



# Atenção Farmacêutica na Paracoccidioidomicose: relato de caso

## Pharmaceutical Care in Paracoccidioidomycosis: case report

Recebido em 01/03/2010

Aceito em 21/02/2011

Deise dos Santos<sup>1,2</sup>, Mayara da Costa Chambela<sup>1</sup>, José Liporage Teixeira<sup>1</sup>, Ziadir Francisco Coutinho<sup>3</sup>, Sheila Rocha Conceição<sup>1</sup>, Antonio Carlos Francesconi do Valle<sup>1</sup>, Gilberto Marcelo Sperandio da Silva<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC)

<sup>2</sup> Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM)

<sup>3</sup> Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) - Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP)

### RESUMO

Paracoccidioidomicose (PCM) é uma doença fúngica de acometimento sistêmico, com predominância em países da América do Sul. O paciente relatado iniciou o tratamento no serviço de dermatologia de um Hospital Federal, após diagnóstico de formas leveduriformes compatíveis com parasita *Paracoccidioides brasiliensis* em lesão, verificado em análise micológica. O paciente apresentava PCM forma crônica do adulto com acometimento multifocal, iniciou o tratamento com associação Sulfametoxazol e Trimetoprim. Após 9 meses de tratamento houve suspeita de uso irregular desse medicamento. O seguimento clínico intensivo associado aos procedimentos para curva farmacocinética, propiciaram aumento da regularidade do uso do medicamento, havendo regressão da lesão e melhora geral do quadro clínico do paciente.

**Palavras-chave:** Paracoccidioidomicose, Tratamento sistêmico, Sulfametoxazol, Trimetoprim, Atenção farmacêutica

### ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis (PCM) is a fungal disease that presents systemic involvement. It occurs predominantly in countries of South America. The patient began the treatment in the Dermatology Department of a Federal Hospital, after yeast form diagnosis that was compatible with *Paracoccidioides brasiliensis* in lesion, as verified by mycological analysis. The patient had an adult multifocal chronic form of PCM, and received treatment with sulfamethoxazol / Trimetoprim combination. After 9 months of therapy, there was suspicion of irregular use of this medicine. The intensive clinical follow-up procedure was associated with the pharmacokinetic curve, which contributed for the increase of medicine intake and lesions regression. In addition, an overall improvement of patient symptoms was observed.

**Keywords:** Paracoccidioidomycose, Sistemic treatment, Sulfamethoxazole, Trimetoprim, Pharmaceutical care

### INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica com limitação geográfica à América Latina, com maior incidência no Brasil, Venezuela, Colômbia, Equador e Argentina (Silvestre *et al*, 1997; Costa, 2000), devido a limitação geográfica a PCM também é conhecido

como blastomicose sul-americana. Em geral os pacientes acometidos procuram os serviços de saúde quando a doença apresenta estado avançado, pois neste estágio, a doença começa a provocar limitações físicas como estafa física e desnutrição (Vale *et al*, 1993). A doença é

\* **Contato:** Gilberto Marcelo Sperandio da Silva, Av Brasil, n.4365, Manguinhos, Rio de Janeiro-RJ, CEP: 21.045-900, e-mail: gilberto.silva@ipec.fiocruz.br

ocasionada pela infecção do fungo termo-dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis* (Silva-Vergara *et al*. 1998; Shikanai-Yassuda *et al*, 2006), tendo inicialmente e predominantemente acometimento pulmonar e ganglionar

que regride espontaneamente conforme ativação de imunidade específica do indivíduo (Bitencourt *et al*, 2005). Segundo Bittencourt (2005), a doença aparece predominantemente no sexo masculino. O tratamento específico se baseia na associação de sulfametoxazol e

trimetoprim (SMZ+TMP), que têm ação fungistática e compõem o fármaco mais utilizado na prática (Marques, 1998), devido oferecer bons resultados terapêuticos e por sua obtenção gratuita no sistema público de saúde. Este relato de caso tem como objetivo demonstrar a importância do acompanhamento terapêutico intensivo e a realização de curva de Farmacocinética em pacientes com falhas no tratamento com a associação SMZ+TMP, visto que este medicamento apresenta-se eficaz para o tratamento, porém existia insucesso terapêutico para o paciente abaixo relatado.

## RELATO DE CASO

Paciente de 59 anos de idade, trabalhador rural, sexo masculino, nascido em Município do interior da região norte do Brasil. Encaminhado ao Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), em maio de 2008, com diagnóstico de paracoccidiodomicose forma crônica do adulto com acometimento multifocal. Apresentando lesão eritrematosa, infiltrada, descamativa em região nasal, lesão cicatricial em região labial e disfonia. Referindo emagrecimento de aproximadamente 26 Kg, sem referir período. Acianótico, anictérico, negava febre e alterações gastrointestinais, não apresentava esplenomegalia, hepatomegalia, viceromegalias ou linfadenomegalias. Tabagista de três cigarros ao dia desde a infância.

Paciente com lesão ativa no nariz por PCM, tratado com a associação SMZ+TMP, reclama de desvio de qualidade do medicamento, após um ano do início do tratamento farmacológico. Após análise da equipe multiprofissional chegou-se a especulação de 3 hipóteses: 1) Uso irregular do medicamento (Cardoso & Galera, 2009), 2) Desvio de qualidade do medicamento ou 3) Síndrome disabsortiva no paciente (Silva & Souza, 2005). Segue abaixo a análise retrospectiva realizada em paciente atendido no Hospital Evandro Chagas IPEC/Fiocruz.

Iniciou tratamento com SMZ+TMP em maio de 2008. Em Julho, após 56 dias de tratamento apresentou sorologia não reagente, entretanto exame micológico positivo para *Paracoccidioides brasiliensis*. Paciente apresentou discreta melhora em quadro clínico, mantendo sintomas iniciais.

Em agosto, aos 92 dias do início do tratamento paciente apresentou piora do quadro clínico, com grande dificuldade de abertura bucal, disfonia e dispnéia aos grandes esforços.

Em outubro de 2008 foi verificado hipertrofia de glândulas adrenais, principalmente a esquerda e por este motivo foi iniciado tratamento com 7,5 mg/dia de prednisona. Verificada perda de peso (3Kg).

Em fevereiro de 2009 paciente retornou ao IPEC com lesão ativa na asa esquerda do nariz, na qual foi realizada

biópsia de raspado apresentando-se positivo para exame micológico direto. Uma vez que o quadro clínico do paciente oscilou de discreta melhora para piora foi inicialmente levantada hipótese de uso irregular do medicamento. No intuito de averiguar essa hipótese, foi iniciado um seguimento terapêutico intensivo para esse paciente. Após sucessivas consultas o paciente referia uso regular dos medicamentos. Inicialmente, foi descartada a hipótese de uso irregular do medicamento.

A segunda e terceira hipóteses estavam relacionadas a dificuldade em atingir a concentração terapêutica adequada por desvio de qualidade do medicamento ou por síndrome disabsortiva. A falha na qualidade do medicamento foi descartada, uma vez que outros pacientes também usaram a mesma associação com mesmo fabricante e lote obtendo sucesso terapêutico. Portanto restou avaliar a ocorrência de algum problema farmacocinético neste paciente.

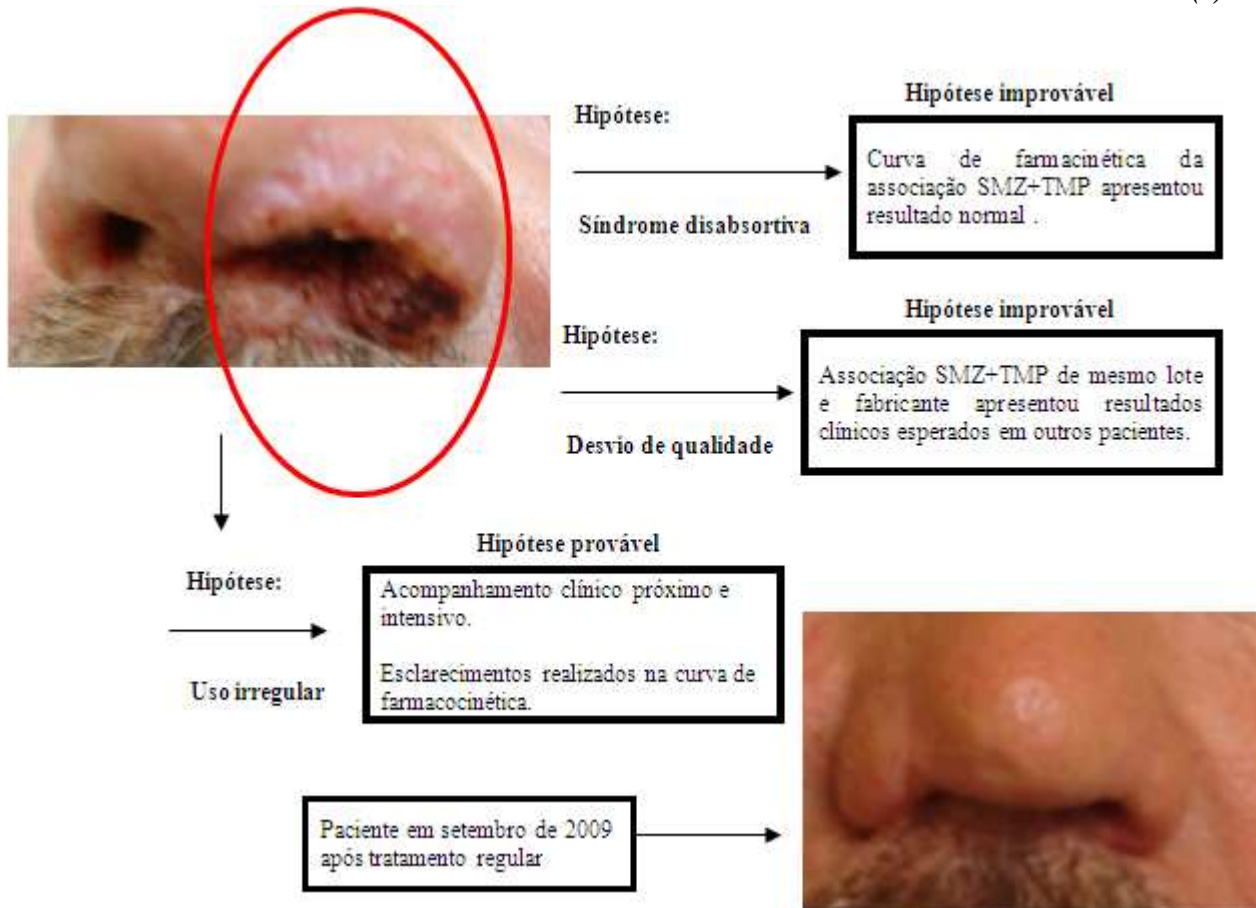
Em fevereiro de 2009, foi realizado o acompanhamento farmacocinético do paciente, onde ele chegou ao hospital pela manhã, em jejum, sendo realizada a primeira coleta de sangue, a partir daí o paciente passa o dia internado na unidade hospitalar, onde são realizadas todas as suas refeições e administração de medicamentos na presença da equipe multiprofissional, e foi acompanhado em mais 7 coletas de sangue (ca. de 1 hora de espaçamento entre elas) nesse mesmo dia. Como resultado os níveis de concentração plasmática da associação do SMZ+TMP apresentaram-se dentro da faixa de normalidade, logo não estava ocorrendo comprometimento da absorção do fármaco.

Em abril de 2009, foi realizada nova consulta com o paciente, onde foram explicados os resultados da farmacocinética, assim como a hipótese de uso irregular do medicamento. Na consulta farmacêutica, foram tiradas todas as dúvidas em relação à utilização do medicamento, enfatizada a necessidade de adesão ao tratamento, estabelecendo datas de retorno as consultas mais curtas. Inicialmente as consultas eram feitas de forma esporádica, em geral a cada 3 meses, observou-se que o adequado seriam consultas mensais, de forma a trazer mais confiança ao paciente, visto que os medicamentos eram fornecidos em quantidade suficiente para 30 dias de tratamento, tendo o paciente que retornar após 30 dias para adquirir mais medicamento.

Em junho de 2009, foi observada melhora significativa do quadro clínico do paciente e cicatrização da lesão, sendo observado também cura sorológica.

## DISCUSSÃO

A PCM é uma doença de tratamento difícil devido ao longo período de utilização dos medicamentos. O Brasil responde por 80% (Wanke & Londero 1998) dos casos da



**Figura 1.** Fotos da região nasal do paciente relatado. No primeiro momento a lesão apresenta-se ativa e após acompanhamento farmacoterapêutico, com tratamento regular, há regressão da lesão.

doença que até 1940 era potencialmente fatal, mas que com introdução realizada por Ribeiro (1940) de Sulfapiridinas apresentou mudança de quadro (Restrepo *et al*, 1980).

Foi realizado relato de caso clínico no intuito de demonstrar a importância de realizar a curva de Farmacocinética assim como seguimento e acompanhamento terapêutico multidisciplinar em pacientes com falhas no tratamento com SMZ+TMP para PCM. O paciente chegou ao Hospital Evandro Chagas com lesões características à doença, a análise micológica sugere atividade do parasita, entretanto mesmo após 9 meses de tratamento com esse medicamento não houve melhora do quadro clínico. Segundo Valle (1993), pacientes que recebem farmacoterapia adequada, em geral no período de dois meses apresentam melhora ou regressão do quadro. Por este motivo levantou-se três hipóteses que poderiam explicar a possível falha no tratamento. Foram estas:

1. suspeita de síndrome disabsortiva, em que o paciente apresenta irregularidades ao processo de absorção convencionada (Silva & Souza, 2005). Desta forma o paciente não apresenta concentração plasmática adequada, porém a curva farmacocinética demonstrou que as concentrações alcançadas pelo paciente estavam dentro dos limites da normalidade.

2. suspeita de falha na qualidade do medicamento. Nesta hipótese podem ocorrer falhas no processo de produção do medicamento, estas falhas podem se apresentar como inadequação nos testes de desintegração e/ou friabilidade, onde o medicamento não se desintegrará no tempo adequado, proporcionando concentrações plasmáticas acima do ideal ou abaixo do ideal. Esta hipótese também foi descartada ao ser observado a área sob a curva obtida na análise da curva farmacocinética.

3. hipótese de uso irregular da associação SMZ+TMP se mostrou a mais adequada, uma vez que foram descartadas as hipóteses de desvio de qualidade desse medicamento ou síndrome disabsortiva. Para a qualificação como uso irregular do medicamento ou falha do processo de adesão terapêutica é considerada a conclusão de 80% do tratamento indicado para o período (Leite & Vasconcelos, 2003). Para reforçar a aceitação desta hipótese, houve cura do quadro clínico do paciente após o acompanhamento multidisciplinar.

A realização da curva farmacocinética foi fundamental para elucidação desse caso clínico, através dela foi possível descartar possíveis problemas em atingir o nível de concentração plasmática ideal para o tratamento dessa doença. Durante os procedimentos clínicos para realização da curva, foi observada muita insegurança no paciente em

relação ao modo correto de utilização desse medicamento.

Na consulta farmacêutica, foi observada também ansiedade no paciente para resultados imediatos, o que estava dificultando sua adesão. Esse procedimento trouxe uma maior confiança e tranquilidade para esse paciente em relação a sua farmacoterapia o que é fundamental em terapias de longo prazo como no caso do tratamento da PCM com SMZ+TMP, sendo observada sensível mudança no comportamento do paciente, apresentando-se mais confiante e consciente de seu papel para o sucesso terapêutico. Na última consulta, verificou-se que o paciente apresentou melhora de estado geral e cicatrização da lesão na região nasal, indicando que em pacientes com terapias de longo prazo e com falhas terapêuticas existe a necessidade de uma relação médico-paciente-farmacêutico mais estabelecida com acompanhamento clínico próximo e intensivo de forma a induzir maior confiança e tranquilidade para o paciente.

O SMZ+TMP apresenta-se eficaz no tratamento da PCM com índice de cura satisfatório, entretanto o elevado período de tratamento até que seja alcançada a cura, pode favorecer o abandono, uso irregular do medicamento e a baixa adesão ao tratamento.

Com este trabalho podemos sugerir que o acompanhamento multidisciplinar, envolvendo a participação do farmacêutico, é possível melhorar a adesão ao tratamento e tornar sucesso terapêutico mais breve.

## REFERÊNCIAS

Bittencourt JIM, Magalhães RM, Coutinho ZF. Paracoccidiodomycosis mortality in the State of Paraná. *Cad. Saúde Pública*. 21(6): 1856-1864, 2005.

Cardoso L, Galera SAF. Doentes mentais e seu perfil de adesão ao tratamento psicofarmacológico. *Rev. esc. enferm. USP*. 43 (1): 161-167, 2009.

Costa RLB. *Paracoccidiodomycose: fatores prognósticos associados à evolução da doença e ao abandono do tratamento*. 2008. 198 p. Tese (doutorado em Doenças Infeciosas) – Instituto Oswaldo Cruz/ FIOCRUZ. Rio de Janeiro.

Leite SN, Vasconcelos MPC. Adesão a terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Cad Saúde Coletiva*. 8(3): 775-82, 2003.

Marques SA. Paracoccidiodomycose. *An. bras. dermatol*. 73(5): 455-469, 1998.

Restrepo A, Stevens DA, Gomez I, Leiderman E, Angel R, Fuentes J, Arana A, Mejia G, Vanegas AC, Robledo M. Ketoconazole: a new drug for the treatment of paracoccidiodomycosis. *Rev. Infect Dis*. 2(4): 633-642, 1980.

Shikanai-Yassuda MA, Filho FQT, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML, grupo de consultores do consenso de paracoccidiodomycose. Consenso em

paracoccidiodomycose. *Rev. da soc. Bras. de med. Trop*. 39(3): 297-310, 2006.

Silva CMS, Souza MVL. Hipotireoidismo Autoimune Refratário a Altas Doses de Levotiroxina e Hipocalcemia Grave. *Rev Arq Bras Endocrinol Metab*. 49 (4): 599-603, 2005.

Silva-Vergara ML, Martinez R, Chadu A, Madeira M, Freitas-Silva G, Leite Maffei CM. Isolation of a *Paracoccidiodoides brasiliensis* strain from the soil of a coffee plantation in Ibia, State of Minas Gerais, Brazil. *Med. Mycol*. 36(1): 37-42, 1998.

Silvestre MTA, Ferreira MS, Borges AS, Rocha A, Souza GM, Nishioka AS. Monoartrite de joelho como manifestação isolada de paracoccidiodomycose. *Rev. da soc. Bras. de med. Trop*. 30 (5): 393-395, 1997.

Vale ACF, Wanke B, Lima NS, Perez M. Tratamento da paracoccidiodomycose: estudo retrospectivo de 500 casos. II - avaliação de resultados terapêuticos com sulfanilâmídicos, anfotericina B, associação sulfametoxazol/ trimetoprim, cetoconazol e miconazol. *An. bras. dermatol*. 68(1): 65-70, 1993.

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