

UNIVERSIDADE DE SOROCABA

PRÓ-REITORIA ACADÊMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Fábio Miranda Junqueira

**PERFIL DOS PACIENTES COM PARACOCCIDIOIDOMICOSE E COMPARAÇÃO DOS
TRATAMENTOS REALIZADOS NO CONJUNTO HOSPITALAR DE SOROCABA - S.P.**

Sorocaba – SP

2010

Fábio Miranda Junqueira

**PERFIL DOS PACIENTES COM PARACOCCIDIOIDOMICOSE E COMPARAÇÃO DOS
TRATAMENTOS REALIZADOS NO CONJUNTO HOSPITALAR DE SOROCABA - S.P.**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós Graduação em *Ciências Farmacêuticas* da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. Fernando de Sá Del Fiol

Sorocaba – SP

2010

Fábio Miranda Junqueira

PERFIL DOS PACIENTES COM PARACOCCIDIOIDOMICOSE E COMPARAÇÃO DOS
TRATAMENTOS REALIZADOS NO CONJUNTO HOSPITALAR DE SOROCABA - S.P.

Dissertação aprovada como requisito parcial para
obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-
Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de
Sorocaba.

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA:

Ass: _____

Pres.: Prof. Dr. Fernando de Sá Del Fiol

Ass: _____

1º Exam.: Prof.^a Dra. Maria Inês de Toledo

Ass: _____

2º Exam.: Prof.^a Dra. Sara de Jesus Oliveira

AGRADECIMENTOS

Agradeço às pessoas que direta ou indiretamente ajudaram na elaboração deste trabalho.

A minha esposa, Maria Carolina, pelo amor, apoio e incentivo.

Aos meus pais e irmãos pelo amor, incentivo e companheirismo

Aos funcionários do ambulatório de moléstias infecciosas do CHS pela cooperação.

Ao meu orientador, Professor Fernando, pelo apoio e por acreditar no trabalho.

Às professoras Maria Inês e Sara pelo incentivo, apoio e por acreditarem no trabalho.

Aos professores e colegas do curso de mestrado pelos ensinamentos compartilhados.

Feliz o que traz sempre no coração
Deus, ideal, verdade, bem.
(Louis Pasteur)

RESUMO

A Paracoccidioidomicose (PCM) é uma doença fúngica sistêmica, causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. A forma de apresentação predominante no adulto é a crônica, mas quando atinge crianças, adolescentes e adultos jovens, geralmente apresenta-se sob forma aguda ou sub-aguda. É de grande interesse para os países da América Latina onde incide de forma endêmica. Trata-se de uma doença de grande importância epidemiológica e social na região onde foi realizado o estudo. O tratamento é prolongado e com baixa adesão. Existe grande volume de trabalhos científicos que tratam da biologia, imunologia e genética do fungo causador dessa doença, porém todo esse conhecimento não consegue se reverter em novas ferramentas terapêuticas para as pessoas afetadas. Foi realizado um estudo retrospectivo, epidemiológico, transversal, observacional e descritivo, por meio de análise de dados dos prontuários dos pacientes com diagnóstico de PCM atendidos no ambulatório de Medicina Tropical do Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS). O objetivo do estudo foi traçar o perfil de pacientes com PCM e comparar os tratamentos realizados. O perfil dos pacientes foi: 78% do gênero masculino, 33% na faixa etária entre 50 e 60 anos, 80% apresentavam a forma crônica da doença e o diagnóstico foi realizado principalmente por biópsia da lesão. Em relação ao tratamento, os medicamentos usados foram a associação sulfametoxazol-trimetoprima, itraconazol e anfotericina B. Não houve significância estatística entre a eficácia dos tratamentos empregados em relação a menor tempo de melhora clínica, efeitos adversos e abandono.

Palavras-chave: Paracoccidioidomicose. Infecção Fúngica. Doenças Endêmicas.

ABSTRACT

The Paracoccidioidomycosis (PCM) is a systemic fungal disease caused by the dimorphic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. The predominant form in adults is the chronicle, but when it affects children, adolescents and young adults, usually presents itself in an acute or sub acute. It is of great interest in Latin American countries where it covers an endemic form. It is a disease of great social and epidemiological importance in the region where the study was conducted. Treatment is prolonged and low membership. There are a large volume of scientific papers dealing with the biology, immunology and genetics of the fungus that causes this disease, but all this knowledge cannot revert into new therapeutic tools for people affected. We conducted a retrospective, epidemiological, quantitative cross-sectional, observational, descriptive, through analysis of data from medical records of patients diagnosed and treated in outpatient PCM of Tropical Medicine Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS). The objective was to profile patients with PCM and compare the treatments. The profile page of the patient was: 78% male, 33,3% were between 50 and 60 years of age, 80% had the chronicle presentation of the disease and diagnosis was mainly performed by biopsy. Regarding treatment was the medications used were: sulfamethoxazole-trimethoprim, itraconazole and amphotericin B. There was no statistical difference between the used treatment regards the shortest time of clinical improvement, adverse effects and dropout.

Key words: Paracoccidioidomycosis. Fungal Infection. Endemic Diseases

LISTA DE FIGURAS, QUADROS e TABELAS

Figura 1	Faixa etária (anos) e gênero dos portadores de PCM	35
Figura 2	Atividade profissional dos portadores de PCM	36
Figura 3	Consumo de álcool e fumo em portadores de PCM	37
Figura 4	Forma clínica (%) encontradas nos portadores de PCM	38
Figura 5	Manifestações clínicas encontradas em portadores de PCM	40
Figura 6	Distribuição da localização das lesões nas Via Aerodigestivas Superiores em portadores de PCM	41
Figura 7	Diagnóstico laboratorial em portadores de PCM	42
Figura 8	Média de tempo (dias) entre emprego do tratamento e a melhora clínica, nas formas crônicas e agudas de PCM	43
Figura 9	Média de tempo (dias) entre o emprego do tratamento e a melhora clínica nas formas crônicas que receberam CMX ou ITRA	44
Figura 10	Hábito (etilismo) e a adesão ao tratamento	46
Figura 11	Relação entre efeitos adversos dos medicamentos empregados e adesão ao tratamento	47
Quadro 1	Ficha de coleta de dados	29
Tabela 1	Procedência (n e %) dos pacientes portadores de PCM	35
Tabela 2	Especialidades responsáveis pelo diagnóstico de PCM no presente estudo	39

LISTA DE ABREVIações

AIDS - Síndrome da imunodeficiência adquirida

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Sorocaba

CHS - Conjunto Hospitalar de Sorocaba

CMX - Cotrimoxazol – Sulfametoxazol + Trimetoprima

COEP - Comissão de Ensino e Pesquisa do Conjunto Hospitalar de Sorocaba

DIR - Direção regional de saúde

ITRA - Itraconazol

PCM - Paracoccidiodomicose

SUS - Sistema Único de Saúde

VADS - Via Aerodigestivas Superiores

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 MICROORGANISMO.....	13
1.2 PATOGÊNESE	14
1.3 EPIDEMIOLOGIA	17
1.4 QUADRO CLÍNICO	19
1.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	20
1.6 TRATAMENTO	25
2 OBJETIVOS.....	29
3 CASUÍSTICAS E MÉTODOS	30
4 RESULTADOS	34
4.1 PERFIL DOS PACIENTES.....	34
4.1.1 Gênero	34
4.1.2 Faixa Etária	34
4.1.3 Procedência.....	35
4.1.4 Atividade Profissional.....	36
4.1.5 Etilismo e Tabagismo.....	36
4.1.6 Forma Clínica.....	37
4.1.7 Diagnóstico Clínico	38
4.1.8 Manifestações Clínicas	40
4.1.9 Diagnóstico Laboratorial	41
4.2 TRATAMENTO	42
4.2.1 Indicadores de Resultado dos Tratamentos	43
4.2.2 Adesão ao Tratamento.....	45
5 DISCUSSÃO.....	48

6 CONCLUSÃO	62
REFERÊNCIAS.....	63
APÊNDICE A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA UNISO	77

1 INTRODUÇÃO

A Paracoccidioidomicose (PCM) é uma doença fúngica sistêmica, causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. A forma de apresentação predominante é a crônica do adulto, mas, quando atinge crianças, adolescentes e adultos jovens, geralmente apresenta-se sob forma aguda ou sub-aguda. É de grande interesse para os países da América Latina onde incide de forma endêmica. (COURA, 2005)

O Brasil conta com aproximadamente 80% dos casos relatados no mundo e está situado no centro da área endêmica, onde a doença ocorre com mais frequência nas regiões Sudeste, Sul e Centro Oeste. No Estado de São Paulo, os relatos provêm da região central. A avaliação do banco de dados de pacientes do Laboratório de Imunodiagnóstico do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo (LIM/BM/IAL-SP) demonstra que há maior número de casos nos municípios de Campinas, Sorocaba, Jundiaí, Piracicaba, São José do Rio Preto, Barretos e São José dos Campos. (MARQUES et al., 1983, BLOTTA et al., 1999)

Esta micose representa um importante problema de saúde pública devido ao seu alto potencial incapacitante e à quantidade de mortes prematuras que provoca, principalmente para segmentos sociais específicos, como trabalhadores rurais. (COUTINHO; SILVA; LAZERA, 2002)

A PCM predomina entre os trabalhadores rurais, que mantêm contato intenso e continuado com o solo. Além do trabalho rural, devem ser acrescentadas outras profissões, que também oferecem esse tipo de contato com o solo ou vegetais, tais como tratoristas, sondadores, trabalhadores de beneficiamento de café, arroz e algodão, entre outras. Assim, essas constituem profissões de risco para infecção por *P. brasiliensis*. (FERREIRA; FREITAS; LACAZ, 1990, PANIAGO; AGUIAR; AGUIAR; 2003, SES, 2008)

Estudo de 3.181 óbitos por PCM no Brasil, a partir de séries temporais de 16 anos (1980 – 1995), revelou que esta micose apresenta grande magnitude e baixa visibilidade, destacando-se como oitava causa de mortalidade por doença predominantemente crônica

ou repetitiva, entre as infecciosas e parasitárias, e a mais elevada taxa de mortalidade entre as micoses sistêmicas. (COUTINHO; SILVA; LAZERA, 2002)

Em 2006 foi elaborado o Consenso em Paracoccidioidomicose onde a doença foi classificada de acordo com sua forma clínica: PCM aguda/subaguda; PCM crônica que pode ser unifocal, multifocal ou sequelar residual. Neste consenso, apesar da limitação de estudos comparativos em relação ao tratamento, foram protocoladas opções terapêuticas para as diferentes formas clínicas. (SHIKANAI-YASUDA et al., 2006)

Devido à importância desta doença no estado de São Paulo, a partir de 2008 a Secretaria de Saúde de São Paulo publicou um manual em paracoccidioidomicose para orientar o tratamento e notificar os casos no estado. (SES, 2008)

A adesão é fundamental para se obter sucesso no tratamento; porém, muitos fatores a dificultam ou a impedem: tratamento prolongado, moradia longínqua e baixo nível socioeconômico-cultural. O reconhecimento e o manejo adequado dessas condições são muito importantes para se atingir a cura da doença. (COURA, et al., 2005, MACIEL; CANINI; GIR, 2008)

1.1 MICROORGANISMO

A paracoccidioidomicose foi descrita pela primeira vez em 1908 pelo médico brasileiro Adolpho Lutz, sob a determinação hifoblastomicose pseudococcidiótica (Lutz, 1908). De 1909 a 1912, Splendore (1912) observou novos casos da doença e descreveu mais detalhadamente o agente etiológico. *Paracoccidioides brasiliensis* é o agente etiológico da PCM. Taxonomicamente encontra-se no Reino *Fungi*, Filo *Ascomycota*, Classe *Pleomycetes*, Ordem *Onigenales*, Família *Onygenaceae*, Gênero *Paracoccidioides* e Espécie *brasiliensis*. (BIALEK et al., 2000, SAN-BLAS; NINO-VEJA; ITURRIAGA , 2002)

P. brasiliensis apresenta dimorfismo termo-dependente, crescendo à temperatura ambiente sob a forma de colônias brancas, aderentes ao meio. Microscopicamente, observa-se hifas delgadas, hialinas, septadas, multinucleadas e ramificadas com produção de clamidósporos terminais ou intercalares, conídios e ausência de corpo de frutificação, sendo denominada de saprofítica (RESTREO, 1985) ou micélio (LACAZ, PORTO, MARTINS, 2002). Quando cultivado a 35°C-37°C, em meios enriquecidos desenvolve colônias de coloração creme, chamadas cerebriformes ou leveduriformes. Ao microscópico verifica-se a presença de células arredondadas ou ovais, multinucleadas, com paredes celulares espessas, birrefringentes, rodeadas por multibrotamentos, constituindo a variante L (levedura). Esta fase é conhecida também como parasitária, pois é encontrada causando lesões nos tecidos do hospedeiro humano ou animal. (LACAZ; PORTO; MARTINS, 2002)

1.2 PATOGÊNESE

A PCM é adquirida através da inalação de propágulos infectantes (conídeos) (RESTREPO et al. 1976, 1984, 1989). Nas áreas endêmicas o primeiro contato com o fungo ocorre geralmente nas primeiras duas décadas de vida (LONDERO; MELO 1988). Há alguns relatos de casos por suposta inoculação traumática, geralmente forma tegumentar única, nos quais não se evidenciou o foco da micose em outro sítio nem história epidemiológica característica. (CASTRO et al., 1975)

González-Ochoa (1956) consolidou a hipótese de que o mecanismo de infecção da PCM ocorria pela via área superior, por meio da inalação de formas fúngicas diminutas denominadas de conídeos. Uma vez inalados, sob os efeitos da temperatura corpórea do hospedeiro, alguns sistemas enzimáticos do patógeno são ativados, permitindo a transformação da forma infectante em parasitária (levedura) (FRANCO, 1986). Segundo o

autor, as manifestações em mucosa oral e cutânea seriam secundárias e resultantes da disseminação linfo-hematogênica do fungo, a partir do tecido pulmonar.

Desde então esta via de infecção é a mais aceita, sendo evidenciada por vários aspectos, destacando-se: as tentativas infrutíferas de isolamento de *P. brasiliensis* a partir de gramíneas e outros vegetais (ALQUATI, 1999); o freqüente achado de lesões pulmonares em exames de autopsias (MONTENEGRO; FRANCO, 1994); e o isolamento de *P. brasiliensis* em amostras de escarro e lavado brônquico de pacientes portadores de lesões pulmonares inaparentes. (MONTENEGRO; FRANCO; 1994, RESTREPO et al., 1976, FRANCO, 1986)

Uma vez inalado, o fungo pode ser destruído no parênquima pulmonar por células fagocíticas inespecíficas ou multiplicar-se e produzir foco de infecção, o qual é drenado para o linfonodo regional localizado no hilo pulmonar, caracterizando, assim, o complexo primário na PCM. No entanto, essas lesões podem regredir espontaneamente em indivíduos imunocompetentes, com destruição total ou parcial do fungo (MOTTA, 1935), caracterizando a forma subclínica da doença. (LACAZ et al., 1959)

Eventualmente, os fungos contidos no complexo primário podem disseminar-se por via hematogênica e/ou linfática, atingindo outros órgãos, causando a forma juvenil ou aguda (LONDERO, 1986). No entanto, muitos indivíduos permanecem com o complexo primário cicatricial contendo fungos viáveis, denominados de lesões quiescentes, que podem evoluir para PCM crônica, muitos anos após a infecção. (FRANCO, 1986)

Nos tecidos a reatividade do hospedeiro induz reação inflamatória, que culmina na formação de granuloma, o qual foi inicialmente descrito por Motta (1935). O granuloma representa uma resposta do hospedeiro ao agente agressor, ou seja, o *P. brasiliensis*, na tentativa de bloquear e restringir seu desenvolvimento, impedindo sua multiplicação e disseminação para órgãos e tecidos adjacentes (FRANCO, 1986). A evolução do granuloma parece estar intimamente relacionada ao tipo de resposta imune desencadeada pelo hospedeiro, bem como aos componentes de parede liberados pelo patógeno. (FIGUEIREDO et al., 1986)

Fatores relacionados ao *P. brasiliensis*, como virulência, patogenicidade e composição antigênica, e ao hospedeiro, como suscetibilidade genética, faixa etária, sexo, tabagismo, etilismo, desnutrição e deficiência do sistema imunológico, estão associados às manifestações clínicas da doença. (LONDERO, 1986)

San-Blas e San-Blas (1977), verificaram que polissacarídeos como α -(1,3) glucana e β -(1,3) glucana estão relacionados ao dimorfismo fúngico e à virulência deste patógeno. Os autores, ao estudarem diferentes isolados de *P. brasiliensis*, sugeriram que a α -(1,3) glucana protege o fungo contra enzimas digestivas produzidas pelos leucócitos e macrófagos do hospedeiro. Segundo San-Blas (1982), o parasitismo por *P. brasiliensis* ocorre quando este se transforma em levedura no início do processo infeccioso, evadindo-se, assim, da ação de enzimas fagocíticas, uma vez que os fagócitos humanos são capazes de produzir apenas β -glucanases, as quais digerem somente a β -(1,3) glucana.

Dentre os fatores próprios do fungo capazes de aumentar sua patogenicidade, os mais freqüentes são os lípidos e os polissacarídeos (SAN-BLAS, 1982) e, mais recentemente, a glicoproteína de 43 kDa, antígeno imunodominante de *P. brasiliensis*. (VICENTINI et al., 1994, LOPES et al., 1994)

A infecção é muito mais freqüente que a doença, pois muitos indivíduos se infectam com o fungo e mantêm focos latentes por toda a vida e nunca adoecem. Inquérito realizado em Pratânia (SP), por meio de reações intra-dérmicas com paracoccidioidina e histoplasmina, no mesmo indivíduo, revelou que 51,2% da população eram, ao mesmo tempo, paracoccidioidino-positivos e histoplasmino-negativos, o que demonstra elevada prevalência de infecção paracoccidióidica, pois os outros fungos que poderiam propiciar reação cruzada com antígenos de *P. brasiliensis* não têm sido identificados na região. Esse mesmo estudo revelou que, entre crianças com cinco a 13 anos de idade, essa prevalência era igual a 32,5%, o que demonstra contato precoce com o fungo. (RODRIGUES, 2004)

1.3 EPIDEMIOLOGIA

Não se conhece o número exato de casos da doença por não ser de notificação compulsória no Brasil. Os cálculos de prevalência, incidência e morbidade da micose se baseiam em relatos de inquéritos epidemiológicos e de série de casos. (COURA et al., 2005)

Sua relevância em saúde pública está diretamente relacionada à existência de extensas áreas endêmicas, ao frequente envolvimento de indivíduos na fase mais produtiva da vida, à possibilidade de comprometimento de qualquer órgão, aparelho ou sistema, ao longo tempo necessário para o tratamento dos doentes, à elevada taxa de recidiva, principalmente devido às falhas e abandono de tratamento, à possibilidade de reativação mesmo após tratamento eficaz e às importantes sequelas detectadas em grande parte dos pacientes. Todas estas condições determinam um expressivo e elevado custo sócio-econômico para o estado e/ou federação. (MARQUES et al.,1983, BLOTTA et al., 1999)

A PCM apresenta distribuição geográfica restrita aos países da América Latina. Casos autóctones dessa micose foram descritos do México à Argentina, inclusive em vários países da América Central. Na América do Sul, o Chile constitui o único país em que nenhum caso foi observado, pois condições ecológicas não favorecem a presença de *Paracoccidioides brasiliensis*, agente causal da PCM, no solo. Brasil, Venezuela, Colômbia e Argentina são os países que apresentam o maior número de casos de PCM. (WANKE, 1994, LACAZ et al., 2002, CONTI-DÍAZ; CALLEGARI, 1979)

Fatores ambientais decorrentes da abertura de novas fronteiras agrícolas, com a derrubada de florestas, sobretudo na Amazônia, também contribuíram para o atual panorama da micose, ocorrendo aumento na detecção da doença na região norte do Brasil. (ABATI et. al., 2010)

Barrozzo e cols. (2009), utilizando dados epidemiológicos e climáticos aplicaram métodos estatísticos para criar um modelo capaz de avaliar a influência do clima na

variabilidade da doença. O trabalho se baseou em casos ocorridos entre 1969 e 1999 na região de Botucatu (SP), que é uma área considerada hiperendêmica. A pesquisa concluiu que a presença do fungo cresce quando há um aumento da armazenagem de água no solo em períodos chuvosos e há maior liberação de esporos quando aumenta a umidade absoluta do ar.

Santo (2008) estudou a tendência da mortalidade relacionada à PCM no Estado de São Paulo, pela avaliação das causas múltiplas de morte, considerando todas as mortes ocorridas entre 1985 e 2005, cujas declarações de óbito informassem a micose em qualquer linha ou parte do atestado médico. Verificou que, das 24 Direções Regionais de Saúde (DIRs) do estado de São Paulo, 15 apresentaram menções a PCM. As DIRs com maior número de óbitos relacionados à doença foram as de Campinas, com 223 óbitos; Capital com 212; Sorocaba, com 203; Piracicaba, com 119; São José do Rio Preto, com 114; São João da Boa Vista, com 109 e Ribeirão Preto, com 107 óbitos.

Em um estudo relacionado a óbitos por PCM a taxa de mortalidade média anual foi de 1,45/milhão de habitantes, com distribuição espacial não homogênea entre as diferentes Regiões e Estados e predomínio nas Regiões Sul e Sudeste. Houve registro de óbitos em cerca de um quarto dos municípios brasileiros. A taxa de mortalidade predominou em indivíduos do sexo masculino, com 84,75% dos óbitos e razão de masculinidade de 562 homens/ 100 mulheres. O grupo etário entre 30 e 59 anos foi o mais atingido, seguido de indivíduos com 60 anos ou mais. (COUTINHO; SILVA; LAZERA, 2002)

A faixa etária mais acometida situa-se entre 30 e 50 anos de idade e mais de 90% dos casos são do sexo masculino. (VALLE et al., 1992, SES, 2008)

1.4 QUADRO CLÍNICO

O polimorfismo clínico da PCM, assim como em outras doenças infecciosas, pode ser influenciado pelo meio ambiente, patogenicidade do parasita e resposta imune do hospedeiro. (COURA et al., 2005)

Em 2006 foi elaborado o Consenso em Paracoccidioidomicose onde a PCM foi classificada de acordo com sua forma clínica: PCM aguda/subaguda e PCM crônica, que pode ser unifocal, multifocal ou sequelar residual. (SHIKANAI-YASUDA et al., 2006)

A forma aguda/sub aguda (juvenil) é responsável por 3 a 5% dos casos da doença, predominando em crianças e adolescentes, mas podendo eventualmente, acometer indivíduos até os 35 anos de idade. A distribuição da forma aguda/subaguda é semelhante em crianças dos gêneros masculino e feminino. Esta forma clínica caracteriza-se por evolução mais rápida, onde o paciente geralmente procura o serviço médico entre 4 a 12 semanas de instalação da doença. Em ordem de frequência, podemos destacar a presença de linfadenomegalia, manifestações digestivas, hepatoesplenomegalia, envolvimento ósteo-articular e cutâneo como as principais formas de apresentação desta micose. (SHIKANAI-YASUDA et al., 2006)

A forma crônica (tipo adulto) responde por mais de 90% dos pacientes, e apresenta-se principalmente na faixa etária entre os 30 e 60 anos, predominantemente do sexo masculino. A doença progride lentamente, de forma silenciosa, podendo levar anos até que seja diagnosticada. As manifestações pulmonares estão presentes em 90% dos pacientes. É chamada de apresentação unifocal quando a micose está restrita a somente um órgão. Os pulmões podem ser o único órgão afetado em até 25% dos casos. Geralmente, a doença envolve mais de um órgão simultaneamente (apresentação multifocal), sendo pulmões, mucosas e pele os sítios mais acometidos pela infecção. (SHIKANAI-YASUDA et al., 2006)

1.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Moreira (2008), fez uma revisão da literatura sobre o diagnóstico laboratorial e antígenos da Paracoccidioidomicose e mostrou que o diagnóstico considerado padrão ouro é o isolamento do fungo em cultura. O autor divide o diagnóstico laboratorial da PCM em diagnóstico micológico, pesquisa de antígenos, molecular e através do uso de Antígenos de *P. brasiliensis*.

Micológico

Na PCM, como em outras micoses, o diagnóstico considerado como padrão-ouro é o isolamento do agente etiológico em cultura. Para o isolamento de *P. brasiliensis* recomenda-se o emprego de meios de cultura enriquecidos com extrato de levedura, contendo antibióticos ou, ainda, ágar infusão de cérebro e coração (BHI). O material semeado é incubado a 25°C-30°C, crescendo lentamente (15 a 30 dias), sob a forma de micélio, apresentando colônias brancas ou amarronzadas, cotonosas ou glabrasas. (MENDES-GIANNINI; MELHEM 2001; CAMARGO; FRANCO, 2000)

Na maioria das vezes, as leveduras de *P. brasiliensis* podem ser facilmente visualizadas ao microscópio óptico. Normalmente, empregam-se secreções do trato respiratório, raspado e crostas de lesões ulceradas, tecidos de biópsia, pus de gânglios, urina e LCR, entre outros. Em material de punção ganglionar, por exemplo, visualizam-se células globosas, ovais ou elípticas com 5µm a 25µm de diâmetro, inclusões citoplasmáticas e multibrotamentos com parede de duplo contorno refringente. (MOREIRA, 2008)

Nos casos em que a biópsia é possível e menos lesiva para o paciente, colorações especiais como o Gomori-Grocott ou ácido periódico de Schiff podem auxiliar no diagnóstico, por meio da observação nos granulomas de células típicas multibrotantes. As células em múltiplo brotamento são esféricas (10 a 20 µm de diâmetro) e os brotos esféricos

ou em forma de limão encontram-se dispostos ao redor da célula-mãe. (MENDES-GIANNINI; MELHEM, 2001)

Importante salientar que a PCM, principalmente em sua forma pulmonar, deve ser diferenciada de outras micoses e da tuberculose. Os achados clínicos e radiológicos são inespecíficos; no entanto, calcificação extensa, efusão pleural e localização apical são indicativas de histoplasmose e tuberculose. O diagnóstico diferencial com leishmaniose também assume grande importância, uma vez que as regiões endêmicas para esta patologia coincidem muitas vezes com as da PCM, sendo que as lesões orais, cutâneas e de fossas nasais são bastante semelhantes. O comprometimento do sistema linfático simula doença de Hodgkin e outras doenças malignas. (MENDES-GIANNINI; MELHEM, 2001)

Pesquisa de anticorpos

É evidente o fato de que o diagnóstico de certeza de processos infecciosos derive da demonstração do agente etiológico em preparados histológicos, exame a fresco ou cultivo (LACAZ, 2003, MENDES-GIANNINI; MELHEM, 2001, CAMARGO; FRANCO, 2000). No entanto, em algumas situações o estado físico ou clínico dos pacientes impossibilita o acesso ao local da lesão, impedindo assim a coleta do material biológico. (MOREIRA, 2008)

Historicamente, na PCM a pesquisa de anticorpos (FERREIRA-DA-CRUZ et al., 1990) e antígenos (DEL NEGRO et al., 1994) específicos no soro de pacientes empregando-se técnicas sorológicas, além de importante auxílio diagnóstico, tem a função de monitorar o curso da doença durante e pós-tratamento (HAMILTON, 1998), permitindo a obtenção de resultados mais rápidos, quando comparados aos exames de cultura e histopatológico, sendo que em alguns casos se traduz na primeira indicação da natureza micótica da doença, principalmente naqueles indivíduos com sinais clínicos inaparentes (LACAZ, 2002). A técnica utilizada, portanto, há que aliar sensibilidade à especificidade (FERREIRA-DA-CRUZ et al., 1990) para que o valor preditivo (CANO; RESTREPO, 1987) seja máximo e reprodutível.

Apesar de técnicas sorológicas como imunodifusão dupla (ID) (FERREIRA-DA-CRUZ et al., 1990), imunofluorescência indireta (FRANCO; FAVA-NETTO; CHAMA, 1973) contraímunoeletroforese, ELISA e *immunoblotting* serem empregadas para o diagnóstico confirmatório da PCM, visando à pesquisa de anticorpos e/ou antígenos, os índices de resultado falso-positivos e falso-negativos ainda são muito elevados, estando a especificidade e sensibilidade da técnica diretamente relacionadas ao antígeno empregado. (ELIAS COSTAS; Da SILVA; KAWASAKI, 2000)

Segundo Fava-Netto (1955), o primeiro teste amplamente utilizado no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com PCM foi a fixação de complemento, empregando como antígeno extrato de *P. brasiliensis* em salina, obtendo sensibilidade de 80%. Posteriormente, o emprego de antígeno polissacarídico de *P. brasiliensis* elevou a sensibilidade da técnica para 90%. Contudo, devido a sua baixa especificidade e às dificuldades metodológicas envolvidas, como a instabilidade das hemáceas e do complemento, esta técnica agora é raramente utilizada (MENDES-GIANNINI; DEL NEGRO; SIQUEIRA, 1994)

A ID foi primeiramente utilizada no diagnóstico da PCM por Ferri (1961) e permanece há 47 anos como método de escolha, empregado rotineiramente pelos laboratórios clínicos devido ao seu fácil procedimento, baixo custo operacional, sensibilidade entre 65% a 100%, especificidade e valor preditivo de 100%. Além disso, esta técnica consente que os clínicos realizem o acompanhamento sorológico dos pacientes, verificando a diminuição dos títulos de anticorpos anti-*P. brasiliensis*, permitindo também avaliar a eficácia da terapia antifúngica. (ELIAS COSTAS; Da SILVA; KAWASAKI, 2000)

Segundo Siqueira (1982), os resultados da ID podem variar devido a diferentes parâmetros, entre os quais a preparação antigênica utilizada, a forma da doença e o início do tratamento.

Devido à simplicidade, ao fato de que não requerer equipamentos de alto custo e ainda à sua boa sensibilidade e especificidade (>90%) a imunodifusão com “agar gel Double” continua a ser o método mais recomendado para diagnóstico e seguimento desta micose

durante e após o tratamento. (LONDERO; MELO, 1983, NOGUEIRA; ANDRADE; TONELLI, 2006, PEREIRA ; BUCARETCHI; BARISON, 2004)

O teste de ELISA tem sido utilizado para a detecção de anticorpos em quase todas as micoses sistêmicas, senão em todas. Apesar disso, em relação ao imunodiagnóstico da paracoccidiodomicose a técnica ainda oferece grandes porcentagens de reatividade cruzada, principalmente frente a soros de pacientes com histoplasmose, candidíase, doença de Jorge Lobo e, recentemente, frente a soros de pessoas aparentemente saudias, residentes em áreas endêmicas para PCM. (ELIAS COSTAS; Da SILVA; KAWASAKI, 2000, MENDES-GIANNINI; DEL NEGRO; SIQUEIRA,1994, ALBUQUERQUE, 2005)

O teste de ELISA para o sorodiagnóstico da PCM foi utilizado primeiramente por Arango (1982) e depois, simultaneamente, por Camargo e cols. (1984) e Mendes-Giannini e cols.(1984), que comprovaram a existência de reatividade cruzada frente a soros heterólogos. Entretanto, os autores demonstraram que a absorção dos soros de pacientes com PCM com células de *Candida albicans* ou *Histoplasma capsulatum* tornava a reação mais específica. (ELIAS COSTAS; Da SILVA; KAWASAKI, 2000)

Del Negro e cols. (2000), avaliaram pelo método clássico de ELISA o perfil de reatividade de 43 amostras de soro de pacientes com doença ativa, verificando que soros de pacientes com a forma crônica unifocal apresentaram baixa densidade óptica, com três pacientes apresentando valores próximos ao *cut off*, observando ainda a existência de reatividade cruzada frente a soros de pacientes com doença de Jorge Lobo e histoplasmose.

Visando minimizar os altos índices de reatividade cruzada e, conseqüentemente, otimizar a especificidade da técnica de ELISA para o diagnóstico da PCM, Albuquerque e cols. (2005) empregaram como antígeno a fração de 43 kDa de *P. brasiliensis* tratada com diferentes concentrações de metaperiodato de sódio, avaliando-se parâmetros como: a pré-absorção dos sorotestes com antígenos de *C. albicans* e/ou *H. capsulatum* e a diluição dos soros de pacientes com PCM com galactose. Entretanto, os autores obtiveram especificidade

máxima de 84%, sugerindo que nenhum dos procedimentos adotados foi suficiente na eliminação da reatividade cruzada.

Técnicas imunoenzimáticas do tipo Western-Blot ou *immunoblotting* (IB) possuem alta sensibilidade e foram empregadas originalmente para caracterizar a resposta imune humoral aos antígenos de *P. brasiliensis*. (ELIAS COSTAS; Da SILVA; KAWASAKI, 2000)

Molecular

Bialek e cols. (2000) utilizaram a técnica de Nested PCR para detectar fragmentos de DNA de *P. brasiliensis*, empregando uma seqüência do gene da gp43 como alvo. A PCR foi realizada com DNA obtido de homogenato de pulmão de 23 camundongos infectados com conídios de *P. brasiliensis*, DNA de camundongos não infectados e de camundongos infectados com *H. capsulatum*. Os autores observaram que os 23 homogenatos foram positivos pela técnica de Nested PCR, sugerindo que, pelo fato de ser uma metodologia sensível e específica, poderá ser utilizada no diagnóstico da PCM em amostras de tecido.

Gomes e cols. (2000) relataram o emprego da PCR para a detecção de DNA de *P. brasiliensis* na saliva de 11 pacientes com a forma crônica da PCM. Segundo os autores, 100% das amostras analisadas foram positivas.

Devido a sua alta sensibilidade e especificidade, é inevitável que a identificação molecular de fragmentos de DNA de *P. brasiliensis* pela PCR, com aplicabilidade diagnóstica, seja brevemente implantada para o diagnóstico da paracoccidiodomicose. (MOREIRA, 2008)

Antígenos de *P. brasiliensis*

P. brasiliensis apresenta em sua constituição uma multiplicidade de componentes antigênicos, alguns próprios da espécie e outros comuns aos demais fungos. Estes antígenos podem ser extraídos da parede celular do fungo, do conteúdo citoplasmático ou, ainda, do filtrado de cultura. Contudo, dados da literatura demonstram variabilidade na metodologia utilizada pelos diferentes laboratórios com o objetivo de produzir antígenos de *P.*

brasiliensis. Entre estas, pode-se citar: a escolha da amostra fúngica, tamanho do inóculo, meio de cultura, período, forma e temperatura de incubação. A grande heterogeneidade destes parâmetros muitas vezes interfere no produto final e compromete a especificidade, estabilidade e reprodutibilidade dos antígenos, características de vital importância no imunodiagnóstico da PCM e de outras micoses. A reatividade cruzada, comumente observada nestes casos, pode ser explicada pela grande similaridade antigênica entre os fungos dimórficos. (MOREIRA, 2008)

1.6 TRATAMENTO

Até 1940, a paracoccidioidomicose encontrava-se na era do niilismo terapêutico, sendo os pacientes até então tratados com uma verdadeira panacéia que incluía o iodeto de sódio intravenoso, o sulfato de cobre, compostos arsenicais e mercuriais, além de corantes diversos como o azul-de-metileno, tripaflavina, verde-de-malaquita, entre outros. Embora se observasse melhora fugaz em alguns pacientes tratados com iodeto de sódio, azul-de-metileno ou mercurrocromo, não havia até então nenhum caso de cura comprovada. Este panorama mudou radicalmente quando, no final da década de 30, pela primeira vez, empregou com sucesso um derivado sulfonamídico no tratamento da paracoccidioidomicose. Embora requerendo esquemas terapêuticos de longa duração, as sulfas ainda são amplamente empregadas e, juntamente com a anfotericina B e derivados azólicos, constituem o arsenal terapêutico atualmente empregado nesta micose sistêmica. Os fármacos mais utilizados para as formas leves e moderadas da doença são o cotrimoxazol (CMX) e o itraconazol (ITRA). (QUEIROZ-TELLES, 2006)

O consenso brasileiro de tratamento da paracoccidioidomicose (SHIKANAI-YASUDA et al., 2006) sugere o uso de itraconazol, sulfametoxazol/trimetoprima e anfotericina B dependendo da forma clínica e disponibilidade da medicação.

Entre os novos antifúngicos sistêmicos, somente os derivados triazólicos de segunda geração (voriconazol, posaconazol e ravuconazol) possuem uso potencial na doença. As equinocandinas (caspofungina, micafungina e anidulafungina) não atuam contra o *Paracoccidioides brasiliensis*. (QUEIROZ-TELLES, 2006)

O manejo terapêutico da PCM deve obrigatoriamente incluir medidas de suporte às complicações clínicas associadas ao envolvimento de diferentes órgãos pela micose, além da terapêutica antifúngica específica. Os pacientes deverão ser acompanhados periodicamente até apresentarem os critérios de cura. Vários antifúngicos podem ser utilizados para o tratamento desses pacientes, tais como anfotericina B, sulfonamídicos (sulfadiazina, associação sulfametoxazol/trimetoprima), azólicos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol). (SES, 2008, SHIKANAI-YASUDA et al., 2006)

Apesar da limitação das informações disponíveis em estudos comparativos com diferentes esquemas terapêuticos o Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose sugere o itraconazol como a opção terapêutica que permitiria o controle das formas leves e moderadas da doença em menor período de tempo. Entretanto, considerando que o medicamento não está disponível na rede pública da maioria dos Estados, a combinação sulfametoxazol-trimetoprima é a alternativa mais utilizada na terapêutica ambulatorial dos pacientes com PCM. (SHIKANAI-YASUDA et al., 2006 , SES, 2008)

Pacientes com formas graves, necessitando internação hospitalar, devem receber anfotericina B ou associação sulfametoxazol-trimetoprima (CMX) por via intravenosa. A duração do tratamento relaciona-se à gravidade da doença e ao tipo de fármaco utilizado. Usualmente, o tratamento é de longa duração para permitir o controle das manifestações clínicas da micose e evitar as recaídas. O paciente deve permanecer em tratamento e acompanhamento até a obtenção dos critérios de cura, com base nos parâmetros clínicos, radiológicos e sorológicos. (SHIKANAI-YASUDA et al., 2006, SES, 2008)

Além do tratamento antifúngico específico, o paciente deverá receber assistência para as condições gerais como desnutrição, tratamento odontológico, doença de Addison e

co-morbididades (tuberculose, aids, enteroparasitoses, infecções bacterianas pulmonares). (SHIKANAI-YASUDA et al., 2006, SES, 2008)

O CMX é apresentado em comprimidos que contêm 400mg de sulfametoxazol e 80mg de trimetoprima e, para adultos, deve ser prescrito na dose de 2 ou 3 comprimidos a cada 12 horas. Crianças devem receber 8,0 a 10 mg/kg de trimetoprima e, conseqüentemente, 40 a 50 mg/kg de sulfametoxazol, de 12 em 12 horas, por via oral. Soluções orais devem ser utilizadas para facilitar o ajuste da dose. O ITZ encontra-se disponível, no Brasil, em cápsulas e deve ser utilizado na dose diária única de 200 mg para adultos, após uma das refeições (café da manhã, almoço ou jantar). Crianças devem receber 8,0 mg/kg de peso corporal. Os pacientes com formas graves de PCM, devem preferencialmente realizar o tratamento em regime hospitalar. Os fármacos que podem ser empregados nestes casos graves são: a anfotericina B, na dose de 1mg/kg/dia ou solução intravenosa de sulfametoxazol/trimetoprima, na dose de duas ampolas cada 8h até melhora clínica do paciente que permita a introdução da medicação antifúngica oral. (SES, 2008, SHIKANAI-YASUDA et al., 2006)

O Consenso de Paracoccidiodomicose recomenda que o controle do tratamento deve se basear em avaliações clínicas, micológicas, de hemossedimentação, radiológicas e sorológicas. Como os parâmetros sorológicos são os últimos a se normalizarem, a duração do tratamento deve ser controlada pela reação de imunodifusão dupla em gel de ágar (IDD) ou pela contraímunoeletroforese semi quantitativa(CIE). Assim, o tratamento deve ser interrompido quando a reação de IDD for persistentemente negativa ou a CIE revelar níveis estáveis de anticorpos, iguais ou inferiores à diluição de 1/8. Isto significa que pelo menos duas avaliações sorológicas indicativas de interrupção do tratamento devem ser observadas, num período de seis meses, antes de se descontinuar a medicação, pois muitas vezes o paciente apresenta uma reação de IDD negativa apenas momentânea, que se revela positiva na avaliação seguinte. Com este cuidado, evita-se a suspensão precoce do tratamento. (SHIKANAI-YASUDA et al., 2006, SES, 2008)

Na impossibilidade de se fazer o controle com IDD ou CIE, deve-se tratar as formas leves por pelo menos seis a nove meses e as moderadas por pelo menos 12 a 18 meses, quando se utilizar o ITZ. Quando o CMX for indicado, o tempo de tratamento deve ser de pelo menos 12 meses nas formas leves e de pelo menos 18 a 24 meses, nas moderadas. Deve-se registrar, no entanto, que o tratamento só deverá ser interrompido se os critérios de cura tiverem sido alcançados. Por outro lado, a critério clínico, pode se considerar a diminuição da dose de CMX ou de ITZ após um ano de tratamento. (SES, 2008, SHIKANAI-YASUDA et al., 2006)

2 OBJETIVO

Traçar o perfil dos pacientes com paracoccidiodomicose e comparar os tratamentos realizados nos pacientes com paracoccidiodomicose tratados no ambulatório de medicina tropical do Conjunto Hospitalar de Sorocaba, quanto à eficácia, segurança e abandono de tratamento.

3 CASUÍSTICAS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, epidemiológico, quantitativo, transversal, observacional, descritivo, por meio de análise de dados dos prontuários dos pacientes com diagnóstico de PCM atendidos no ambulatório de Medicina Tropical do Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS). Trata-se de um hospital público de nível terciário pertencente ao Departamento Regional de Saúde XVI, referência para 48 municípios do interior do estado de São Paulo.

Com uma ficha de coleta de dados foi possível traçar um perfil do paciente, forma clínica acometida e tratamento realizado.

Critérios de inclusão: Todos pacientes com diagnóstico de Paracoccidioidomicose tratados no ambulatório de Medicina Tropical do Conjunto Hospitalar de Sorocaba/SP, no período de 2005 a 2009.

Período do estudo: A coleta de dados foi realizada entre março e novembro de 2009.

Análise de Dados: Os dados foram coletados através de uma ficha de coleta de dados e tabulados em *Excel* e aplicados os testes estatísticos pertinentes. Para as comparações entre médias de grupos, foi aplicada Análise de variância, seguida do teste de Tukey-Kramer em nível de 5% de significância. Para as comparações entre proporções, foi aplicado o teste Z em nível de 5% de significância.

Ficha de coleta de dados:

IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____ DN _____

Sexo: () M () F Profissão: _____

Atividade com agricultura (anos): () 10 a 20; () 20 a 30; () 30 a 40; () 40 a 60 anos; () 60 a 70; () + de 70

Tipo de atividade: _____

Naturalidade: _____ Procedência: _____

Tabagismo () etilismo () Peso (Kg): _____

Data do Início dos sintomas: _____ Data do procura médico: _____

Qual serviço fez o diagnóstico:

() ambulatório SUS () hospital SUS () ambulatório privado () hospital privado

Qual especialidade fez diagnóstico: _____

FORMA CLÍNICA

() PCM infecção () PCM doença () PCM aguda/sub aguda (juvenil) () Forma crônica (tipo adulto)

SINAIS E SINTOMAS

Sintomas gerais

() Icterícia . () Oclusão ou sub oclusão intestinal () Sd da compressão da veia cava () Diarréia com Sd de má absorção Outros: _____

() Lesão de pele – Local: _____ () Lesão de mucosa – Local: _____ () Sintoma pulmonar – Qual: _____

Cadeia de linfonodos acometidas:

Cervical Axilar Inguinal Todas Nenhuma

Envolvimento Adrenal sim não

Astenia Emagrecimento Hipotensão arterial Hiperpigmentação da pele Dores abdominais

Sistema Nervoso Central

Cefaléia Déficit motor Convulsão Alt de comportamento e/ou consciência

Outros Qual: _____

TRATAMENTO

Itraconazol Início:_____ Fim:_____ Dose:_____

Trimetoprima+Sulfametoxazol Início:_____ Fim:_____ Dose:_____

Anfotericina B Início:_____ Fim:_____ Dose:_____

Melhora clínica em quanto tempo? _____

CO-MORBIDADES

sim não . Qual: _____

SEQUELAS:

Sim Não Qual: _____

- Exames laboratoriais
- Adesão sim não
- Motivo do abandono: _____
- Efeitos adversos: _____

Quadro 1: Ficha de coleta de dados

Aspectos éticos: O protocolo de estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Sorocaba (CEP) protocolo 042/2008 e autorizado pela Comissão de Ensino e Pesquisa do Conjunto Hospitalar de Sorocaba (COEP). (Anexo A)

4 RESULTADOS

4.1 PERFIL DOS PACIENTES

4.1.1 Gênero

Nesse estudo foram encontrados 45 casos de pacientes com diagnóstico de PCM, sendo 35 (77,78%) do gênero masculino e 10 (22,22%) do feminino.

4.1.2 Faixa Etária

A idade mínima foi de 15 anos e a máxima de 73 anos, sendo que a quinta década de vida foi a que apresentou maior número de indivíduos acometidos pela doença, 15 (33,3%). (figura 1)

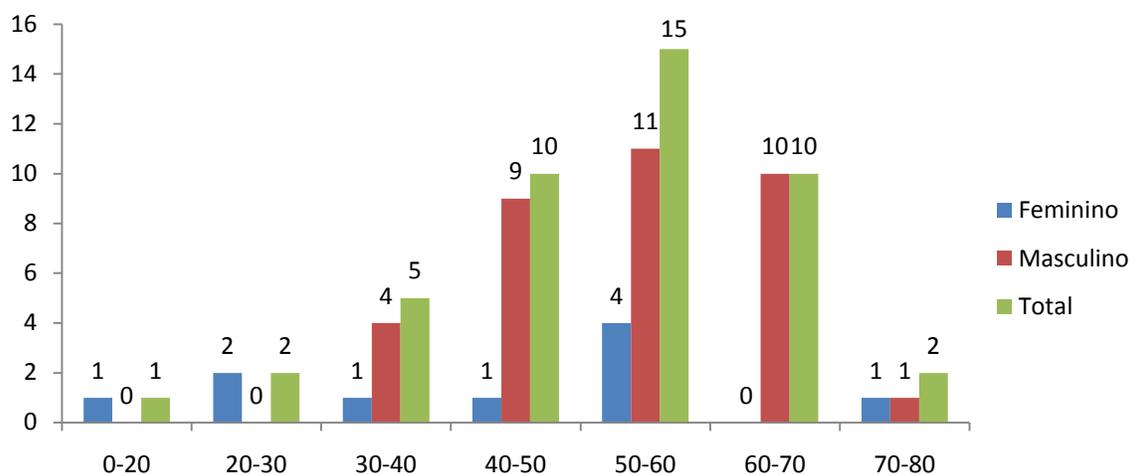


Figura 1. Faixa etária (anos) e gênero dos portadores de PCM.

4.1.3 Procedência

No estudo verificou-se que a maioria dos pacientes eram pertencentes à Direção Regional de Saúde XXIII na qual o Conjunto Hospitalar de Sorocaba é referência. (Tabela 1)

Tabela 1. Procedência (n e %) dos pacientes portadores de PCM.

	n	%
SOROCABA	26	57,78
PORTO FELIZ	4	8,99
VOTORANTIM	4	8,99
BOITUVA	1	2,22
GUAREÍ	1	2,22
IPERÓ	1	2,22
ITAPETININGA	1	2,22
ITAPEVA	1	2,22
PIEDADE	1	2,22
PORTO FELIZ	1	2,22
SALTO	1	2,22
SÃO ROQUE	1	2,22
TAQUARIVAÍ	1	2,22
TATUÍ	1	2,22

4.1.4 Atividade Profissional

Em relação à atividade profissional, 71,43% (35 pacientes) referiram atividades com agricultura ou construção civil e 28,57% faziam parte de outras profissões não relacionadas ao trabalho com o solo ou construção civil. (Figura 2)

■ Relacionado com agricultura e pecuária ■ Construção civil ■ Outras

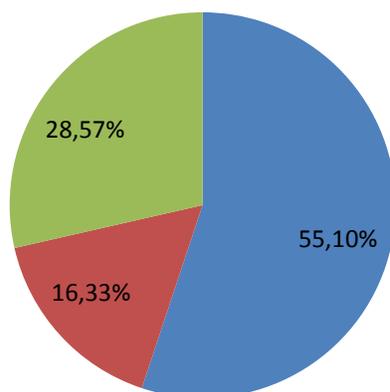


Figura 2. Atividade profissional dos portadores de PCM

4.1.5 Etilismo e Tabagismo

O hábito do tabagismo e especialmente do etilismo são fatores diretamente relacionados com a adesão do tratamento e por esse motivo foram considerados na casuística deste estudo, em qualquer momento da vida, independente do tipo e quantidade utilizados.

Nesse estudo 64,44% dos pacientes eram tabagistas, 35,56% etilistas, 31,11% tabagistas e etilistas e 31,11% não eram nem tabagistas e não eram etilistas. (Figura 3)

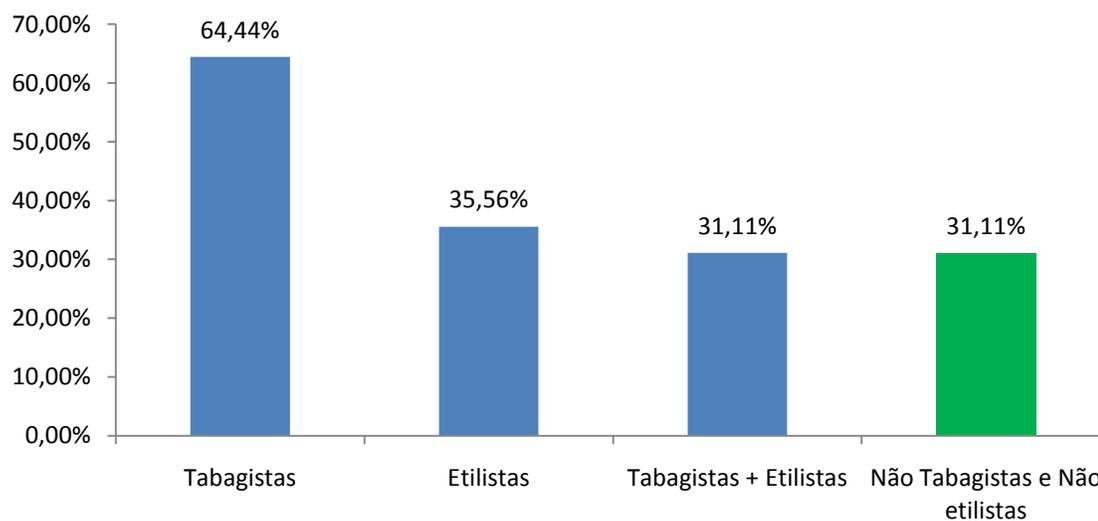


Figura 3. Consumo de álcool e fumo em portadores de PCM.

4.1.6 Forma Clínica

Nosso estudo mostrou que a forma clínica mais encontrada foi a forma crônica 80% dos pacientes e a forma aguda foi diagnosticada em 20% dos pacientes. (Figura 4)

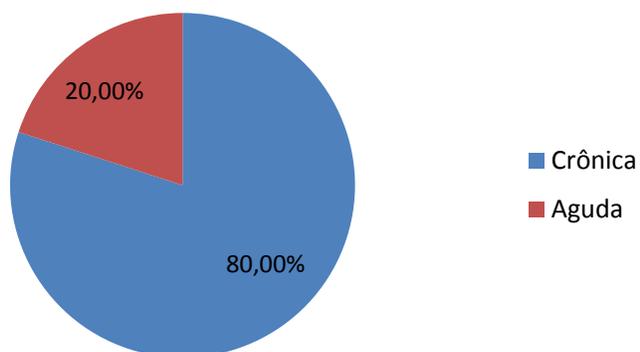


Figura 4. Forma clínica (%) encontrada nos portadores de PCM.

4.1.7 Diagnóstico Clínico

O diagnóstico da paracoccidiodomicose, no presente estudo, foi feito em sua maioria nos ambulatórios do SUS (66,67%) e os demais casos necessitaram de internação hospitalar (33,33%). Dos 45 diagnósticos de Paracoccidiodomicose, 24,44% foram feitos pela odontologia, 24,44% pela otorrinolaringologia e 13,33% pela infectologia. (TABELA 2)

Tabela 2. Especialidades responsáveis pelo diagnóstico de PCM no presente estudo.

Especialidade	n	%
ODONTOLOGIA	11	24,44
OTORRINO	11	24,44
INFECTOLOGIA	6	13,33
CLÍNICA MÉDICA	5	11,11
CABEÇA E PESCOÇO	4	8,89
DERMATOLOGIA	2	4,44
NEUROCIRURGIA	2	4,44
PNEUMOLOGIA	2	4,44
ORTOPEDIA	1	2,22
UROLOGIA	1	2,22
Total	45	100

No presente trabalho, o tempo do início dos sintomas até o diagnóstico variou de 0,5 até, no máximo, 15 meses, com uma média geral de 3,7 meses. Vinte pacientes, ou 44,4% tiveram diagnóstico entre 0 e 2 meses após o aparecimento dos sintomas, 11 pacientes (24,4%) entre 2 e 4 meses e 14 deles (31,1%) obtiveram diagnóstico apenas após 4 meses do início dos sintomas.

Relativamente à assistência médica, o tempo médio de procura à assistência médica foi de 2,13 meses, variando de 1 a 8 meses no máximo.

No presente trabalho, a média de tempo para procura de assistência médica foi de 2,13 meses. Ao estratificarmos a amostra, dividindo os pacientes entre trabalhadores rurais e outros, temos que: para os trabalhadores rurais, o tempo médio de procura à assistência médica foi de 2,36 meses enquanto que para todos os outros foi de 1,73 meses, porém, sem significado estatístico ($p=0,19$).

4.1.8 Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas mais comuns foram lesões em mucosa oral em 62,2% dos casos, sintomas pulmonares em 46,6% dos pacientes, comprometimento de linfonodos em 28,9%, seguindo ainda por 20% de pacientes com lesões de pele (Figura 5).

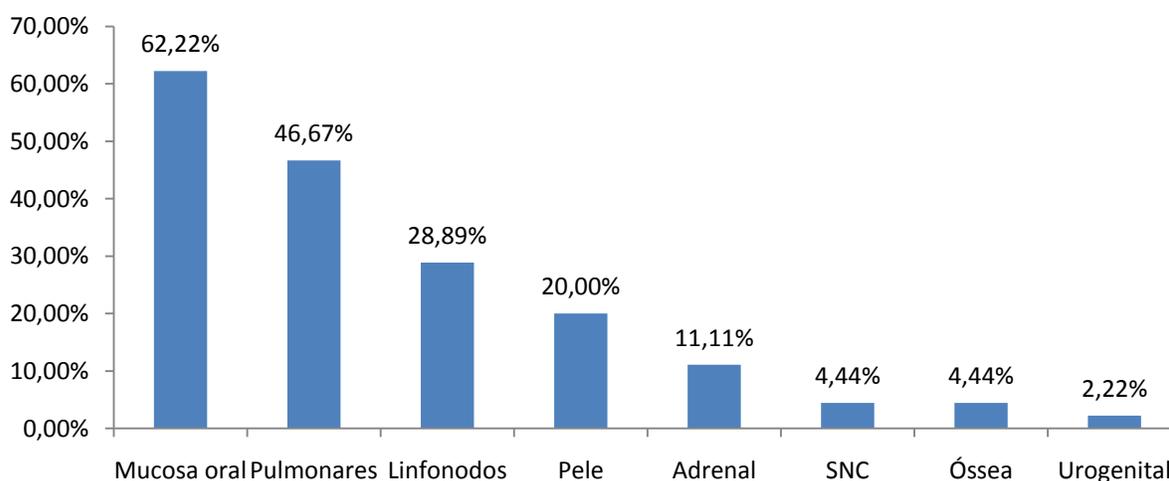


Figura 5. Manifestações clínicas encontradas (%) nos portadores de PCM.

No presente trabalho, as lesões nas VADS representaram o principal achado, em 62,2% dos casos e foram distribuídos de acordo com o que mostra a figura 6.

Os achados pulmonares deste estudo sugerem comprometimento em 46,6% dos casos.

Na forma aguda da doença 22,2% dos paciente apresentaram lesões de pele contra 19,4% de achados dermatológicos na forma crônica. Não foi possível descrever as lesões de pele por falta de anotações nos prontuários.

O acometimento dos linfonodos foi de 28,9% dos casos, o envolvimento da adrenal esteve presente em 11,11% dos pacientes, o envolvimento do SNC em dois pacientes (4,44%) o mesmo ocorreu com a PCM óssea e tivemos um caso (2,22%) de PCM no aparelho urogenital.

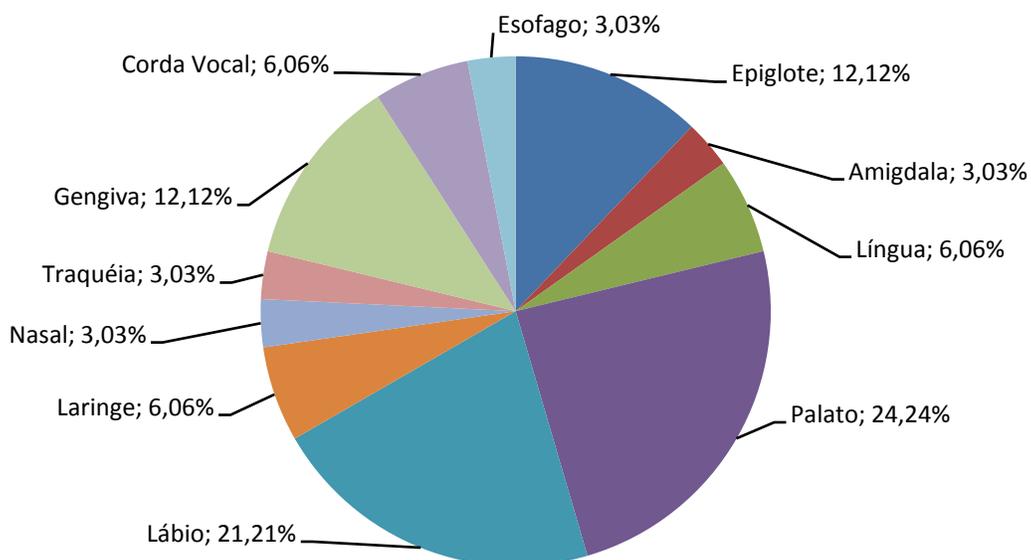


Figura 6. Distribuição da localização das lesões nas VADS em portadores de PCM.

4.1.9 Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial foi feito em sua maioria através da biópsia da lesão em 66,67%, o uso da biópsia mais pesquisa do fungo no escarro em 15,56% dos casos e em seguida a pesquisa isolada de fungo no escarro em 13,33% dos pacientes estudados. (FIG 7)

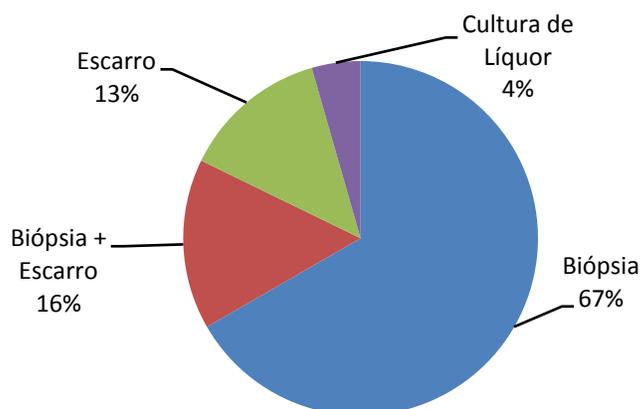


Figura 7. Diagnóstico laboratorial em portadores de PCM.

4.2 TRATAMENTO

No presente estudo, os pacientes fizeram uso dos medicamentos da seguinte forma: a associação sulfametoxazol-trimetoprima na dosagem de 1600+800mg/dia foi o medicamento prescrito para 27 pacientes (60,0%), a anfotericina B seguido sulfametoxazol-trimetoprima para manutenção foi prescrita para 10 pacientes (22,2%) em diversas dosagens e o itraconazol (ITZ) foi prescrito para oito pacientes (17,78%). A associação sulfametoxazol-trimetoprima e o itraconazol foram utilizados para o tratamento das formas crônicas e a anfotericina B para o tratamento das formas agudas e para um paciente com forma crônica disseminada.

4.2.1 Indicadores de resultado dos tratamentos

Para que houvesse uma comparação entre os tratamentos empregados, relacionou-se o esquema medicamentoso proposto com a melhora clínica do paciente (dias) e o tempo total de tratamento (meses) até a negatificação da sorologia. A figura 9 mostra a média (dias) de tempo decorrido entre o emprego do tratamento e a melhora clínica (azul), bem como o tempo total de tratamento empregado (vermelho). (Figura 8)

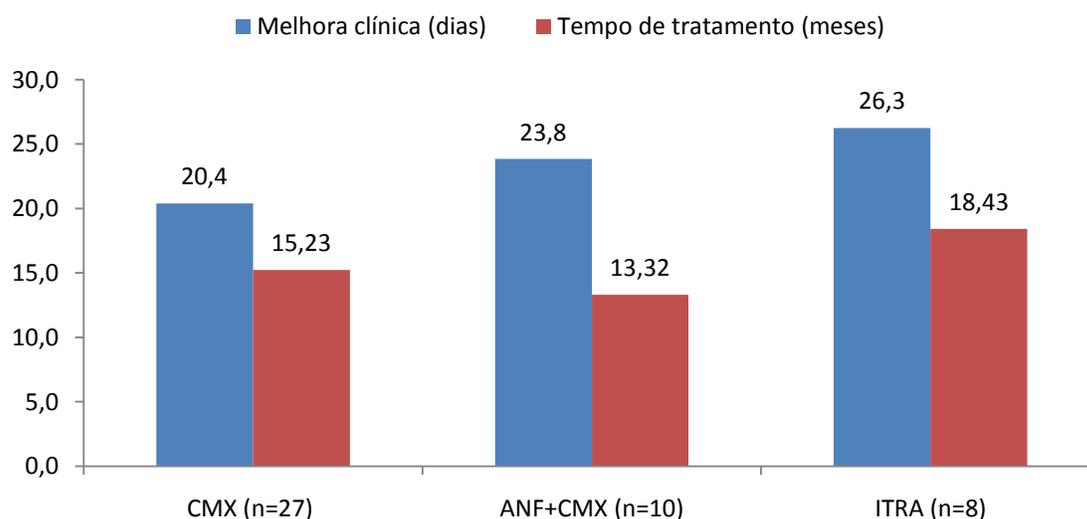


Figura 8. Média de tempo (dias) entre o emprego do tratamento e a melhora clínica, nas formas crônicas e agudas da PCM

De acordo com os dados apresentados na figura, percebe-se um menor tempo para alcançar melhora clínica com o CMX (20,4 dias), se comparado à ANF+CMX (24,2 dias) e ITRA (26,3 dias). Utilizando o Teste T, não houve significado estatístico nessas diferenças ($p=0,71$).

Relativamente ao tempo total de tratamento, embora variável de 13 a 18 meses, também não apresentou significância estatística ($p=0,592$).

Comparamos o tratamento realizado nos pacientes com a forma crônica da PCM, a principal forma encontrada neste estudo, que receberam itraconazol ou a associação sulfametoxazol+ trimetoprima, em relação à melhora clínica em dias e o tempo de tratamento em meses. Foram excluídos os pacientes com forma aguda e pacientes com forma crônica disseminada que receberam anfotericina B. (Figura 9).

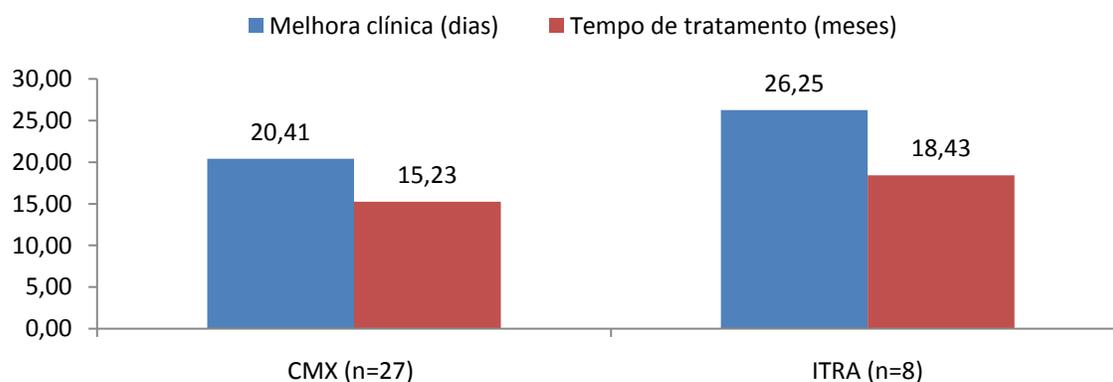


Figura 9. Média de tempo (dias) entre o emprego do tratamento e a melhora clínica, nas formas crônicas e da PCM que receberam CMX ou itraconazol.

Ao comparar melhora (dias) não houve diferença estatística ($p=0,3652$) Teste T, ao comparar melhora (tempo de tratamento) também não houve diferença estatística ($p=0,4891$) Teste T.

Em relação aos efeitos adversos aos medicamentos usados, foi observado em sete (15,56%) dos 45 pacientes estudados, sendo que quatro associados a

sulfametoxazol+trimetoprima (um paciente relatou intolerância gástrica, dois farmacodermia e um paciente apresentou hepatite medicamentosa) e três associados a anfotericina B (observou-se alteração da função renal sendo necessário a suspensão do medicamento e o uso da anfotericina B na forma lipossomal).

4.2.2 Adesão ao tratamento

Dos 45 pacientes estudados, 31 (68,89%) aderiram ao tratamento sendo que 14 (31,11%) não aderiram. O critério utilizado para caracterizar o abandono foi a interrupção do tratamento pelo paciente sem a alta médica. Dos 14 pacientes que não aderiram ao tratamento 10 retornaram ao ambulatório após um período prolongado, seis (42%) justificaram o abandono pela melhora dos sintomas e quatro (28,5%) pelo uso de álcool. Quatro (28,5%) pacientes não retornaram ao ambulatório e não foi possível identificar o motivo do abandono.

Ao estratificarmos os dados da amostra, dividindo os pacientes em etilistas em não etilistas, conforme relato no prontuário, tivemos uma diferença estatisticamente significativa na adesão ao tratamento em função do hábito da ingestão do álcool. ($p=0,0086$ – Teste Z). A figura 10 apresenta esses dados.

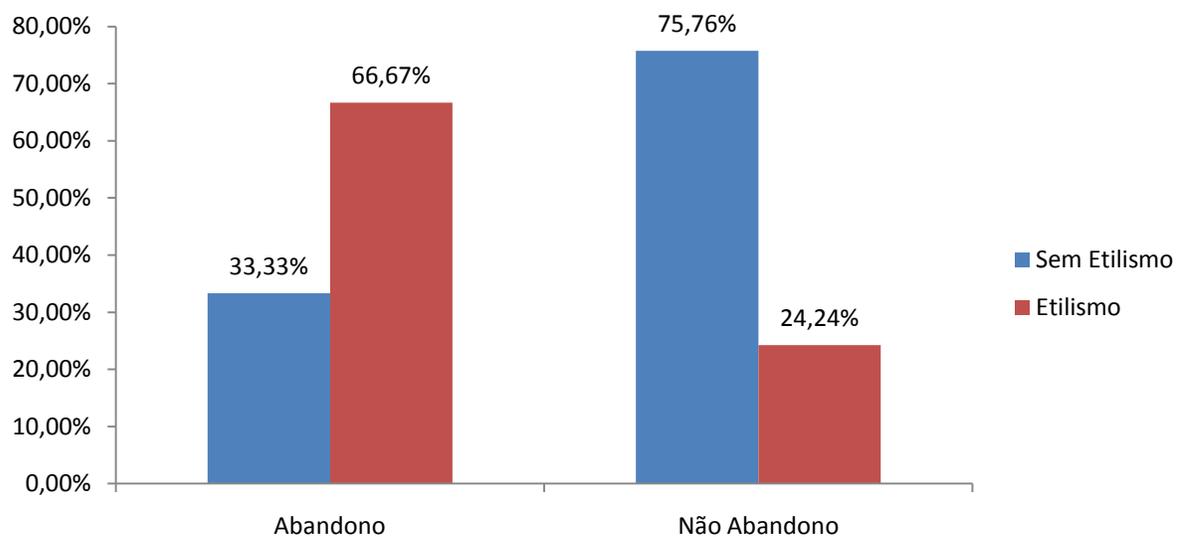


Figura 10. Hábito (etilismo) e adesão ao tratamento.

Correlacionamos os índices de abandono de tratamento com o aparecimento de efeitos adversos. Os resultados são apresentados na figura 11. Embora a adesão tenha sido maior (71,05% contra 57,14%) nos pacientes que não apresentaram qualquer efeito adverso aos medicamentos utilizados, essa diferença não teve significado estatístico ($P=0,4651$ – Teste Z).

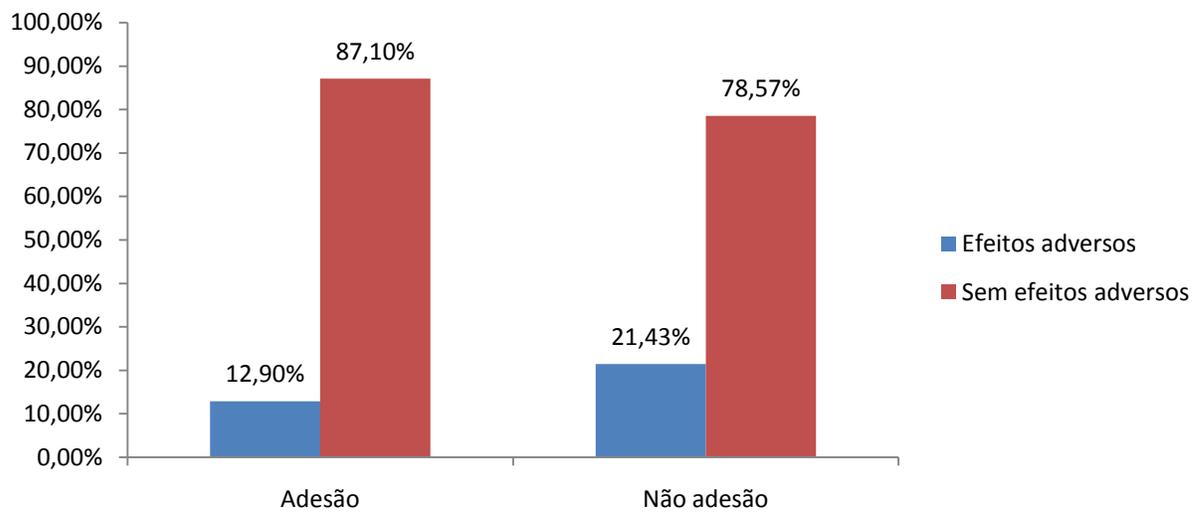


Figura 11. Relação entre efeitos adversos dos medicamentos empregados e adesão ao tratamento.

5 DISCUSSÃO

O predomínio do gênero masculino em pacientes portadores de PCM está em acordo com outros estudos científicos que mostram uma variação de 70 a 98,6% deste gênero (BISINELLI et al., 2001, RESTREPO; SALAZAR; STOVER, 1984, RONQUILLO, 1983, SEVERO; ROESCH; OLIVEIRA, 1998). Isso pode ser explicado pelo fato de micélios e conídios apresentarem receptor para estrogênio, que retarda ou mesmo impede sua passagem para a fase leveduriforme, que constitui sua forma patogênica. (SEVERO; ROESCH; OLIVEIRA, 1998, SES, 2008)

Além disso, outros estudos mostram que a mão de obra na zonal rural dos municípios brasileiros é predominantemente masculina, havendo pequena participação das mulheres nesta atividade econômica. (COUTINHO; SILVA; LAZERA, 2002)

Bittencourt, Oliveira e Coutinho (2005) em um estudo sobre a mortalidade por PCM no Estado do Paraná, entre 1980 e 1998, relataram que 551 óbitos ocorreram em homens, o que corresponde a 85,3% da população estudada, corroborando os dados encontrados no presente trabalho.

A média de idade no presente estudo é muito próxima aos relatados na literatura: 51,5 anos. Bisinelli e cols. (2001); Verli e cols. (2005) descreveram respectivamente, 40,1% e 70,5% portadores de PCM com idade entre 40 e 50 anos. Apontaram média de idade de 50,9 anos, predominando a faixa etária de 29 aos 77 anos em pacientes com a forma crônica da doença.

Estudos mostram que a faixa etária de maior prevalência encontra-se entre 30 e 49 anos de idade, embora tenham sido relatados casos em crianças com menos de 10 anos e em idosos. Nos extremos de idade a hipótese diagnóstica de PCM é sempre menos lembrada, motivo pelo qual sua confirmação costuma ser mais tardia e, por vezes, constitui achado de autópsia. (SES, 2008)

Apesar da doença acometer indivíduos em qualquer idade, a sua forma crônica surge em adultos entre 30 e 50 anos, devido à reativação de foco endógeno latente. O autor acrescenta ainda, que indivíduos moradores da área rural possuem maior dificuldade de acesso a serviços de saúde o que contribui para o diagnóstico tardio da doença. (SHIKANAY-YASUDA et al., 2006)

A procedência os pacientes deste estudo eram dos municípios pertencentes à Direção Regional de Saúde XVI na qual o Conjunto Hospitalar de Sorocaba é referência. A divisão da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo se faz através dos Departamentos Regionais de Saúde – DRs, que são responsáveis por coordenar as atividades da Secretaria no âmbito regional e promover a articulação intersetorial com os municípios.

Diversos autores indicam que a infecção pelo *P. brasiliensis* ocorre com maior frequência em áreas rurais, fato que também pode ser observado em nossa investigação

Em relação à atividade profissional, como em outras casuísticas de PCM, os pacientes em sua maioria, foram agricultores ou trabalhadores na construção civil (BLOTTA; MAMONI; COUTINHO, 1999, CONTI-DÍAZ; CALLEGARI, 1979, RODRIGUES; PINATE, 1966, QUEIROZ-TELLES; BRANDÃO; MACEDO, 1986, VERAS et al., 1995, MARQUES; FRANCO; MENDES, 1983).

A PCM predomina entre os trabalhadores rurais, que mantêm contato intenso e continuado com o solo. Além do trabalho rural, devem ser acrescentadas outras profissões que também oferecem esse tipo de contato com o solo ou vegetais, tais como tratoristas, sondadores, trabalhadores de beneficiamento de café, arroz e algodão, entre outras. (SES, 2008)

Em um estudo acerca do perfil epidemiológico de indivíduos portadores de PCM no estado do Paraná, Bisinelli e cols. (2001), encontraram 44% de lavradores e 9,2% de profissionais da construção civil.

Coutinho, Silva, Lazera (2002) de forma similar encontraram em sua análise em relação à atividade profissional que 888 (55,83%) eram trabalhadores rurais e 306 (19,28%)

da construção civil, totalizando 1192 (75,11%) e consideraram a PCM como maior doença ocupacional entre trabalhadores rurais.

Palheta-Neto e cols (2003) relataram que 42,3% exerciam atividades relacionadas à agricultura e 11,5% eram pedreiros. Verli e cols. (2005) detectaram que 44,3% dos indivíduos realizaram atividades agrícolas e 9,8% eram pedreiros. Na mesma linha, Paniagno e cols. (2003) encontraram que 45,5% eram trabalhadores rurais.

Em inquérito epidemiológico realizado por Fornajeiro e cols. (2005) no qual foi utilizado a glicoproteína 43 (gp43) intradérmica para detecção da PCM-infecção, detectaram que 100% dos voluntários cuja reação intradérmica resultou positiva eram trabalhadores de indústria de álcool em um município do Paraná.

Ainda em relação à ocupação, Bittencourt, Oliveira e Coutinho (2005) mostram em sua investigação que 67,9% eram trabalhadores rurais e destacaram que o maior número de óbitos e afastamentos ocorridos, foi entre estes trabalhadores seguidos pelos da construção civil.

O trabalho com o solo e vegetais é fator predisponente para a PCM, a qual pode ser considerada uma doença ocupacional conforme destacado por Martinez (2005), esta doença afeta ainda, pedreiros e outros operários urbanos, mas que certamente realizaram atividades relacionadas à agricultura no passado.

Maciel (2008) relata que o trabalho rural e na construção civil, são atividades e empregos comuns na população com condições sócio-econômicas inferiores, em geral com contratos de trabalhos temporários e de menor qualificação profissional no Brasil. A desqualificação da mão de obra da construção civil, consiste em uma população de migrantes rurais, já anteriormente infectados em áreas endêmicas, apontaram Coutinho e cols. (2002), Martinez (2005) e Bittencourt, Oliveira e Coutinho (2005).

Maluf e cols (2003) em sua investigação sobre a determinação da prevalência da paracoccidiodomicose por meio de teste sorológico de indivíduos residentes em diversos

municípios do Estado do Paraná, apontaram que, embora 86,7% dos indivíduos de sua amostra fossem provenientes de área urbana, sem dúvida 100% tiveram contato com fungo no trabalho na agricultura ou construção civil. O fato de haver limites muito tênues entre zona urbana e zona rural, assim como contato contínuo com partículas de solo em suspensão através de poeira e vegetação, pode explicar a existência de indivíduos com o desenvolvimento de PCM sem contato com a zona rural.

Assim como neste estudo, diversos autores apontam o uso do tabaco e do álcool ligados aos portadores de PCM.

Santos e cols. (2003) estudaram a influência do tabagismo e do etilismo no desenvolvimento da forma crônica da paracoccidiodomicose e concluíram que o tabagismo constitui fator de risco para o desenvolvimento da paracoccidiodomicose; o etilismo atuaria como um co-fator, associado ao tabagismo. O mecanismo pelo qual o uso do cigarro interfere e favorece o desenvolvimento da infecção, é a alteração da atividade enzimática e imunitária dos macrófagos que levam ao desenvolvimento de inflamação brônquica e alveolar. Em relação ao etilismo apontam que o consumo acima de 50g de álcool/dia aumenta a frequência de adoecimento e diminui a adesão ao tratamento, prejudicando-o.

Paniago, Aguiar, Aguiar (2003) evidenciaram prevalência do tabagismo em 90,3% e do etilismo em 68,3% da população estudada.

Verli e cols. (2005) quando consideraram o uso do tabaco de forma isolada encontraram que 39,4% dos pacientes utilizavam e quando associado ao etilismo esse número aumentou para 45,9%. Palheta-Neto e cols. (2003) relataram em seu estudo que 61,6% dos pacientes avaliados eram tabagistas e etilistas, 19% exclusivamente tabagistas e apenas 15,3% não eram etilistas ou tabagistas.

Martinez e Moyá (1992) descreveram em um estudo de caso-controle que mais de 50% dos pacientes faziam uso do álcool com ingestão de mais de 60mL/dia com preferência para bebidas de alto teor alcoólico (aguardente) principalmente em trabalhadores da zona

rural e com maior faixa etária, o que caracteriza o etilismo como fator predisponente para a PCM especialmente na forma crônica da doença. Esses doentes apresentam maior tendência para reativação, principalmente se houver ingestão acima de 100mL/dia de bebida alcoólica. Destacaram ainda, neste estudo, que o etilismo provoca diminuição da imunidade, desnutrição, redução da função mucociliar e da produção de surfactante.

Como em outras casuísticas de PCM nosso estudo mostrou a forma crônica a mais prevalente e com manifestações clínicas bem variadas sendo que o acometimento da mucosa oral, pulmão, linfonodos e pele as principais manifestações clínicas encontradas. (FIG 6)

As manifestações clínicas da PCM são bastante variadas, pois podem comprometer qualquer órgão, aparelho ou sistema e, por esse motivo, simular outras doenças. Os órgãos mais comprometidos são: pulmões, pele, mucosa das vias aerodigestivas superiores, linfonodos, tubo digestivo e adrenais. A PCM pode determinar intenso comprometimento do estado geral e nutricional, como astenia, fadiga, indisposição para o trabalho, anorexia e emagrecimento. A febre é manifestação pouco frequente e indica gravidade. (BARBOSA et al., 1968, BISINELLI et al., 2001, DEL NEGRO; MELO; RODBARD, 1980, LONDERO, 1986)

O comprometimento das mucosas das VADS em nosso trabalho foi o principal achado, representando 62,22% dos casos. As mucosas das VADS, isto é, fossas nasais, cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe, é muito frequente e se expressa por rouquidão, odinofagia, disfagia, ardor na garganta, sensação de saliência ou referência a ferida na boca e, por vezes, dispnéia. As lesões mucosas podem ser muito doloridas, em especial quando alimentos quentes ou muito salgados são ingeridos. Em geral, mais de uma região é acometida, com predomínio da laringe, a que se seguem orofaringe, hipofaringe e cavidade oral, com freqüências muito semelhantes. O comprometimento é quase sempre bilateral em todas as localizações, mas a morfologia das lesões é muito variável: hiperemia, lesão moriforme, edema, lesão infiltrativa granulosa, ulceração, lesão granulosa, lesão infiltrativa e lesão vegetante. É importante destacar que as gengivas são comprometidas com freqüência e acompanhadas de amolecimento dos dentes. (BISINELLI et al., 2001)

Os achados pulmonares deste estudo sugerem comprometimento em 46,6% dos casos (Figura 6), valores muito próximos aos encontrados na literatura. A dispnéia é a manifestação clínica mais freqüente e apresenta caráter progressivo, chegando a se manifestar mesmo com o paciente em repouso. A tosse é observada em 57% dos casos, com expectoração (50%), quase sempre mucóide e, por vezes (11%), hemóptica. (LONDERO, 1986)

No nosso estudo o acometimento das cadeias linfáticas foi de 28,89% dos casos. As cadeias linfáticas superficiais mais comprometidas são as do segmento cefálico, seguidas pelas supraclaviculares e axilares. A adenomegalia de linfonodos intercostais, epitrocleanos e poplíteos têm sido descrita em poucos casos, em geral graves. Um mesmo paciente pode apresentar comprometimento de vários linfonodos, com diferentes características. (LONDERO; RAMOS; 1990, BARBOSA et al., 1968). Também encontramos manifestações na pele em 20% dos pacientes estudados, tanto na forma aguda/sub-aguda como na forma crônica. (Figura 6)

Na forma aguda/sub-aguda, as lesões cutâneas predominam em segmento cefálico e apresentam aspecto papular inicial, evoluindo para lesões ulceradas e úlcero-vegetantes. Nas formas graves, em que ocorre intensa disseminação hematogênica, observa-se grande número de lesões acneiformes nos diferentes segmentos corporais. Na forma crônica, as lesões cutâneas também ocorrem com maior freqüência no segmento cefálico, mas particularmente na região peri-oral. As lesões apresentam diferentes padrões semiológicos, com predomínio das ulceradas e suas variantes, como as úlcero-vegetantes. Estas lesões situam-se em base eritematosa, infiltrada, com fundo finamente granuloso, que permite identificar um pontilhado hemorrágico. A infecção secundária é incomum, mas a lesão pode ser secretante, com posterior formação de crostas. (LONDERO et al., 1990, COLOMBO; QUEIROZ-TELLES; GRAY BILL, 2000)

Membros superiores, membros inferiores e tronco são localizações menos frequentes que as de segmento cefálico, enquanto o comprometimento genital é raro. Por fim, deve-se salientar que as lesões palmo-plantares adquirem padrão morfológico

particular, exibindo aspecto de úlcera com bordos calosos, ou seja, úlcera de borda infiltrada-hiperceratósica, que dificulta o diagnóstico clínico. (COLOMBO; QUEIROZ-TELLES; GRAY BILL, 2000)

No presente estudo encontramos cinco pacientes com envolvimento da adrenal com paracoccidiodomicose que apresentaram a síndrome de Addison. (Figura 6)

Quando ocorre o comprometimento da adrenal a intensidade das lesões varia desde a presença de poucos focos de processo granulomatoso até a destruição completa das glândulas, observada em pacientes que apresentam a síndrome de Addison. As manifestações clínicas da insuficiência adrenal crônica incluem indisposição, fadiga, anorexia e emagrecimento, que em geral são atribuídas ao processo infeccioso, e hipotensão arterial, hipotensão postural, hiperpigmentação de pele e mucosas, náuseas, vômitos e diminuição da libido e da potência sexual. A hiperpigmentação, referida ou confirmada pelo paciente, é mais evidente em mucosa oral, mamilos, pênis, áreas de atrito, como cotovelos, e em áreas de fibrose cicatricial. O achado de níveis séricos elevados de potássio e baixos de sódio reforça a hipótese de síndrome de Addison, mas sua ausência não a descarta. A confirmação diagnóstica é feita pela dosagem dos níveis plasmáticos de cortisol, antes e após a estimulação pelo ACTH semi-sintético. Tomografia computadorizada, principalmente a helicoidal, e ultra-sonografia, com menor sensibilidade, permitem a demonstração de aumento do volume e da densidade das adrenais. (DEL NEGRO; MELO; RODOBORD, 1980)

No presente trabalho tivemos dois pacientes com diagnóstico de PCM do SNC, em um caso, o diagnóstico foi realizado por meio da presença do fungo no líquido, o paciente recebeu anfotericina B e fez tratamento de manutenção com sulfametozaxol-trimetaoprima com boa evolução e em outro caso, o diagnóstico foi realizado através de biópsia de lesão cerebral que se imaginava tratar-se de tumor, este paciente também recebeu anfotericina B e fez tratamento de manutenção com sulfametozaxol-trimetaoprima com boa evolução (Figura 6).

O comprometimento do SNC reveste-se de importância por envolver um órgão tão nobre e pelas sequelas que pode induzir. De modo geral, esses pacientes revelam acometimento de outros órgãos, o que facilita seu diagnóstico. As lesões encefálicas são mais frequentes que as meníngeas que, por sua vez, são mais relatadas que as medulares. Cérebro, cerebelo ou ambos podem ser comprometidos, observando-se predomínio de mais de um foco de lesão, o que determina quadros clínicos muito variáveis. Os achados líquóricos são muito variados e o achado do fungo, no líquido, é excepcional. As manifestações clínicas são a de hipertensão intra-craniana, de instalação progressiva, com sinais de localização, caracterizados por *déficits* motores ou sensitivos, alterações da linguagem e ataxia cerebelar. A tomografia computadorizada (TC) revela a presença de lesões arredondadas, de localização variável, sem sinais de neoformação ou de destruição óssea, com pequena quantidade de edema perifocal, efeito compressivo discreto e acúmulo do contraste “em anel”. A ressonância magnética é mais sensível que a TC, no diagnóstico de lesão. (ALMEIDA; QUEIROZ-TELLES, 2004)

Em nosso estudo tivemos dois casos de PCM óssea (Figura 6) em um pacientes do sexo masculino onde o diagnóstico foi feito através de biópsia.

O comprometimento ósseo é mais freqüente na forma aguda/subaguda do que na crônica da PCM, revelando o acometimento de múltiplos ossos. As lesões predominam em tórax (arcos costais, esterno), cintura escapular (clavículas, escápulas) e membros superiores, localizações que indicam ou reforçam a hipótese de etiologia paracoccidióidica. O exame radiológico revela, em geral, lesões líticas, sem reação perifocal, com reação periosteal leve ou ausente e com bordas nítidas. O acometimento ósseo é em geral assintomático, o que difere do acometimento articular, este com freqüência acompanhado de muita dor. A avaliação cintilográfica com MDP-99mTc permite um diagnóstico precoce do comprometimento ósseo, embora não seja um exame específico. (SES, 2008)

Foi encontrado no estudo um caso de PCM no aparelho urogenital, um paciente do sexo masculino, agricultor que estava em investigação para neoplasia de testículo, o

diagnóstico foi realizado através de exame anátomo patológico. O paciente foi tratado com associação sulfametoxazol – trimetoprima com boa evolução. (Figura 6)

Pouco estudado, o comprometimento urogenital revelou maior presença no sexo masculino que no feminino. Epidídimo, testículo e próstata são mais acometidos que os demais órgãos desse aparelho. (ALMEIDA; QUEIROZ-TELLES, 2004)

Em relação à associação da PCM com outras doenças, encontramos neste estudo um paciente com AIDS, um paciente com tuberculose e um paciente com câncer de útero.

Com alguma frequência têm sido descritos casos de associação de PCM com outras doenças, infecciosas ou não. Entre as infecciosas destacam-se tuberculose, histoplasmose, pneumonias bacterianas agudas, leishmaniose tegumentar americana e, em passado mais recente, AIDS. Entre as não infecciosas devem ser citadas as neoplasias pulmonares, cutâneas e linfoproliferativas e doenças de outra natureza, que também causam imunossupressão, o que pode levar à reativação de focos latentes e, portanto, à reinfeção endógena. Essas associações trazem uma dificuldade adicional, pois o paciente pode apresentar quadro clínico resultante das manifestações de duas doenças que cursam ao mesmo tempo. Por outro lado, há manifestações clínicas comuns a mais de uma doença, o que também pode dificultar o diagnóstico. Assim, a associação de doenças deve ser considerada sempre que o quadro clínico não seja completamente o esperado e quando a resposta ao tratamento é apenas parcial, com regressão de algumas manifestações, mas com persistência de outras (FRANCO; MENDES; MOSCARDI-BACCHI, 1989, BERNARD, 2000).

Rodrigues e cols. (2010) avaliou a associação entre PCM e câncer ao realizar uma revisão da literatura sobre o assunto, o autor conclui que a PCM parece aumentar o risco de câncer de pulmão.

O tempo do início dos sintomas até a realização do diagnóstico de PCM, no presente estudo, variou de 15 dias até, no máximo, 15 meses, com uma média geral de 3,7 meses para o diagnóstico. Relativamente à assistência médica, o tempo médio de procura à

assistência médica foi de 2,13 meses, variando de 1 a 8 meses no máximo. O diagnóstico foi feito em sua maioria nos ambulatórios do SUS e 48,88% dos diagnósticos foram realizados pela odontologia e otorrinolaringologia (Tabela 2), isso deve-se provavelmente pelo fato da forma crônica da PCM ser a mais comum e principalmente com manifestações na VADS, com destaque para lesões em palato, lábio e gengiva. (Figura 6)

Martinez (2005) e Shikanai-Yasuda e cols. (2006) relataram que indivíduos moradores da área rural possuem maior dificuldade de acesso a serviços de saúde o que contribui para o diagnóstico tardio da doença

A biópsia foi mais usada principalmente pelo fato da lesão de pele ou mucosa ser a forma mais comum de apresentação da micose nas formas crônicas da PCM. Observou-se a relevância da pesquisa de fungo no escarro em pacientes sintomáticos respiratórios, com tosse produtiva há mais de três semanas com epidemiologia para PCM, pois 13% dos diagnósticos de PCM foram feitos através da pesquisa de fungo no escarro.

No diagnóstico de PCM, chama atenção para a importância da investigação paralela de tuberculose e paracoccidiodomicose como diagnóstico diferencial em respiradores sintomáticos crônicos. (BERTONI et al., 2010)

No ambulatório de Medicina Tropical do CHS é adotado como referência para o tratamento, o Consenso Brasileiro de Paracoccidiodomicose e o manual de tratamento da Paracoccidiodomicose da Secretaria Estadual de Saúde do Estado de São Paulo, o qual orienta o tratamento de acordo com a forma e manifestações clínicas. (SES, 2008, SHIKANAI-YASUDA et al., 2009)

A associação sulfametoxazol-trimetoprima na dosagem de 1600+800mg/dia foi o medicamento prescrito para 27 pacientes (60,0%), a anfotericina B [ANF] seguido sulfametoxazol-trimetoprima para manutenção foi prescrita para dez pacientes (22,2%) em diversas dosagens e o itraconazol (ITRA) foi prescrito para oito pacientes (17,78%). A associação sulfametoxazol-trimetoprima e o itraconazol foram utilizados para o tratamento

das formas crônicas e a anfotericina B para o tratamento das formas agudas e para um paciente com forma crônica disseminada.

Poucos são os estudos comparativos com diferentes esquemas terapêuticos para o tratamento desta importante micose endêmica (GUERREIRO; CHULUC; BRANCHINI, 1987, NARANJO; TRUJILLO; MUNERA, 1990, VALLE et al., 1993, VALLE et al., 1995, MARQUES, 1998, QUEIROZ-TELLES, 2005). O Consenso Brasileiro de Paracoccidioidomicose sugere o itraconazol como a opção terapêutica que permitiria o controle das formas leves e moderadas da doença em menor período de tempo. No nosso estudo percebeu-se um menor tempo para alcançar melhora clínica com CMX, se comparado com ANF+CMX e ITRA, porém não houve significado estatísticos nessas diferenças. (Figura 9)

Marques (1998) estudou o tratamento da paracoccidioidomicose com itraconazol após longo prazo de seguimento e concluiu que pacientes graves devem receber doses maiores de itraconazol e por tempo necessário à queda importante dos níveis de anticorpos anti-P. brasiliensis, ou que recebam sulfamídicos de manutenção pós tratamento de ataque com itraconazol. Ainda descreve que o perfil de segurança do itraconazol foi muito bom, com apenas 8,6 por cento de alterações de enzimas hepáticas durante o estudo, e não foram observadas interações medicamentosas com outros fármacos.

Shikanai-Yasuda et al., (2002) randomizou quarenta e dois pacientes com PCM ativa para receber itraconazol (50-100 mg/dia), cetoconazol (200-400 mg/dia) ou sulfadiazina (100-150 mg/kg/dia até a 6 mg/kg/dia) por 4-6 meses, seguida por sulfa de liberação lenta até a negatividade dos testes sorológicos. Todos os 14 pacientes em grupos de itraconazol e sulfadiazina de prata e 13 no grupo cetoconazol mostraram uma resposta clínica adequada à quimioterapia. Um paciente no último grupo apresentou falha do tratamento de acordo com critérios clínicos e micológicos. Não se percebeu superioridade de qualquer regime de um sobre o outro nas respostas clínicas e sorológicas de pacientes.

Shikanai-Yasuda (2005) em uma atualização sobre a terapêutica da paracoccidioidomicose relata que poucos estudos controlados e relatos de caso têm

mostrado que azólicos e derivados sulfa são alternativas de tratamento útil para pacientes que apresentam formas mais leves da doença. No entanto, nas formas mais graves o uso desses medicamentos deve ser de longa duração. A busca por novas alternativas para o tratamento das formas mais graves de paracoccidioidomicose é um desafio contínuo.

Em relação aos efeitos adversos aos medicamentos usados, foi observado quatro associados à sulfametoxazol-trimetoprima e três associados a anfotericina B, não foi observado pela análise de prontuário efeitos adversos associados ao itraconazol.

Sales (2008) descreveu os efeitos adversos encontrados na associação sulfametoxazol-trimetoprima: *rash* cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite alérgica, necrólise epidérmica tóxica, vasculite, arritmia cardíaca e miocardite, hipouricemia, hipercalemia, hipoglicemia, hiponatremia e acidose metabólica, esofagite, pancreatite, enterocolite pseudomembranosa, agranulocitose, anemias aplástica, megaloblástica e hemolítica, neutropenia, leucopenia, pancitopenia, eosinofilia, trombocitopenia, hepatite, icterícia, necrose hepática, hepatotoxicidade, reações de hipersensibilidade graves, lupus eritematoso sistêmico, ataxia, meningite, dor de cabeça, parkinsonismo, tremor, convulsão, ansiedade, delírio, depressão e psicose, nefrotoxicidade, urolitíase, cristalúria e nefrite intersticial.

Em quatro pacientes foi possível obter informação de efeito adverso relacionado a sulfametoxazol+trimetoprima, um paciente apresentou intolerância gástrica, dois pacientes tiveram farmacodermia com *rash* cutâneo e um paciente apresentou hepatite medicamentosa.

Rego e Rego (2010) fizeram uma revisão sistemática da literatura sobre dependência de álcool como fator de risco à adesão ao tratamento, à redução na supressão da carga viral ou ao pior desfecho clínico em pacientes com AIDS em terapia antiretroviral. Foi encontrada associação positiva entre uso/abuso/dependência de álcool e baixa adesão/baixa supressão da carga viral/pior desfecho clínico em 18 (85,7%) artigos. O uso/abuso/dependência de

álcool é um fator de risco para baixa adesão/baixa supressão da carga viral/pior desfecho clínico nos indivíduos em uso de esquema antiretroviral.

Gonçalves e cols. (1999) em estudo com pacientes portadores de tuberculose e HIV/AIDS apontaram que ao iniciar a terapêutica ocorre a diminuição ou ausência dos sinais e sintomas, o que acaba levando os indivíduos a pensar que não estejam mais doentes e abandonarem o tratamento antes do tempo recomendado

Maciel (2008) que estudou a adesão ao tratamento de portadores de paracoccidiodomicose cutâneo mucosa, relata que as condições crônicas podem causar alterações físicas, psíquicas e sociais progressivas requerendo em alguns casos mudanças permanentes no estilo de vida dos indivíduos. Descreve ainda 54% de abandono em uma análise de prontuários de 74 pacientes com diagnóstico de PCM forma crônica. Foi relatado também neste estudo que 74,3% dos pacientes fizeram uso irregular das medicações prescritas. Segundo o autor, o enfermeiro enquanto elemento essencial nos serviços de saúde pode propor estratégias individuais e coletivas para a assistência, visando estimular o paciente a lidar com as mudanças e conseqüentemente melhorar os níveis de adesão ao seguimento. No mesmo estudo não houve adesão dos pacientes as orientações fornecidas para cessarem o tabagismo e/ou abandonarem o etilismo. Não foram encontradas anotações nos prontuários analisados com encaminhamento para profissionais ou grupo direcionados para tratamento do etilismo e tabagismo.

Importante destacar o papel do farmacêutico na adesão uma vez que é esse profissional que dispensa o medicamento.

Conforme Osterberg e Blaschke (2005) a baixa adesão deve ser sempre considerada quando o paciente não está respondendo a terapia. Um fator que interfere na adesão ao tratamento das doenças crônicas, é o surgimento em alguns indivíduos de efeitos adversos fazendo com que estes abandonem a terapia medicamentosa.

Peixoto (2001) encontrou em 40,4% de pacientes com insuficiência cardíaca dificuldades para manejar os efeitos adversos dos medicamentos, o que levou a falta de adesão entre a população estudada. Além da escolha do fármaco, problemas referentes à adesão ao tratamento e a atenção às circunstâncias sociais e econômicas precisam ser valorizadas e fazer parte do plano terapêutico, como por exemplo, a garantia do fornecimento das medicações gratuitamente pelas instituições de saúde. (MARQUES, 2003, QUEIROZ TELES, 2005)

De acordo com a OMS (2003) fatores como analfabetismo, condições econômicas e o desemprego são considerados determinantes para uma baixa adesão, assim como aceitação da doença, conhecimento da doença e custo benefício do cuidado, percepção do risco à saúde relacionado à doença, participação ativa e tomada de decisões na melhor forma de lidar com a doença e suas alterações.

Um fator determinante para adesão ao tratamento diz respeito à qualidade de vida do paciente durante o tratamento e as condições que o medicamento pode lhe imputar, ou seja, dependendo da intensidade e frequência de efeitos adversos, o abandono de tratamentos pode ocorrer.

Em vista disso, correlacionamos os índices de abandono de tratamento com o aparecimento de efeitos adversos. Os resultados são apresentados na figura 12. Embora a adesão tenha sido maior (71,05% contra 57,14%) nos pacientes que não apresentaram qualquer efeito adverso aos medicamentos utilizados, essa diferença não teve significado estatístico ($P=0,4651$ – Teste Z).

O hábito do álcool foi mais indicativo de abandono do que os efeitos adversos provocados pelos medicamento .

6 CONCLUSÃO

- O perfil do portador de PCM encontrado neste estudo está em acordo com a literatura: masculino, meia idade com atividade profissional ligada à agricultura.
- Relativamente ao tratamento, não encontramos diferenças estatisticamente significantes entre as opções terapêuticas estudadas, sugerindo indiferença no tempo para melhora clínica e no tempo total de tratamento.
- Quanto à adesão ao tratamento, o consumo de álcool foi associado a um maior índice de abandono, diferentemente da presença de efeitos adversos, que não guardou relação com a adesão ao tratamento.

REFERÊNCIAS

ABATI, P. A. M.; NASCIMENTO, A. B. B.; ECHER P. A. et al. **Perfil epidemiológico, clínico e laboratorial de indivíduos com diagnóstico de paracoccidioidomicose, atendidos no ambulatório municipal de Santarém Pará de 2000 a 2009.** In: 46º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, em Foz do Iguaçu PR, 2010.

ALBUQUERQUE, C. F.; DA SILVA, S. H., CAMARGO, Z. P. Improvement of the specificity of an enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of paracoccidioidomycosis. **Journal of Clinical and Microbiology**, v. 43, p. 1944-6, 2008.

ALMEIDA, S. M.; QUEIROZ-TELLES, F. et al. Centralnervous system paracoccidioidomycosis: clinical features and laboratory findings, **Journal Infection**, v. 48, p. 193-198, 2004.

ALQUATI S. A. B. **Paracoccidioides brasiliensis não ocorre na forma endofítica em gramíneas da região de Botucatu-SP-Brasil.** Tese (Mestrado), Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, SP, 1999.

ARANGO, M.; OROPEZA, F.; ANDRESON, O. et al. Circulating immune complexes and in vitro cell reactivity in paracoccidioidomycosis. **Mycopathology**, v. 79, p. 153-58, 1982.

BAGAGLI, E.; FRANCO, M.; BOSCO, S. M. et al. High frequency of Paracoccidioides brasiliensis infection in armadillos (Dasypus novemcinctus): an ecological study. **Medical Mycology**, v. 41, p.217–223, 2003.

BARBOSA, W. Forma linfático-abdominal da blastomicose abdominal. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 10, p. 16-27, 1968.

BARROZO, I. V.; MENDES, R. P.; MARQUES, S. A. Climate and acute/subacute paracoccidioidomycosis in a hyper-endemic area in Brazil, **International Journal of Epidemiology**, v. 38, n. 6, p. 1642-1649, 2009.

BENARD, G.; DUARTE, A. J. Paracoccidioidomycosis: a model for evaluation of the effects of human immunodeficiency virus infection on the natural history of endemic tropical diseases, **Clinical Infectious Diseases**, v. 31, p. 1032-1039, 2000.

BERTONI, T. A.; TAKAO, ELISA, K. H. et al. Paracoccidioidomicose e tuberculose: diagnóstico diferencial / Paracoccidioidomycosis and tuberculosis: differential diagnosis. **Jornal brasileiro de patologia médica**, v. 46, n. 1, p. 17-21, 2010.

BETHLEM, E. P.; CAPONE, D.; MARANHÃO, B. et al. Paracoccidioidomycosis, **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 5, p. 319–325, 1999.

BIALEK, R.; IBRICEVIC, A.; AEPINUS, C. et al. Detection of Paracoccidioides brasiliensis in tissue samples by a nested PCR assay. **Journal Clinic Microbioligy**, v. 38, n. 8, p. 2940-2, 2000.

BISINELLI, J. C.; TELLES, F. Q.; SOBRINHO, J. A. et al. Manifestações estomatológicas da paracoccidioidomicose, **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 67, p. 683-687, 2001.

BITTENCOURT, J. I. M.; OLIVEIRA, R. M.; COUTINHO, Z. F. Paracoccidioidomycosis mortality in the State of Paraná, Brazil, 1980-1998. **Caderno de Saúde Pública**, v. 21, p. 1856-64, 2005.

BLOTTA, M. H.; MAMONI, R. L.; OLIVEIRA, S. J. et al. Endemic regions of paracoccidioidomycosis in Brazil: a clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.61, p. 390-4, 1999.

CANO, L. E.; RESTREPO, A. Predictive value of serologic tests in the diagnosis and follow-up of patients with paracoccidioidomycosis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical São Paulo**, v. 29, p. 276-283, 1987.

CAMARGO, Z. P.; FRANCO, M. F. Current knowledge on pathogenesis and immunodiagnosis of paracoccidioidomycosis. **Revista Iberoamericana de Micologia**, v. 17, n. 2, p. 41-8, 1984.

CAMARGO, Z. P.; GUESDON, J. L.; DROUHET, E. Improvisil L Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in the paracoccidioidomycosis. Comparison with counterimmuno-electrophoresis and erythro-immunoassay. **Mycopathology**, v. 88, n. 1, p. 31-7, 1984.

CASTRO, C. Accidental inoculation "in anima nobile". Reporto of a case. **Medicina Cutanea Ibero Latino Americana**, v. 3, p. 289-292, 1975.

COLOMBO, A. L.; QUEIROZ-TELLES, F.; GRAYBILL, J. Paracoccidioidomycosis. In: Mandell GD, Diamond RD (eds). **Atlas of Infectious Diseases. Current Medicine**, Ed. Philadelphia, USA, p.54-63, 2000.

CONTI-DÍAZ, I. A.; CALLEGARI, L. F. Paracoccidioidomycosis en Uruguay: su estado y problemática actuales, **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana**, v.86, p. 219-227, 1979.

COURA, J. R. **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.1193-1206, 2005.

COUTINHO, Z. F.; SILVA, D.; LAZERA, M. Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995), **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, n.5, p. 1441-54, 2002.

SALES, P. M. **Sulfametoxazol + Trimetoprima**. In: Formulário Terapêutico Nacional, Brasília, DF., cap. 5, p. 204 – 206, 2008.

DEL NEGRO, G. M. B.; LACAZ, C. S.; ZAMITH, V. A. et al General and clinical aspects: polar forms of Paracoccidioidomycosis, the disease in childhood. In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo A. Del Negro G. Paracoccidioidomycosis. **CRC**, Boca Raton, Flórida, USA, 1994.

DEL NEGRO, G.; MELO, E. H. L.; RODBARD, D. Limited adrenal reserve in Paracoccidioidomycosis, cortisol and aldosterone responses to 1-24 ACTH. **Clinical Endocrinology**, v. 13, n. 553-559, 1980.

DEL NEGRO, G. M.; PEREIRA, C. N.; ANDRADE, H. F. et al. Evaluation of tests for antibody response in the follow-up of patients with acute and chronic forms of paracoccidioidomycosis. **Journal Medicine Microbiology**, v. 49, n.1, p. 37-46., 2000.

ELIAS COSTA, M. R.; DA SILVA, L. C.; KAWASAKI, M. et al. Conventional versus molecular diagnostic tests. **Medicine Mycology**, v. 38, p. 139-45., 2000. Suplemento.

FAVA NETTO, C. Estudos quantitativos sobre a fixação do complemento na blastomicose sul-americana, com antígeno polissacarídeo. **Arquivos de Cirurgia Clínica e Experimental**, v. 18, p. 197-254, 1955.

FERRI, R. G. Estudo imunoquímico de antígenos intracelulares. **Hospital**, v. 59, p. 917-24, 1961.

FERREIRA-DA-CRUZ, M. F.; FRANCESCONI, A. C.; ESPINERA, M. C. et al. Study of antibodies in paracoccidioidomycosis: follow-up of patients during and after treatment. **Journal of Medical Veterinary Mycolgy**, v. 28, n. 2, p. 151-7, 1990.

FERREIRA, M. S.; FREITAS, L. H.; LACAZ, C. S. Isolation and characterization of *Paracoccidioides brasiliensis* strain from a dog food probably contaminated with soil in Uberlândia, Brazil, **Journal of Medical Veterinary Mycolgy** , v.28, p. 253–256, 1990.

FIGUEIREDO, F.; SILVA, C. L.; ALVES, L. M. C. et al. Participation of *Paracoccidioides brasiliensis* lipids and polysaccharides in the evaluation of granulomas. **Brazilian Journal Medicine Biological**, v. 19, p. 615, 1986.

FORNAJEIRO, N.; MALUF, M. L. F.; TAKAHACHI, G. et al. Inquérito epidemiológico sobre a paracoccidioidomicose utilizando a gp43 em dois municípios do noroeste do Paraná, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.38, p. 191-193, 2005.

FRANCO, M. Host-parasite relationships in paracoccidioidomycosis. , **Journal of Medical Veterinary Mycolgy**, v. 25, p. 5-18, 1989.

FRANCO, M.; FAVA-NETTO, C.; CHAMMA, L.G. Reação de imunofluorescência indireta para o diagnóstico da blastomicose sul-americana. Padronização da reação para comparação dos resultados com a reação de fixação de complemento. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 15, p. 393-8, 1973.

FRANCO, M.; MENDES, R. P.; MOSCARDI-BACCHI, M. Paracoccidioidomycosis. Baillière's, **Clinical Tropical Medicine Communicable Diseases**, v. 4, p.185-220, 1989.

GOMES, G. M.; CISALPINO, P. S.; TABORDA, C. P. et al. PCR for diagnosis of paracoccidioidomycosis. **Journal Clinic Microbiology**., v. 38, n. 9, p. 3478-80, 2000.

GONZÁLES-OCHOA, A. Clasificación clínica de las micosis. **Revista do Instituto de Salubridade e Enfermidades Tropicais**, v. 16, p. 1, 1956.

GONÇALVES, H.; COSTA, J. S. D.; MENEZES, A. M. B. et al. Adesão à terapêutica da tuberculose em Pelotas, Rio Grande do Sul, na perspectiva do paciente. **Caderno de Saúde Pública**, v. 15, n. 4, p. 777-87, 1999.

GUERREIRO, C. A. M.; CHULUC, S. S. D.; BRANCHINI, M. L. M. A new treatment for large cerebral paracoccidioidomycosis, **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 45, p. 419-423, 1987.

HAMILTON, A. J. Serodiagnosis of histoplasmosis, paracoccidioidomycosis and penicilliosis marneffeij; current status and future trends. **Medicine Mycology**, v. 36, p. 351-64, 1998.

LACAZ, C. S. ; PASSOS FILHO, M. C. R.; FAVA NETTO, C. et al. Contribuição para o estudo da Blastomicose-infecção: inquérito com paracoccidioidina. Estudo sorológico e clínico radiológico dos paracoccidioidinos-positivos. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, v. 1, p. 245-59, 1959.

LACAZ, C. S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E. C. et. al. **Tratado de Micologia Médica** Lacaz. São Paulo, SP, Sarvier, 2002.

LONDERO, A. T.; MELO, I. S. Paracoccidioidomycosis in childhood, A critical review. **Mycopathologia** (Den Haag), v. 82, p. 49–55, 1983.

LONDERO, A. T.; MELO, I. S. Doenças infectoparasitárias (DIP): Paracoccidioidomicose (blastomicose sul-americana), **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 55, p. 96-11, 1988.

LONDERO, A. T. Paracoccidioidomicose. I. patogenia, formas clínicas, manifestações pulmonares e diagnóstico, **Jornal de Pneumologia**, v. 12, p. 41-60, 1986.

LONDERO, A. T.; RAMOS, C. D. Paracoccidioidomicose. Estudo clínico e micológico de 260 casos observados no interior do Estado do Rio Grande do Sul. **Jornal de Pneumologia**, v. 16, p. 129-132, 1990.

LOPES, J. D.; MOURA-CAMPOS, M. C.; VICENTINI, A.P. et al. Characterization of glycoprotein gp43, the major laminin-binding protein of Paracoccidioides brasiliensis. **Brazilian Journal Medicine Biological Res**, v. 27, n. 9, p. 2309-13, 1994.

LUTZ, A. Uma nova mycose pseudococcidica localizada na boca e observada no Brasil. Contribuição ao conhecimento das hyphoblastomyces americanas. **Brazil Médico**, v. 22, p. 121-124, 1908.

MACIEL, M. H. V.; CANINI, S. R. M. S.; GIR, E. Portadores de paracoccidioidomicose cutâneo mucosa atendidos num hospital terciário do interior paulista: adesão ao seguimento. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v.10, n. 2, p. 374-382, 2008.

MALUF, M. L. F.; PEREIRA, S. R. C.; TAKAHACHI, G. et al. Prevalence of paracoccidioidomycosis-infection determined by sorologic teste in donors blood in the Northwest of Paraná, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 1, p. 11-16, 2003.

MARQUES, S. **Paracoccidioidomciose. Tratamento com itraconazol. Resultados obtidos após longo prazo de seguimento.** Tese (Livre-Docência), Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, SP, 1998.

MARQUES, S. A.; DILLON, N. L.; FRANCO, M. F. 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**, v. 89, p. 19-23, 1985.

MARQUES, A. S.; FRANCO, M. F.; MENDES, R. P. et. al. Epidemiologic aspects of paracoccidioidomycosis in the endemic área of Botucatu (São Paulo – Brazil). **Revista Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.25, n. 2, p. 87-92, 1983.

MARTINEZ, R. Etioepidemiologia e Ecologia. In: Veronesi, R., Focaccia, R., **Tratado de Infectologia**, 3 edição, Ed. Atheneu, São Paulo, 2005.

MARTINEZ, R., MOYA, M. J. Associação entre paracoccidioidomicose e alcoolismo. **Revista de Saúde Pública**. v. 26, n. 1, p. 12-6, 1992.

MENDES-GIANNINI, M. J.; CAMARGO, M. E.; LACAZ, C. S. et al. Immunoenzymatic absorption test for serodiagnosis of paracoccidioidomycosis. **Journal Clinic Microbiology**. v. 20, n. 1, p. 103-8, 1984.

MENDES-GIANNINI, M. J. S.; MELHEM, M. C. Infecções fúngicas. *In*: Ferreira AW, Àvila SLM **Diagnóstico Laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-imunes**. Guanabara-Koogan: São Paulo; 2001.

MENDES-GIANNINI, M. J. S.; DEL NEGRO, G. B.; SIQUEIRA, A. M. Serodiagnosis, *In*: Franco M, Lacaz CS, Restrepo A. Del Negro G. Paracoccidioidomycosis. **CRC Press**, Boca Raton, Flórida, USA, 1994.

MONTENEGRO, M. R.; FRANCO M.; LACAZ, C. S. et al. Paracoccidioidomycosis. **CRC**, Boca Raton, USA, 1994.

MOREIRA, A. P. V. Paracoccidioidomicose: histórico, etiologia, epidemiologia, patogênese, formas clínicas, diagnóstico olaboratorial e antígenos. **Boletim Epidemiológico Paulista**, v.5, p. 12-24, 2008.

MOTTA, L. C. Granulomatose paracoccidiosa. **Anais da Faculdade de Medicina** São Paulo. v. 11, p. 2. 1935.

NARANJO, M. S.; TRUJILLO, M.; MUNERA, M. I. et. al. Treatment of paracoccidioidomycosis with itraconazol. **Journal Medical Veterinary Mycology**, v.28, p. 67-76, 1990.

NOGUEIRA, M. G.; ANDRADE, G. M.; TONELLI, E. Laboratory evolutive aspects of children under paracoccidioidomycosis treatment. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.39, p. 478–483, 2006.

NOGUEIRA, M. G.; ANDRADE, G. M.; TONELLI, E. Clinical evolution of paracoccidioidomycosis in 38 children and teenagers. **Mycopathologia**, v.161, p. 73–81, 2006.

OMS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Cuidados inovadores para condições crônicas: componentes estruturais de ação. Brasília (Brasil): **Organização Mundial da Saúde**; 2003.

OSTERBERG, L.; BLASCHKE, T. Adherence to medication. **New England Journal of Medicine**, v.353, p.487-497, 2005.

PANIAGO, A. M. M.; AGUIAR, J. I. A.; AGUIAR, E. S. et al. Paracoccidioidomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado do Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, p. 455–459, 2003.

PALHETA-NETO, F. X.; MOREIRA, J. S.; MARTIN, A. C. C. et al. Estudo de 26 casos de Paracoccidioidomicose avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia da Fundação Oswaldo Cruz. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**.v.69, n.5, p. 622-627, 2003.

PEIXOTO, M. S. P. Adesão do paciente com insuficiência cardíaca ao tratamento ambulatorial; 1; 229; Dissertação (mestrado), **Escola de enfermagem da Universidade de São Paulo**, 2001.

PEREIRA, R. M.; BUCARETCHI, F.; BARISON, E. M. et al. Paracoccidiodomycosis in children; clinical presentation, follow-up and outcome **Revista Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.46, p. 127–131, 2004.

PEREIRA, R. M.; TRESOLDI, A. T.; DA SILVA, M. T. et al. Fatal disseminated paracoccidiodomycosis in a two-year old child. **Revista Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 46, p. 37–39, 2004.

QUEIROZ-TELLES, F.; BRANDÃO, H.; MACEDO, E. et al. Alguns aspectos clínicos e epidemiológicos da paracoccidiodomicose no Estado do Paraná. **Revista Brasileira de Medicina Tropical**, v. 19, p. 93, 1986. Suplemento.

QUEIROZ-TELLES, F. Tratamento da Paracoccidiodomicose. In: **Focaccia, R. (ed) Tratado de Infectologia**, 3a edição, Atheneu Editora, São Paulo, p.1395-1402, 2005.

QUEIROZ-TELLES, F. Terapêutica da Paracoccidiodomicose. **PEC-SBI Micologia clinica**.2006. nível em: <
http://infectologia.org.br/pec/default.asp?site_Acao=Modulo&Modulo=Comite&Acao=Conteudo&versaold=357&comitelD=15 > Acesso em: 27 jul. 2010.

REGO, S. R. M.; REGO, D. M. S. Associação entre uso de álcool em indivíduos com AIDS e adesão ao tratamento antirretroviral, **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v.59, p. 70-73, 2010.

RESTREPO A. The Ecology of *Paracoccidoides brasiliensis*: a puzzle still unsolved. **Sabouraudia**, v. 23, n. 5, p. 323-34, 1985.

RESTREPO, A. The gamut of paracoccidioidomycosis. **American Journal of Medicine**, v.61, p. 33-42, 1976.

RESTREPO, A.; SALAZAR, M. L.; STOVER, E. P. et al. Estrogens inhibit mycelium-to-yeast transformation in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*: implications for resistance of females to paracoccidioidomycosis. **Infection and Immunity**, v. 46, p. 346-353, 1984.

RESTREPO, A.; TRUJILLO, M.; GOMEZ, I. et al. Inapparent lung involvement in patients with the subacute juvenile type of paracoccidioidomycosis. **Revista Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 31, p. 18-22, 1989.

RODRIGUES, C. C. **Avaliação da infecção por *Histoplasma capsulatum* por meio de reações intradérmicas em moradores da zona urbana e rural do Município de Pratânia(SP).**

Programa de Pós-Graduação de Doenças Tropicais, Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, Tese (doutoramento), Botucatu, SP, 2004.

RODRIGUES, G. D. S.; SEVERO, C. B.; OLIVEIRA, F. M. et al. Associação entre paracoccidioidomicose e câncer / Association between paracoccidioidomycosis and câncer. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, p. 356-362, 2010.

RODRÍGUEZ, C.; PIÑATE, F. M. La paracoccidioidosis brasiliensis en Venezuela. Estudio de 120 casos. Observaciones clínicas. **Gaceta Medica de Caracas**, v.64, p. 101-139, 1966.

RONQUILLO, T. E. F. Contribuição ao estudo da paracoccidioidomicose na República do Equador. **Revista de Patologia Tropical**, v.12, p. 345-419, 1983.

SAN-BLAS, G.; SAN-BLAS, F. *Paracoccidioides brasiliensis*: cell wall structure and virulence. **Mycopathology**, v.62, p.77-86, 1977.

SAN-BLAS, G. The cell wall of fungal human pathogens: its possible role in host-parasite relationship. **Mycopathology**, v. 79, p. 159-84, 1982.

SAN-BLAS, G., NINO-VEJA, G., ITURRIAGA, T. *Paracoccidioides brasiliensis* and paracoccidioidomycosis: molecular approaches to morphogenesis, diagnosis, epidemiology, taxonomy and genetics. **Medicine Mycology**, v. 40, p. 225-42, 2002.

SANTO, A. H. Tendência da mortalidade relacionada à paracoccidioidomicose, Estado de São Paulo, Brasil, 1985 a 2005: estudo usando causas múltiplas de morte. **Revista Panamericana de Saúde Pública**, v.23, p. 313-24, 2008.

SANTOS, W. A.; SILVA, B. M.; PASSOS, E. D. et al. Associação entre tabagismo e paracoccidioidomicose: um estudo de caso-controle no Estado do Espírito Santo, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 19, p. 245-53, 2003.

SIQUEIRA, A. M. **Avaliação da sensibilidade e especificidade de algumas provas sorológicas no diagnóstico, prognóstico e controle de cura da paracoccidioidomicose. Caracterização do antígeno E₂ de *Paracoccidioides brasiliensis***. Tese (Doutorado), Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 1982.

SES- SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância Epidemiológica da Paracoccidioidomicose**, São Paulo, 2008.

SEVERO, L. C.; ROESCH, E. W.; OLIVEIRA, E. A. et al. Paracoccidioidomycosis in women. **Revista Iberoamericana de Micología**, v.15, p. 88-89, 1998.

SHIKANAI-YASUDA, M. A.; TELLES, F. Q.; PÔNCIO, R. et al. Guidelines in paracoccidioidomycosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.39, p. 297-310, 2006.

SHIKANAI-YASUDA, M. A. Pharmacological management of paracoccidioidomycosis. **Expert Opinion Pharmacotherapy**, v. 6, p. 385-397, 2005.

SHIKANAI-YASUDA, M. A.; HIGAKI, Y.; DEL NEGRO, G. B. et al. Randomized therapeutic trial with itraconazole, ketoconazole and sulfadiazine in paracoccidioidomycosis. **Medical Mycology**, v. 40, p. 411-417, 2002.

SPLENDRE, A. Zymonematosi com localizzazione nella cavità della bocca, osservada in Brasile. **Bulletin of the Exotic Pathology Society**, v. 5, p. 313-319, 1912.

VALLE, A. C.; APRIGLIANO, F. F.; MOREIRA, J. S. et al. Clinical and endoscopic findings in the mucosal of the upper respiratory and digestive tracts in posttreatment follow-up of paracoccidioidomycosis patients. **Revista do Instituto Medicina Tropical São Paulo**, v.37, p. 407-413, 1995.

VALLE, A. C. F.; WANKE, B.; WANKE, N. et al. Tratamento da paracoccidioidomicose: estudo retrospectivo de 500 casos. I-Análise clínica, laboratorial e epidemiológica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 67, p. 251-254, 1992.

VALLE, A. C. F.; WANKE, B.; WANKE, N. et al. Tratamento da paracoccidioidomicose. Estudo retrospectivo de 500 casos. Avaliação dos resultados terapêuticos com sulfanilamídicos, anfotericina B, associação sulfametoxazol, trimetoprima, cetoconazol e miconazol. **Anais Brasileiros Dermatologia**, v.66, p. 65:70, 1993.

VERAS, K. N. **Paracoccidioidomicose. Estudo epidemiológico e clínico de pacientes internados no Hospital de Doenças Infecto-Contagiosas (HDIC) em Teresina, Piauí.** Identificação de reserváreas nos Estados do Pará e Maranhão. Tese (Mestrado), Instituto Oswaldo Cruz/Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, 1995.

VERLI, F. D.; MARINHO, S.A.; SOUZA, S. C. et al. Perfil clínicoepidemiológico dos pacientes portadores de paracoccidiodomicose no Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica de Rio Grande do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, p. 234-237, 2005.

VICENTINI, A. P.; GESTESZTESI, J. L.; FRANCO, M. F. et al. Binding of *P. Brasiliensis* to laminin through surface glycoprotein gp43 leads to enhancement of fungal pathogenesis. **Infection and Immunity** , v. 62, n. 4, p. 1465-9, 1994.

WANKE, B.; LONDERO, A.T. Epidemiology and Paracoccidiodomycosis Infection. In: FRANCO MF, LACAZ C. S.; RESTREPO, A., DEL NEGRO, G. EDITORS. **Paracoccidiodomycosis**. Boca Raton, Flórida, USA: CRC Press; 1994.

APÊNDICE A

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA UNISO



Universidade de Sorocaba

1

Sorocaba, 18 de maio de 2009.

Protocolo CEP Nº: 042/08

Projeto de Pesquisa: Perfil dos pacientes com paracoccidiodomicose e comparação dos tratamentos realizados no Conjunto Hospitalar de Sorocaba

Pesquisador Responsável: Maria Inês de Toledo

Pesquisadores Participantes: Fabio Miranda Junqueira

Parecer Consubstanciado CEP – Uniso

- Aprovado**
- Aprovado com Recomendação**
- Pendente**
- Reprovado**

O projeto de pesquisa intitulado "Perfil dos pacientes com paracoccidiodomicose e comparação dos tratamentos realizados no Conjunto Hospitalar de Sorocaba", trata-se de projeto de pós-graduação, nível mestrado, pertencente a área do conhecimento "Ciências da Saúde (Farmácia)", sob responsabilidade da Professora Doutora Maria Inês de Toledo, vinculado a Universidade de Sorocaba e, portanto, submetido ao CEP-Uniso.

A pesquisa justifica-se pelo fato da paracoccidiodomicose ser uma doença de grande importância epidemiológica e social na região de Sorocaba, ter um tratamento longo e de baixa adesão dos pacientes. Ainda, apesar do grande número de trabalhos que caracterizam biologicamente o agente infeccioso, pouco se avançou em novas ferramentas terapêuticas.

O projeto objetiva comparar os tratamentos realizados nos pacientes com paracoccidiodomicose quanto a eficácia, segurança e adesão. Buscará também traçar o perfil dos pacientes tratados no ambulatório de Medicina Tropical do Conjunto Hospitalar de Sorocaba.



Universidade de Sorocaba

2

Para o cumprimento dos objetivos os pesquisadores pretendem realizar estudo retrospectivo através de análise de dados de prontuários, sendo as informações necessárias transcritas para ficha padrão de coleta, apresentada junto ao projeto. Recomenda-se que seja excluída da referida ficha o nome do paciente.

Foram apresentados os critérios de inclusão e exclusão dos pacientes no estudo, sendo considerados prontuários de 2006 a 2009, estimando-se um total de 60 pacientes. Os autores informam que os dados coletados serão tabulados e submetidos a testes estatísticos, porém não os cita no projeto. Na ficha de coleta, foram utilizadas várias siglas que dificultam o entendimento das informações que serão coletadas. Sugere-se o uso de lista para as mesmas.

Após a ficha de coleta são indicados, no corpo do projeto, os aspectos éticos envolvidos na execução do mesmo. Também é comentado que haverá benefícios com a execução do projeto, entretanto os mesmos não foram explicitados. Sugere-se que tais benefícios sejam pontuados pelos pesquisadores.

Costa no projeto o orçamento detalhado para a execução do mesmo. Uma vez que o projeto não contará com o patrocínio de qualquer natureza, sua execução será de responsabilidade do pesquisador e Instituição que o abriga, neste caso a Universidade de Sorocaba.

Frente ao exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Sorocaba (CEP-Uniso), considera o referido projeto aprovado.

Prof.ª, Dr.ª Renata Lima
Coordenadora do CEP – UNISO

Obs.: Entregar relatório final no término da pesquisa.