

Patologia das Doenças 4

Yvanna Carla de Souza Salgado
(Organizadora)



 **Atena**
Editora

Ano 2018

Yvanna Carla de Souza Salgado

(Organizadora)

Patologia das Doenças

4

Atena Editora
2018

2018 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Geraldo Alves e Natália Sandrini

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

P312 Patologia das doenças 4 [recurso eletrônico] / Organizadora Yvanna Carla de Souza Salgado. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2018. – (Patologia das Doenças; v. 4)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-85107-87-1

DOI 10.22533/at.ed.871181411

1. Doenças transmissíveis. 2. Patologia. I. Salgado, Yvanna Carla de Souza. II. Série.

CDD 616.9

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2018

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

www.atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

A obra “Aspectos das doenças Infecciosas Bacterianas, Fúngicas e Virais” aborda uma série de livros de publicação da Atena Editora. Em seu volume IV, apresenta em seus capítulos, aspectos gerais e epidemiológicos das doenças infecciosas bacterianas, fúngicas e virais analisados em algumas regiões brasileiras.

As doenças infecciosas são causadas por agentes patogênicos como: bactérias, fungos, vírus, protozoários e parasitas. A maioria desses agentes infecciosos é transmitida através do contato fecal-oral, resultante da contaminação de água e alimentos, direta ou indiretamente.

Adicionalmente, temos um aumento da disseminação das infecções relacionadas à Assistência à Saúde, ou Infecções Hospitalares, que incluem infecções relacionadas a procedimentos ambulatoriais ou hospitalares, cuidados em domicílio e até as adquiridas por profissionais da saúde durante o desempenho de suas funções. O crescimento destas infecções se caracteriza como um grave problema de saúde pública, em especial pelo aumento da resistência microbiológica aos tratamentos disponíveis. Neste sentido, é extremamente importante que os profissionais que atuam na área da saúde conheçam os agentes infecciosos e as respectivas características patogênicas que acometem os seres humanos.

A importância em estudar e desenvolver aspectos relacionados à microbiologia objetiva principalmente a prevenção de certas doenças, impedindo a disseminação das infecções. Neste volume IV, dedicado às doenças infecciosas, reunimos um compilado de artigos com estudos dirigidos sobre doenças infecciosas bacterianas, fúngicas e virais em regiões brasileiras, com o intuito de ampliar o conhecimento dos dados epidemiológicos, contribuindo assim para a formulação de políticas públicas de apoio dirigidas às diferentes características regionais deste país continental.

A obra é fruto do esforço e dedicação das pesquisas dos autores e colaboradores de cada capítulo e da Atena Editora em elaborar este projeto de disseminação de conhecimento e da pesquisa brasileira. Espero que este livro possa permitir uma visão geral e regional das doenças tropicais e inspirar os leitores a contribuírem com pesquisas para a promoção de saúde e bem estar social.

Yvanna Carla de Souza Salgado

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
SEPSE: DIFICULDADES NA APLICAÇÃO DE PROTOCOLO EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA	
<i>Ana Luiza Gomes Corteletti</i>	
<i>Dyanne Moysés Dalcomune</i>	
<i>Gabriela Caou Rodrigues</i>	
<i>Larissa Guimarães Sardenberg de Almeida</i>	
<i>Rafaela Reis Ferraço</i>	
CAPÍTULO 2	6
BACTÉRIAS PREDOMINANTES NAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NO CONE SUL DE RONDÔNIA	
<i>Aline Brito Lira Cavalcante</i>	
<i>Marciano Monteiro Vieira</i>	
<i>Paula Cristina de Medeiros</i>	
<i>Rasna Piassi Siqueira</i>	
<i>Wellen Kellen Rodrigues Soares</i>	
<i>Wiliam Helber Mota</i>	
<i>Marco Rogério Silva</i>	
<i>Ângela Antunes de Moraes Lima</i>	
<i>Teresinha Cícera Teodoro Viana</i>	
<i>Juliana Perin Vendrusculo</i>	
CAPÍTULO 3	18
AVALIAÇÃO MICROBIOLÓGICA DE MÃOS DE PROFISSIONAIS DE SAÚDE DE UM CENTRO DE TERAPIA INTENSIVA (CTI) DE UM HOSPITAL PÚBLICO EM BELÉM – PARÁ.	
<i>Ana Judith Pires Garcia Quaresma</i>	
<i>Ademir Ferreira da Silva Júnior</i>	
<i>Karla Valéria Batista Lima</i>	
CAPÍTULO 4	28
CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS CONFIRMADOS DE MENINGITE NO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO – 2007 A 2016	
<i>Júlia Aguiar Costa</i>	
<i>Lorena Carvalho de Freitas</i>	
<i>Gilton Luiz Almada</i>	
CAPÍTULO 5	34
OCORRÊNCIA DE ACINETOBACTER BAUMANNII ISOLADOS DE PACIENTES INTERNADOS EM UM HOSPITAL DE ENSINO NO INTERIOR DO CEARÁ	
<i>Ana Jessyca Alves Moraes</i>	
<i>Izabelly Linhares Ponte Brito</i>	
<i>Xhaulla Maria Quariguasi Cunha Fonseca</i>	
<i>Jisbaque Melo Braga</i>	
<i>Vicente de Paulo Teixeira Pinto</i>	
<i>Francisco Cesar Barroso Barbosa</i>	
CAPÍTULO 6	45
DRUGS USED TO STRAINS OF TREATMENT METHICILLIN RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS	
<i>Onáassis Boeri de Castro</i>	
<i>Raida Alves Lima</i>	
<i>Letícia Helena de Carvalho</i>	
<i>Yasmin Dene</i>	
<i>Myrna Gelle Oliveira</i>	
<i>Gracianny Gomes Martins</i>	

CAPÍTULO 7 53

INFECÇÕES POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA: ASPECTOS CLÍNICOS, MICROBIOLÓGICOS E MOLECULARES

Yan Corrêa Rodrigues
Edilene do Socorro Nascimento Falcão Sarges
Marília Lima da Conceição
Eliseth Costa Oliveira de Matos
Naiara de Jesus Pantoja Gomes
Ana Judith Garcia Quaresma
Karla Valéria Batista Lima

CAPÍTULO 8 70

ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM AO PACIENTE COM SÍNDROME DE FOURNIER

Tiago Ferreira Dantas
Chrisllaine Rodrigues Maciel
Mayara Priscilla Santos Silva
Suzanne Barros de Albuquerque
Ótamis Ferreira Alves
Tamiris Machado Laurentino

CAPÍTULO 9 79

ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA COQUELUCHE NO ESTADO DE ALAGOAS

Elinadja Targino do Nascimento
Tatiane da Silva Santos
Raniella Ramos de Lima

CAPÍTULO 10 87

APLICAÇÃO DE MÉTODOS FENOTÍPICOS E MOLECULARES NO ESTUDO DA FEBRE TIFOIDE NO ESTADO DO PARÁ, BRASIL.

Daniela Cristiane da Cruz Rocha
Yago Kazuhiro Kanai
Stephanie Jamilly Padinha Cardoso
Haroldo José de Matos
Anderson Nonato do Rosario Marinho

CAPÍTULO 11 99

ASPECTOS BIOLÓGICOS, EPIDEMIOLÓGICOS, HISTOPATOLÓGICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS

Carina Scanoni Maia
Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenorio
Juliana Pinto de Medeiros
Luciana Maria Silva de Seixas Maia
Karina Maria Campello
Gyl Everson de Souza Maciel

CAPÍTULO 12 109

IDENTIFICAÇÃO E PREVALÊNCIA DE MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO NO SUL DO BRASIL

Gynara Rezende Gonzalez do Valle Barbosa
Jéssica D'Agostini Tebaldi
Teresinha Joana Dossin

CAPÍTULO 13 120

A TUBERCULOSE NA REGIÃO NORTE DA BAHIA: UMA SÉRIE HISTÓRICA DE 2010 A 2017.

Walter Ataalpa de Freitas Neto
Olivia Ferreira Pereira de Paula
Camila Nascimento Santana

CAPÍTULO 14	130
ÓBITOS POR TUBERCULOSE: UM DESAFIO PARA SAÚDE PÚBLICA NO ESTADO DE MATO GROSSO	
<i>Josilene Dália Alves</i>	
<i>Camila da Silva Souza</i>	
<i>Amanda Maria Urei Rodrigues</i>	
<i>Ricardo Alexandre Arcêncio</i>	
CAPÍTULO 15	138
PERFIL DAS INTERNAÇÕES POR TUBERCULOSE NA CIDADE DE SÃO LUÍS-MA	
<i>Alexandre Lima Ferreira Neto</i>	
<i>Dorlene Maria Cardoso de Aquino</i>	
<i>Janielle Ferreira de Brito Lima</i>	
<i>Maria de Fátima Lires Paiva</i>	
<i>Regina Maria Abreu Mota</i>	
<i>Thaise Almeida Guimarães</i>	
<i>Andrea de Jesus Sá Costa Rocha</i>	
CAPÍTULO 16	149
INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR TUBERCULOSE EM INDÍGENAS E NÃO INDÍGENAS DE MATO GROSSO, BRASIL, 2001 -2015	
<i>Tony José de Souza</i>	
<i>Marina Atanaka</i>	
<i>Mariano Martinez Espinosa</i>	
CAPÍTULO 17	161
TUBERCULOSE EM UNIDADE PRISIONAL: DOENÇA TRANSMISSÍVEL INVISÍVEL	
<i>Alecsandra B. M. Oliveira</i>	
<i>Ana Cláudia M. Santana</i>	
<i>Francisco Célio Adriano</i>	
<i>Eronyce Rayka de Oliveira Carvalho</i>	
<i>Maria Soraya P. Franco Adriano</i>	
CAPÍTULO 18	170
TUBERCULOSE ANAL: DESAFIO DIAGNÓSTICO EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE ALAGOAS - UM RELATO DE CASO	
<i>Mariana Lages Sarmiento Barbosa</i>	
<i>Juliana Arôxa Pereira Barbosa</i>	
<i>Rawanderson dos Santos</i>	
<i>Vanderson Reis de Sousa Brito</i>	
<i>Fernanda Ferraz e Silva</i>	
<i>Mariana Holanda Gameleira</i>	
<i>Valná Brandão de Wanderley Uchôa</i>	
CAPÍTULO 19	177
RELATO DE CASO DE DISSEMINAÇÃO HEMATOGENICA DA TUBERCULOSE SEMELHANTE A CASOS DA ERA PRÉ-ANTIBIÓTICA	
<i>João G. A. B. Guimarães</i>	
<i>Amanda R. da Silva</i>	
<i>Luanna M. S. Bezerra</i>	
<i>Lealdo R. de A. Filho</i>	
<i>Helio V. dos S. Júnior</i>	
<i>João A. R. Neto</i>	
<i>Juliana Arôxa</i>	

CAPÍTULO 20	179
A RELEVÂNCIA DA CULTURA NO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE NA ERA DO XPERT MTB/RIF®	
<i>Thaynan Sama Alves de Oliveira</i>	
<i>Ana Paula Mariano Ramos</i>	
<i>Haiana Charifker Schindler</i>	
<i>Ana Albertina Araújo</i>	
<i>Michelle Christiane da Silva Rabello</i>	
CAPÍTULO 21	187
MICROBIOTA FÚNGICA EM AMBIENTE BIBLIOTECÁRIO HOSPITALAR NA CIDADE DE GOIÂNIA/GO-BRASIL E IMPLICAÇÃO NA SAÚDE DOS PACIENTES E DOS TRABALHADORES DE SAÚDE	
<i>Evandro Leão Ribeiro</i>	
<i>Clever Gomes Cardoso</i>	
<i>Maria de Lourdes Breseghelo</i>	
<i>Flávia Liara Massaroto Cessel Chagas</i>	
CAPÍTULO 22	196
ÁGUA POTÁVEL COMO VEÍCULO DISSEMINADOR DE FUNGOS: ANÁLISE HÍDRICA DOS PONTOS CARDEAIS DA CIDADE DE GOIÂNIA-GO/BRASIL	
<i>Clever Gomes Cardoso</i>	
<i>Evandro Leão Ribeiro</i>	
<i>Maria de Lourdes Breseghelo</i>	
<i>Flávia Liara Massaroto Cessel Chagas</i>	
CAPÍTULO 23	202
TRATAMENTO DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE COM ITRACONAZOL EM COMPARAÇÃO COM COTRIMOXAZOL	
<i>Suzane Eberhart Ribeiro da Silva</i>	
<i>Anamaria Mello Miranda Paniago</i>	
CAPÍTULO 24	213
RELAÇÃO DA INFECÇÃO POR ROTAVÍRUS A FATORES HIGIÊNICO SANITÁRIO, EM CRIANÇAS DE ATÉ CINCO ANOS COM GASTROENTERITE INTERNADAS NO HOSPITAL INFANTIL COSME E DAMIÃO EM PORTO VELHO - RO.	
<i>Nayana Hayss Araújo da Silva</i>	
<i>Dara Nyanne Campos Martins</i>	
<i>Tamaira Barbosa dos Santos Silva</i>	
<i>Núcia Cristiane da Silva Lima</i>	
<i>Flávia Serrano Batista</i>	
<i>Najla Benevides Matos</i>	
<i>Leidiane Amorim Soares Galvão</i>	
CAPÍTULO 25	215
PROMOÇÃO DE HÁBITOS DE HIGIENE PARA PREVENÇÃO DE DOENÇAS EM CRECHES	
<i>Aline Dias Horas</i>	
<i>Sheila Elke Araújo Nunes</i>	
<i>Márcia Guelma Santos Belfort</i>	
CAPÍTULO 26	225
O ENSINO DE MICROBIOLOGIA: DESAFIOS NOS CURSOS TÉCNICOS INTEGRADOS DO INSTITUTO FEDERAL DE GOIÁS (IFG)	
<i>Tamiris Augusto Marinho</i>	
<i>Patrícia Silva Nunes</i>	
SOBRE A ORGANIZADORA	238

TRATAMENTO DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE COM ITRACONAZOL EM COMPARAÇÃO COM COTRIMOXAZOL

Suzane Eberhart Ribeiro da Silva

Acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), bolsista de Iniciação Científica CNPq – PIBIC 2015/16
Campo Grande - MS

Anamaria Mello Miranda Paniago

Professora da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias (PPGDIP)
Campo Grande - MS

RESUMO: Introdução: Conforme o consenso brasileiro, itraconazol é a primeira escolha no tratamento da paracoccidiodomicose (PCM), mas são poucos os estudos comparativos com a segunda escolha terapêutica, sulfametoxazol/trimetoprim (cotrimoxazol - CMX). **Objetivo:** Avaliar a eficácia e a efetividade do itraconazol na PCM e comparar o tempo para cura clínica e sorológica entre itraconazol e cotrimoxazol. **Metodologia:** Pacientes com PCM atendidos em um único centro entre 2000 e 2014 foram incluídos; e foram excluídos os que apresentavam outra doença infecciosa crônica ou fizeram uso de outro antifúngico. Para a comparação foram selecionados os pacientes tratados com itraconazol e foi pareado um grupo controle de pacientes tratados com

cotrimoxazol. **Resultados:** De 23 pacientes que iniciaram com itraconazol, 13 (56,5%) concluíram o tratamento, pois 2 (8,7%) ainda estavam em uso por não apresentarem critérios de cura, 4 (17,4%) abandonaram o seguimento e 4 (17,4%) necessitaram troca de medicamento, 3 (13,0%) por falta do itraconazol na rede pública e 1 devido a evento adverso. A efetividade foi 56,5% (13/23). A eficácia foi 86,7% (13/15). A mediana de tempo para cura clínica com itraconazol foi 51,0 dias vs 119,5 com cotrimoxazol ($p=0,1750$) e o tempo para cura sorológica 449,0 dias vs 651,0 ($p=0,29$). Entre os que finalizaram o tratamento, nenhum registro de reação adversa foi observado no grupo itraconazol contra 8 (36,4%) no grupo cotrimoxazol. **Conclusão:** A eficácia foi boa, porém a efetividade foi comprometida pelo abandono do seguimento e pela falta do medicamento na rede. O itraconazol mostrou-se mais seguro que o cotrimoxazol.

PALAVRAS-CHAVE: paracoccidiodomicose (PCM), itraconazol, cotrimoxazol

ABSTRACT: Introduction: According to Brazilian consensus, itraconazole is the first drug of choice in the treatment of Paracoccidiodomycosis (PCM), but few studies exist that compare it with the second therapeutic choice, sulfamethoxazole/trimethoprim (cotrimoxazole - CMX). **Objective:**

Evaluating the efficacy and effectiveness of itraconazole in the treatment of PCM and comparing the time for clinical and serologic cure between itraconazole and cotrimoxazole. **Methodology:** Patients with PCM taken to a single health center between 2000 and 2004 were included; those presenting any other chronic infectious disease or using any other antifungal medication were excluded. For comparison, patients treated with itraconazole were part of the experimental group and patients treated with cotrimoxazole were part of the control group. **Results:** Out of 23 patients who initiated treatment with itraconazole, 13 (56,5%) finished the treatment; 2 (8,7%) were still undergoing treatment given that no cure criteria were met; 4 (17,4%) abandoned the treatment and 4 (17,4%) needed to change medicines: 3 (13,0%) because of a shortage of itraconazole in the public health system and 1 due to adverse event. Effectiveness measured 56,5% (13/23). Efficacy measured 86,7% (13/15). The median of time for clinical cure using itraconazole was 51,0 days compared to 119,5 for cotrimoxazole ($p=0,1750$) and the time for serologic cure was 449,0 days compared to 651,0 respectively ($p=0,29$). Among those who finished the treatment, no adverse reactions were observed in the itraconazole group against 8 (36,4%) in the cotrimoxazole group. **Conclusion:** Efficacy was good but effectiveness was compromised by the abandoning of the treatment due to shortage in the public health system. itraconazole was demonstrated to be safer than cotrimoxazole.

KEYWORDS: Paracoccidioidomycosis, Itraconazole, Cotrimoxazole

1 | INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM) é a micose sistêmica mais importante da América Latina, causada pelo *Paracoccidioides sp.* Embora o fungo seja sensível a vários antifúngicos (sulfamídicos, triazólicos e anfotericina B), o tratamento da doença é prolongado, e os pacientes ficam suscetíveis a sequelas, e também possíveis reativações (Borges *et al.*, 2014; Cavalcante *et al.*, 2014; Queiroz-Telles *et al.*, 2007; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2002). Isso afeta qualidade de vida e produtividade econômica dessas pessoas, muitas se tornam pneumopatas crônicos (Cavalcante, 2013; Santos, 2015). Devido à possibilidade de recaídas é utilizado o termo “cura aparente”, uma vez que não é possível confirmar a erradicação do fungo (Mendes e Negroni, 1994; Shikanai-yasuda *et al.*, 2006).

O itraconazol é o medicamento de primeira escolha previsto no Consenso em Paracoccidioidomicose (2006), posto que dentre as atuais escolhas terapêuticas, é a que possui melhor posologia e menor tempo de tratamento. A posologia do itraconazol é de ingestão de 2 comprimidos por dia, e a duração indicada do tratamento é nove meses em casos leves, enquanto o cotrimoxazol precisa ser ingerido de 12h/12h, variando de 4 a 6 comprimidos diários, com duração mínima de 12 meses (Shikanai-yasuda *et al.*, 2006). O itraconazol tem efeito fungicida no *Paracoccidioides sp.* enquanto cotrimoxazol tem efeito fungistático (Borges *et al.*, 2014). Porém ainda é pequeno

o número de trabalhos científicos sobre o tratamento de PCM, que sustentem essa indicação (Borges *et al.*, 2014; Cavalcante *et al.*, 2014; Shikanai-yasuda *et al.*, 2006).

Embora o cotrimoxazol seja o tratamento de segunda escolha, ele tem sido mais utilizado. Um dos motivos para isso é a dificuldade de acesso ao itraconazol, medicação menos acessível na rede pública de saúde para o tratamento da PCM, enquanto o cotrimoxazol possui distribuição universal no SUS (Cavalcante *et al.*, 2014; Shikanai-yasuda *et al.*, 2006).

O fato de apenas centros de referência possuírem o itraconazol afeta pacientes que residem no interior, ampla maioria acometida por PCM, visto a epidemiologia atrelada a trabalhadores do campo (Shikanai-yasuda *et al.*, 2006).

Assim, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a eficácia e a efetividade do itraconazol no tratamento da PCM e comparar o tempo para cura clínica e sorológica do itraconazol com o CMX, visando oferecer subsídios para o melhor manejo clínico desta micose que cursa com complicações graves se não tratada adequadamente.

2 | METODOLOGIA

Tipo do estudo: epidemiológico, observacional, longitudinal, e comparativo, com coleta de dados primários.

Local e período do estudo: ambulatório de micoses sistêmicas do Hospital Universitário da UFMS, com pacientes atendidos entre janeiro de 2002 a dezembro de 2014.

Participantes do estudo: Os participantes deste estudo foram selecionados entre os 240 participantes do projeto: “Estudo sobre a evolução clínica da Paracoccidiodomicose” segundo os seguintes critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão: ter diagnóstico de PCM confirmado pelo achado do *Paracoccidioides sp.* em amostras clínicas, por micológico direto e/ou histopatológico;

Critério de exclusão: pacientes com comorbidades (HIV, hepatites, leishmaniose tegumentar, câncer) e pacientes que fizeram uso de outros antifúngicos que não os aqui estudados (itraconazol e cotrimoxazol)

Grupo controle: um grupo de pacientes com PCM do mesmo local e período do estudo, que usou exclusivamente o cotrimoxazol, foi selecionado, pareado para as análises comparativas.

Critérios de pareamento: Foram selecionados para constituir o grupo controle até três pacientes tratados com cotrimoxazol que possuíssem correspondência em relação a cada paciente do grupo tratado com itraconazol: de mesmo sexo, de mesma forma clínica da doença, mesma gravidade da doença, e idade semelhante em até mais ou menos 5 anos na data do diagnóstico.

Quando existiam mais de 3 opções de pacientes para o grupo controle foi realizado um sorteio. Foram admitidas perdas no N do grupo controle, quando não

existissem 3 pacientes que se enquadrassem nos critérios de pareamento.

Coleta de dados: foram coletadas dentre todas as variáveis que constituem o protocolo de pesquisa do projeto original, as de interesse para o presente projeto: demográficas, sociais, hábitos de vida, aspectos clínicos, órgãos e sistemas acometidos, classificação de gravidade, métodos diagnósticos, tratamento e evolução. Dados foram originalmente coletados prospectivamente, no primeiro atendimento e nas consultas subsequentes, conforme formulário padronizado. A classificação da forma clínica da doença e da gravidade foi realizada conforme os critérios de Mendes, 1994 (Mendes, 1994) .

Os esquemas terapêuticos utilizados no serviço foram o itraconazol na dose de 200mg uma vez ao dia, após uma refeição, com duração de pelo menos 12 meses ou mais até atingir critérios de cura clínica e sorológica. Para o CMX, foi utilizado 3 comprimidos de 400/80mg de 12/12 horas por pelo menos 4 meses ou até a cura clínica, seguido de 2 comprimidos de 12/12 horas até pelo menos 24 meses de tratamento ou mais até atingir a cura sorológica.

O seguimento proposto ao paciente foi de um retorno após 1 (um) mês de iniciado o tratamento e a seguir a cada 2 (dois) meses até a cura clínica. Então o paciente retornava a cada 3 meses até a cura sorológica.

Após o término do tratamento o paciente foi orientado a retornar pelo menos 1 (uma) vez por ano se assintomático, ou a qualquer momento se surgirem sintomas sugestivos de reativação da doença (Shikanai-yasuda *et al.*, 2006).

Foi considerada cura clínica a ausência de lesões de pele e mucosa, ausência de edema, recuperação de peso, ausência de febre, ausência de expectoração, melhora parcial da rouquidão, ausência de sinais clínicos como adenopatias e hepatoesplenomegalia. Entre as sequelas da doença, foi considerado a persistência prolongada de rouquidão, a dispneia e o cansaço.

A cura sorológica foi considerada após a negatificação da sorologia, ou após queda significativa de sorologia com manutenção de títulos baixos, conforme critério de Mendes *et. al* (Mendes e Negrone, 1994; Shikanai-yasuda *et al.*, 2006), considerando a possibilidade de permanência de uma cicatriz sorológica.

Análise de resultados: Foi utilizada estatística descritiva e para as análises das associações da resposta terapêutica com variáveis de interesse foi usado o Kruskal-Wallis H para as variáveis contínuas e o teste de Fisher exact para as variáveis categóricas. O nível de significância foi um $p < 0,05$. Optou-se por utilizar esses testes estatísticos devido ao pequeno número de participantes no presente estudo. Os cálculos foram realizados por meio do programa “Epi info”.

Aspectos éticos: O projeto “Estudo da evolução clínica da paracoccidiodomicose” foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da UFMS em 2002. Todos os pacientes assinaram o TCLE.

3 | RESULTADOS

Dos 26 pacientes que iniciaram tratamento com itraconazol, 3 deles não foram analisados devido coinfeção com HIV ou devido impossibilidade de pleno acesso aos dados do paciente. Dos 23 pacientes que iniciaram tratamento com itraconazol, 4 (17,4%) deles tiveram que mudar de medicação, apenas 1 deles devido a possível reação adversa e os outros 3 (13,0%) devido à falta da medicação (Figura 1).

Dos 23 pacientes, 4 apresentaram reações adversas (17,4%), um deles apresentou depressão que motivou mudança da medicação, dois deles apresentaram epigastralgia e um apresentou insônia. Estas reações foram consideradas leves, então optou-se por manter o itraconazol, mas 2 desses 3 pacientes acabaram abandonando o tratamento.

Dos 23 pacientes, apenas 13 concluíram o tratamento (54,2%), 2 permaneciam em tratamento quando foram coletados seus dados, 4 abandonaram (17,4%) o tratamento, 4 mudaram de medicação. A efetividade foi de 56,5% (13/23). A eficácia foi de 86,7% (13/15). Apenas um paciente apresentou reativação da doença após 1 mês de alta, caracterizada por edema na boca onde antes havia lesão na mucosa, então seu tratamento que já tinha durado 12 meses foi prolongado por mais 9 meses. Todos os pacientes do grupo itraconazol que concluíram o tratamento possuíam a forma crônica da doença com gravidade leve ou moderada.

Dos 22 indivíduos pertencentes ao grupo controle dos pacientes que concluíram tratamento com cotrimoxazol, 8 (36,4%) apresentaram reação adversa medicamentosa. Entre as reações observadas: epigastralgia em 6 (27,3%), náusea em 2 (8,7%), tontura, prurido, dispepsia, reação fotossensível no rosto, lesões papulares hiperemiadas na região esfenoidal e dorso da mucosa nasal em 1 paciente cada (4,5%). Apenas 1 paciente do grupo cotrimoxazol apresentou reativação da doença, ele apresentou comprometimento das glândulas adrenais após 3 meses de alta, após ter feito tratamento por 25 meses e ter atingido cura sorológica, então optou-se por estender o tratamento por mais 30 meses.

Não foram observados óbitos entre os participantes desse estudo. Dos 11 pacientes do grupo itraconazol, apenas 5 possuíam sorologia inicial reagente para paracoccidiodomicose, e dos 22 pacientes do grupo cotrimoxazol apenas 12 possuíam sorologia inicial positiva, devido existência de falsos negativos, o tempo de cura sorológica não se aplica aos pacientes com sorologia inicial negativa.

A tabela 2 mostra a comparação dos tempos para atingir critérios de cura clínica, cura sorológica, tempo de tratamento, ocorrência de reações adversas, sequela, recaída e variação de peso e IMC entre os pacientes tratados com itraconazol e cotrimoxazol.

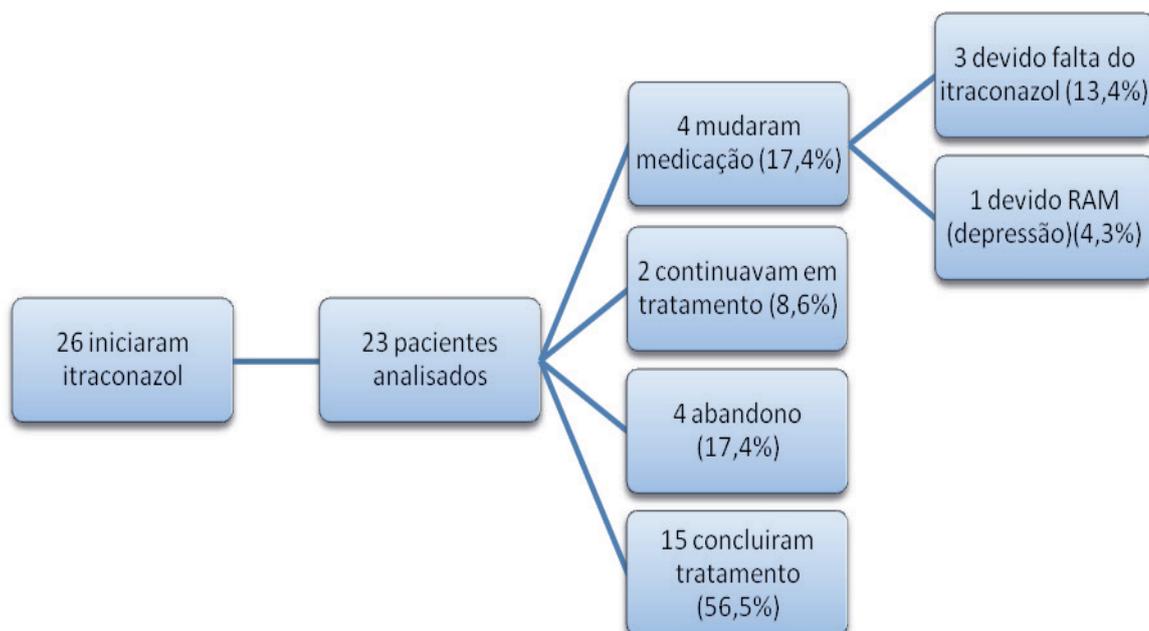


Figura 1. Fluxograma de casos de paracoccidioidomicose tratada com itraconazol no serviço de micoses sistêmicas do Hospital Universitário da UFMS, entre 2002 a 2014.

Características	grupo itraconazol (n=11)	grupo cotrimoxazol (n=22)	valor de p
	Mediana [25% - 75%] ou n (%)	Mediana [25% - 75%] ou n (%)	
Idade (anos)	48,0 [46,0 – 60,0]	48,5 [44,0-53,0]	0,6189
Homens	11(100%)	22(100%)	1,0000
Grau de instrução			
Analfabeto	1 (9,1%)	2 (9,1%)	0,68952
Fundamental 1-4	6 (54,5)	15 (68,2%)	0,47353
Fundamental 5-8	3 (27,3%)	4 (18,2%)	0,37558
Ensino Médio	0 (0%)	1 (4,5%)	0,6875
Procedentes de Campo Grande	4 (36,4%)	8 (36,4%)	0,6448
Etilismo	4 (36,4%)	7 (31,8%)	0,5456
Tabagismo	11(100%)	22(100%)	1,0000
Gravidade			0,5711
Crônica leve	2 (18,2%)	5 (22,7%)	
Crônica moderada	9 (81,8%)	17 (77,3%)	
Emagrecimento	9 (81,8%)	14 (63,6%)	0,2561
Febre	2 (18,2%)	7 (31,8%)	0,3473
Órgãos acometidos			
Mucosas de VADS	9 (81,8%)	16 (72,7%)	0,4537
Pulmão	9 (81,8%)	20 (90,9%)	0,4073
Laringe	4 (36,4%)	6 (27,3%)	0,4399
SFM	3 (27,3%)	8 (36,4%)	0,4544
Cutânea	1 (9,1%)	4 (18,2%)	0,4500
Suprarrenais	1 (9,1%)	1 (4,5%)	0,5625
Título IDD	8,0 [2,0-8,0]	8,0 [3,0 -24,0]	0,6446

Tabela1. Comparação das características clínicas e epidemiológicas basais entre os pacientes com paracoccidioidomicose tratados com itraconazol (n=11) e cotrimoxazol (n=22).

VADS: vias aéreas e digestivas superiores; SFM: sistema fagocítico monocitário; IDD imunodifusão dupla

Desfechos	grupo itraconazol (n=11)	grupo cotrimoxazol (n=22)	valor de p
	Mediana [25% - 75%] ou n (%)	Mediana [25% - 75%] ou n (%)	
Tempo para cura clínica (dias)	51,0 [35,0-146,0]	119,5 [53,0-198,0]	0,1750
Tempo para cura sorológica (dias)	449,0 [370,0 -483,0]	651,0 [134,0 -733,5]	0,2915
Tempo total de tratamento (dias)	377,0 [351,0 -672]	775,0 [731,0 – 925,0]	<0,001
Tempo entre cura clínica e cura sorológica (dias)	414 [329-432]	532 [336-700]	0,4624
Tempo entre cura clínica e suspensão do tratamento (dias)	329 [292-530]	662 [542 -742]	0,0008
Reação adversa	0 (0%)	8 (36,4%)	0,0230
Tratamento regular	9 (81,8%)	15 (68,2%)	0,3473
Recaída no tratamento	1 (9,1%)	1 (4,5%)	0,5625
Sequelas	7 (63,6%)	15 (68,2%)	0,5456
Variação peso (kg)	6,5 [4,5-11,0]	8,0 [1,0-12,0]	0,9391
Variação do IMC	2,8 [2,0 – 4,5]	2,8 [-0,2 – 4,0]	0,4791

Tabela 2. Comparação dos desfechos da paracoccidioidomicose entre grupo tratado com itraconazol (n=11) e com cotrimoxazol (n=22).

IMC: Índice de massa corporal

4 | DISCUSSÃO

Não houve diferença estática entre os pacientes procedentes ou não de Campo Grande – MS, onde se localiza o ambulatório de micoses. Isso significa que os pacientes, mesmo a maioria procedente do interior (63,6%), tiveram igual acesso a medicação, mostrando a universalidade do SUS, e imparcialidade do atendimento ambulatorial. Mesmo assim, se analisado o grupo total dos 23 pacientes que iniciaram o tratamento, 3 tiveram que mudar de medicamento por falta itraconazol, Isso evidencia a dificuldade de acesso ao itraconazol.

A taxa de abandono dos pacientes que iniciaram tratamento com itraconazol (17,4%) foi maior do que a encontrada por Borges et. al (2014) de 6,2%, e do que a encontrada por Cavalcante et. al. (2014) de 14,9%. Porém, a taxa de tratamento regular em pacientes que completaram tratamento com itraconazol, foi de 81,8%, semelhante a encontrada Borges et. al.(2014) de 83%.

Não houve diferenças epidemiológicas significativas entre os pacientes que

concluíram o tratamento com itraconazol e os com cotrimoxazol, isso significa que essas variáveis como tabagismo, etilismo, e baixo grau de instrução, que poderiam prejudicar o tratamento, não influíram no desfecho da comparação entre os medicamentos.

Os resultados comparativos anteriores ao tratamento mostraram a homogeneidade dos grupos pareados comparados. Não houve diferenças significativas nas manifestações clínicas da doença. As principais manifestações clínicas do grupo tratado com itraconazol foram: lesão na mucosa, emagrecimento e manifestações pulmonares (tosse com ou sem expectoração). Esses são os sintomas mais relatados na literatura (Mendes, 1994; Queiroz-Telles *et al.*, 2007; Shikanai-yasuda *et al.*, 2006). O estudo contou apenas com pacientes com a forma crônica, manifestação mais comum da doença, correspondendo a aproximadamente 90% dos pacientes segundo literatura (Shikanai-yasuda *et al.*, 2006). Participaram apenas pacientes com gravidade leve ou moderada, isso porque usualmente casos graves da doença são tratados com medicação endovenosa, anfotericina B ou cotrimoxazol (Shikanai-yasuda *et al.*, 2006).

A quantidade de reações adversas no grupo itraconazol foi significativamente menor do que as reações adversas no grupo controle. Esse resultado é semelhante ao encontrado por outros autores (Cavalcante *et al.*, 2014). Embora isso não tenha refletido em diferença no uso regular do medicamento entre os que concluíram o tratamento, é possível supor que possa estar atrelado ao maior número de abandono e irregularidade entre os pacientes que não concluíram o tratamento (Borges *et al.*, 2014).

A reação adversa que motivou mudança do itraconazol, depressão, não havia sido relatada por outros estudos, nem a insônia. A reação adversa comum ao presente estudo e aos demais foi a epigastria. Outras reações adversas relacionadas ao itraconazol como cefaleia, náusea, tontura, diarreia, bradicardia, palpitação, rash, manifestações cutâneas (Cavalcante *et al.*, 2014; Queiroz-Telles *et al.*, 2007) não ocorreram nesse estudo.

Não houve diferença significativa na taxa de recaída da doença entre os grupos analisados. Essas taxas de reativação seriam ainda maiores se fossem considerados pacientes que não realizaram tratamento de maneira adequada, ou se fossem considerados pacientes com comorbidades que suscitassem algum tipo de imunodeficiência (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2002).

O presente estudo não identificou diferença estatística no tempo para obter a cura clínica entre os grupos. A mediana de dias para cura clínica foi de 51 dias para o grupo itraconazol, e de 119,5 dias para o grupo cotrimoxazol. Também não houve diferenças significativas no período de cura sorológica, com mediana de 449 dias para itraconazol e 651 dias para cotrimoxazol. Assim, o tempo de cura sorológica foi atingido no tempo de tratamento previsto pelo consenso, de 12 a 18 meses utilizando o itraconazol, e de 18 a 24 meses utilizando o cotrimoxazol, em casos de gravidade moderada (Shikanai-yasuda *et al.*, 2006).

Os autores Cavalcante *et al.* (2014) encontraram média de 112 dias para a cura

clínica da forma crônica utilizando o itraconazol, e 159 dias utilizando cotrimoxazol, e uma diferença significativa entre os resultados ($p=0,00001$). O menor número de dias para atingir a cura clínica no presente estudo talvez esteja relacionado à ausência de pacientes com a forma grave da doença.

O presente estudo possuiu o diferencial de pareamento por idade. E mesmo considerando a existência de cicatriz sorológica, não considerada por alguns autores, teve maior tempo para atingir a cura sorológica, e por consequência maior tempo de tratamento, do que o tempo encontrado por outros autores (Cavalcante *et al.*, 2014). O pequeno número de pacientes estudados pode ter influenciado para que não houvesse diferenças estatísticas encontradas pelos demais autores.

O estudo de Cavalcante *et. al.* (2014) revelou período de tratamento entre a cura clínica e sorológica para paciente com a forma crônica de 159 dias em itraconazol e 497 dias em cotrimoxazol, com diferença significativa entre os medicamentos comparados ($p=0,018$). O estudo de Queiroz-Telles *et. al.* (2007) teve duração do tratamento de 199,5 dias para pacientes tratados com itraconazol. Borges *et. al.* (2014), encontrou diferença significativa entre cura aparente do itraconazol (360 dias), e do cotrimoxazol (690 dias).

Enquanto no presente estudo a sorologia inicial dos grupos comparados era semelhante, no estudo de Cavalcante *et. al.* (2014) havia uma diferença significativa entre a sorologia inicial dos grupos. Isso pode ter resultado na diferença estatística no tempo para cura sorológica encontrado em seu estudo.

O resultado da presente pesquisa apoia a hipótese de Cavalcante *et. al.* (2014) de que o tempo para a cura sorológica pode ser independente do antifúngico utilizado. Informação que vai ao encontro do resultado do trabalho randomizado de Shikanai-Yasuda *et. al.* (2002), que não encontrou diferença estatística no decréscimo de anticorpos entre tratamento com itraconazol, sulfamida e cetoconazol ($p= 0.4806$). Porém nesse estudo randomizado foi utilizado uma concentração de itraconazol de apenas 100mg por dia, inferior aos 200mg preconizado atualmente pelo consenso, o que pode ter interferido no resultado, pois o itraconazol tem baixa biodisponibilidade (Cavalcante *et al.*, 2014).

É importante observar que no presente estudo nem todos os pacientes do grupo apresentaram sorologia reagente no início do tratamento, isso porque no período da pesquisa ainda não tinha sido padronizada a sorologia para *P. lutzii*. Conforme Gegembauer *et. al.* (2014) os anticorpos produzidos para *P. lutzii* podem não responder aos antígenos utilizado na imunodifusão obtidos de *P. brasiliensis*, evidenciando a necessidade de diferentes exames sorológicos para cada espécie.

Não foi realizado o diagnóstico de espécie do *Paracoccidioides* sp, assim, não há como saber se houve diferença na frequência de espécies entre os grupos comparados, que poderia ter influenciado nos resultados. Importante observar que a prevalência das espécies é diferente no estado de Mato Grosso do Sul, para os estados do sudeste, onde foram realizadas as demais pesquisas, e que pacientes com *P. lutzii* normalmente

tem títulos de anticorpos mais altos(Gegembauer *et al.*, 2014).

Houve significativa diferença estatística entre período de tratamento do grupo tratado com itraconazol e grupo controle, mas ausência de diferença significativa no período de cura sorológica. Isso porque o tempo de tratamento mínimo no serviço são maiores para cotrimoxazol do que para itraconazol, quando não havia parâmetro sorológico, embora tenham sido usados parâmetros de cura radiológica, e normalização de VHS, albumina-globulina e proteína C reativa (Mendes e Negroni, 1994).

5 | CONCLUSÃO

Itraconazol apresenta poucas reações adversas, porém mesmo os pacientes tratados com ele ainda possuem uma alta taxa de abandono (17,4%), relacionado ao longo período de tratamento, mediana de 51 dias para cura clínica e 449 dias para cura sorológica.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no tempo para a cura clínica e cura sorológica entre pacientes tratados com itraconazol e cotrimoxazol.

A eficácia foi boa, porém a efetividade foi comprometida pelo abandono do seguimento e pela falta do medicamento na rede. Apesar das limitações do estudo, o itraconazol mostrou-se mais seguro que o cotrimoxazol, Assim o acesso gratuito ao itraconazol na rede pública deve ser garantido.

REFERÊNCIAS

BORGES, S. R. C. *et al.* Itraconazole vs. trimethoprim-sulfamethoxazole: A comparative cohort study of 200 patients with paracoccidioidomycosis. **Medical mycology**, v. 52, n. 3, p. 303–310, abr. 2014.

CAVALCANTE, R. DE S. **comparação do cotrimoxazol com o itraconazol no tratamento da paracoccidioidomicose**. [s.l.] universidade estadual paulista, 2013.

CAVALCANTE, R. DE S. *et. al.* Comparison between itraconazole and cotrimoxazole in the treatment of paracoccidioidomycosis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 4, p. e2793, abr. 2014.

GEGEMBAUER, G. *et al.* Serology of paracoccidioidomycosis due to *Paracoccidioides lutzii*. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 7, p. e2986, 17 jul. 2014.

MENDES, R. The gamut of clinical manifestations. *In*: FRANCO, M. *et al.* (Eds.). . **Paracoccidioidomycosis**. [s.l.] Boca Raton, 1994. p. 373–392.

MENDES, R.; NEGRONI, R. Treatment and control of cure. *In*: FRANCO, M. *et al.* (Eds.). . **Paracoccidioidomycosis**. [s.l.] Boca Raton, 1994. p. 373–392.

QUEIROZ-TELLES, F. *et al.* An open-label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis. **Clin Infect Dis**, v. 45, n. 11, p. 1462–1469, 2007.

SANTOS, A. F. DOS. **Qualidade de vida e função pulmonar de pacientes com seqüela pulmonar de paracoccidioomicose.** [s.l.] Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2015.

SHIKANAI-YASUDA, M. A. *et al.* Randomized trial with itraconazole, ketoconazole and sulfadiazine in paracoccidioomycosis. **Medical mycology**, v. 40, n. 4, p. 411–417, ago. 2002.

SHIKANAI-YASUDA, M. A. *et al.* **Consenso em paracoccidioomicose** Guidelines in paracoccidioomycosis. v. 39, n. 3, p. 297–310, 2006.

SOBRE A ORGANIZADORA

Yvanna Carla de Souza Salgado Possui graduação em Farmácia pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2004), Habilitação em Análises Clínicas (2005), Especialização em Farmacologia (UNOPAR/IBRAS - 2011), Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2013) e Doutorado em Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal do Paraná (2017). Possui experiência técnica como farmacêutica e bioquímica e atualmente trabalha com os temas: farmacologia, biologia celular e molecular e toxicologia.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-85107-87-1



9 788585 107871