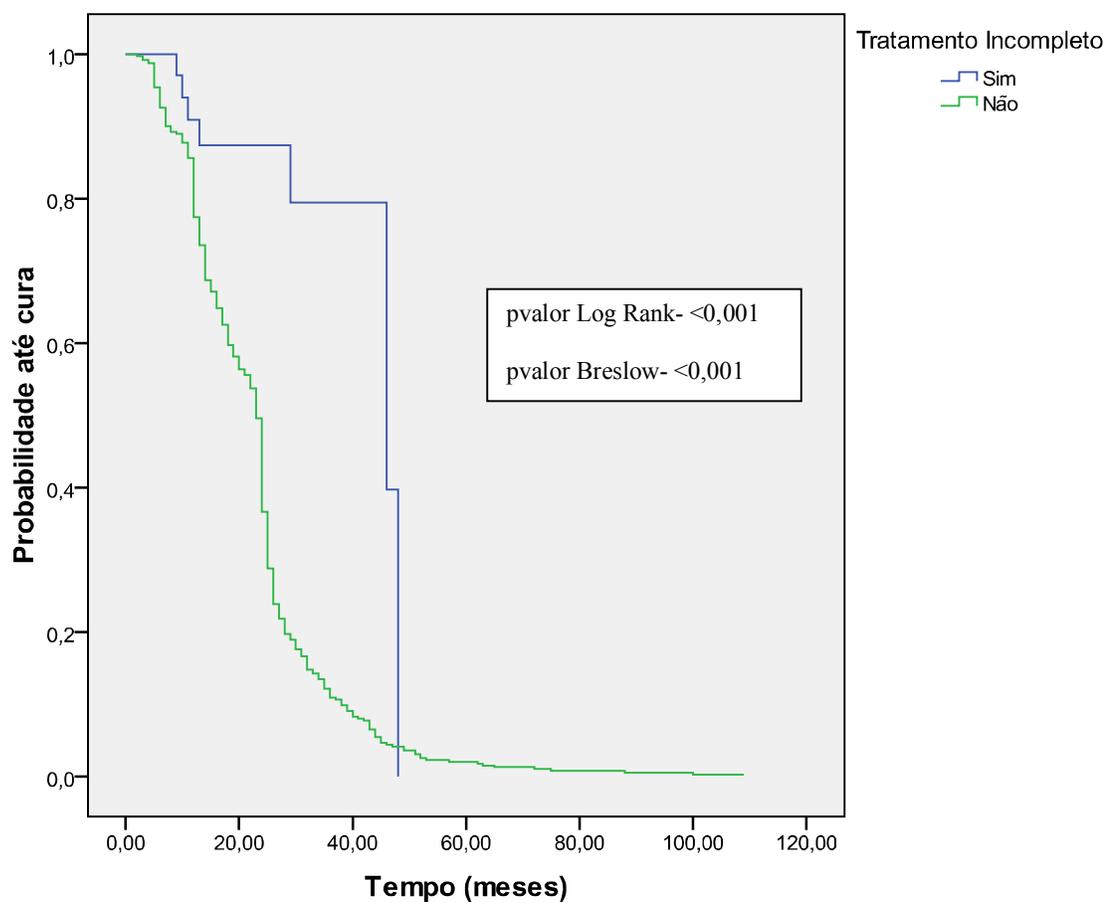


Figura 4- Curvas de Kaplan Meier (Sobrevida até a cura) estratificadas pela presença ou ausência de tratamento incompleto.

A comparação entre as curvas de indivíduos tratados com a associação sulfametoxazol/trimetoprima ou com itraconazol, aponta que pacientes os quais utilizaram o itraconazol atingiram cura de forma mais rápida, quando comparados àqueles que utilizam a associação sulfametoxazol/trimetoprima. Isso ocorreu até aproximadamente 30 meses. Após esse período foi observada uma inversão dessas curvas, fazendo com que o grupo que utilizou itraconazol apresentasse um tempo total de tratamento de aproximadamente 110 meses e a associação sulfametoxazol/trimetoprima cerca de 75 meses. **Figura 5.**

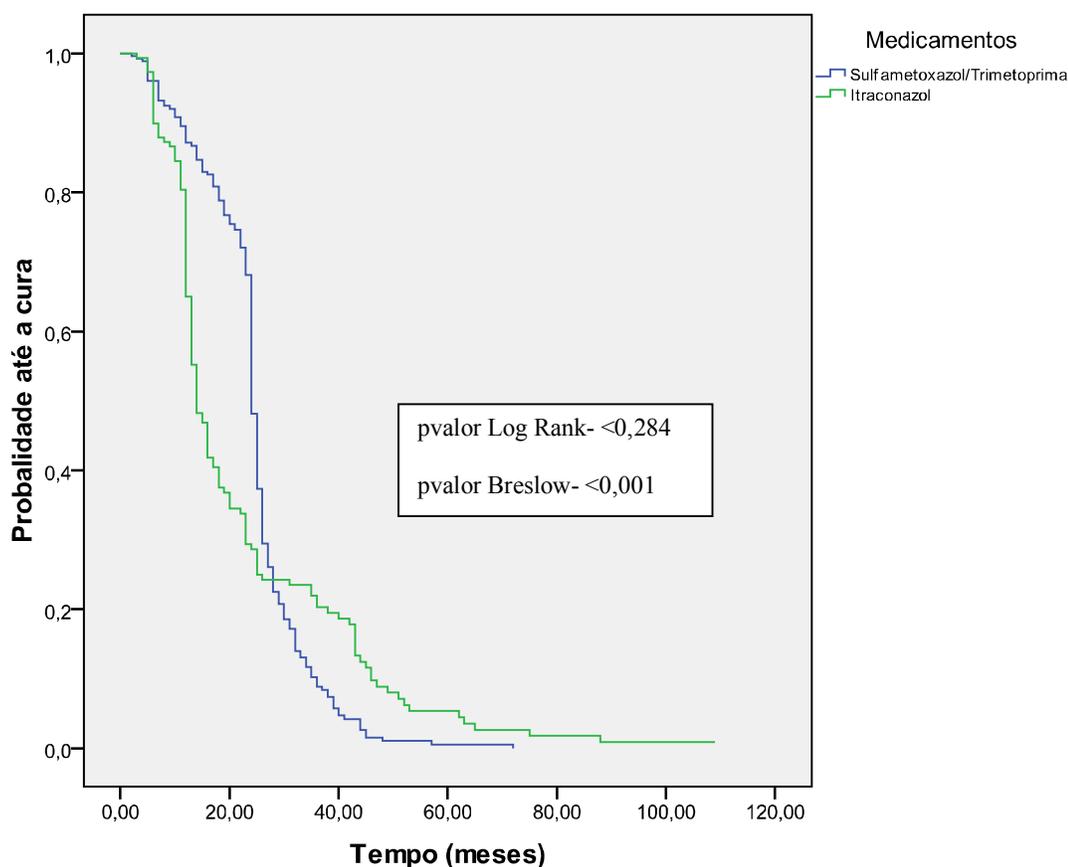


Figura 5- Curvas de Kaplan Meier (Sobrevida até a cura) estratificadas pelos tratamentos sulfametoxazol/trimetoprima e itraconazol

Estimação do efeito das covariáveis estudadas pelo modelo de regressão de Cox

O modelo de regressão de Cox foi utilizado para predição das covariáveis. Nesta análise, foram incluídas as variáveis que apresentaram efeito significativo em relação à sobrevida, segundo o teste de Kaplan Meier. Foram incluídas no modelo: faixa etária, regularidade, tratamento incompleto, uso do itraconazol ou da associação sulfametoxazol/trimetoprima. **Tabela 6.**

Tabela 6 - Variáveis preditoras do desfecho de cura nos pacientes com paracoccidiodomicose atendidos no IPEC-FIOCRUZ, RJ, 1987 a 2009, segundo a Regressão de Cox.

Variáveis	Referência	HR bruto	HR ajustado	p-valor*
Faixa etária	60anos ou mais			
Até 19 anos		0,36	0,40	0,007
20 a 39 anos		0,68	0,63	0,018
40 a 59 anos		0,85	0,78	0,127
Regularidade	Ausência			
Presença		1,55	1,41	0,010
Tratamento Incompleto	Presença			
Ausência		4,92	5,11	<0,001
Tratamento	Associação sulfametoxazol/trimetoprima			
Itraconazol		1,13	1,45	0,003

*p-valor<0,05

Os riscos de cura se encontraram reduzidos em 60% e 37%, para as faixas etárias de até 19 anos e 20 a 39 anos, respectivamente, quando comparados à faixa de 60 anos ou mais.

A regularidade nos tratamentos aumentou em até 1,41 vezes o risco de cura, quando comparada à ausência da mesma.

O risco de cura esteve aumentado em 5,11 vezes nos indivíduos que não apresentaram tratamentos incompletos quando comparados àqueles que apresentaram.

O uso do itraconazol aumentou em 1,45 vezes o risco de cura quando comparado ao uso da associação sulfametoxazol/trimetoprima

5. DISCUSSÃO

A casuística estudada foi composta em sua maioria por homens, com a forma crônica do adulto, predomínio da faixa etária de 40 a 59 anos, apresentando perfis semelhantes aos descritos na literatura (PANIAGO et al. 2003; VERLI et al. 2005). Com relação à cor/raça houve predomínio de indivíduos brancos e quanto à escolaridade, a maioria foi de indivíduos com baixos níveis de instrução acadêmica, o que está de acordo com dados da literatura (COSTA, 2000; WANKE et al. 2005).

O organograma construído permitiu visualizar a distribuição da casuística, em relação aos desfechos obtidos ao longo de até quatro tratamentos. Dessa maneira, foi possível observar que a grande maioria dos pacientes realizou apenas um tratamento, já apresentando um elevado percentual de cura (69,6%). Considerando todos os tratamentos utilizados (primeiro, segundo, terceiro e quarto tratamentos), o percentual de cura atingido foi de 85,43%, sendo concordante com os encontrados por Valle et al. (1993). A avaliação dos desfechos desfavoráveis para todos esses tratamentos, apresentou níveis de recaída, intolerância e óbito inferiores aos relatados na literatura, conforme Machado Filho e Miranda (1961), Marques et al. (1998), Costa (2000).

A observação de que ainda, 129 pacientes não curaram com apenas um tratamento e necessitaram de tratamentos subseqüentes, nos sugeriu que esses indivíduos pudessem apresentar perfis ou fatores que influenciariam no sucesso da terapêutica. Nesse aspecto, Wanke et al (2005) descrevem que fatores como tratamento prolongado, moradia longínqua, nível sócio cultural podem dificultar ou impedir o êxito do tratamento. Por outro lado Marques (1998) aborda que fatores como alcoolismo, tabagismo e comorbidades influenciam ou estão associadas à PCM doença.

A análise exploratória do nosso estudo, sem considerar o comportamento ao longo de todo o tempo de seguimento, encontrou diferentes efeitos associados aos desfechos na comparação dos resultados do primeiro e até último tratamento. Dos fatores encontrados associados à cura, ao final do primeiro tratamento (regularidade, tratamento incompleto, uso de sulfametoxazol/trimetoprima, itraconazol), apenas os fármacos empregados não estiveram associados à cura até o último tratamento. Essa diferença nos sugeriu que o tempo de seguimento pudesse influenciar a relação dos fatores com a cura ao tratamento. Isso nos conduziu à importância de levar em consideração o tempo em nossas análises, pois o risco ou probabilidade até cura seria diferente ao longo do tempo, portanto, sugerindo o emprego da

análise de sobrevida. Além disso, a questão em que o protocolo clínico reserva o itraconazol como segunda opção (devido ao alto custo) faz com que o fármaco seja usado preferencialmente em tratamentos subseqüentes. Essa colocação reforça a utilização da avaliação do tempo até o evento de cura neste estudo. Nesse aspecto, a idade, regularidade, tratamento incompleto, uso de sulfametoxazol/trimetoprima ou itraconazol apresentaram significância estatística, indicando a influência desses fatores para a probabilidade até a cura.

As curvas de Kaplan Meier relativas aos indivíduos de até 19 anos mostraram que esses atingiram os maiores tempos de probabilidade até a cura quando comparados às demais faixas etárias, isso poderia ser explicado pelo fato de que essa faixa em questão foi composta de pacientes na forma juvenil, caracterizada por apresentar tempos de tratamentos mais extensivos.

No que tange às curvas de regularidade é possível colocar que o perfil de curva dos indivíduos que realizaram tratamentos irregulares, indica que esses curaram em tempos superiores quando comparados àqueles que realizaram tratamentos regulares. Dessa maneira, pode ser colocado que pacientes que realizam tratamentos de forma irregular apresentam automaticamente um aumento no tempo para o alcance da cura. Nesse aspecto, os resultados apontam para a importância da regularidade na farmacoterapia, corroborando com os trabalhos de Costa (2008).

Os Tratamentos Incompletos ocasionaram tempos maiores até a cura nas curvas de Kaplan Meier, indicando que esses pacientes apresentaram uma tendência a atingir a cura de maneira mais lenta. Como esperado, os tratamentos incompletos prejudicaram o alcance da cura.

A apresentação do perfil do tratamento com itraconazol mostrou tempos até a cura menores quando comparados àqueles que utilizaram a associação sulfametoxazol/trimetoprima. Além disso, o fato do tempo mediano em meses ter sido de 24 para a associação sulfametoxazol/trimetoprima e 14 para o itraconazol, apontaram menor tempo de tratamento para o antifúngico azólico. Isso corroborou com o Consenso em Paracoccidioidomycose (SHIKANAI-YASUDA et al. 2006), o qual preconiza o itraconazol como opção terapêutica que permitiria o controle das formas leves e moderadas em menor período de tempo. No entanto a observação de que esses perfis de curva apresentaram uma convergência aos 30 meses e após esse período houve uma inversão, poderia ser explicada pela utilização do itraconazol como segunda opção terapêutica, ou ainda pela presença de tratamentos para formas mais graves, as quais podem necessitar de anfotericina B seguida de itraconazol em período de tempo mais estendido.

As *Hazard ratios* encontradas no modelo de regressão, confirmaram a importância da idade, regularidade, tratamento incompleto e uso do itraconazol. Nesse aspecto podemos destacar o aumento no risco de cura para a regularidade, ausência de tratamento incompleto e uso de itraconazol.

Em busca realizada em base de dados Medline/Pubmed com os termos “mesh” (termos descritores para o assunto, que indexam todos os artigos independentes das palavras chaves), utilizando as seguintes equações de busca: survival analysis and paracoccidiodomycosis e survival analysis and [paracoccidiodes or paracoccidiodomycosis], não há estudo clínico ou epidemiológico com análise de sobrevida em pacientes com paracoccidiodomycose. Dessa maneira, o presente trabalho traz contribuições importantes no que tange ao assunto, quando são abordados modelos explicativos que influenciam os principais desfechos envolvidos no tratamento da PCM em pacientes brasileiros.

Em nossa casuística as variáveis como: comorbidades, moradia, tabagismo não apresentaram significância estatísticas nos testes realizados, não influenciando nos desfechos estudados nesse trabalho. Entre as comorbidades, a falta de significância poderia ser justificada pelos baixos percentuais de doenças graves, como as neoplasias, presentes em apenas 10 pacientes (2,2%). A ausência de relevância do fator moradia no presente estudo seria explicada pela disponibilidade de transporte aos pacientes pela instituição. O tabagismo tem sido abordado por constituir fator de risco o desenvolvimento da PCM (DOS SANTOS et al. 2003), porém não é relatado como fator que possa influenciar nos desfechos do tratamento da doença, dessa maneira não evidenciamos tal associação em nossos resultados. Isso está de acordo com os resultados encontrados por Costa (2008).

Apesar dos relatos da literatura, a cerca do alcoolismo como fator predisponente da PCM e possível envolvimento em dificultar a cura da infecção (MARTINEZ; MOYA 1992; BLOTTA et al. 1999), o presente trabalho não encontrou associação estatisticamente significativa do etilismo aos desfechos no primeiro e até o último tratamento (pvalores >0,05). A variável em questão não foi estudada na sobrevida, aliás, decidimos desconsiderar o efeito desta variável em todas as análises, pois assumimos que a criação da mesma poderia estar limitada pela questão da autoreferência empregada na metodologia. Isso poderia ter implicado em viés na estratificação desses grupos.

Em suma, considerando as diferentes análises estatísticas realizadas, os resultados apontam que regularidade, tempo de tratamento e farmacoterapia com itraconazol constituíram importantes fatores para obtenção da cura.

O presente trabalho aponta e reforça que o sucesso terapêutico não depende apenas do medicamento empregado, mas pode envolver outros fatores que precisam ser levados em consideração no âmbito terapêutico. Dessa maneira, examinando tanto os resultados aqui apresentados bem como as características gerais do paciente com PCM abordadas na literatura, sugere-se que a avaliação do doente deva ser sempre ampla, considerando desde a análise da severidade da doença, assim como o indivíduo e seu contexto, sejam eles sociais, culturais ou de dificuldades de acesso ao sistema de saúde. Esses pontos devem ser vistos sob o olhar de equipe multidisciplinar.

Nesse aspecto o segmento farmacoterapêutico na paracoccidiodomicose pode ser benéfico, uma vez que auxilia na detecção de dificuldades do paciente quanto ao uso de seus medicamentos, tais como: obstáculos na interpretação da prescrição, na administração da farmacoterapia, interações, falhas de adesão relativas ao tratamento e problemas de reações adversas aos medicamentos (RAM). Vale ressaltar que apesar do itraconazol se mostrar como um fármaco de melhor comodidade posológica ou de menor tempo de tratamento, ele também apresenta uma série de 147 interações medicamentosas, o que pode impactar nos aspectos de segurança desse tratamento, levando a problemas na adesão e dificuldades para alcançar o sucesso terapêutico.

6. CONCLUSÕES

- 1) A grande maioria dos pacientes estudados, era de indivíduos brancos, de sexo masculino, baixo nível de escolaridade e com a forma crônica do adulto.
- 2) O percentual de cura atingido, logo no primeiro tratamento foi de 69,6%, no entanto 129 (28 %) pacientes necessitaram de tratamentos subseqüentes para atingir a cura.
- 3) Pacientes da faixa etária de até 19 anos, os quais apresentam a forma juvenil, apresentaram tempos maiores de tratamentos.
- 4) A regularidade de tratamento aumentou em até 1,41 vezes o risco de cura de pacientes com PCM quando comparados àqueles que realizaram tratamentos irregulares.
- 5) Pacientes que realizaram tratamentos incompletos apresentaram elevado tempo mediano (46 meses) de tratamento. Isso ocasionou uma redução no risco de cura em até 5,1 vezes.
- 6) O itraconazol apresentou um tempo mediano de tratamento expressivamente menor (14 meses) quando comparado ao tempo (24 meses) da associação sulfametoxazol/trimetoprima. O risco de cura foi aumentado em até 1,5 vezes para o itraconazol em relação à associação sulfametoxazol/trimetoprima.

7. PERSPECTIVAS

O segmento deste trabalho será a avaliação por modelos de Cox para eventos múltiplos, na tentativa de entender os fatores envolvidos em sucessivos desfechos negativos apresentados pela casuística. Esta análise considerará a flutuação dos desfechos ao longo do tempo. Para uma abrangência prospectiva, estabelecer critérios quantitativos para melhor trabalhar com a questão do etilismo. Além disso, realizar a busca ativa de pacientes que possam ser incluídos em grupos de adesão a terapia, sob visão de equipe multidisciplinar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albornoz MB. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from rural soil in Venezuela. *Sabouraudia*. 1971;9:248-253.

Almeida OP, Jacks J Jr, Scully C. Paracoccidioidomycosis of the mouth: an emerging deep mycosis. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(5):377-383.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.461, de 22 de dezembro de 1999. Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória. *Diário Oficial da União* 23 dez 1999.

Bennett JE. Antimicrobianos. In: Gilman AG. Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 10. ed. New York: MC Graw Hill; 2005. p.877-982.

Blotta MHSL, Mamoni RL, Oliveira SJ, Nouér SA, Papaiordanou PMO, Gouveia A et al. Endemic regions of paracoccidioidomycosis in Brazil: a clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61(3):390-394.

Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MDR. Survival analysis techniques. *Cad Saúde Publica*. 2002; 18(3):579-594.

Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Barbosa MTS, Shimakura SE. Análise de Sobrevida: teoria e aplicações em saúde. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2005.p.73-113.

Costa RLB. Paracoccidioidomicose: aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos de 276 pacientes acompanhados no Centro de Pesquisa Hospital Evandro Chagas, de 1987 a 1998. Rio de Janeiro. Tese [Mestrado] - Fundação Oswaldo Cruz; Medicina Tropical; 2000.

Costa RLB. Paracoccidioidomicose: Fatores prognósticos associados à evolução da doença e ao abandono do tratamento. Rio de Janeiro. Tese [Doutorado] - Fundação Oswaldo Cruz; Pesquisa Clínica em Doenças Infeciosas; 2008.

Castro RM, Cuce LC, Netto CF. Paracoccidioidomycosis. Accidental inoculation "in anima nobile." Report of a case. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 1975;3(4):289-292.

Coutinho ZF, da Silva D, Lazéra M, Petri V, de Oliveira RM, Sabroza PC, et al. Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). *Cad Saúde Pública*. 2002; 18(5):1441-1454.

de Almeida SM. Central nervous system paracoccidioidomycosis: an overview. *Braz J Infect Dis*. 2005;9(2):126-133.

dos Santos WA, da Silva BM, Passos ED, Zandonade E, Falqueto A. Association between smoking and paracoccidioidomycosis: a case-control study in the State of Espírito Santo, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2003;19(1):245-253.

Drugdex Evaluations. Micromedex 2.0. Health Care Series. Thomson Reuters. 1974-2010. [acesso em 26/07/2010]. Disponível em: <https://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian>.

Goldani LZ, Sugar AM. Paracoccidioidomycosis and AIDS: an overview. *Clin Infect Dis* 1995;21(5):1275-1281.

Lacaz CS. Evolução dos conhecimentos sobre a paracoccidioidomicose. Um pouco de sua história. In: Del Negro G, Lacaz CS, Fiorillo AM. Paracoccidioidomicose: Blastomicose sul-americana. São Paulo: Savier-Edusp; 1982. p.1-9.

Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins Vaccari EM, Melo NT. Paracoccidioidomicose. In: Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins Vaccari EM, Melo NT. Tratado de Micologia Médica Lacaz. São Paulo: Savier; 2002.p.639-729.

Lutz A. Uma mycose pseudococcidica localizada na boca e observada no Brasil. Contribuição ao conhecimento das hyphoblastomycoses americanas. *Bras Med*.1908;22:121.

Londero AT, Melo IS. Paracoccidioidomicose. *J Bras Med*. 1988;55(3):96-115.

Machado Filho J, Miranda JL. Considerações relativas à blastomicose sul Americana. Evolução, resultados terapêuticos e moléstias associadas em 394 casos consecutivos. *O Hospital*. 1961;375-412.

Marques SA. Paracoccidioidomicose. *An Bras Dermatol*. 1998;73(5):455-469.

Marques SA, Dillon NL, Camargo RMP, Habermann MC, Lastória JC, Barraviera SRCS, et al. Paracoccidioidomycosis: survey and clinical aspects from the Department of Dermatology of the School of Medicine of Botucatu (São Paulo-Brazil). *An Bras Dermatol*. 1998;73(5):411-417.

Marques SA, Dillon NL, Franco MF, Habermann MC, Lastoria JC, Stolf HO et al. Paracoccidioidomycosis: a comparative study of the evolutionary serologic, clinical and radiologic results for patients treated with ketoconazole or amphotericin B plus sulfonamides. *Mycopathologia*. 1985;89(1):19-23

Martinez R, Moya MJ. The relationship between paracoccidioidomycosis and alcoholism. *Rev Saúde Pública*. 1992;26(1):12-16.

Menezes VM, Soares BG, Fontes CJ. Drugs for treating paracoccidioidomycosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19(2):CD004967.

Paniago AMM, Aguiar JIA, Aguiar ES, Cunha RVD, Pereira GRDOL, Londero AT et al. Paracoccidioidomycose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(4):455-459.

Ramos-e-Silva M, Saraiva LES. Paracoccidioidomycosis. *Dermatol Clin*. 2008;26:257-269.

Ribeiro DO. Nova terapêutica para blastomicose. *Publ. Med*. 1940;12:36-54.

Restrepo A, Espinosa GG. Paracoccidiodomicosis experimental del ratón inducida por via aerogena. *Sabouraudia*. 1976;14:299-304.

Severo LC, Londero AT, Geyer GR, Porto NS. Acute pulmonary paracoccidiodomycosis in an immunosuppressed patient. *Mycopathologia*. 1979;68(3):171-174.

Severo LC, Palombini B, Utz E. Paracoccidiodomicose pulmonar resultante de reativação de lesão quiescente em paciente imunossuprimido. *J Pneumol*. 1980;6:21-22.

Shikanai-Yasuda MA, Benard G, Higaki Y et al. Randomized trial with itraconazole, ketoconazole and sulfadiazine in paracoccidiodomycosis. *Med Mycol*. 2002;40(4):411-417.

Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho FQ, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML et al. Guideliness in paracoccidiodomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39(3):297-310.

Valle ACF. Tratamento da paracoccidiodomicose. Análise de 500 casos observados no Hospital Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, no período de 1960 a 1986. Rio de Janeiro. Tese [Mestrado] - UFRJ; 1988.

Valle ACF, Wanke B, Wanke N, Peixoto TC, Perez M. Tratamento da paracoccidiodomicose: estudo retrospectivo de 500 casos. I. Análise clínica, laboratorial e epidemiológica. *An Bras Dermatol*. 1992;67(5):251-254.

Valle ACF, Wanke B, Wanke NCF, Lima NS, Perez M. Tratamento da paracoccidiodomicose: Estudo retrospectivo de 500 casos. II. Avaliação dos resultados terapêuticos com sulfanilamídicos, anfotericina B, associação sulfametoxazol/trimetoprima, cetoconazol e miconazol. *An Bras Dermatol*. 1993;68(1):65-70.

Verli FD, Marinho SA, de Souza SC, de Figueiredo MAS, Yurgel LS. Perfil Clínico-epidemiológico dos pacientes portadores de paracoccidiodomicose no Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38(3):234-237.

Wanke B, Londero AT. Paracoccidiodes brasiliensis. In: Collier C, Balows A, Sussman M. *Microbiology and Microbial Infections*. New York: Oxford University Press Inc; 1998. p. 395-407.

Wanke B, Valle AC, Zancopé-Oliveira R, Costa RLB. Paracoccidiodomicose. In: Coura JR. *Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p.1193-1206.

ANEXO I

Protocolo clínico para diagnóstico, tratamento e seguimento de pacientes portadores de Paracoccidioidomicose.

CRITÉRIOS DE INTERNAÇÃO:

1. pacientes matriculados no IPEC que não tenham condições de serem acompanhados no ambulatório

- ♦ por intercorrências clínicas
- ♦ por recaída da doença
- ♦ para reavaliações clínico-laboratoriais pertinentes aos projetos de pesquisa em andamento

2. pacientes com diagnóstico de PCM referendados ao IPEC, que não tenham sido tratados anteriormente - **virgens de tratamento (VT).**

PROCEDIMENTOS NO ATO DA INTERNAÇÃO:

1. *anamnese e exame físico completos:* no prontuário (no ato de 1ª internação) ou resumo de internação (nas reinternações)

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, TAP e PTT.

- Rx de tórax PA e perfil
- E.C.G., E.A.S., E.P.F (3 amostras de fezes).
- teste de estímulo rápido com ACTH
- testes cutâneos (paracoccidioidina, PPD)
- pareceres da neurologia e otorrinolaringologia
- pesquisa de BAAR em escarro (3 amostras) e secreções
- ultrasonografia abdominal e TC de crânio segundo indicação clínica

3. exames específicos:

- sorologia para fungos – imunodifusão dupla (Ouchterlony)
- exame micológico do material colhido de: escarro (3 amostras em dias diferentes), raspagem das lesões, biópsias ou de secreções - enviar o material imediatamente ao laboratório de micologia em frasco esterilizado.
- exame histopatológico das lesões: colocar o fragmento em frasco com formol a 10% e enviar ao laboratório de Patologia.

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.

TRATAMENTO:

FORMA CRÔNICA DO ADULTO:

1^a. opção - Sulfametoxazol / trimetoprima em dose inicial de 8 a 10 MG/kg de trimetoprima VO dividida em 2 tomadas de 12/12h (máx. 3 comp.) por 2 meses, seguidos de 2 comp. ou metade da dose por 22 meses. Acompanhamento quinzenal no primeiro mês de tratamento com hemograma completo, contagem de plaquetas e EAS, seguidos de acompanhamento de rotina.

2^a. opção - itraconazol - após discussão com o grupo, devido ao alto custo do medicamento, indicado nos pacientes com baixa adesão ao tratamento prolongado (ingesta irregular de Sulfametoxazol / trimetoprima): 200 mg/dia VO por 6 meses, seguidos de 100 mg /dia por mais 6 meses.

FORMA JUVENIL (AGUDA/SUBAGUDA):

1ª opção: Sulfametoxazol / trimetoprima nas doses habituais para adolescentes e adultos jovens, divididos em 2 tomadas de 12/12h.

2ª opção: itraconazol - mesmas condições do grupo com FCA, por um período de 2 anos. Não é recomendado para crianças.

3ª opção: Anfotericina B (dose total de 50 mg/kg ou 2 a 3 g para adultos), iniciando com 0,25 mg/kg/dia e, dependendo da tolerância, aumentar progressivamente em infusão diária por 6 h até atingir 1mg/kg/dia (máx. 50 mg/dia). Posteriormente aplicar em dias alternados. Após a dose total, manter o paciente em uso de Sulfametoxazol / trimetoprima até completar 3 anos ou itraconazol até 2 anos.

OBS: tanto na forma juvenil quanto na crônica, está indicado o uso de anfotericina B e/ou Sulfametoxazol / trimetoprima (endovenoso) nos casos graves, onde haja comprometimento da absorção intestinal ou outra complicação relevante. Todos os pacientes devem receber suplementação alimentar individualizada após avaliação nutricional pelo Serviço de Nutrição.

NEUROPARACOCCIDIOIDOMICOSE:

1ª opção: Sulfametoxazol / trimetoprima de início por via endovenosa, ou sulfadiazina por 4 semanas e posteriormente por via oral durante um período mínimo de 2 anos, tendo acompanhamento radiológico, clínico e laboratorial conforme rotina (abaixo descrita). Para avaliação de para-efeitos tóxicos é necessário hemograma completo semanal durante o uso do medicamento endovenoso.

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).

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

4. 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 bronzeada 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.

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 (<1:4).

ANEXO II

Formulário para coleta de dados dos pacientes com Paracoccidioidomicose

Projeto: Estudo dos Fatores que influenciam na Efetividade do Tratamento em Pacientes com Paracoccidioidomicose.

1) DADOS PESSOAIS DO PACIENTE

Nome: _____ Registro: _____
 Data de cadastro: ___/___/___ Data de nascimento: ___/___/___
 Sexo: 1. () masculino 2. () feminino Naturalidade: _____
 Raça: 1. () branco 2. () pardo 3. () negro 4. () ignorado 5. () amarelo 6. () indígena
 Idade: _____
 Endereço atual: _____
 Escolaridade: 1. () analfabeto
 2. () ensino fundamental incompleto
 3. () ensino fundamental completo
 4. () ensino médio incompleto
 5. () ensino médio completo
 6. () ensino superior
 9. () ignorado/não sabe

2) FORMA CLÍNICA DA PCM: 1. () forma crônica do adulto 2. () forma juvenil

3) CO-MORBIDADES

Tuberculose: 1. () sim 2. () não 3. () ign
 Strongiloidíase: 1. () sim 2. () não 3. () ign
 Ancilostomíase: () sim 2. () não 3. () ign
 Outras geo-helminíases: 1. () sim 2. () não 3. () ign
 Neoplasia: 1. () sim 2. () não 3. () ign
 Desnutrição: 1. () sim 2. () não 3. () ign
 Enfisema: 1. () sim 2. () não 3. () ign DPOC: 1. () sim 2. () não 3. () ign
 Cor pulmonale: 1. () sim 2. () não 3. () ign Outras: 1. () sim 2. () não
 Quais outras _____

4) FUMO OU INGESTÃO DE ÁLCOOL

Tabagismo: 1. () sim 2. () não 3. () ign
 Etilismo: 1. () sim 2. () não 3. () ign

4) FARMACOTERAPIA

Tratamento Prévio: 1. sim () 2. não () data início: ___/___/___ quantos?__

data fim: ___/___/___

Medicamentos: Sulfametoxazol/Trimetoprima 1. sim 2. não

Itraconazol 1. sim 2. não

Anfotericina B 1. sim 2. não Cetoconazol 1. sim 2. não

Fluconazol 1. sim 2. não

Sulfametoxazol/Trimetoprima injetável 1. sim 2. não;

Outras 1. sim 2. não;

Quais? _____

Primeiro tratamento: data início: ___/___/___ data fim: ___/___/___

Medicamentos: Sulfametoxazol/Trimetoprima 1. sim 2. não

Itraconazol 1. sim 2. não

Anfotericina B 1. sim 2. não Cetoconazol 1. sim 2. não

Fluconazol 1. sim 2. não

Sulfametoxazol/Trimetoprima injetável 1. sim 2. não;

Outras 1. sim 2. não;

Quais? _____

Perfil de regularidade: 1. regular 2. irregular;

Tratamento incompleto: 1. sim 2. não

Desfecho ao final do primeiro tratamento

1. cura 2. recaída 3. resistência 4. intolerância 5. abandono 6. óbito

Segundo tratamento: data início: ___/___/___ data fim: ___/___/___

Medicamentos: Sulfametoxazol/Trimetoprima 1. sim 2. não

Itraconazol 1. sim 2. não

Anfotericina B 1. sim 2. não Cetoconazol 1. sim 2. não

Fluconazol 1. sim 2. não

Sulfametoxazol/Trimetoprima injetável 1. sim 2. não;

Outras 1. sim 2. não;

Quais? _____

Perfil de regularidade: 1. regular 2. irregular;

Tratamento incompleto: 1. sim 2. não

Desfecho ao final do segundo tratamento

1. cura 2. recaída 3. resistência 4. intolerância 5. abandono 6. óbito

Terceiro tratamento: data início: ___/___/___ data fim: ___/___/___

Medicamentos: Sulfametoxazol/Trimetoprima 1. () sim 2. () não

Itraconazol 1. () sim 2. () não

Anfotericina B 1. () sim 2. () não Cetoconazol 1. () sim 2. () não

Fluconazol 1. () sim 2. () não

Sulfametoxazol/Trimetoprima injetável 1. () sim 2. () não;

Outras 1. () sim 2. () não;

Quais? _____

Perfil de regularidade: 1. () regular 2. () irregular;

Tratamento incompleto: 1. () sim 2. () não

Desfecho ao final do terceiro tratamento

1.()cura 2.()recaída 3.()resistência 4.()intolerância 5.()abandono 6.() óbito

Quarto tratamento: data início: ___/___/___ data fim: ___/___/___

Medicamentos: Sulfametoxazol/Trimetoprima 1. () sim 2. () não

Itraconazol 1. () sim 2. () não

Anfotericina B 1. () sim 2. () não Cetoconazol 1. () sim 2. () não

Fluconazol 1. () sim 2. () não

Sulfametoxazol/Trimetoprima injetável 1. () sim 2. () não;

Outras 1. () sim 2. () não;

Quais? _____

Perfil de regularidade: 1. () regular 2. () irregular;

Tratamento incompleto: 1. () sim 2. () não

Desfecho ao final do quarto tratamento

1.()cura 2.()recaída 3.()resistência 4.()intolerância 5.()abandono 6.() óbito

ANEXO III

TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE

Eu, _____, coordenador do projeto de pesquisa intitulado “_____”, comprometo manter a confidencialidade assim como a privacidade dos participantes do projeto.

A identidade dos participantes, assim como os resultados obtidos com este projeto, serão mantidos em um banco de dados sob a minha responsabilidade.

Os resultados obtidos com esta pesquisa serão divulgados em comunicações científicas mantendo o anonimato dos participantes e o material utilizado não será empregado em outras pesquisas, a não ser quando abertos novos protocolos.

Rio de Janeiro,
