

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

**FATORES INTRÍNSECOS E EXTRÍNSECOS RELACIONADOS À RECIDIVA NA  
PARACOCCIDIOIDOMICOSE**

HOSANA EWALD OLIVEIRA

VITÓRIA/ES  
2021

HOSANA EWALD OLIVEIRA

**FATORES INTRÍNSECOS E EXTRÍNSECOS RELACIONADOS À RECIDIVA NA  
PARACOCCIDIOIDOMICOSE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas na área de concentração de Epidemiologia.

Orientadora: Profa. Dra. Creuza Rachel Vicente  
Coorientador: Prof. Dr. Aloísio Falqueto

VITÓRIA/ES  
2021

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

---

E94f Ewald Oliveira, Hosana, 1992-  
Fatores intrínsecos e extrínsecos relacionados à recidiva na paracoccidiodomicose / Hosana Ewald Oliveira. - 2021.  
59 f. : il.

Orientadora: Creuza Rachel Vicente.  
Coorientador: Aloísio Falqueto.  
Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) -  
Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Paracoccidiodomicose. 2. Epidemiologia. 3. Resultado de tratamento. 4. Estilo de vida. I. Rachel Vicente, Creuza. II. Falqueto, Aloísio. III. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

---



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO**  
**Centro de Ciências da Saúde**  
**Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas**

Ata da sessão da oitava defesa de Dissertação do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas (PPGDI) do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo da discente Hosana Ewald Oliveira candidato(a) ao título de Mestre(a) em Doenças Infecciosas, realizada às 15:00h do dia vinte e três de agosto do ano dois mil e vinte e um, por webconferência. O(a) presidente da Banca, Profa. Dra. Creuza Rachel Vicente, apresentou os demais membros da comissão examinadora, constituídos pelos Doutores, Flávio de Queiroz Telles Filho (UFPR), Crispim Cerutti Junior (UFES). Em seguida, cedeu a palavra ao candidato(a) que em 45 minutos apresentou sua Tese intitulada “Fatores intrínsecos e extrínsecos relacionados à recidiva na paracoccidioidomicose”. Terminada a apresentação do(a) discente, o presidente retomou a palavra e a cedeu aos membros da Comissão Examinadora, um a um, para procederem à arguição. O presidente convidou a Comissão Examinadora a se reunir em separado para deliberação. Ao final, a Comissão Examinadora retornou e o presidente informou aos presentes que a Tese havia sido aprovada(a) e que o(a) aluno(a) deve providenciar dentro do período de 03 (três) meses a versão final da Tese. O Presidente, então, deu por encerrada a sessão, e eu, Perlyson Pires de Carvalho, Secretário do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas, lavrei a presente ata, que é assinada pelos membros da Comissão Examinadora. Vitória, 23 de agosto de 2021.

Profa. Dra. Creuza Rachel Vicente  
Universidade Federal do Espírito Santo – Orientadora

Prof. Dr. Flávio de Queiroz Telles Filho  
Universidade Federal do Paraná – Titular Externo

Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior  
Universidade Federal do Espírito Santo – Titular Interno

Prof. Dr. Aloísio Falqueto  
Universidade Federal do Espírito Santo – Coorientador

Hosana Ewald Oliveira  
Discente

Vitória, 23 de agosto de 2021.



Centro de Ciências da Saúde – Av. Marechal Campos, 1468 - Bonfim, Vitória - ES | CEP 29047-105 Tel: (27) 3335-7504 |  
[www.doencasinfecciosas.ufes.br](http://www.doencasinfecciosas.ufes.br) | [ppgdi.ufes@gmail.com](mailto:ppgdi.ufes@gmail.com)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO**  
**Centro de Ciências da Saúde**  
**Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas**

**PARECER ÚNICO DA COMISSÃO JULGADORA DE DISSERTAÇÃO DE**  
**MESTRADO**

O(a) mestrando(a) Hosana Ewald Oliveira apresentou a tese intitulada “Fatores intrínsecos e extrínsecos relacionados à recidiva na paracoccidiodomicose” em sessão pública, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Considerando a apresentação oral dos resultados, sua qualidade e relevância, a Comissão Examinadora decidiu ( X ) aprovar ( ) reprovar a dissertação habilitando Hosana Ewald Oliveira a obter o Grau de Mestre(a) em Doenças Infecciosas.

Vitória, 23 de agosto de 2021.

Profa. Dra. Creuza Rachel Vicente  
Universidade Federal do Espírito Santo – Orientadora

Prof. Dr. Flávio de Queiroz Telles Filho  
Universidade Federal do Paraná – Titular Externo

Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior  
Universidade Federal do Espírito Santo – Titular Interno

Prof. Dr. Aloísio Falqueto  
Universidade Federal do Espírito Santo – Coorientador

Hosana Ewald Oliveira  
Discente





**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO**  
**Centro de Ciências da Saúde**  
**Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas**

**REGISTRO DE JULGAMENTO DA DISSERTAÇÃO DO CANDIDATO  
AO GRAU DE MESTRE PELO PPGDI/UFES.**

A Comissão Examinadora da Dissertação de Mestrado intitulada “Fatores intrínsecos e extrínsecos relacionados à recidiva na paracoccidiodomicose” elaborada por Hosana Ewald Oliveira, candidato (a) ao Grau de Mestre em Doenças Infecciosas, recomendou, após apresentação da Dissertação, realizada no dia 23 de agosto de 2021, que ela seja (assinale um dos itens abaixo):

Aprovada

---

---

---

---

Reprovada

---

---

---

Os membros da Comissão deverão indicar a natureza de sua decisão através de sua assinatura na coluna apropriada que segue:

Aprovada

Reprovada

---

---

---

---





**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO**  
**Centro de Ciências da Saúde**  
**Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas**

-----

-----

-----

-----

Profª. Dra. Creuza Rachel Vicente  
Universidade Federal do Espírito Santo – Orientadora

Prof. Dr. Flávio de Queiroz Telles Filho  
Universidade Federal do Paraná – Titular Externo

Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior  
Universidade Federal do Espírito Santo – Titular Interno

Prof. Dr. Aloísio Falqueto  
Universidade Federal do Espírito Santo – Coorientador

Hosana Ewald Oliveira  
Discente



Centro de Ciências da Saúde – Av. Marechal Campos, 1468 - Bonfim, Vitória - ES | CEP 29047-105 Tel: (27) 3335-7504 |  
[www.doencasinfecciosas.ufes.br](http://www.doencasinfecciosas.ufes.br) | [ppgdi.ufes@gmail.com](mailto:ppgdi.ufes@gmail.com)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

**PROTOCOLO DE ASSINATURA**



O documento acima foi assinado digitalmente com senha eletrônica através do Protocolo Web, conforme Portaria UFES nº 1.269 de 30/08/2018, por  
CREUZA RACHEL VICENTE - SIAPE 1404038  
Departamento de Medicina Social - DMS/CCS  
Em 23/08/2021 às 17:09

Para verificar as assinaturas e visualizar o documento original acesse o link:  
<https://api.lepisma.ufes.br/arquivos-assinados/254759?tipoArquivo=O>



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

**PROTOCOLO DE ASSINATURA**



O documento acima foi assinado digitalmente com senha eletrônica através do Protocolo Web, conforme Portaria UFES nº 1.269 de 30/08/2018, por  
CRISPIM CERUTTI JUNIOR - SIAPE 1312483  
Departamento de Medicina Social - DMS/CCS  
Em 25/08/2021 às 03:39

Para verificar as assinaturas e visualizar o documento original acesse o link:  
<https://api.lepisma.ufes.br/arquivos-assinados/255845?tipoArquivo=O>



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

**PROTOCOLO DE ASSINATURA**



O documento acima foi assinado digitalmente com senha eletrônica através do Protocolo Web, conforme Portaria UFES nº 1.269 de 30/08/2018, por  
ALOISIO FALQUETO - SIAPE 295317  
Departamento de Medicina Social - DMS/CCS  
Em 15/09/2021 às 16:07

Para verificar as assinaturas e visualizar o documento original acesse o link:  
<https://api.lepisma.ufes.br/arquivos-assinados/268004?tipoArquivo=O>

## **AGRADECIMENTOS**

À Profa. Dra. Creuza Rachel Vicente pela orientação e apoio na realização dessa dissertação. Ao Prof. Dr. Aloísio Falqueto, ao Dr. Paulo Mendes Peçanha e aos demais profissionais por disponibilizarem todos os registros em prontuários elaborados com tanto zelo por anos no atendimento de pacientes com paracoccidiodomicose. Aos graduandos do curso de Medicina, Wdson Luis Lima Kruschewsky e Ricardo Dal Col Batista, que participaram ativamente da pesquisa ajudando nos conteúdos de conhecimento médico. Aos profissionais do Setor de Prontuário do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes por toda atenção e empenho na separação e na disponibilização dos arquivos dos prontuários dos pacientes com paracoccidiodomicose.

## RESUMO

*Introdução:* A paracoccidioomicose é uma doença de etiologia fúngica endêmica no Brasil que pode acometer qualquer órgão e apresentar recidiva. *Objetivo:* Identificar fatores de risco para a recidiva da paracoccidioomicose. *Métodos:* Foi realizado um estudo caso-controle pareado com base nos dados de prontuários de pacientes com paracoccidioomicose atendidos no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM) entre 1978 e 2018. Para cada caso identificado foram sorteados quatro controles, considerando-se o pareamento por sexo, idade variando dez anos a mais ou a menos, e tempo de até dois anos de diferença no ano de diagnóstico. Foram avaliadas as variáveis: idade, sexo, profissão, município e estado de residência, município e estado onde foi adquirida a infecção, forma clínica da doença, hábitos de tabagismo e etilismo, principais órgãos acometidos, tempo de evolução da doença, resultados de testes diagnósticos, medicamentos usados para tratamento, tempo e adesão ao tratamento, e recidiva. Foram realizadas análises descritivas, estabelecida Curva Kaplan Meier, e desenvolvida Regressão Logística Condicional Simples. As variáveis significantes foram analisadas por meio de regressão logística condicional multivariada pelo método *stepwise forward* ( $P < 0,20$ ), com critérios de Akaike. Para medida de efeito foi calculada *Odds Ratio* para amostras pareadas (*OR pareado*), com nível de significância de 5%. Os dados foram analisados por meio do software R (versão 4.0.2). *Resultados:* Foram avaliados 788 prontuários de pacientes com paracoccidioomicose e identificados 22 casos de recidiva, sendo 21 em homens, com média de idade de 44 anos. Dos pacientes com recidiva, 20 apresentaram histórico de tabagismo e 17 histórico de etilismo, enquanto, no grupo sem recidiva, estas frequências foram de 49 e 28, respectivamente. Histórico de tabagismo ( $p$ -valor = 0,0146) e etilismo ( $p$ -valor = 0,00115) apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo que o risco de apresentar recidiva entre tabagistas e etilistas foi 6,66 (*ORp* IC 95% = 1,45 – 30,54) e 6,40 (*ORp* IC 95% = 2,09 – 19,58) vezes maior que naqueles sem estes hábitos, respectivamente. As frequências das outras variáveis analisadas não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p$ -valor > 0,05). *Conclusão:* O estudo buscou verificar a existência de associação entre a recidiva e o histórico de tabagismo e etilismo, adesão ao tratamento, medicamentos utilizados, presença de comorbidades e órgãos acometidos. Foi observada a

influência do tabagismo, do etilismo, a presença de lesões em pele, e mais do que três órgãos acometidos pela doença com a ocorrência de recidiva da paracoccidiodomicose.

**Palavras-chave:** Paracoccidiodomicose, epidemiologia, resultado de tratamento, estilo de vida.

## ABSTRACT

*Introduction:* Paracoccidioidomycosis is a fungal disease endemic in Brazil that can affect any organ and present relapse. *Objective:* Identify risk factors for relapse of paracoccidioidomycosis. *Methods:* A paired-control case study was carried out based on data from medical records of patients with paracoccidioidomycosis treated at the Cassiano Antônio Moraes University Hospital (HUCAM) between 1978 and 2018. For each identified case, four controls were drawn, considering the matching by sex, age (ranging from ten years below to ten years above that of the case), and time from diagnosis ranging around two years of that of the case. The following variables were evaluated: age, sex, occupation, city and state of residence, city and state where the infection was acquired, clinical form of the disease, smoking and alcoholism, organs more affected, time of disease evolution, results of the diagnostic tests, medications used for treatment, duration of and adherence to treatment, and relapse. Data analysis included descriptive analysis, setting of the Kaplan Meier Curve, and Simple Conditional Logistic Regression. Significant variables were analyzed using multivariate conditional logistic regression by *stepwise forward* method ( $P < 0.20$ ) with Akaike criteria. For measure of effect, paired *Odds Ratio* was applied (*paired OR*), with a significance level of 5%. Data were analyzed using the R software (version 4.0.2). *Results:* We evaluated 788 medical records of patients with paracoccidioidomycosis and identified 22 cases of relapse, 21 in men with a mean age of 44 years. Of the patients with relapse, 20 had a history of smoking and 17 a history of alcoholism, while in the group without relapse these frequencies were 49 and 28, respectively. Smoking history ( $p$ -value = 0.0146) and alcoholism ( $p$ -value = 0.00115) showed a statistically significant difference between the groups, and the risk of relapse between smokers and alcoholics was 6.66 ( $OR_p$  95% CI = 1.45 – 30.54) and 6.40 ( $OR_p$  95% CI = 2.09 – 19.58) times higher than that on those without these habits, respectively. The frequencies of the other variables analyzed did not show a statistically significant difference between the groups ( $p$ -value > 0.05). *Conclusion:* The study sought to verify the existence of an association between relapse and the history of smoking and alcoholism, treatment adherence, type of treatment, presence of comorbidities and affected organs. The influence of smoking, alcoholism, the presence of skin lesions, and more than three organs affected by the disease with the occurrence of relapse of paracoccidioidomycosis were observed.

**Keywords:** Paracoccidioidomycosis, epidemiology, treatment outcome lifestyle.

## LISTA DE ABREVIATURAS

*P. brasiliensis*: *Paracoccidioides brasiliensis*

*P. lutzii*: *Paracoccidioides lutzii*

ORp: Odds Ratio *pareado*

IC: Intervalo de Confiança

N: Número

HUCAM: Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes

°C: Graus Célsius

Kg: Quilograma

SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	22
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	23
3.1 OBJETIVOS GERAIS.....	23
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
<b>4. MÉTODOS</b> .....	24
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	24
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	24
4.3 VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	24
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	27
4.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	27
<b>5. RESULTADOS</b> .....	28
5.1 PERFIL DOS PACIENTES.....	28
5.2 ASPECTOS CLÍNICOS.....	30
5.3 HÁBITOS DE ETILISMO E TABAGISMO.....	34
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	36
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	47
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	48
<b>ANEXOS</b> .....	55

## 1. INTRODUÇÃO

A paracoccidiodomicose é uma doença endêmica na América Latina, causada pelo fungo do gênero *Paracoccidioides* que apresenta duas principais espécies: *Paracoccidioides brasiliensis* e *Paracoccidioides lutzii*. O *P. brasiliensis* ocorre em toda a América Latina, enquanto o *P. lutzii* é registrado principalmente no centro-oeste brasileiro (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; Dutra *et al.*, 2018; Queiroz-Telles *et al.*, 2020; Thompson III *et al.*, 2021). A doença apresenta incidência anual, subestimada devido à ausência de notificação compulsória, que varia entre três a quatro casos por milhão de habitantes até um a três casos por 100 mil habitantes em áreas endêmicas (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; Queiroz-Telles *et al.*, 2020). No Brasil, país que registra cerca de 80% de todos os casos do mundo, estima-se uma incidência entre 0,7 e 3,7 casos por 100 mil habitantes ao ano (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; Queiroz-Telles *et al.*, 2020), sendo a maioria deles oriundos das regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste (Martinez, 1996; Durlacher, 2017; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; Andrade *et al.*, 2019). Apesar da doença apresentar baixa taxa de letalidade variado de 5,2 a 7,6% (Queiroz-Telles *et al.*, 2021), o sudeste do Brasil é a região que apresenta maior a taxa, sendo e o Espírito Santo o estado que mais registra mortes por milhão de habitantes pela doença (Peçanha *et al.*, 2017; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017). Já entre os pacientes imunocomprometidos, a letalidade pode abranger de 30 a 40% dos afetados pela doença (Queiroz-Telles *et al.*, 2020).

Os *Paracoccidioides* possuem características dimórficas: a 25°C apresentam-se como micélio, forma encontrada na natureza, principalmente depositados no solo. Após serem inalados, seus propágulos infectantes assumem a forma leveduriforme, na temperatura média de 37°C do corpo humano e de outros animais (Durlacher 2017; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; Andrade *et al.*, 2019; Queiroz-Telles *et al.*, 2020; Thompson III *et al.*, 2021). O principal fator de risco para a infecção é a atividade relacionada ao manejo do solo contaminado, como a agricultura, a terraplanagem, a jardinagem e o transporte de produtos vegetais, sendo, portanto, considerada uma doença laboral (Martinez, 1996; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; Queiroz-Telles *et al.*, 2020; Thompson III *et al.*, 2021). Homens adultos são os mais afetados, na

proporção de 10 a 15 para uma mulher. Esta diferença pode estar relacionada ao hormônio feminino  $\beta$ -estradiol, que não permite que haja diferenciação dos fungos na forma patogênica, sendo capaz de modular as respostas imunes celulares do organismo, diferença que não ocorre em crianças e nem após a menopausa (Shankar *et al.*, 2011; Dutra *et al.*, 2018; Queiroz-Telles *et al.*, 2020; Thompson III *et al.*, 2021). Mesmo quando a infecção ocorre nas primeiras décadas de vida, geralmente a idade de manifestação clínica da doença é entre 30 e 50 anos de idade (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; Queiroz-Telles *et al.*, 2020; Thompson III *et al.*, 2021). Nenhuma transmissão entre hospedeiros foi observada até o momento (Griffiths *et al.*, 2019).

A paracoccidiodomicose pode comprometer qualquer órgão, aparelho ou sistema e possui apresentação clínica variada e inespecífica (Franco *et al.*, 1989; Bellissimo-Rodrigues *et al.*, 2013; Thompson III *et al.*, 2021). A forma aguda ou subaguda, típica de crianças, adolescentes e jovens adultos de até 30 anos de idade, possui tempo do início dos sintomas até o diagnóstico que varia de semanas a vários meses e envolve principalmente o sistema fagocítico mononuclear. Nesta forma clínica, pode haver perda de peso corporal acima de 10% nos casos graves, os valores da sorologia geralmente são maiores ou iguais a 1/64, a reação intradérmica à paracoccidiodina é ausente, há lesões tumorais ou linfonodos supurativos e há envolvimento de múltiplos órgãos, do sistema nervoso central ou dos ossos. A forma crônica é comum em adultos acima de 30 anos de idade e é responsável por 74% a 96% dos casos. Nesta forma clínica, é decorrido um tempo médio de quatro a seis meses do início dos sintomas até o diagnóstico e os pulmões, o trato digestivo, o sistema nervoso central, as glândulas supra-renais, a pele e a mucosa oral e respiratória são os locais mais acometidos. Em casos graves, os pacientes apresentam comprometimento de três ou mais órgãos, e na forma moderada, a perda de peso corporal pode variar de cinco a 10% e a sorologia entre 1/16 e 1/32. Na forma leve, podem ser observados perda de até 5% do peso corporal, sorologia de até 1/16 e envolvimento exclusivo de pulmões, cavidade oral, trato respiratório e pele (Shikanai-Yasuda, 2015; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; Queiroz-Telles *et al.*, 2020; Thompson III *et al.*, 2021).

Para o diagnóstico, é necessário realizar anamnese e exame clínico, juntamente com exames laboratoriais e de imagem (Thompson III *et al.*, 2021). O tratamento pode ser realizado com doses diárias de diversos medicamentos antifúngicos. Os mais utilizados são o itraconazol e o cotrimoxazol (sulfametoxazol e trimetoprim), nos casos leves e moderados, e a anfotericina B nos casos graves (Thompson III *et al.*, 2021). O grande desafio para o tratamento da doença está ligado ao longo tempo de uso contínuo dos medicamentos, que pode variar de nove a 24 meses, levando a abandonos e reativações da doença. Neste período, os pacientes devem ser avaliados com frequência em relação aos critérios de cura clínica e exames imunológicos e de imagem (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; Dutra *et al.*, 2018; Millington *et al.*, 2018). Alguns tratamentos podem ser prolongados quando há resistência às sulfonamidas, má absorção da medicação, interação medicamentosa com outras drogas, não ocorrendo regressão das lesões mesmo com adequados níveis séricos da droga, para isso a medicação deve ser substituída para que o tratamento seja eficaz. A resistência às sulfonamidas também pode ocorrer por falta de adesão ao tratamento, causa comum de falha terapêutica devido a baixos níveis séricos da droga, nesse caso, há necessidade de uma melhor adesão ao tratamento (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2015).

A cicatrização da paracoccidioidomicose ocorre pela formação de tecido fibroso cicatricial da reação de inflamação granulomatosa crônica. Todos os pacientes apresentarão alguma intensidade de fibrose, porém quando a doença é tratada precocemente e corretamente, pode haver minimização das sequelas, como as alterações anatômicas e funcionais dos órgãos acometidos (Fortes *et al.*, 2011; Júnior *et al.*, 2018; Queiroz-Telles *et al.*, 2020; Thompson III *et al.*, 2021). Quando há acometimento dos pulmões pode ocasionar tosse e dispneia e, o das glândulas adrenais, a doença de Addison, sendo necessária a reposição hormonal com glicocorticóides e mineralocorticóides. Sequelas laríngeas provocam disfonia e obstrução da passagem do ar durante a respiração e as do sistema nervoso central se manifestam como déficit motor, epilepsia e hidrocefalia. A microstomia pode ocorrer devido ao acometimento da pele e da mucosa nas regiões peri e intraoral. A doença pode ainda provocar icterícia e deficiência na absorção de proteínas e gorduras, como resultado do comprometimento hepático ou intestinal (Shikanai-

Yasuda *et al.*, 2015; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; Queiroz-Telles *et al.*, 2020; Brasil. Ministério da Saúde, 2021<sup>a</sup>; Thompson III *et al.*, 2021). Desta forma, a paracoccidiodomicose apresenta grande potencial incapacitante, podendo evoluir para o óbito (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; Millington *et al.*, 2018).

Alguns fatores intrínsecos e extrínsecos podem predispor ao aparecimento da doença e à gravidade com que ela se manifesta, podendo também estarem associados ao prolongamento do tratamento medicamentoso, à dificuldade da cura clínica e à sua recidiva. Esses fatores podem estar associados ao próprio fungo (virulência, composição antigênica e o tamanho do inóculo) ou ao hospedeiro (quantidade de hemoglobina, disseminação linfática ou hematopoética, número de órgãos comprometidos, acometimento do sistema nervoso central, alta carga parasitária do *Paracoccidioides*, imunodeficiências primárias, presença de comorbidades que causam a imunossupressão, tabagismo, etilismo, uso de outras drogas, doenças malignas, transplantes de órgãos, formas irresponsivas ao tratamento principalmente nas formas juvenis) (Santos *et al.*, 2003; Gomes *et al.*, 2008; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2015; Toledo *et al.*, 2016; Dutra *et al.*, 2018; Andrade *et al.*, 2019).

Alguns estudos observaram uma frequência de recidivas na paracoccidiodomicose de aproximadamente 5% em pacientes que realizaram tratamento, principalmente na forma crônica e com administração adequada de itraconazol, cotrimoxazol e anfotericina B, sendo que 19% dos que apresentaram algum tipo de imunossupressão, como infecção por HIV e uso de drogas imunossupressoras, recidivaram (Campos *et al.*, 2008; Araújo *et al.*, 2009; Silva, 2012). Outros estudos demonstram que a frequência das recidivas não é superior a 5% (Sylvestre *et al.*, 2014) e o que se considera recidiva, trata-se de reativações de pacientes não aderentes ao tratamento, ou que utilizam a medicação manipulada ou não utilizam a medicação indicada (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017). O alcoolismo e a desnutrição são citados em estudos como cofatores que predispõem ao aparecimento da paracoccidiodomicose quando associados ao tabagismo (Santos *et al.*, 2003; Araújo *et al.*, 2009; Peçanha *et al.*, 2018), que é um hábito frequente em pacientes com esta doença (Peçanha *et al.*, 2017; Dutra *et al.*, 2018). O tabagismo está associado a

grande morbimortalidade e é fator de risco para diversas doenças, entre elas as pulmonares, como a paracoccidiodomicose. Este hábito é responsável por afetar a imunidade humoral e a mediada por células. O fumo libera substâncias irritantes por meio da fumaça, como acroleína e seus derivados, que provocam efeitos inflamatórios, efeitos alérgicos e até destruição alveolar. Acredita-se que o tabagismo é um fator que interfere diretamente e dificulta a cura clínica da paracoccidiodomicose, podendo estar associado ao reaparecimento da doença por desequilibrar a resposta imune do hospedeiro (Rosemberg, 1987; Santos *et al.*, 2003). A resposta imune é modificada durante o tratamento com o antifúngico, quando os títulos de anticorpos circulantes diminuem na medida em que a imunidade celular é recuperada, sendo um processo lento e dependente da redução da carga antigênica do *Paracoccidioides*. A recuperação da imunidade celular é essencial para prevenir recaídas relacionadas à proliferação das leveduras após a remoção do antifúngico. Assim, o hábito contínuo do tabagismo, antes, durante e após o tratamento, poderia interferir no sucesso clínico da terapia (Mendes *et al.*, 2017).

Em revisão recente da literatura, foram encontrados poucos estudos sobre a recidiva da paracoccidiodomicose, sendo eles principalmente relatos de caso (Palheto-Neto *et al.*, 2003; Campos *et al.*, 2008; Pedroso *et al.*, 2008; Travassos e Massucato, 2012). Alguns estudos avaliam o tabagismo e o etilismo como fator predisponente para a primeira manifestação clínica da paracoccidiodomicose (Del Negro *et al.*, 1986; Martinez e Moya *et al.*, 1992; Santos *et al.*, 2003).

A identificação dos fatores relacionados a recidiva da paracoccidiodomicose pode auxiliar a equipe médica a realizar o aprimoramento da abordagem clínica dos pacientes, aumentando o sucesso do tratamento. Com a hipótese de que tabagismo, etilismo e não adesão ao tratamento contribuem para a ocorrência de recidiva na paracoccidiodomicose, o presente estudo buscou responder se houve associação entre estes fatores e o desfecho.

## 2. JUSTIFICATIVA

A paracoccidiodomicose, apesar de ser uma doença com baixa incidência no país, pode gerar sequelas importantes e permanentes em diversos órgãos, exercendo impacto sobre a qualidade de vida e a própria produtividade. Por ser uma infecção que ocorre em áreas geográficas restritas, acometendo grupos populacionais específicos, especialmente trabalhadores rurais, ela permanece como uma doença negligenciada e pouco investigada. O Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM), desde 1978, possui um serviço de referência para diagnóstico e tratamento de paracoccidiodomicose, atendendo pacientes oriundos de todo o Espírito Santo e de estados vizinhos (Peçanha *et al.*, 2017). Alguns estudos citam fatores que predispõem ao aparecimento da doença, sendo que a maioria possui caráter descritivo, com observações baseadas em número reduzido de casos. Desta forma, este estudo é o primeiro a avaliar tal desfecho com caráter analítico. A determinação de fatores relacionados à recidiva pode auxiliar no aprimoramento da abordagem clínica dos pacientes e, assim, contribuir para um melhor prognóstico, com redução de sequelas e consequente impacto na melhoria da qualidade de vida dos acometidos.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Identificar fatores de risco para recidiva em pacientes com paracoccidioidomicose.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever as características epidemiológicas, clínicas, terapêuticas e laboratoriais dos pacientes com e sem recidiva de paracoccidioidomicose.
- Avaliar a associação entre recidiva e hábitos de consumo de tabaco e de álcool, forma clínica da doença, número de locais do corpo acometidos e adesão ao tratamento medicamentoso.

## 4. MÉTODOS

### 4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo caso-controle pareado com base nos dados dos casos de paracoccidioomicose atendidos no HUCAM no período de 1978 a 2018. Cada caso de recidiva da doença foi pareado a quatro controles que apresentaram cura clínica. O sorteio do controle considerou pareamento por sexo, idade, com diferença máxima de dez anos para mais ou para menos, e ano do diagnóstico, com período máximo de diferença de dois anos.

### 4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos os prontuários de pacientes com diagnóstico confirmado de paracoccidioomicose e que realizaram tratamento medicamentoso para esta doença, de acordo com os critérios descritos por Shikanai-Yasuda *et al.* (2017).

Um caso confirmado de paracoccidioomicose é caracterizado por “manifestações clínicas compatíveis com paracoccidioomicose em cuja secreção, fluido corporal ou material de lesão for observada a presença de elementos fúngicos sugestivos de *Paracoccidioides spp.* em exame micológico direto ou exame histopatológico, assim como seu isolamento em cultivo de qualquer material biológico” (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017). Foram excluídos os prontuários dos pacientes com reativação da doença e dos que realizaram tratamento incompleto com a medicação antifúngica.

### 4.3 VARIÁVEIS DE ESTUDO

Neste estudo, foram avaliadas as seguintes variáveis: idade (em anos), sexo, cor da pele, profissão, município e estado de residência, município e estado onde ocorreu o contágio, forma clínica da paracoccidioomicose (aguda/subaguda e mista ou crônica), tabagismo, etilismo, órgãos acometidos (pulmões, mucosa orofaríngea, laringe, glândulas adrenais, sistema nervoso central, pele), número de locais

acometidos (órgãos), tempo de evolução da doença (em meses), resultado do teste diagnóstico (teste micológico de amostras clínicas como escarro, lavado broncoalveolar, material de aspiração de linfonodos por agulha fina, raspados de lesões cutâneas ou de mucosas, teste histopatológico de biópsia e identificação da espécie, teste de sorologia para verificação de anticorpos, exames por imagem de radiografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, além da cintilografia para os casos envolvendo o sistema nervoso central e identificação da espécie do fungo), medicamento usado para tratamento (anfotericina B, itraconazol, cotrimoxazol ou cetoconazol), tempo de tratamento (em meses), adesão ao tratamento e desfecho (cura ou recidiva).

A cor da pele foi definida de acordo com os critérios do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, como: branco, preto, amarelo, pardo, indígena ou sem declaração (Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2021).

A forma clínica da paracoccidioomicose foi definida como aguda/subaguda e mista ou crônica de acordo com os critérios descritos por Shikanai-Yasuda *et al.* (2017). A forma aguda/subaguda é caracterizada por evolução rápida e disseminação dos fungos em vários órgãos. Pode haver linfadenomegalia, hepatosplenomegalia, manifestações digestivas, lesões cutâneas, envolvimento ostearticular, presença de febre, perda de peso e, raramente, comprometimento pulmonar. A forma mista é caracterizada por manifestações clínicas compatíveis com a forma aguda/subaguda associada a outras manifestações compatíveis com a forma crônica. A maioria dos pacientes apresentam acometimento generalizado de órgãos e intensa supressão da imunidade celular. A forma crônica é caracterizada por ser de evolução mais lenta, com duração da sintomatologia acima de quatro, seis ou doze meses. Há comprometimento pulmonar na maioria dos casos, além de lesões em mucosas aerodigestivas superiores e pele.

A presença das principais comorbidades e coinfeções foram consideradas quando diagnosticadas pelos métodos específicos de cada doença (Peçanha *et al.*, 2017).

Foi definido hábito de consumo de tabaco quando o paciente fazia uso rotineiro (qualquer quantidade por dia) de nicotina, substância encontrada nos derivados do

tabaco como cigarro, charuto, cachimbo, cigarro de palha, narguilé. A dependência à nicotina é incluída na Classificação Internacional de Doenças (CID) da Organização Mundial de Saúde (Brasil. Instituto Nacional de Câncer, 2021).

Foi definido hábito de consumo de álcool quando o paciente consumia mais do que 50g de etanol por dia, que, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, pode causar danos ao organismo (Brasil. Ministério da Saúde, 2021b).

O histórico de tabagismo e etilismo foi considerado quando o paciente declarou apresentar o hábito ou tê-lo abandonado.

A identificação da espécie do complexo *Paracoccidioides brasiliensis* foi realizada por meio de técnica de biologia molecular (PCR – *Polymerase chain reaction*) e técnica de polimorfismo de comprimento de fragmento de limitação (RFLP). As amostras de pacientes com resultados de sorologia por imunodifusão dupla negativa, teste de antígeno para *Paracoccidioides brasiliensis* negativo e quadro clínico semelhante à paracoccidioidomicose foram testadas pelo teste de antígeno de *Paracoccidioides lutzii* (Cocio *et al.*, 2020).

O tempo de evolução da doença correspondeu ao período decorrido desde o início dos sintomas até o paciente apresentar os critérios de cura clínica (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

A adesão ao tratamento foi considerada quando o paciente realizou uso contínuo do medicamento. O tratamento irregular foi definido quando houve ausência da administração do antifúngico por 15 dias ou mais para itraconazol e cetoconazol e de 30 dias ou mais para cotrimoxazol. Essa irregularidade leva à necessidade de um novo início de tratamento. Em tais casos, o tratamento inicial foi desconsiderado (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; Andrade *et al.*, 2019). O paciente que abandona o tratamento medicamentoso ou o realiza de forma irregular pode apresentar reativação da doença (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

A cura clínica foi definida pela regressão de sinais e sintomas da doença, como a cicatrização de lesões tegumentares, involução das adenomegalias e estabilização

do peso corporal. Na radiografia, foi considerada cura quando as imagens se tornaram lineares, indicando a cicatrização e a fibrose das lesões pulmonares, além da eliminação de lesões no sistema nervoso central. Na imunologia, a cura foi definida quando observada a negatificação do título de anticorpos no teste sorológico ou sua estabilização em valores baixos. Após esses critérios serem alcançados, a medicação antifúngica foi continuada até o período mínimo de tratamento, nove meses para o itraconazol, 12 meses para cetoconazol e 18 meses para cotrimoxazol. Concluído este período de tratamento medicamentoso, o paciente foi acompanhado por mais dois anos e, ficando livre de qualquer sinal ou sintoma, recebeu alta por cura clínica da doença (Wanke, Aidê, 2009; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

Os casos de recidiva clínica foram caracterizados quando o paciente voltou a apresentar sinais e sintomas de paracoccidioidomicose após receber alta por cura clínica (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

#### 4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram representadas pelas suas frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas contínuas foram representadas pelas suas medidas de posição central e variabilidade: média e desvio padrão, quando houve adequação ao modelo de Gauss, ou mediana e intervalo interquartil, quando não houve adequação a este modelo. Para a avaliação do tempo decorrido até a recidiva, foi aplicado o método de Kaplan-Meier. A associação da recidiva com as variáveis independentes foi investigada por meio de regressão logística condicional simples. As variáveis que apresentaram p-valor <0,20 foram analisadas por meio de regressão logística condicional multivariada pelo método *stepwise forward*. Durante o processo de modelagem, foram mantidas no modelo as variáveis que resultaram em sua melhora, o que foi avaliado pelo critério de Akaike. A determinação da medida de efeito foi feita por meio da razão das chances para amostras pareadas (*OR pareado*), com nível de significância de 5%. Os dados foram analisados por meio do software R (versão 4.0.2).

#### 4.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, parecer nº 3.943.304 e emenda nº 4.055.090 (ANEXO A).

## 5. RESULTADOS

Foram analisados 788 prontuários de pacientes que realizaram tratamento para paracoccidioomicose no setor de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal do Espírito Santo, localizado no HUCAM, no período de 1978 a 2018. A média anual de novos casos foi de 19 pacientes. Foram identificados 22 pacientes (2,8%) com recidiva da doença. Destes, quatro (18,2%) apresentaram duas recidivas.

### 5.1 PERFIL DOS PACIENTES

A grande maioria dos pacientes era do sexo masculino (95,4%). Quanto à profissão, trabalhadores rurais correspondiam a mais de 86% dos casos em ambos os grupos. A cor da pele foi pouco declarada, estando ausente em mais da metade dos prontuários. Entre os pacientes do grupo com recidiva, a idade mediana no diagnóstico que antecedeu a primeira recidiva foi de 45 anos e o intervalo interquartil foi de 38 – 51 anos. No grupo sem recidiva, a idade mediana foi de 47 anos e o intervalo interquartil de 42 – 54 anos (Tabela 1).

**Tabela 1 – Comparação do perfil sociodemográfico dos pacientes com e sem recidiva de paracoccidioomicose**

	Com recidiva (n = 22) n (%)	Sem recidiva (n = 88) n (%)	ORp	Intervalo de confiança de 95% para ORp		p- valor*
				Limite inferior	Limite superior	
<b>Sexo</b>						
Feminino	1 (4,5)	4 (4,5)	-	-	-	-
Masculino	21 (95,4)	84 (95,4)	-	-	-	-
<b>Idade</b>						
Média (desvio padrão)	44,4 (7,6)	47,4 (8,8)	0,9101	0,84	0,99	<b>0,0309*</b>
<b>Profissão</b>						
Trabalhador rural	19 (86,4)	77 (87,5)	1,83	0,40	8,46	0,437
Outras <sup>1</sup>	1 (4,5)	6 (7,0)				
Sem informação	2 (9,1)	3 (3,5)				
<b>Cor da Pele</b>						
Branca <sup>1</sup>	2 (9,1)	15 (17,4)	1,10	0,95	1,28	0,196
Parda/Preta	5 (22,7)	16 (18,6)				
Sem declaração	15 (68,2)	57 (55,3)				

Nota: Regressão logística condicional univariada; ORp - *Odds Ratio pareado*; <sup>1</sup> Categoria de referência; \* Significativo se p-valor <0,050.

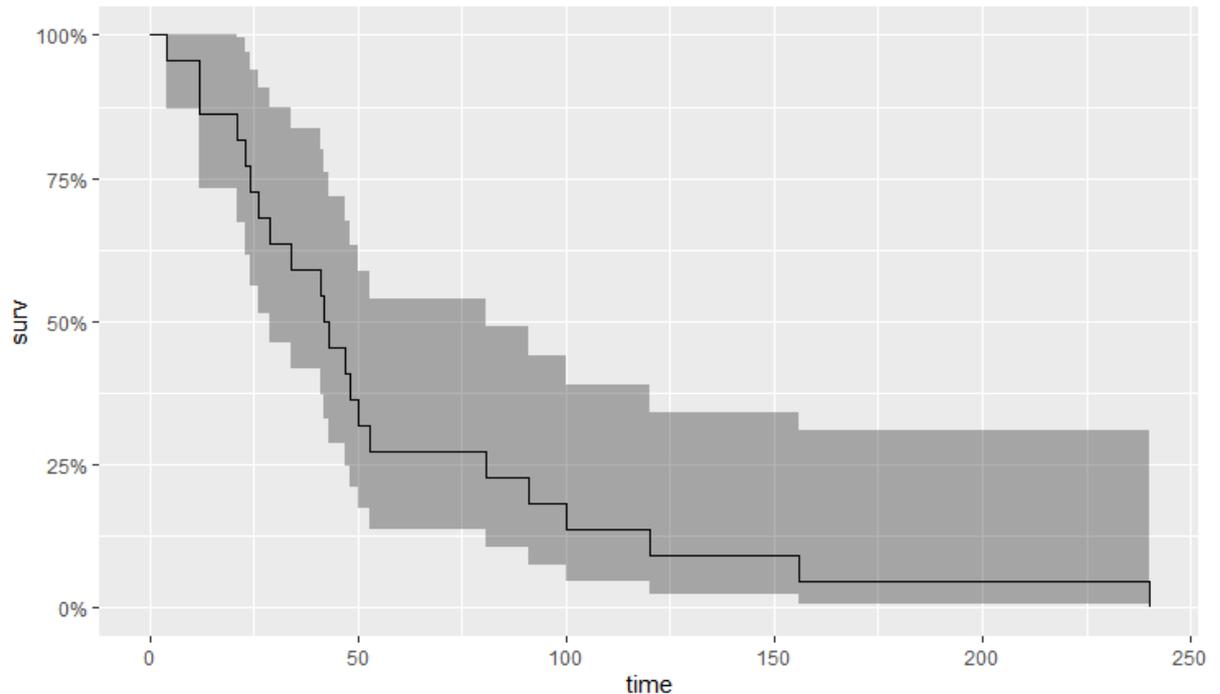
Em relação ao município de residência dos pacientes na ocasião, para aqueles que apresentaram recidiva, 21 (95,4%) relataram residir no Espírito Santo e um (4,5%) na Bahia. Dos pacientes do estado do Espírito Santo, 14 (66,6%) afirmaram morar no interior. Entre os pacientes sem recidiva, um (1,1%) morava em Rondônia, três (3,4%) na Bahia e 84 (85,4%) no Espírito Santo, sendo que 52 (59%) eram residentes do interior do estado.

Em relação ao município onde ocorreu o contágio, entre os pacientes com recidiva, 19 (86,4%) afirmaram que o contágio ocorreu no Espírito Santo, sendo que 16 (72,7%) indicavam o interior do estado. Outros estados foram citados, sendo um paciente (4,5%) do Mato Grosso, dois (9%) de Rondônia, um (4,5%) de São Paulo, um (4,5%) do Amazonas e dois (9%) de Minas Gerais. Entre os pacientes sem recidiva, 74 (84,1%) disseram que o contágio ocorreu no Espírito Santo, sendo que 64 (72,7%) indicaram o interior do estado. Outros estados também foram citados, sendo 13 pacientes (14,8%) de Minas Gerais, um (1,1%) de São Paulo, quatro (4,5%) de Rondônia, um (1,1%) do Mato Grosso, três (3,4%) da Bahia e um (1,1%) do Paraná.

## 5.2 ASPECTOS CLÍNICOS

A idade média para a ocorrência da recidiva foi de 51,8 anos (desvio padrão = 8,6). O tempo transcorrido da alta clínica do tratamento até a ocorrência da recidiva teve mediana de 42,5 meses (intervalo interquartil = 24,5 – 74) (Figura 1).

**Figura 1 – Tempo transcorrido da alta clínica do tratamento da paracoccidioidomicose até a ocorrência da recidiva**



A forma crônica foi predominante nos grupos com (86,4%) e sem recidiva (84%), não havendo associação entre forma clínica e o desfecho da doença (p-valor = 0,793).

Pacientes com recidiva apresentaram maior acometimento de órgãos quando comparados ao grupo sem recidiva (média de 2,3 órgãos e desvio padrão de 1,1). Os órgãos mais afetados em ambos os grupos foram, em ordem decrescente de acometimento, pulmões, orofaringe e pele. Apenas lesão em pele apresentou associação com recidiva na regressão logística condicional univariada (p-valor = 0,009) e pacientes com esse tipo de lesão apresentaram 3,7 vezes mais risco de desenvolverem a recidiva (ORp IC 95% = 1,34 – 9,93). Lesões em três ou mais locais foram associadas a um maior risco de recidiva (p-valor = 0,031), com estes pacientes apresentando três vezes mais risco de desenvolverem este desfecho do que pacientes com até duas lesões (ORp IC 95% = 1,10 – 8,08).

Quanto as principais comorbidades, no grupo com recidiva, apenas um paciente apresentou o câncer como comorbidade (4,5%), enquanto, no grupo sem recidiva,

11 pacientes apresentaram comorbidades (12,5%), sendo a tuberculose a mais prevalente nesse grupo, acometendo seis pacientes (6,8%) (Tabela 2).

**Tabela 2 – Comparação dos aspectos clínicos em pacientes com e sem recidiva da paracoccidioidomicose**

	Com recidiva  (n = 22) n (%)	Sem recidiva  (n = 88) n (%)	ORp	Intervalo de confiança de 95% para ORp		p- valor
				Limite inferior	Limite superior	
<b>Forma clínica da doença</b>						
Aguda/subaguda e Mista <sup>1</sup>	3 (13,6)	14 (15,9)	1,196	0,31	4,55	0,793
Crônica	19 (86,4)	74 (84,1)				
<b>Principais órgãos acometidos</b>						
Pulmões	19 (86,4)	73 (83,0)	1,31	0,34	5,15	0,694
Orofaringe	12 (54,5)	61 (69,3)	0,53	0,20	1,38	0,194
Laringe	5 (22,7)	13 (14,8)	1,67	0,54	5,18	0,378
Glândulas Adrenais	1 (4,5)	4 (4,5)	1	0,10	10,07	0,99
Sistema nervoso central	1 (4,5)	2 (2,3)	2	0,18	22,06	0,694
Pele	11 (50,0)	18 (20,5)	3,70	1,34	9,93	<b>0,009*</b>
<b>Número de locais acometidos</b>						
1 ou 2 locais acometidos <sup>1</sup>	13 (59,1)	72 (81,8)	0,80	0,29	2,18	0,674
3 ou mais locais acometidos	9 (40,9)	16 (18,9)	3	1,10	8,08	<b>0,031*</b>
<b>Principais Comorbidades</b>						
Diabetes	0 (0,0)	1 (1,1)	-	-	-	-
Tuberculose	0 (0,0)	6 (6,8)	-	-	-	-
Câncer	1 (4,5)	2 (2,3)	-	-	-	-
SIDA	0 (0,0)	2 (2,3)	-	-	-	-

Nota: Regressão condicional logística univariada; ORp - *Odds Ratio pareado*; <sup>1</sup> Categoria de referência; \* Significativo se p-valor <0,050; SIDA = Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

No grupo com recidiva, foi identificada a infecção pela espécie *P. brasiliensis* em 20 (90,9%) pacientes e, em dois (9,1%), por *P. lutzii*. Já no grupo sem recidiva, todos os 88 (100%) pacientes apresentaram infecção por *P. brasiliensis*.

As drogas mais utilizadas, de forma isolada ou em associação, tanto no grupo com recidiva, como no grupo sem recidiva, foram o cotrimoxazol seguido da anfotericina B, do itraconazol e do cetoconazol. A monoterapia foi observada em frequência acima de 70% em ambos os grupos. A associação de duas drogas foi maior no grupo sem recidiva (27,8%) e o uso de três drogas foi maior no grupo com recidiva (9%) (Tabela 3).

**Tabela 3 – Medicamentos utilizados para tratamento da paracoccidiodomicose em pacientes com e sem recidiva da doença**

	<b>Com recidiva (n = 22) n (%)</b>	<b>Sem recidiva (n = 88) n (%)</b>
<b>Medicamentos utilizados</b>		
Anfotericina B	4 (18,2%)	14 (15,9%)
Itraconazol	3 (13,6)	5 (5,7)
Cotrimoxazol	20 (90,9)	88 (100)
Cetoconazol	2 (9)	7 (7,9)
<b>Nº medicações utilizadas</b>		
Monoterapia	17 (77,3%)	63 (71,6%)
Duas drogas	3 (13,6%)	24 (27,8%)
Três drogas	2 (9%)	1 (1,1%)

No diagnóstico da doença, os pacientes que apresentaram posterior recidiva exibiram maior prevalência na realização de todos os exames complementares, já no grupo dos pacientes que não desenvolveram a recidiva houve predominância dos testes sorológicos e exames de imagem (Tabela 4).

**Tabela 4 – Exames complementares para diagnóstico da paracoccidiodomicose**

	<b>Com recidiva</b>		<b>Sem recidiva</b>	
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
	<b>Positivo</b>	<b>Negativo</b>	<b>Positivo</b>	<b>Negativo</b>
Sorológico	17 (72,3)	4 (18,2)	77 (87,5)	9 (10,2)
Histopatológico	21 (95,5)	1 (4,5)	46 (52,3)	0 (0,0)
Micológico	21 (95,5)	0 (0,0)	46 (52,3)	1 (1,1)
Exames de imagem	19 (86,4)	3 (13,6)	72 (81,8)	12 (13,6)

Nota: Alguns pacientes realizaram mais de um exame complementar, algumas porcentagens não somam 100% pela falta de informação ou não foi realizado o exame no paciente.

A mediana do tempo de evolução da doença para os pacientes com recidiva foi de 25 meses (intervalo interquantil = 19,7 – 43,7). Já para os pacientes sem recidiva, a mediana foi de 33,2 meses (intervalo interquantil = 24,4 – 47,7). Nesse estudo, não foi observada associação entre o tempo de evolução da doença e a recidiva da paracoccidiodomicose (p-valor = 0,488; ORp = 0,99; IC 95% = 0,98 – 1,01).

No grupo com recidiva, 18 (81,8%) pacientes aderiram ao tratamento proposto e, no grupo sem recidiva, 71 (80,7%) pacientes o fizeram. Não houve diferenças significativas da adesão ao tratamento entre os grupos com e sem recidiva. Portanto, pacientes que aderiram ao tratamento não apresentam mais risco de recidiva (p-valor = 0,903; ORp = 1,077; IC 95% = 0,323 – 3,594).

### 5.3 HÁBITOS DE ETILISMO E TABAGISMO

O tabagismo foi um hábito identificado em 19 pacientes (86,4%) no grupo com recidiva, estando menos presente no grupo sem recidiva (55,7%). O abandono do tabagismo durante o tratamento ocorreu em um paciente (4,5%) no grupo com recidiva e em quatro (4,5%) no grupo sem recidiva. O tempo médio do hábito foi de 29,9 anos (desvio padrão = 9,5) no grupo com recidiva e de 31,2 anos (desvio padrão = 10,2) no grupo sem recidiva.

O etilismo foi um hábito presente em 59,1% dos pacientes com recidiva, sendo menos frequente no grupo sem recidiva (25%). O abandono do etilismo foi relatado por quatro pacientes (18,2%) no grupo com recidiva e seis (6,8%) no grupo sem recidiva. A média de tempo do hábito de etilismo foi de 24,2 anos (desvio padrão = 7,7) no grupo com recidiva e 26,1 anos (desvio padrão = 9,4 anos) no grupo sem recidiva.

Houve associação de recidiva com histórico de tabagismo (p-valor = 0,0146) e de etilismo (p-valor <0,00115), na regressão logística condicional univariada. Os históricos de tabagismo e de etilismo foram considerados como fatores de risco para o desfecho, sendo que pacientes com histórico de tabagismo apresentaram 6,66 mais risco de ocorrência da recidiva (ORp IC 95% = 1,45 – 30,54) e os pacientes com histórico de etilismo apresentam 6,40 vezes mais risco (ORp IC 95% = 2,09 – 19,58) de desenvolverem este desfecho. Não foi observada associação do tempo do hábito de tabagismo (p-valor = 0,493) e de etilismo (p-valor = 0,475) com a recidiva (Tabela 5).

**Tabela 5 – Comparação dos hábitos de tabagismo e etilismo em pacientes com e sem recidiva da paracoccidioidomicose**

		Com recidiva	Sem recidiva	ORp	Intervalo de confiança de 95% para ORp		p-valor*
		(n = 22) n (%)	(n = 88) n (%)		Limite inferior	Limite superior	
<b>Histórico de tabagismo</b>	Sim	20(90,9)	49 (60,2)	6,66	1,45	30,54	<b>0,0146*</b>
	Não <sup>1</sup>	2 (9,1)	35 (39,8)	1	-	-	-
<b>Histórico de etilismo</b>	Sim	17 (77,3)	28 (31,8)	6,40	2,09	19,58	<b>0,00115*</b>
				1	-	-	-
<b>Tempo de tabagismo (anos)</b>	Média (desvio padrão)	29,9 (9,5)	31,2 (10,2)	0,98	0,9413	1,03	0,493
<b>Tempo de etilismo (anos)</b>	Média (desvio padrão)	24,2 (7,7)	26,1 (9,4)	1,01	0,98	1,06	0,475

Nota: Regressão logística condicional univariada; ORp - *Odds Ratio pareado*; <sup>1</sup> Categoria de referência; \* Significativo se p-valor<0,050.

No modelo final da regressão logística condicional múltipla, apenas o histórico de etilismo (ORp 4,77; IC 95% = 1,39 – 17,19) e lesões em pele (ORp 3,99; IC 95% = 1,23 – 13,94) foram considerados como fatores de risco para a recidiva.

**Tabela 6 – Modelo final para fatores de risco da recidiva na paracoccidioidomicose**

Variável	ORp	Intervalo de confiança de 95% para OR		p-valor
		Limite inferior	Limite superior	
Histórico de etilismo: Sim versus não (Ref)	4,77	1,39	17,19	<b>0,0171</b>
Lesão em pele: Sim versus não (Ref)	3,99	1,23	13,94	<b>0,0301</b>
Histórico de tabagismo: Sim versus não (Ref)	5,11	0,90	28,93	<b>0,0651</b>
Idade (anos)	0,93	0,84	1,02	<b>0,1346</b>

Nota: Regressão logística condicional múltipla com método de seleção de variáveis *stepwise forward* (P<0,20); ORp - *Odds Ratio pareado*.

Variáveis incluídas no processo de modelagem – histórico de etilismo (sim versus não), lesão cutânea (sim versus não), histórico de tabagismo (sim versus não), idade (anos), múltiplas lesões (3 ou mais lesões versus até 2 lesões) e acometimento da orofaringe (sim versus não).

Critério de Akaike para o modelo múltiplo final 53.18383

## 6. DISCUSSÃO

A recidiva da paracoccidioidomicose apresenta caráter debilitante e interfere na qualidade de vida dos afetados. Apesar disso, na literatura, há poucos estudos sobre este desfecho, sendo estes principalmente descritivos e baseados em relatos de casos (Campos *et al.*, 2008; Pedroso *et al.*, 2008; Travassos e Massucato, 2012). Este estudo é o primeiro a avaliar a associação da recidiva com histórico de tabagismo e de etilismo, além de outros fatores, como locais acometidos, forma da doença, número de lesões e tempo de evolução da doença.

Na população do presente estudo, a recidiva foi um evento raro, acometendo 2,8% de todos os pacientes atendidos no HUCAM em um período de 40 anos. Campos *et al.* (2008), avaliando a prevalência de recidiva no Hospital Universitário de Brasília, observaram que 29,6% dos pacientes apresentaram este desfecho, valor superior ao do presente estudo. Este achado de Campos *et al.* (2008) pode estar relacionado ao maior número de comorbidades e coinfeções apresentadas pelos pacientes incluídos na pesquisa ou mesmo pela diferença de delineamento do estudo, não tendo havido distinção entre pacientes que apresentaram recidiva e reativação da doença. No estudo realizado por Sylvestre (2014) no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), assim como no nosso estudo, a recidiva foi considerada um evento raro acometendo apenas 5,4% do total de 400 pacientes estudados.

O perfil dos pacientes incluídos neste estudo corrobora as características mais frequentes relatadas na literatura, como maioria de acometidos do sexo masculino, de meia-idade (entre 40 e 50 anos), residentes em área rural, trabalhadores com intenso contato com o solo e com a cor de pele branca (Campos *et al.*, 2008; Peçanha *et al.*, 2017; Andrade *et al.*, 2018; Dutra *et al.*, 2018).

A paracoccidioidomicose, contrariamente às demais doenças fúngicas sistêmicas, como a criptocose, a histoplasmose disseminada, e a candidíase, não está associada usualmente a doenças imunossupressoras ou a condições de imunossupressão (Pedroso *et al.*, 2008; Queiroz-Telles *et al.*, 2020). Essa informação corrobora os resultados do presente estudo, em que os pacientes, tanto

com recidiva, quanto sem apresentá-la, exibiram poucas doenças imunossupressoras. Macedo *et al.* (2018) cita que a baixa associação entre HIV e paracoccidiodomicose pode estar relacionada com o protocolo de profilaxia com sulfametaxazol + trimetopim para inibir o aparecimento de pneumonias nesses pacientes. Em contrapartida, Shikanai-Yasuda *et al.* (2017) afirmaram que a infecção por *Paracoccidioides* spp. pode ser oportunista em pacientes com redução da imunidade celular por doença subjacente ou por tratamento imunossupressor. A supressão imunológica permite a instalação e a reprodução do fungo nos tecidos e a disseminação para vários órgãos, uma vez que o aparecimento da doença, o controle dela e a gravidade com que se manifesta dependem diretamente da resposta imune celular efetiva, sendo os linfócitos T as células com papel central nessa relação (Fortes *et al.*, 2011). Estudos que compararam coinfeção de HIV e paracoccidiodomicose demonstraram um desfecho mais grave pela ocorrência das formas disseminada e mista decorrentes da imunossupressão causada pela infecção pelo HIV. Além disso, alguns pacientes apresentam a paracoccidiodomicose como uma manifestação clínica inicial do HIV, sendo parâmetro importante no diagnóstico das doenças (Silva, 2012; Almeida *et al.*, 2017; Macedo *et al.*, 2018). Almeida *et al.* (2017) observaram que, dos 31 pacientes diagnosticados com a coinfeção por HIV em seu estudo, 48% apresentaram a paracoccidiodomicose como primeiro evento clínico que determinou uma investigação adicional e evidenciou o HIV. Autores afirmam a necessidade de mais estudos para confirmação da paracoccidiodomicose como preditora de infecção pelo HIV (Macedo *et al.*, 2018). Outras comorbidades e coinfeções estiveram presentes e a tuberculose, tida como um importante diagnóstico diferencial (Queiroz-Telles *et al.*, 2020), foi a doença infecciosa que mais acometeu os pacientes do estudo. Estes resultados são semelhantes aos de Campos *et al.* (2008) e de Gomes *et al.* (2008), que encontraram maior frequência para a mesma coinfeção em seus pacientes. Essa associação de doenças pode ocorrer em 5,5% a 19% dos pacientes com paracoccidiodomicose (Campos *et al.*, 2008; Belíssimo-Rodrigues *et al.*, 2013; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; Thompson III *et al.*, 2021). A baixa imunidade pode ser o principal fator desencadeante, tanto da tuberculose, quanto da paracoccidiodomicose, as quais podem ocorrer de forma simultânea ou sequencial pela ausência de algumas citocinas e de seus receptores, a que predispõe ao aparecimento, tanto de uma quanto de outra (interferon-gama, interleucina 12 e 23) (Júnior *et al.*, 2007). A semelhança das doenças no estudo de

Júnior *et al.* (2007) pôde ser percebida quando diversos pacientes que receberam tratamento para tuberculose sem confirmação baciloscópica não obtiveram resposta ao tratamento medicamentoso, só havendo melhora com a introdução da medicação antifúngica. A tuberculose não acometeu o grupo de pacientes que apresentaram recidiva no presente estudo.

Em relação à forma clínica da paracoccidiodomicose, houve predominância da crônica nos dois grupos, sem associação com recidiva. Segundo Shikanai-Yasuda (2015, 2017), essa forma de acometimento é a mais comum em adultos acima de 30 anos de idade, sendo responsável por 74% a 96% de todos os casos, o que justifica os achados do presente estudo, uma vez que todos os pacientes apresentavam idade superior a 30 anos. No estudo realizado no Hospital Universitário de Brasília, onde foi observada alta prevalência de recidivas, 77,4% de todos os pacientes avaliados apresentaram a forma crônica (Campos *et al.*, 2008). Em um estudo prévio, também realizado no HUCAM, foi observada a forma crônica em 88% dos pacientes atendidos até 2012 (Peçanha *et al.*, 2018). A forma clínica da doença e a sua gravidade dependem de características do fungo, como virulência e composição antigênica, das condições ambientais e principalmente da imunidade do hospedeiro. Quando é produzido interferon-gama pelos linfócitos T CD4+ (linfócitos T helper 1), a doença se manifesta na sua forma crônica com curso lento. Já quando há predomínio da produção de interleucinas 4, 5 e 10 pelos linfócitos T CD4+ (linfócitos T helper 2), pode ser observada a doença em sua forma mais grave. Pacientes imunocompetentes e fungo menos virulento levam a manifestações clínicas lentas e pouco agressivas (Júnior *et al.*, 2007; Fortes *et al.*, 2011; Queiroz-Telles *et al.*, 2020).

A paracoccidiodomicose pode comprometer qualquer órgão e apresenta tendência a disseminação, fazendo com que o quadro clínico seja bem variado (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017). Nesse estudo, houve uma diversidade de órgãos acometidos pela doença, sendo o sítio mais frequente o pulmão. As vias aéreas normalmente são os sítios mais acometidos por serem a porta de entrada do patógeno, por meio da inalação dos conídios, além de haver tropismo do fungo pela região (Queiroz-Telles *et al.*, 2020). Pulmões e vias aéreas são os órgãos mais atingidos quando a doença se manifesta na forma crônica (Campos *et al.*, 2008; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017;

Queiroz-Telles *et al.*, 2020; Thompson III *et al.*, 2021). Isso está de acordo com os dados apresentados nesse estudo, no qual foi observada a predominância da forma crônica e houve acometimento principalmente dos pulmões e das vias aéreas em ambos os grupos estudados. A pele foi o único sítio acometido associado com recidiva. O acometimento da pele pode ocorrer por disseminação pela via hematogênica e, raramente, a partir de lesão contígua preexistente ou mesmo pela inoculação do fungo diretamente na pele (Costa *et al.*, 2005; Thompson III *et al.*, 2021). As lesões em pele não são de fácil caracterização, o que dificulta a realização do diagnóstico clínico e a instituição do tratamento rápido, sendo necessário o diagnóstico diferencial com outras doenças, como a leishmaniose tegumentar cutânea (Vieira, Reis e Meira, 2016). Pacientes com recidiva, quando etilistas, podem apresentar diminuição da imunidade e, assim, disseminação das lesões para múltiplos órgãos, sendo um deles a pele por tratar-se do maior órgão do corpo humano, permitindo fácil visualização. Maior número de diagnósticos pode ser realizado a partir da pele quando comparados àqueles relacionados ao acometimento dos demais órgãos, onde lesões podem não ser identificadas, não sendo citadas nos prontuários se tornando um viés de informação. Por não serem debilitantes, na maioria das vezes, diversos pacientes permanecem anos com as lesões sem diagnóstico, além de administrarem diversos tipos de medicamentos sem sucesso da cura. A cicatrização das lesões pode gerar sequelas importantes de mobilidade, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes (Vieira, Reis e Meira, 2016; Ricci, *et al.*, 2018). A frequência, o número e a morfologia das lesões em pele são consequência da interação imunológica entre o fungo e o hospedeiro (Costa *et al.*, 2005; Marques *et al.*, 2007). Em indivíduos que apresentam resposta imune satisfatória, podem ser observadas lesões granulomatosas epitelioides compactas, bem definidas, confluentes, com poucos fungos em seu interior, configurando infecção benigna localizada. Já nos pacientes com comprometimento imunológico, observa-se inflamação granulomatosa desorganizada, alto número de fungos em seu interior e granulomas frouxos, mal definidos, com exudação supurativa e áreas de necrose. A presença e a persistência das células leveduriformes quiescentes no interior do granuloma podem levar a recidivas da doença (Costa *et al.*, 2005; Fortes *et al.*, 2011; Shikanai-Yasuda, 2017). Além disso, lesões em pele geralmente refletem fungemia e, portanto, maior gravidade da doença o que pode explicar sua maior presença nas recidivas (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

Lesões localizadas em orofaringe, apesar da alta prevalência, não apresentaram associação com recidiva. Estas manifestações são de grande importância na área odontológica e, desta forma, os dentistas devem estar atentos para realizarem a detecção e o encaminhamento para início precoce do tratamento (Campos, *et al.*, 2008). No estudo de Marques *et al.* (2007), foi observada associação entre lesões em orofaringe e forma clínica crônica da doença. Sua prevalência chegava a abranger 61% do total dos pacientes do estudo, valor bastante similar àquele do grupo com e sem recidiva desse estudo, em que foi observado acometimento respectivamente de 54,5% e 69,3% dos pacientes.

As lesões localizadas no sistema nervoso central não foram frequentes nos grupos estudados nesse estudo e nem apresentaram associação com a recidiva, porém são de grande relevância tendo em vista a sua gravidade e as sequelas deixadas após a conclusão do tratamento (Thompson III *et al.*, 2021). Pedroso *et al.* (2008) estudaram a frequência de recidivas em pacientes com paracoccidiodomicose e observaram pacientes com lesões localizadas no sistema nervoso central, o que pode ter ocorrido pela gravidade da doença ou pela suspensão precoce da medicação, já que lesões neurais necessitam de maior tempo de tratamento medicamentoso (Pედroso *et al.*, 2008).

A insuficiência adrenal (Doença de Addison) pode ser um problema agravado pela paracoccidiodomicose (Shikanai-Yasuda, *et al.*, 2017; Macedo *et al.*, 2018). No presente estudo, o acometimento das glândulas adrenais, apesar de baixo, foi similar tanto no grupo sem recidiva como no grupo com recidiva. A insuficiência adrenal é uma doença rara, com prevalência entre 0,45 e 11,7 casos por 100.000 habitantes, sendo a paracoccidiodomicose a segunda principal etiologia da insuficiência (28%) no Brasil. Seu acometimento pode estar ligado ao tropismo dos fungos pelo o tecido suprarrenal, sendo necessária a terapia de reposição de corticosteroides a curto e longo prazo (Brasil. Ministério da Saúde, 2015).

A presença de lesões acometendo três ou mais locais foi associada à ocorrência de recidiva. Mais locais acometidos podem estar relacionados a gravidade da doença e a disseminação em diversos órgãos (Prado *et al.*, 2009; Dutra *et al.*, 2018; Ricci *et*

*al.*, 2018; Queiroz-Telles *et al.*, 2020). Pacientes saudáveis podem suprimir a infecção no local do inóculo por meio de adequada resposta imune inata. Porém, pacientes comprometidos imunologicamente podem apresentar a doença em maior gravidade, com disseminação para vários órgãos e sistemas (Fortes *et al.*, 2011).

Seja a infecção causada por *P. brasiliensis* ou *P. lutzii*, as medicações antifúngicas são bastante eficazes, levando a inibição do crescimento. Os derivados sulfamídicos, oferecidos gratuitamente pelo Serviço Único de Saúde, são eficazes e vastamente utilizados na terapia da doença, sendo a primeira escolha de medicação, apesar de ser um tratamento mais longo quando comparado aos demais medicamentos (mínimo 18 meses). As demais medicações são indicadas quando ocorre reação alérgica aos sulfamídicos ou resistência microbiana à substância (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017). No presente estudo, os grupos com e sem recidiva se assemelharam em relação às medicações utilizadas, sendo os sulfamídicos os mais utilizados, o que está de acordo com o estudo de Campos *et al.* (2008), que também observou maior frequência dessa medicação em todos os pacientes avaliados com paracoccidiodomicose com e sem recidiva. Em sua casuística, 87% (76 pacientes) haviam sido medicados com cotrimoxazol. O itraconazol foi pouco usado, apesar de ser considerado a primeira escolha de tratamento para as formas leves e moderadas da doença, além disso, faz parte da lista de medicamentos do RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) e é distribuído pelo Ministério da Saúde o que o torna acessível a todos os pacientes (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; Thompson III *et al.*, 2021). Já o cetoconazol, é contra indicado para tratamentos prolongados não sendo mais recomendado para o tratamento da paracoccidiodomicose, o que justifica seu baixo uso nos pacientes incluídos no estudo (Campos *et al.*, 2008; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017). A efetividade das drogas são avaliadas por meio dos testes de sorologia por imunodifusão dupla. Quando é observada inalteração ou aumento dos níveis sorológicos, suspeita-se de baixa efetividade da medicação administrada. Exames laboratoriais rotineiros de controle da efetividade da medicação são necessários para determinar a necessidade de substituição precoce do plano de tratamento medicamentoso. É de se esperar que pacientes em uso do cotrimoxazol apresentem mais reativação da doença por falha terapêutica do que pacientes em uso de outras medicações

antifúngicas já que o cotrimoxazol trata-se de uma droga fundistático o que difere das demais drogas com efeito fungicida (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

Dentre os exames complementares, os micológicos e histopatológicos, que abrangem as biópsias, raspados de lesões e lavados broncoalveolares, foram os que mais ofereceram resultado positivo para a doença. Dada a alta sensibilidade desses testes, a existência de poucos resultados falso negativos torna-se um indicador do correto diagnóstico e execução da técnica laboratorial (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; Macedo *et al.*, 2018; Thompson III *et al.*, 2021). Em contrapartida, a sorologia por imunodifusão dupla foi o exame que mais forneceu resultado falso-negativo nesse estudo abrangendo quase 20% dos pacientes com recidiva e 10% no grupo de pacientes sem recidiva tendo como teste de referência os exames micológicos, histopatológicos e de imagem. Sylvestre (2014) estudou a sensibilidade dos testes em pacientes com recidiva da paracoccidiodomicose e afirmou que os exames micológicos e histológicos devem ser feitos de forma adequada e rotineira quando a hipótese de recidiva é considerada para obtenção de melhores resultados. Segundo Mendes *et al.* (2017), os testes de sorologia por imunodifusão dupla podem estar limitados à sensibilidade de aproximadamente 90% ou até mesmo podem não detectar infecções pela espécie *P. lutzii* (Queiroz-Telles *et al.*, 2020; Thompson III *et al.*, 2021). Os títulos de anticorpos apresentam direta correlação com a gravidade das formas clínicas, sendo mais elevados nas formas aguda e mista. Os resultados falso-negativos podem acontecer quando os pacientes possuem lesões localizadas ou quando apresentam infecção por HIV ou imunossupressão. Já os resultados falso-positivos, podem ocorrer na presença de outras infecções fúngicas, como a histoplasmosse e a aspergilose (Pereira *et al.*, 2012; Shikanai-Yasuda, 2017). No presente estudo, foi observada infecção por *P. lutzii* em apenas dois pacientes do grupo com recidiva e, apesar da informação anterior de Mendes *et al.* (2017) sobre a possibilidade da sorologia por imunodifusão dupla resultar em falso negativo na infecção por *P. lutzii*, ambos os pacientes apresentaram, não só a sorologia, mas todos os testes laboratoriais com resultado positivo para a doença. Os demais pacientes apresentaram a infecção causada por *P. brasiliensis*. Tendo em vista que os pulmões são sítios bastante acometidos na paracoccidiodomicose (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017), o que foi observado em mais de 80% dos pacientes de ambos os grupos deste estudo, os

exames de imagem são ótimos aliados para avaliação da doença (Júnior *et al.*, 2018; Queiroz-Telles *et al.*, 2020; Thompson III *et al.*, 2021). Contudo, as alterações morfológicas apontadas nas imagens não podem ser atribuídas exclusivamente à paracoccidiodomicose, como observado por Gomes, Wingeter e Svidzinski (2008), que realizaram um estudo sobre a avaliação clínica-radiológica em pacientes com esta doença e verificaram alterações inerentes ao tabagismo e à presença da tuberculose, que podem gerar confusão diagnóstica.

O longo tempo de evolução da doença (média 40,8 meses) pode estar associado à demora na procura por atendimento médico, que, por sua vez, pode estar ligado também à dificuldade de acesso ao serviço de saúde no interior do estado. Apesar de 80% dos pacientes terem aderido ao tratamento, longos tempos de evolução da doença podem estar ligados às falhas terapêuticas e à necessidade de reinícios do tratamento medicamentoso. Andrade *et al.* 2019 dizem que o perfil dos pacientes com paracoccidiodomicose é de dificuldade de adesão ao tratamento em virtude de suas rotinas e crenças. Outra possível associação ao grande tempo de evolução da doença pode ser representada pelos efeitos crônicos de hábitos, comorbidades e coinfeções comuns a esses pacientes, como o tabagismo e a tuberculose, que provocam sintomas semelhantes de dispneia e tosse crônica (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017). Durlacher e Cintra (2017) observaram que aproximadamente 60% de 107 pacientes de seu estudo eram tabagistas e aproximadamente 12% apresentavam coinfeção por tuberculose, o que pode ter aumentado o tempo para procura pelo diagnóstico.

Seguir corretamente todas as recomendações de administração da medicação não demonstrou relação com a recidiva da doença. Andrade *et al.* (2019) realizaram um estudo sobre adesão ao tratamento de paracoccidiodomicose em 188 pacientes no Centro-Oeste do Brasil, verificando se o paciente realizava a retirada da medicação na farmácia e relatava em consulta se tomou corretamente as medicações. Os autores observaram que a adesão foi baixa e os pacientes deixaram de tomar as medicações principalmente no primeiro trimestre do tratamento, chegando a abandonar por muitas vezes. Borges, Valle e Silva (2010) afirmaram que, mesmo a doença sendo responsável por alta taxa de mortalidade, não existem estudos que

indiquem a real relação da efetividade do tratamento farmacológico com a adesão ao tratamento.

O tabagismo é muito comum entre os pacientes com paracoccidioomicose, chegando a estar presente em até 95% dos casos (Santos *et al.*, 2003; Campos *et al.*, 2008; Peçanha *et al.*, 2018; Queiroz-Telles *et al.*, 2020). Isso corrobora os achados do presente estudo, em que aproximadamente 90% dos pacientes com recidiva eram tabagistas. A pesquisa também demonstrou que o hábito foi associado à recidiva como um fator de risco, que não se manteve significativo no modelo multivariado. A amostra limitada pode ter influenciado este resultado, o que deve ser investigado em pesquisas com amostras maiores, possivelmente viabilizadas por meio de estudos multicêntricos, dada a raridade do desfecho. O tabagismo é um hábito deletério que, em virtude de substâncias irritativas liberadas pela fumaça, pode gerar Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, afetar a imunidade humoral e mediada por células, alterar a atividade ciliar das células, e provocar danos epiteliais que facilitam diversas doenças fúngicas, como a criptocose, a histoplasmose, a aspergilose, a candidíase e a paracoccidioomicose. A colonização fúngica ocorre devido à fibrose pericavitária e à epitelização endocavitária, que dificultam a fagocitose dos propágulos fúngicos, e também ao muco sobre o epitélio, que gera o meio de cultivo (Rosemberg, 1987; Santos *et al.*, 2003; Tornatore e Jornada, 2014). Em uma meta-análise realizada por Pourbaix *et al.* (2020), foi observado que o tabagismo é fator de risco para o desenvolvimento de quaisquer doenças fúngicas invasivas, sendo esta associação maior para fungos dimórficos endêmicos, o que inclui a paracoccidioomicose.

O presente estudo identificou a associação entre etilismo e a recidiva da paracoccidioomicose, sendo este um fator de risco para o desfecho, inclusive no modelo multivariado, corroborando os resultados de Martinez e Moya (1992). Estudos apontam que este hábito fragiliza o sistema imune e aumenta o risco de morte por infecção fúngica pulmonar. Estudo realizado por Mallaco *et al.* (2020), em camundongos, verificou que quando os animais eram expostos ao álcool, havia produção exacerbada de quimiocinas responsáveis por indicar para as células de defesa a localização dos patógenos causadores do processo infeccioso. A produção em excesso dos mediadores resultava no “confundimento” das células em sua

capacidade de proceder a tal localização. No estudo realizado por Peçanha *et al.* (2018), com todos os pacientes diagnosticados no período de 1978 a 2012 no HUCAM, foi observado que 55,3% relataram consumir álcool, valor superior ao do grupo sem recidiva e inferior ao do com recidiva. Apesar da seleção de controles desconsiderar o status de exposição, a possibilidade de viés de informação devido ao uso de prontuários deve ser considerada.

Há evidências de que pacientes tabagistas e etilistas apresentam maior risco para o desenvolvimento da paracoccidiodomicose (Mendes *et al.*, 2017; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017), o que foi demonstrado em um estudo caso-controle no Espírito Santo, no qual aqueles que consumiam 50g de álcool diariamente ou aos finais de semana apresentavam 14 vezes, e os que fumavam, principalmente cigarro de palha apresentavam 3,6 vezes mais risco de desenvolvimento da doença na forma crônica (Santos *et al.*, 2003). Gomes *et al.* (2008) também verificaram alta taxa de etilistas (80%) e tabagistas (81%) em seu estudo e atribuíram os hábitos ao aparecimento da paracoccidiodomicose. Em relação à recidiva da doença, Del Negro *et al.* (1986) sugeriram uma possível influência do tabagismo, porém utilizando uma abordagem descritiva. Tanto a fragilização do sistema imune causada pelo etilismo, como a propensão ao crescimento do fungo ocasionado pelos metabólitos do tabagismo podem estar associados ao aparecimento e à recidiva da paracoccidiodomicose. Estudos multicêntricos, com uma maior amostra de casos, devem ser realizados para analisar o efeito do abandono destes hábitos durante o tratamento com relação à recidiva da doença, o que não foi possível verificar no presente estudo devido ao número pequeno de casos de recidiva.

Não houve associação entre tempo de tabagismo e etilismo e a recidiva. No entanto, Santos *et al.* (2003) relataram que o tempo de tabagismo e etilismo influenciam o aparecimento da doença. Gomes *et al.* (2008) verificaram a prevalência de aproximadamente 70% de tabagismo por mais de 20 anos em seus pacientes. Nesse estudo, ambos os grupos apresentaram longos anos com o hábito, sendo que 75% dos pacientes com recidiva apresentaram média de 35 anos de tabagismo, com valor superior para o grupo sem recidiva, com média de 39 anos. Faz-se necessária a conscientização da população sobre os malefícios do hábito e a geração de dificuldades ao uso por criação de leis governamentais.

Embora o estudo caso-controle seja adequado para abordar desfechos raros de forma mais rápida e econômica, este estudo fez uso de dados secundários que apresenta limitações que o torna vulnerável ao viés de informação, já que depende da qualidade do preenchimento dos dados dos prontuários, que se demonstrou insuficiente para algumas variáveis, como, por exemplo, cor da pele. Por se tratar de uma doença rara, não foi realizado cálculo amostral para essa pesquisa, todos os prontuários no período de 1978 a 2018 foram incluídos. Dessa forma, os resultados podem ser apresentados com grande precisão, porém baixo poder para determinar uma série de associações que não foram encontradas nessa pesquisa. Além disso, o processo de pareamento resultou em um número limitado de possíveis controles a serem sorteados para cada caso e, embora o status de exposição não tenha sido considerado durante o procedimento, houve diferença de frequência entre expostos ao etilismo e tabagismo nos controles e a frequência observada em estudo prévio realizado no mesmo local (Peçanha *et al.*, 2018), pode ter havido vieses no processo de seleção. Apesar das limitações, os resultados obtidos nesse estudo são relevantes para a condução clínica dos casos, reforçando a necessidade de abordar os efeitos nocivos do tabagismo e do etilismo para o efeito do tratamento entre os pacientes com paracoccidiodomicose. Pesquisas adicionais em áreas endêmicas são necessárias, especialmente multicêntricas, para confirmar os achados deste estudo, já que se trata de uma doença rara, cuja recidiva é incomum.

## 7. CONCLUSÃO

A recidiva foi considerada um desfecho raro, que acomete 2,8% do total de pacientes com diagnóstico da doença no HUCAM. Sua grande maioria é constituída por homens de meia idade, entre 40 e 50 anos, trabalhadores rurais, sem comorbidades, fumantes e etilistas. A monoterapia foi a mais observada, sendo o cotrimoxazol o medicamento mais preconizado. Os testes laboratoriais foram solicitados de acordo com os locais de acometimento, sendo que a sorologia foi o teste que mais forneceu falso negativo e a histopatologia e a micologia foram os testes que mais deram resultados positivos no diagnóstico e no acompanhamento da doença. Pacientes tabagistas, etilistas e que apresentaram lesão em pele foram associados ao desfecho e, quando realizada análise multivariada, os pacientes etilistas e com lesão em pele apresentaram maior relação com a recidiva. Os demais fatores não demonstraram associação com o desfecho. Dessa forma, faz-se necessário melhorar a abordagem clínica e implantar métodos terapêuticos adequadamente selecionados para tratamento das dependências químicas dos pacientes relativo ao tabaco e álcool a fim da obtenção de maior sucesso no tratamento.

## REFERÊNCIAS

ANDRADE, U. V. *et al.* Adesão ao tratamento de pacientes com paracoccidioomicose na Região Centro-Oeste do Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. V. 45, n. 2, e. 20180167, 2019.

ARAÚJO, S. A. *et al.* Case of recurrent Paracoccidioomycosis: 25 years after initial treatment. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. V. 13 n.5, p. 296 – 394, 2009.

ALMEIDA, F. A. *et al.* Paracoccidioomicose em pacientes brasileiros com e sem infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. V.96, n. 2, p. 368 – 372, 2017.

BELLISSIMO-RODRIGUES, F. *et al.* Endemic paracoccidioomycosis: relationship between clinical presentation and patients demographic features. **Medical Mycology**. V.51, n. 3, p. 313 – 318, 2013.

BORGES, S. R. C. VALLE, A. C. F. SILVA, G. M. S. Estudo dos fatores que influenciam na efetividade do tratamento em pacientes com paracoccidioomicose. Dissertação de mestrado. Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas. Fundação Oswald Cruz. Rio de Janeiro, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde de a a z: paracoccidioomicose. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/paracoccidioomicose>> Acesso em: 20 de Nov. de 2021a.

BRASIL. Ministério da Saúde. I Levantamento nacional sobre os padrões de consumo de álcool na população brasileira. Disponível em: <[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio\\_padroes\\_consumo\\_alcool.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio_padroes_consumo_alcool.pdf)> Acesso em 25 de Nov. de 2021b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção a Saúde. Portaria nº1170, de novembro de 2015.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e estatística. Características Étnico-Raciais da População: Classificações e Identidades. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv63405.pdf>>. Acesso em: 20 de Nov. de 2021.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. O que causa dependência do cigarro? Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/o-que-causa-dependencia-cigarro>>. Acesso em: 20 de Nov. de 2021.

CAMPOS, M. V. S. *et al.* Paracoccidiodomicose no Hospital Universitário de Brasília. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. V. 42, n. 2, p. 169 – 172, 2008.

COCIO, T. A. *et al.* Characterization of a *Paracoccidioides* spp. strain from southeastern Brazil genotyped as *Paracoccidioides restrepiensis* (PS3) and review of this phylogenetic species. **Genetics and Molecular Biology**. V. 43, n. 2, e. 20190201, 2020.

COSTA, M. A. B. *et al.* Manifestações extrapulmonares da paracoccidiodomicose. **Radiologia Brasileira**. V.38, n. 1, p. 45 – 52, 2005.

DEL NEGRO, G. Paracoccidiodomicose. II – Tratamento: Noções práticas. **Jornal de Pneumologia**. N.21, p. 57-60, 1986.

DURLACHER, R. R. e CINTRA, L. T. A. Lesões orais e correlação com aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais da paracoccidiodomicose. Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas da Universidade Estadual Paulista – UNESP, 2017.

DUTRA, M. L. *et al.* Oral paracoccidiodomycosis in a single-center retrospective analysis from a Brazilian southeastern population. **Journal of Infection and Public Health**. V. 11, p. 530-533, 2018.

FRANCO, M. *et al.* Paracoccidioidomycosis. **Baillière's Clinical Tropical Medicine**. V. 4, p. 185-220, 1989.

FORTES, M. R. P. Imunologia na paracoccidioidomicose. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. V. 86, n. 3, p. 516 – 524, 2011.

GOMES, E. *et al.* Perfil clínico, laboratorial e epidemiológico de pacientes com paracoccidioidomicose em um serviço de referência no noroeste do estado do Paraná. **Ciência, Cuidado e Saúde**. V. 7, n. 1, p. 53-61, 2008.

GOMES, E. WINGETER, M. A. SVIDZINSKI, T. I. E. Dissociação clínico-radiológica nas manifestações pulmonares da paracoccidioidomicose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. V. 41, n. 5, p. 454 – 458, 2008.

GRIFFITHS, J. *et al.* The case for paracoccidioidomycosis to be accepted as a neglected tropical (fungal) disease. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, N. 13, e0007195, 2019.

JÚNIOR, R. Q. *et al.* Associação entre paracoccidioidomicose e tuberculose: realidade e erro diagnóstico. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. V. 33, n.3, p. 295 – 300, 2007.

JÚNIOR, M. R. *et al.* Imaging paracoccidioidomycosis: A pictorial review from head to toe. **European Journal of Radiology**. 2018.

MACEDO, P. M. *et al.* Paracoccidioidomycosis due to *Paracoccidioides brasiliensis* S1 plus HIV co-infection. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. V. 113, n. 3, p. 167 – 172, 2018.

MALACCO, N. L. S. O. *et al.* Chronic ethanol consumption compromises neutrophil function in acute pulmonary *Aspergillus fumigatus* infection. **eLife Sciences**. N. 9, e. 58855, 2020.

MARQUES, S. A. *et al.* Paracoccidioidomicose: Frequência, morfologia e patogênese de lesões tegumentares. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. V. 82, n. 5, p. 411 – 417, 2007.

MARQUES, S. A. Paracoccidioidomycosis: Epidemiological, clinical, diagnostic and treatment up-dating. **Anais Brasileiros de dermatologia**. V. 88, n. 5, p. 700-11, 2013.

MARTINEZ, R. Etioepidemiologia e ecologia. In: VERONESI R, FOCACCIA R. **Tratado de Infectologia**. V. 84, p. 1081-1083, 1996.

MARTINEZ, R. e MOYA, M. J. The relationship between paracoccidioidomycosis and alcoholism. **Revista de Saúde Pública**. V. 26, n. 1, p.12 – 16, 1992.

MENDES, R. P. *et al.* Paracoccidioidomicose: Perspectivas atuais do Brasil. **Journal of Basic Microbiology**. N. 11, p. 224-282, 2017.

MILLINGTON, M. A. *et al.* Paracoccidioidomicose: abordagem histórica e perspectiva de implantação da vigilância e controle. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. V. 27, e. 050002, 2018.

PALHETO-NETO, F. X *et al.* Estudo de 26 casos de paracoccidioidomicose avaliados no Serviço de Otorrinolaringologista da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). **Revista Brasileira de otorrinolaringologia**. V.69, n. 5, p. 622 – 627, 2003.

PEÇANHA, P. M. *et al.* Paracoccidioidomycosis: Epidemiological and clinical aspects in 546 cases studied in the state of Espírito Santo, Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. V. 97, n. 3, p. 836-844, 2017.

PEDROSO, V. S. P. Paracoccidioidomicose com comprometimento do sistema nervoso central: Revisão de literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**. V. 44, n. 3, p.33 – 40, 2008.

PEREIRA, A. L., ARAÚJO, M. L., VELLOSO, T. R. G. Diagnóstico sorológico da paracoccidiodomicose: comparação entre os testes de Imunodifusão Dupla (IDD) e Ensaio Imunoenzimático (ELISA). Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo, 2012.

POURBAIX, A. *et al.* Smoking as a Risk Factor of Invasive Fungal Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. **Clinical Infectious Diseases**. V.71, n. 4, p. 1106 - 1119, 2020.

PRADO, M. *et al.* CP. Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. V. 104, n. 3, p. 513 – 521, 2009.

QUEIROZ-TELLES *et al.* New insights of pulmonary paracoccidiodomycosis. **Seminars in respiratory an Critical Care Medicine**. V. 41, n. 1, 2020.

RICCI, C. D. *et al.* Paracoccidiodomicose: Forma crônica cutânea. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**. V. 20, n. 1, p. 51 – 54, 2018.

ROSEMBERG, J. *et al.* Tabagismo: Sério Problema de Saúde Pública. Editora Almed, 2ª Ed. São Paulo, 1987.

SANTOS, W. A. *et al.* Associação entre tabagismo e paracoccidiodomicose: um estudo de caso-controle no estado do Espírito Santo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. V. 19, n. 1, p. 245 – 253, 2003.

SHANKAR, J. RESTREPO, K. V. CLEMONS, D. A. Stevens hormones and the resistance of women to paracoccidiodomycosis. **Journal of clinical Microbiology**. V. 24, n. 2, p. 296 – 313, 2011.

SHIKANAI-YASUDA, M. A. *et al.* Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidiodomycosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. V.50, n. 5, 2017.

SHIKANAI-YASUDA, M. A. Tratamento de paracoccidiodomicose. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. V. 97, suplemento 19, p. 31 – 37, 2015.

SILVA L. S. Estudo clínico e laboratorial de controle de cura de pacientes submetidos a tratamento para paracoccidiodomicose atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical. Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais. 2012.

SYLVESTRE, T. F. *et al.* Prevalence and serological diagnosis of relapse in paracoccidiodomycosis patients. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. V. 8, n. 5, e.2834, 2014.

THOMPSON III, G. R. *et al.* Global guideline for diagnosis and management of the endemic mycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology. **The Lancet Infectious diseases**. 2021.

TOLEDO, T. A. *et al.* Prevalência de tabagismo, etilismo e comorbidades em pacientes com paracoccidiodomicose atendidos em um Hospital Universitário - Minas Gerais. **Revista Médica de Minas Gerais**. V. 26, n. 5, p. s117 – s121, 2016.

TORNATORE, A. R. e JORNADA, F. M. "Bola Fúngica após ocorrência de Tuberculose em Paciente Alcoolista: Relato de Caso". **Bluncher**. P. 42, São Paulo, 2014.

TRAVASSOS, D. C. MASSUCATU, M. S. Paracoccidiodomicose bucal: recidiva de um caso clínico. *Archives of Health Investigation*. X1 Encontro de Estomatologia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP. V. 1, p. 55, 2012.

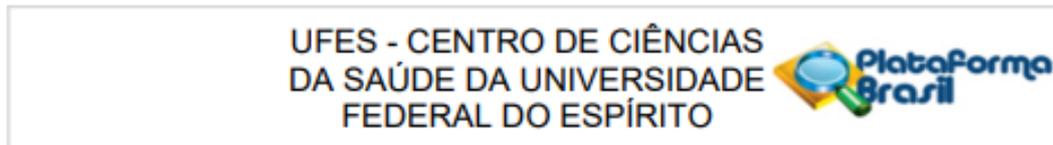
VIEIRA, T. S. REIS, T. M. G. MEIRA, S. S. Diagnóstico diferencial de paracoccidiodomicose e leishmaniose tegumentar cutânea: Relato de experiência.

**Revista Saúde.com.** V. 12, n. 3, p. 675 – 678, 2017.

WANKE, B. AIDÊ, M. A. Curso de Atualização – Micoses. **Jornal Brasileiro de Pneumologia.** V. 35, n. 12, cap. 6, 2009.

## ANEXOS

Anexo A – Carta de aprovação pelo comitê de ética em pesquisa



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Fatores Intrínsecos e Extrínsecos Relacionados à Recidiva na Paracoccidiodomicose

**Pesquisador:** Creuza Rachel Vicente

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 28677720.9.0000.5060

**Instituição Proponente:** Centro de Ciências da Saúde

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.943.304

#### Apresentação do Projeto:

Pesquisa com dados secundários de pacientes com diagnóstico de paracoccidiodomicose atendidos no Hospital Universitário da UFES entre 2012 e 2018

#### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar fatores relacionados à recidiva da paracoccidiodomicose em pacientes atendidos no HUCAM entre 2002 e 2018.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e Benefícios atendem à RES. CNS 466/2012

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

-

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os Termos foram apresentados e estão adequados

#### Recomendações:

Toda pesquisa deve sempre ser aprovada por um CEP antes de iniciar a coleta de dados

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

CEP: 29.040-091

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep.ufes@hotmail.com

**UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO ESPÍRITO**



Continuação do Parecer: 3.943.304

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Pendências foram sanadas

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1483970.pdf	10/03/2020 17:20:05		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_PCMrecidiva_comanexos_10_03_2020.pdf	10/03/2020 17:18:21	Creuza Rachel Vicente	Aceito
Cronograma	Cronograma_PCRRecidiva_10_03_2020.pdf	10/03/2020 17:08:39	Creuza Rachel Vicente	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_Hucam_Paracocco.pdf	10/03/2020 17:03:37	Creuza Rachel Vicente	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_PCM_recidiva_CEP_03_02_2020.pdf	03/02/2020 11:43:02	Creuza Rachel Vicente	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Anexo_2.pdf	03/02/2020 11:41:53	Creuza Rachel Vicente	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Anexo_1.pdf	03/02/2020 11:41:23	Creuza Rachel Vicente	Aceito
Orçamento	Orcamento_PCM_recidiva_CEP_03_02_2020.pdf	03/02/2020 11:40:15	Creuza Rachel Vicente	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

VITORIA, 30 de Março de 2020

**Assinado por:**

**Maria Helena Monteiro de Barros Miotto  
(Coordenador(a))**

Endereço: Av. Marechal Campos 1488

Bairro: S/N

UF: ES

Município: VITORIA

CEP: 29.040-001

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep.ufes@hotmail.com

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO ESPÍRITO



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Fatores Intrínsecos e Extrínsecos Relacionados à Recidiva na Paracoccidiodomicose

**Pesquisador:** Creuza Rachel Vicente

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 28877720.9.0000.5060

**Instituição Proponente:** Centro de Ciências da Saúde

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.055.090

**Apresentação do Projeto:**

Projeto inicial com dados secundários para avaliar fatores relacionados à recidiva da paracoccidiodomicose em pacientes atendidos no HUCAM entre 2002 e 2018. Emendas: 1- Inclusão de subprojeto de pesquisa do Programa Institucional de Iniciação

Científica da Universidade Federal do Espírito Santo: "Fatores relacionados à adesão ao tratamento na paracoccidiodomicose" Sub projeto apresentado como anexo

2 - Alteração do período de estudo: 1978 a 2018.

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar fatores relacionados à recidiva da paracoccidiodomicose em pacientes atendidos no HUCAM entre 2002 e 2018.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos e benefícios - atendem à Res 466/2012

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

-Não aprovado em 12 de maio considerando o 3º item da emenda, que caracterizava um novo estudo, que estava em desacordo com o projeto original aprovado pelo CEP. Pesquisa a princípio realizada com dados secundários, emenda sugeria uma coleta de dados primários por entrevista telefônica. Esse 3º item que estava em desacordo devido a entrevista por telefone foi retirado -

**Endereço:** Av. Marechal Campos 1488

**Bairro:** S/N

**CEP:** 29.040-001

**UF:** ES

**Município:** VITORIA

**Telefone:** (27)3335-7211

**E-mail:** cep.ufes@hotmail.com

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO ESPÍRITO



Continuação do Parecer: 4.055.090

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos foram apresentados

**Recomendações:**

Toda pesquisa deve sempre ser aprovada por um CEP antes de iniciar a coleta de dados

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O item que gerou a não aprovação foi sanado, com a retirada da entrevista por telefone a emenda pode ser aprovada

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Recurso do Parecer	recurso.pdf	20/05/2020 12:48:19		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Emenda_CEP_20_maio_2020.pdf	20/05/2020 12:47:22	Creuza Rachel Vicente	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1555627_E1.pdf	12/05/2020 15:27:58		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_PCMrecidiva_comanexos_10_03_2020.pdf	10/03/2020 17:18:21	Creuza Rachel Vicente	Aceito
Cronograma	Cronograma_PCRRecidiva_10_03_2020.pdf	10/03/2020 17:08:39	Creuza Rachel Vicente	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_Hucam_Paracocco.pdf	10/03/2020 17:03:37	Creuza Rachel Vicente	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_PCM_recidiva_CEP_03_02_2020.pdf	03/02/2020 11:43:02	Creuza Rachel Vicente	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Anexo_2.pdf	03/02/2020 11:41:53	Creuza Rachel Vicente	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Anexo_1.pdf	03/02/2020 11:41:23	Creuza Rachel Vicente	Aceito
Orçamento	Orçamento_PCM_recidiva_CEP_03_02_2020.pdf	03/02/2020 11:40:15	Creuza Rachel Vicente	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Endereço:** Av. Marechal Campos 1468

**Bairro:** S/N

**UF:** ES

**Telefone:** (27)3335-7211

**Município:** VITORIA

**CEP:** 29.040-091

**E-mail:** cep.ufes@hotmail.com

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO ESPÍRITO



Continuação do Parecer: 4.055.090

**Necessita Apreciação da CONEP:**  
Não

VITORIA, 28 de Maio de 2020

---

**Assinado por:**  
**Maria Helena Monteiro de Barros Miotto**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Marechal Campos 1468

**Bairro:** S/N

**UF:** ES

**Telefone:** (27)3335-7211

**Município:** VITORIA

**CEP:** 29.040-091

**E-mail:** cep.ufes@hotmail.com