

TRATAMENTO DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE COM KETOCONAZOL

Mário Cândido de Oliveira GOMES (1)

RESUMO

Dez pacientes com paracoccidiodomicose foram tratados com ketoconazol, por via oral, na dose de 400 mg por dia, durante 30 dias e, a seguir, 200 mg num prazo variável de 10 a 19 meses. Tendo em vista a total remissão da sintomatologia, assim como a completa regressão das lesões tegumentares, ganglionares e melhora acentuada das pulmonares, oito pacientes foram considerados "curados" e dois "melhorados", conforme os controles micológicos e sorológicos. Os efeitos colaterais foram praticamente desprezíveis, mostrando que o novo anti-fúngico é um seguro e eficaz medicamento na terapêutica desta micose.

INTRODUÇÃO

Até pouco tempo, o tratamento da paracoccidiodomicose estava limitado ao uso de drogas sulfonamidas e da anfotericina B. Evidentemente, nos casos de resistência às sulfas e nas diversas manifestações de toxicidade do antimicrobiano, não existiam opções de escolha. A introdução dos derivados imidazólicos na terapêutica das doenças fúngicas, tais como o miconazole, ampliaram a gama de substâncias disponíveis, facilitando o manuseio e oferecendo novas armas terapêuticas. No entanto, tais substâncias demonstraram sérias limitações, como a baixa absorção por via oral e toxicidade não desprezível por via parenteral⁶. A facilidade de administração e os efeitos colaterais reduzidos tornam o ketoconazol substância de primeira linha no tratamento da paracoccidiodomicose.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram tratados 10 pacientes com paracoccidiodomicose, sendo oito do sexo masculino e dois do feminino, com idade variável de 14 a 60 anos. Destes pacientes, quatro apresentavam a forma tegumentar, três, tegumentar-visceral, dois, linfático-ganglionar e um, linfático-visceral

(Tabela I). O tempo de doença oscilou entre 2 meses e 7 anos, com dois pacientes, apenas sem medicação anterior.

O diagnóstico da micose foi realizado através de exames clínico e laboratorial, com comprovação etiológica do fungo por exame direto e biopsia, além das provas sorológicas de fixação de complemento quantitativa e precipitação em tubo, segundo a técnica de FAVA NETTO^{7,8}.

O ketoconazol foi administrado na dose única de 400 mg por dia, após uma das refeições¹, durante 30 dias e, a seguir, 200 mg diários, por um tempo variável de 10 a 19 meses, com a média de 12 meses.

Todos os pacientes foram tratados mediante internação hospitalar, com seguimento ambulatorial posterior. Exames clínicos e laboratoriais foram realizados, semanalmente, durante a internação e, posteriormente, cada três meses, incluindo exames sorológicos e testes de controle de toxicidade da droga, como hemograma, hemossedimentação, mucoproteínas, creatina, uréia, transaminases, tempo de protrombina, bilirrubinas totais e frações, eletroforese de proteínas, amilase, ácido úrico, glicemia, lípidos totais e frações, fibrinogênio, fos-

(1) Professor Titular da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Centro de Ciências Médicas e Biológicas de Sorocaba, da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo

T A B E L A I
Tratamento de 10 pacientes de paracoccidiodomicose com ketoconazol

Nº	IDADE	SEXO	PROFISSÃO	SINTOMAS E SINAIS ANTERIORES	TEMPO DA DOENÇA	FORMA CLÍNICA	MEDICAÇÃO ANTERIOR *	DOSE MG/DIA	DURAÇÃO DO TRATAMENTO	RESULTADO
01	43	F	Doméstica	Dor e edema de face e boca. Anemia. Emagrecimento.	6 anos	Tegumentar.	1+2+3+4	100-200	19 meses	Melhorado
02	58	M	Serv.gerais	Lesão na face, língua, bochechas e palato. Emagrecimento	2 anos	Tegumentar	1+2	100-200	12 meses	Curado
03	54	M	Lavrador	Dor na face, prurido e secreção nasal.	2 anos	Tegumentar	1+2+3+4	100-200	12 meses	Curado
04	53	M	Funcionário público	Lesão vegetante na boca	2 meses	Tegumentar	Nenhuma	100-200	13 meses	Curado
05	47	M	Cozinheiro	Pouquidão, tosse, dispnéia, febre, emagrecimento.	7 meses	Tegumentar-visceral	3	100-200	12 meses	Melhorado
06	49	M	Lavrador	Disfonia, dispnéia, tosse, emagrecimento, lesão na língua e gengivas	7 anos	Tegumentar-visceral	1+2+4	100-200	12 meses	Curado
07	60	M	Lavrador	Tosse, expectoração, emagrecimento e lesão na língua	2 anos	Tegumentar-visceral	3	100-200	10 meses	Curado
08	18	M	Interno da FEBEM	Adenopatia cervical, febre e emagrecimento.	6 meses	Linfático-ganglionar	Nenhuma	100-200	11 meses	Curado
09	24	M	Pedreiro	Linfadenopatia, emagrecimento	2 anos	Linfático-ganglionar	2+4	100-200	15 meses	Curado
10	14	F	Estudante	Abdome agudo por obstrução intestinal	2 anos	Linfático-visceral	3	100-200	13 meses	Curado

* 1 = Sulfadiazina; 2 = Cotrimoxazol; 3 = Sulfadoxina; 4 = Anfotericina B

fatase alcalina e urina tipo I, além de exames radiológicos. O mesmo critério foi adotado após a suspensão do tratamento durante 12 meses de observação. Nenhuma droga antifúngica foi administrada simultaneamente, sendo o critério de cura baseado na resolução clínica do processo, negatividade do exame micológico e das provas sorológicas ("curados") ou na redução significativa dos testes ("melhorados").

RESULTADOS

O tratamento de 10 pacientes de paracoccidiodomicose com ketoconazol apresentou 100% de resultados favoráveis, sendo oito pacientes considerados "curados" e dois "melhorados", conforme Tabela I. Os sintomas e sinais relatados antes do tratamento regrediram totalmente em oito indivíduos, num prazo variável de 2 a 10 meses, persistindo com menor intensidade em dois (casos 5 e 6). A melhora clínica foi observada nos primeiros 30 dias, sendo mais pronunciadas após 2 a 3 meses, em todos os casos. As lesões tegumentares responderam bem nos três primeiros meses de medicação, seguindo-se as formas linfático-ganglionares (3 a 6 meses) e, finalmente, os pulmonares (5 a 10 meses), conforme Tabela II. Sequelas, sob a

forma de fibroses, foram verificadas em quatro pacientes (n.ºs 1, 5, 6 e 7).

As reações sorológicas, realizadas cada 3 meses, foram condensadas na Tabela II, segundo antes, durante e no final da medicação, revelando negatividade da fixação de complemento em oito pacientes e redução significativa em dois; o teste de precipitação em tubo foi positivo em cinco indivíduos, com evolução total para negatividade entre 3 e 6 meses.

Os efeitos colaterais foram mínimos, com um paciente apresentando hematúria e redução do tempo de protrombina (de 100 para 60%), após 4 meses de terapêutica, e outro, aumento da fosfatase alcalina após 3 meses de medicação, com regressão total e espontânea do quadro laboratorial, sem necessidade de interrupção da droga. Nenhum caso de recaída foi observado até 12 meses após a suspensão do medicamento.

DISCUSSÃO

Os resultados, aqui apresentados, confirmam a eficácia do ketoconazol no tratamento da paracoccidiodomicose, sendo totalmente superponíveis aos relatos de literatura^{2,3,4,5,9,11,12,13,14,15}.



Fig. 1 — Caso n.º 1, antes e após o tratamento.

O tempo de normalização da doença depende da forma clínica, com respostas mais rápidas para as lesões tegumentares, seguindo-se as linfático-ganglionares e, finalmente, as pulmonares, que se "curam" com fibrose residual. Os exames micológicos acompanham a melhora clínica, com negatividade total em torno de 4 a 6 meses, confirmando os achados de RESTRE-

PO & col.¹⁴. O exame direto revelou negatividade num período variável de 30 a 90 dias, como já havia observado DEL NEGRO⁵.

O decréscimo nos títulos das reações sorológicas ou sua total negatificação (fixação de complemento quantitativa e precipitação em tubo) tornou-se mais evidente a partir de 3 a

TABELA II
Sorologia e controle evolutivo de 10 pacientes de paracoccidiodomicose tratados com ketoconazol

Nº	INICIAIS	SOROLOGIA			Nº DE COMPOS PULMONARES	AUSENCIA DE SINTOMAS E SINAIS (meses)	SEQUELAS	EFEITOS COLATERAIS	RECAIDAS (Follow-up de 12 meses)
		ANTES	DURANTE	FINAL					
01	A.S.L.S.	83,0 +++	33,0 neg.	15,0 neg.	Normal	Sim (3)	Fibrose da face	Hematuria, Dim. do t. de protrombina	Não
02	J.A.S.	18,0 ++	neg. neg.	neg. neg.	Normal	Sim (2)	Nenhuma	Nenhum	Não
03	J.C.	13,0 neg.	neg. neg.	neg. neg.	Normal	Sim (4)	Nenhuma	Nenhum	Não
04	J.A.C.P.	38,0 +++	neg. neg.	neg. neg.	Normal	Sim (4)	Nenhuma	Nenhum	Não
05	D.N.A.	50,0 +	25,0 +	15,0 neg.	Enfisema, Lesão fibrótica bilateral	Sim (10)	Fibrose pulmonar, Diapneia	Nenhum	Não
06	B.M.G.	28,0 neg.	12,0 neg.	neg. neg.	Lesões fibróticas e micronodulares	Sim (7)	Fibrose, Diapneia, Disfonia	Nenhum	Não
07	A.F.A.	115,0 ++	neg. neg.	neg. neg.	Lesões micro e macro nodulares	Sim (5)	Fibrose	Nenhum	Não
08	F.L.J.	70,0 neg.	25,0 neg.	neg. neg.	Normal	Sim (6)	Nenhuma	Nenhum	Não
09	F.A.S.	112,0 neg.	27,0 neg.	neg. neg.	Normal	Sim (3)	Nenhuma	Nenhum	Não
10	A.D.S.	30,0 neg.	10,0 neg.	neg. neg.	Normal	Sim (4)	Nenhuma	Aumento de fosfatase alcalina	Não

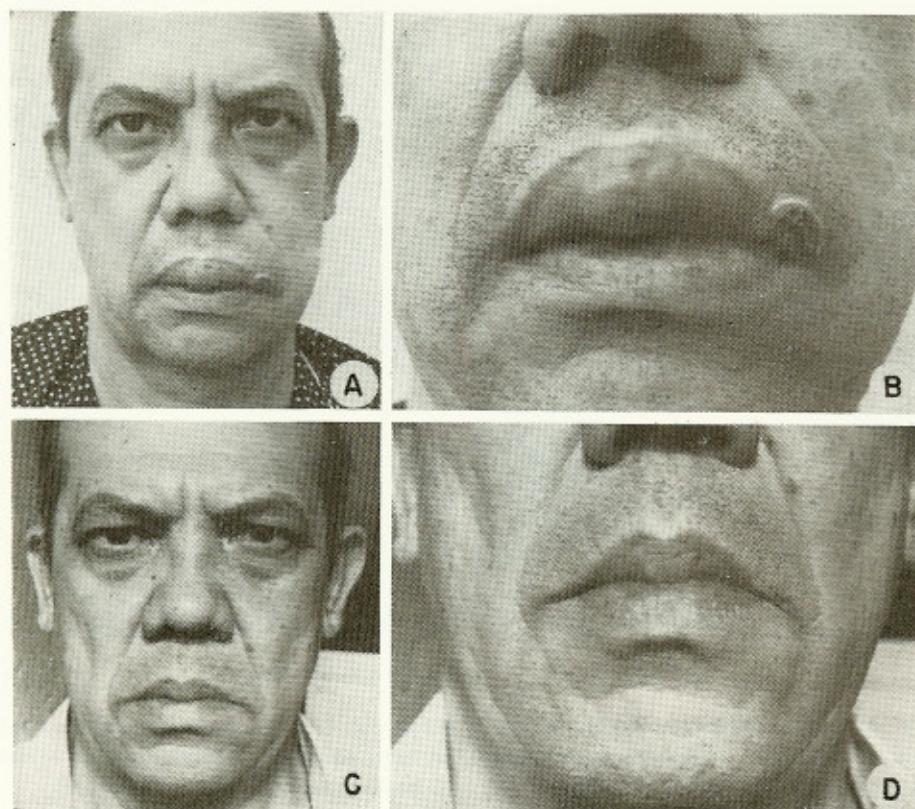


Fig. 2 — Caso n.º 4, antes e após o tratamento.

5 meses, sendo relatado por RESTREPO & col.¹⁴ em torno de 4 a 6 meses.

O critério adotado a fim de avaliar a resposta terapêutica, considerando "cura" a cicatri-

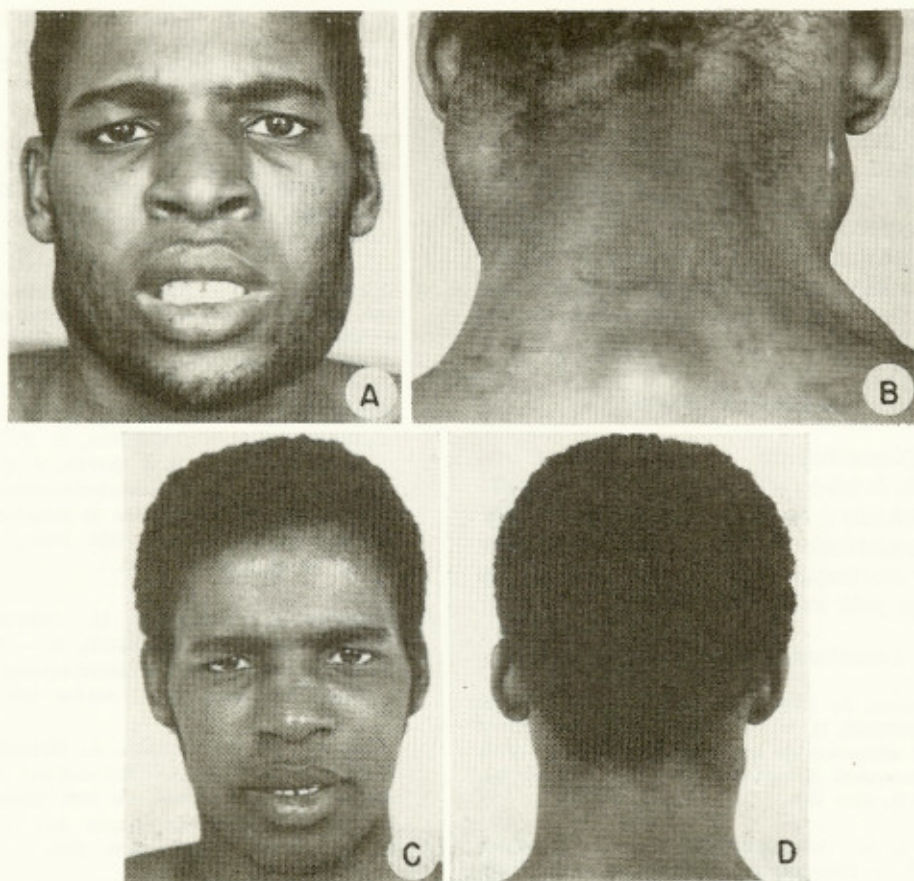


Fig. 3 — Caso n.º 8, antes e após o tratamento.

zação das lesões, negatificação micológica e negatividade dos títulos sorológicos e "melhora", a sua redução significativa, ainda carece de melhor padronização científica.

O tempo de tratamento e a dose utilizada devem ser particularizados, como preconizam RESTREPO & col.¹³ e DEL NEGRO⁵, na dependência dos controles clínico, micológico e sorológico. A suspensão precoce da medicação ou a redução prematura acarretam recidivas, observadas por CUCÉ & col.³ em 50% dos pacientes tratados durante 90 dias. A manutenção da droga até a negatificação ou redução significativa dos títulos sorológicos, com administrações diárias ou em dias alternados, como mencionam MARCONDES & col.¹⁰, impedem a reatividade das lesões, com alguma segurança, pelo menos até 12 meses de observação, confirmando os dados de DEL NEGRO⁵.

Os efeitos colaterais desprezíveis demonstram a baixa toxicidade da droga; assim, dos

10 pacientes tratados até 19 meses, surgiram alterações laboratoriais somente em dois, como redução do tempo de protrombina e aumento da fosfatase alcalina, também observados por DEL NEGRO⁵. Os demais testes hematológicos nada revelaram, indicando que o produto não provoca alterações nos órgãos hematopoiéticos, aparelho genito-urinário, metabolismo dos glicídios, lípidos e proteínas.

Os resultados obtidos e a facilidade de administração, assim como a quase total ausência de efeitos colaterais do ketoconazol, permitem sua indicação na paracoccidiodomycose, como medicamento de primeira linha.

SUMMARY

Treatment of paracoccidiodomycosis with ketoconazole

Ten patients with paracoccidiodomycosis were treated with 400 mg per day of oral ke-

toconazole, for 30 days and then, with 200 mg for periods ranging from 10 to 19 months. Having in mind total remission of symptomatology, as well as complete regression of tegumentary, lymphatic ganglionic lesions with evident improvement of pulmonary involvement, eight patients were considered as "cured" and two "improved", according to mycologic and serologic controls. Side effects can be considered negligible, so proving that the new antifungal is a safe and effective drug in the therapeutics of this mycosis.

AGRADECIMENTOS

Ao Departamento Médico-Científico da Johnson & Johnson, Brasil, pelo fornecimento do ketoconazole e ao Dr. Walter de Oliveira Neto, pela assistência durante o estudo e facilidade na realização dos exames sorológicos, executados pelo Prof. Fava Netto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRUGMANS, J.; VAN CUTSEM, J.; HERMANS, C. & SCHELJGROND, H. W. — Determination of the optimal time of administration and pharmaceutical presentation of ketoconazole. *Ketoconazole Clin. Res. Report*. No. R-41400/21, May 1979.
- CUCÉ, L. C.; WROCLAWSKI, E. L. & SAMPAIO, S. A. P. — Treatment of paracoccidioidomycosis, candidiasis, chromomycosis, Lobomycosis and mycetoma with ketoconazole. *Intern. J. Dermatol.* 19: 405-408, 1980.
- CUCÉ, L. C.; WROCLAWSKI, E. L. & SAMPAIO, S. A. P. — Treatment of paracoccidioidomycosis with ketoconazole. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 23: 82-85, 1981.
- DEL NEGRO, G. — Estudo clínico e sorológico com um novo derivado imidazólico em formas extracutâneas de paracoccidioidomicose. Resultados preliminares. XVI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Natal, Rio Grande do Norte, Brasil, 3-8 de Fevereiro, 1980.
- DEL NEGRO, G. — Ketoconazole in paracoccidioidomycosis. A long-term therapy study with prolonged follow-up. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 24: 27-39, 1982.
- FAINSTEIN, V. & BODEY, G. P. — Cardiorespiratory toxicity due to Miconazole. *An. Int. Med.* 93: 432-433, 1980.
- FAVA NETTO, C. — Estudos quantitativos sobre a fixação de complemento na Blastomicose Sul-americana com antígeno polissacarídico. *Arq. Cirurg. Clin. Exp.* 18: 197-254, 1955.
- FAVA NETTO, C. — The serology of Paracoccidioidomycosis: present and future trends. In: PAN AMERICAN SYMPOSIUM ON PARACOCIDIOIDOMYCOSIS, I. Meddelin, 1971, Proceedings, Washington, PAHO, 1972, Scient. Publ. n. 254, p. 209-213.
- GOMES, M. C. O. — Tratamento da blastomicose com ketoconazole. XVII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Caldas Novas, Goiás, Brasil, 22-27 de Março, 1981.
- MARCONDES, J.; DILLON, N. L.; MEIRA, D. A.; HABERMANN, M. C.; MENDES, R. P.; MARQUES, S. A.; BARRAVIERA, B. & MOTTA, N. C. S. — Avaliação do tratamento da paracoccidioidomicose com o ketoconazole. XVIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 1-6 de Fevereiro, 1982.
- NEGRONI, R.; ROBLES, A. M.; ARECHAVALA, A.; TUCULET, M. A. & GALIMBERTI, R. — Ketoconazole in the treatment of Paracoccidioidomycosis and Histoplasmosis. *Rev. Infect. Dis.* 2: 643-649, 1980.
- NEGRONI, R.; ARECHAVALA, A.; ROBLES, A. M. & FINQUELIEVICH, J. L. — Ketoconazole in the treatment of systemic mycoses. In: XXI Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Illinois, 4-6 November, 1981.
- RESTREPO, A.; STEVENS, D. A.; LEIDERMAN, E.; FUENTES, J.; ARANA, A.; ANGEL, R.; MEJIA, G. & GÓMEZ, I. — Ketoconazole in paracoccidioidomycosis: efficacy of prolonged oral therapy. *Mycopathologia (Den Haag)* 72: 35-45, 1980.
- RESTREPO, A.; STEVENS, D. A.; GÓMEZ, I.; LEIDERMAN, E.; ANGEL, R.; FUENTES, J.; ARANA, A.; MEJIA, G.; VANEGAS, A. C. & ROBLEDO, M. — Ketoconazole: a new drug for the treatment of Paracoccidioidomycosis. *Rev. Infect. Dis.* 2: 633-642, 1980.
- RESTREPO, A.; GÓMEZ, I. & CANO, L. E. — Post-therapy status of paracoccidioidomycosis patients treated with ketoconazole. In: XXI Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Illinois, 4-6 November, 1981.

Recebido para publicação em 6/10/1982.