



Adesão ao tratamento de pacientes com paracoccidiodomicose na Região Centro-Oeste do Brasil

Ursulla Vilella Andrade^{1,a}, Sandra Maria do Valle Leone de Oliveira^{1,b},
Marilene Rodrigues Chang^{1,c}, Edy Firmina Pereira^{1,d}, Ana Paula da Costa Marques^{1,e},
Lidia Raquel de Carvalho^{2,f}, Rinaldo Poncio Mendes^{2,g}

1. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande (MS) Brasil.
2. Universidade Estadual de São Paulo, Botucatu (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-6932-1692>
- b. <http://orcid.org/0000-0002-8960-6716>
- c. <http://orcid.org/0000-0003-3402-4740>
- d. <http://orcid.org/0000-0003-3011-6947>
- e. <http://orcid.org/0000-0003-4012-0720>
- f. <http://orcid.org/0000-0003-0575-2263>
- g. <http://orcid.org/0000-0002-0661-5917>

Submetido: 30 maio 2018.
Aprovado: 23 dezembro 2018.

Trabalho realizado na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande (MS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a adesão ao tratamento de paracoccidiodomicose. **Métodos:** Estudo conduzido com 188 pacientes com paracoccidiodomicose atendidos em um hospital terciário na Região Centro-Oeste do Brasil, de 2000 a 2010, para avaliar adesão ao tratamento. Foram considerados aderentes pacientes que tiveram o seguinte critério: retiraram os medicamentos na farmácia e autorrelatarem a utilização de, no mínimo, 80% de dispensação dos antifúngicos prescritos na última consulta. **Resultados:** A maioria dos pacientes era homem (95,7%), tinha a forma crônica da doença (94,2%) e foi tratada com sulfametoxazol/trimetopim (86,2%). Apenas 44,6% dos pacientes aderiram ao tratamento. A maior perda de seguimento foi observada nos primeiros 4 meses de tratamento ($p < 0,02$). Adesão ao tratamento foi maior em pacientes com do que sem envolvimento pulmonar (RC: 2,986; IC95% 1,351-6,6599) e maior para os pacientes com do que sem tuberculose associada (RC 2,763; IC95% 1,004-7,604). **Conclusões:** A adesão ao tratamento da paracoccidiodomicose foi baixa e os primeiros 4 meses constituíram o período com maior evasão. Pacientes com envolvimento paracoccidiodômico pulmonar ou tuberculose associada revelaram maior adesão ao tratamento da paracoccidiodomicose.

Descritores: Paracoccidiodomicose; Cooperação e adesão ao tratamento; perda de seguimento; micoses

INTRODUÇÃO

A paracoccidiodomicose (PCM) é uma micose sistêmica causada por *Paracoccidioides brasiliensis* e *Paracoccidioides lutzii* endêmica na América Latina.⁽¹⁾ Os casos diagnosticados em outros países geralmente são importados de pessoas que se mudaram da América Latina.^(1,2) No Brasil, o índice de mortalidade por PCM é de 1,45 por 1 milhão de habitantes, tornando-se a oitava causa mais comum de mortalidade entre doenças fúngicas e parasitárias crônicas recorrentes.⁽³⁾ O índice de letalidade é entre 5 e 27%.^(3,4) Os principais desafios terapêuticos da PCM são a longa duração, a alta frequência de recidivas, sequelas e as comorbidades. As comorbidades mais frequentemente observadas são as doenças endêmicas, como tuberculose, helmintíase intestinal e tabagismo.^(5,6) O tratamento da PCM continua até que uma cura aparente seja alcançada; o termo "cura aparente" é preferível ao termo "cura" porque é impossível confirmar a erradicação do fungo do indivíduo afetado. A duração do tratamento depende da imunidade do hospedeiro, da virulência do isolado, do tamanho do inóculo de *Paracoccidioides* sp e do composto antifúngico utilizado. A duração do tratamento é geralmente mantida até a recuperação da imunidade mediada por células^(8,9)

para evitar a reativação das células fúngicas, que podem persistir como focos latentes.

A adesão, ou seja, o ato de tomar os medicamentos prescritos, é um comportamento clínico altamente complexo, e sua avaliação permanece problemática.⁽¹⁰⁾ A não adesão à terapia de doenças crônicas é um problema enfrentado por muitos serviços de saúde e é o principal obstáculo para a cura.⁽¹¹⁾ Pode resultar na progressão da doença e, quando causada por um agente infeccioso, microrganismos resistentes. O tratamento a longo prazo da PCM pode levar a uma não adesão.^(5,12-14)

O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores associados à adesão ao tratamento para pacientes com PCM, visando projetar intervenções para melhorar o cuidado e a qualidade de vida desses pacientes.

MÉTODOS

Este estudo foi realizado no Hospital Dia Professora Esterina Corsini na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, que é um centro de referência para PCM. Todos os pacientes com PCM ativos admitidos entre janeiro de 2000 e dezembro de 2010 foram convidados a participar da presente investigação. Apenas casos confirmados,

Endereço para correspondência

Anamaria Mello Miranda Paniago. School of Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Rua Fillinto Muller, 355, Zip code, Campo Grande, MS, Brazil

Tel.: 55 99912-0164. E-mail: anapaniago@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul/ Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (Fundect-MS/CNPq)

Conflitos de interesse: Os autores declaram não ter conflito de interesses

caracterizados pela presença de manifestações clínicas compatíveis com PCM e a identificação de Paracoccidíoides spp. formas de levedura utilizando exame micológico ou histopatológico direto, foram incluídos neste estudo. Os pacientes que foram a óbito no início do tratamento foram excluídos. Este estudo utilizou dados coletados prospectivamente por um formulário padronizado com dados demográficos, epidemiológicos e clínicos. O mesmo médico acompanhou os pacientes durante todo o período do estudo.

Os compostos antifúngicos utilizados para o tratamento inicial foram selecionados considerando a gravidade da doença, a possibilidade de absorção gastrointestinal do medicamento e a presença de doenças associadas. Para alguns casos graves, a dose de anfotericina B convencional de 0,5 a 0,7 mg / kg / dia foi indicada. A combinação intravenosa de trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) foi prescrita em uma dose de 800mg / 160mg a cada 8 horas para o tratamento inicial de alguns casos graves. Para a maioria dos casos, o cotrimoxazol foi administrado na dose de 1.200 mg / 240 mg a cada 12 horas ou foi indicado itraconazol 200 mg uma vez ao dia. Para o tratamento complementar, o cotrimoxazol foi prescrito na dose de 800mg / 160mg a cada 12 horas, enquanto o itraconazol foi prescrito na mesma dose do tratamento inicial.

O acompanhamento incluiu reavaliação após 1 mês de tratamento, e depois a cada 2 meses até a cura clínica foi alcançada. A cura clínica foi definida como o desaparecimento dos sintomas previamente observados e a normalização da taxa de sedimentação dos eritrócitos. Posteriormente, os pacientes foram avaliados a cada 2 a 3 meses até a cura sorológica por imunodifusão.⁽⁷⁾ O tratamento com itraconazol foi mantido por pelo menos 1 ano, enquanto o cotrimoxazol foi mantido por pelo menos 2 anos. Após esse período, a droga foi suspensa se o paciente atingisse e mantivesse a cura sorológica por 6 meses. Os pacientes cuja sorologia inicial era não reativa ou não realizada utilizaram o tempo para tratamento descrito acima. Todos os compostos antifúngicos foram fornecidos aos pacientes sem nenhum custo.

A adesão ao tratamento foi definida pela presença de duas condições: (1) pelo menos 80% adesão às consultas durante o período de acompanhamento; e (2) adesão à medicação, tendo dispensação de medicamento confirmada pela farmácia e o paciente relatou a administração de pelo menos 80% das doses antifúngicas prescritas desde sua consulta anterior.

Tabagismo, alcoolismo e tuberculose foram incluídos na análise como comorbidades. Definimos tabagistas como aqueles que relataram fumar um ou mais cigarros por dia, enquanto os usuários de álcool foram aqueles que relataram consumo regular de álcool, e a tuberculose foi definida pela identificação de bacilos álcool-ácido resistentes em exame histopatológico, baciloscopia ou cultura de espécimes clínicos.

A análise estatística foi realizada utilizando o Epi Info™ 7 (Centros para Controle e Prevenção de Doenças, Atlanta, GA, EUA). As variáveis categóricas foram expressas como porcentagens e comparadas pelo teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. O teste Q de Cochran foi usado para comparar porcentagens em populações dependentes. Odds ratios (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram utilizados para avaliar a associação das variáveis com a adesão.

Os efeitos de confusão foram minimizados através da realização de ajuste de regressão logística binária para potenciais confundidores identificados na análise. Esses potenciais confundidores são variáveis que foram encontradas para ter $p \leq 0,20$. O nível de significância utilizado na análise foi de 0,05.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (CAE 05200812.0.0000.0021).

RESULTADOS

Um total de 188 pacientes foram inicialmente incluídos no estudo, com uma média de 17 casos por ano. Como 4 pacientes (2,1%) morreram no início da terapia inicial e foram excluídos do estudo, 184 casos foram analisados (Figura 1). A idade dos pacientes variou de 4 a 94 anos (mediana: 48 anos). A razão homem-mulher foi de 22,5: 1,0. Em total, 82,4% dos pacientes eram trabalhadores rurais, 93,1% eram tabagistas e 81,9% apresentavam alcoolismo. A mediana do tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 5 meses, variando de 1 a 120 meses. Sequelas caracterizadas por cicatrizes fibróticas ocorreram em 77 (41%) pacientes, com predomínio nos pulmões, onde foi detectada em 66 (35,8%) pacientes, por radiografia de tórax ou tomografia computadorizada (TC). Outros locais com cicatrizes fibróticas foram observados nas glândulas supra-renais (8 pacientes; 4,3%) por tomografia computadorizada; na laringe (6 pacientes; 3,3%) por laringoscopia, na boca (4 pacientes; 2,2%) e pele (3 pacientes; 1,6%) pelo exame físico.

Oitenta e seis pacientes completaram o tratamento, 45 (52,3%) deles tiveram cura sorológica; na admissão, 21 (24,4%) pacientes não apresentaram sorologia reagentes na admissão, e em 20 (23,2%) a avaliação sorológica não foi realizada.

Este estudo mostra que apenas 82 (44,6%) pacientes tinham adesão ao tratamento. A principal perda de adesão foi observada nos primeiros 4 meses de tratamento, o que foi demonstrado pela diminuição da prevalência das consultas. Essa prevalência foi estável até o 12º mês, quando uma nova diminuição foi observada (Figura 2).

Características demográficas e epidemiológicas não foram associadas à adesão ao tratamento; no entanto, o envolvimento paracoccidíoidal pulmonar e a coinfeção PCM e tuberculose associaram-se à maior adesão ao tratamento, 2,99 e 2,76 vezes mais, respectivamente (Tabelas 1 e 2).

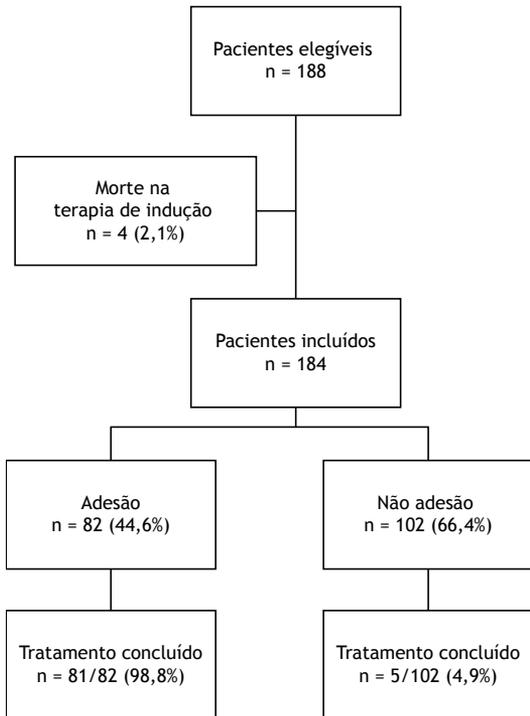


Figura 1. Fluxograma de adesão ao tratamento de 188 pacientes com paracoccidioidomicose.

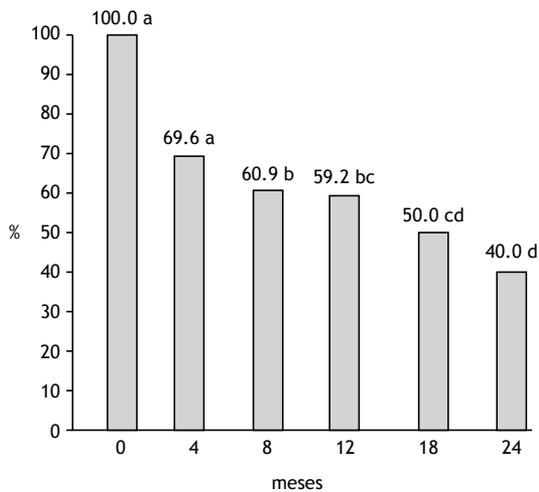


Figura 2. Acompanhamento de consultas clínicas de 184 pacientes com paracoccidioidomicose. Teste Q de Cochran. As frequências seguidas pelas mesmas letras não diferem ($p > 0,05$); frequências seguidas de letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes ($p \leq 0,05$).

DISCUSSÃO

O perfil dos pacientes com PCM incluídos neste estudo esteve de acordo com as características mais frequentemente relatadas na literatura - homens de meia-idade, cuja atividade profissional esteve associada ao contato intenso com o solo, bem como aumento da prevalência da forma crônica da doença.⁽¹²⁻¹⁴⁾ A baixa adesão ao tratamento também foi observada

em nosso estudo. Nos países em desenvolvimento, a adesão ao tratamento de doenças crônicas geralmente atinge apenas 20%, levando a estatísticas negativas de saúde e custos muito altos para a sociedade, governo e famílias de pacientes.⁽¹¹⁾ Em contraste, um estudo brasileiro realizado em 2008 relatou uma assistência global de acompanhamento agendado e adesão do tratamento de 88,2%.⁽¹⁰⁾ Nesse estudo, a média de atendimento clínico individual (ICAC) de 132 pacientes, com pelo menos 10 consultas de rotina foi 90,3%, com 85,6% dos pacientes atendendo a pelo menos 80% dessas avaliações clínicas. A média (desvio padrão \pm) do ICAC não variou com a apresentação clínica: $90,8 \pm 11,9\%$ para pacientes com a forma crônica da doença e $88,2 \pm 9,9\%$ para aqueles com a forma aguda / subaguda ($p > 0,05$). Cabe notar que este serviço possui características diferentes das demais unidades assistenciais do país, com maior ênfase no acompanhamento dos pacientes.

Nesse mesmo estudo, a complacência antifúngica (níveis séricos de sulfonamida apropriados) de 95 pacientes tratados com sulfametoxazol-trimetoprim foi de 42,1%, mostrando que o autorrelato dos pacientes, para avaliar a medicação, tende a superestimar a adesão.⁽¹⁰⁾ A monitorização do nível sanguíneo das sulfonamidas na PCM⁽¹⁵⁾ e do itraconazol⁽¹⁶⁾ na micose sistêmica tem sido descrita, porém não foi utilizada para avaliar a adesão no cenário clínico de rotina, em contraste com outras doenças, como a epilepsia. Acreditamos que a avaliação dos níveis terapêuticos antifúngicos é uma estratégia viável e pode ser útil no controle do tratamento da PCM.

Em nosso estudo, a maior perda no índice de acompanhamento ocorreu nos primeiros 4 meses de tratamento. A adesão aos tratamentos prolongados para doenças infecciosas crônicas é um desafio clínico. Pacientes com tuberculose também apresentam altas índices de descontinuidade do tratamento, apesar de apresentarem diferentes perfis demográficos e epidemiológicos de pacientes com PCM. Um estudo sobre tuberculose mostrou um tempo semelhante para a descontinuação do tratamento, cuja mediana foi de 4,0 (variação de 0,5 a 28,9) meses.⁽¹⁷⁾ Uma baixa percepção da gravidade da doença pode ser um fator de risco para abandono do tratamento.⁽¹⁸⁾ Em pacientes com PCM, melhora clínica ou cura clínica (caracterizada respectivamente por uma diminuição ou desaparecimento da sintomatologia, como dispnéia e lesões de pele / mucosas) dá ao paciente a impressão de estar "curado".⁽⁷⁾ Esse período de tempo é crítico, durante o qual a adesão ao tratamento deve ser o foco; isso deve ser enfatizado durante as consultas de acompanhamento.

Em nosso estudo, variáveis demográficas e epidemiológicas, como sexo, faixa etária, residência e atividades de trabalho rural, não foram associadas à adesão a um regime terapêutico, o que está de acordo com relatos anteriores.⁽¹⁰⁾ A localização geográfica dos pacientes, ou seja, áreas metropolitanas ou rurais, podem ter um efeito sobre a acessibilidade

Tabela 1. Demográficas, clínicas, terapêuticas, co-morbidades e adesão ao tratamento em 184 pacientes com paracoccidiodomicose.

Variáveis	Adesão	Não-adesão	valor-p
Sexo/masculino*	80/82 (97.6)	96 /102 (94.1)	0.557
Faixa etária, anos [†]			
00-19	1/82 (1.2)	3/102 (2.9)	0.390
20-29	1/82 (1.2)	3/102 (2.9)	0.390
30-39	12/82 (14.6)	15/102 (14.7)	0.425
40-49	26/82 (31.7)	36/102 (35.3)	0.496
50-59	26/82 (31.7)	25/102 (24.5)	0.179
≥60	16/82 (19.5)	20/102 (19.6)	0.433
Residente em Campo Grande [‡]	35/82 (42.7)	38/101 (37.6)	0.487
Trabalhador rural [‡]	32/79 (40.5)	38 /91 (41.8)	0.869
Fumante	76/82 (92.7)	97/101 (96.0)	0.347
Alcoolismo [‡]	73/81 (90.1)	79/95 (83.2)	0.180
Escolaridade [‡]			
Analfabeto	8/79 (10.1)	16/87 (18.4)	0.097
Escola primária	57/79 (65.8)	57/87 (65.5)	0.452
Ensino Médio	13/79 (16.5)	10/87 (11.5)	0.239
Ensino Médio/Faculdade	6/79 (7.6)	4/87 (4.6)	0.245
Tuberculose (co-infecção) [‡]	15/82 (18.3)	6/100 (6.0)	0.010
Forma clínica*			
Crônica	79/82 (96.3)	96/102 (94.1)	0.733
Agudo / subagudo	3/82 (3.7)	6/102 (5.9)	
Gravidade [‡]			0.389
Baixa	18/82(21.9)	29/102(28.4)	
Moderado	54/82(65.9)	57/102(55.9)	
Grave	10/82(12.2)	16/102(15.7)	
Órgãos envolvidos [§]			
Pulmões	72/79 (91.1)	69/92 (75.0)	0.006
Infecção por membrana mucosa oral	59/81 (72.8)	80/101 (79.2)	0.315
Linfonomegalia	29/63 (46.0)	32/81 (39.5)	0.432
Composto antifúngico [‡]			
Cotrimoxazol	72/83 (86.7)	90/95 (94.7)	0.063
Itraconazol	11/83 (13.3)	5/95 (5.3)	

Os resultados são apresentados como razões: número de casos para cada variável/número de pacientes avaliados em cada grupo (conformidade e não conformidade). Os dados entre parênteses são apresentados como porcentagens. Os trabalhadores rurais foram definidos como tal se realizaram trabalho rural no presente ou no passado. *Teste exato de Fisher; [†]comparação entre proporções independentes; [‡]Teste de qui-quadrado, [§]possivelmente mais de um órgão envolvido.

aos cuidados médicos; no entanto, isso não afetou a adesão ao tratamento em nosso estudo. A Organização Mundial de Saúde considera analfabetismo, condições econômicas precárias e desemprego determinantes de baixa adesão ao tratamento de comorbidades crônicas.^(10,11) No entanto, em nosso estudo, não foi observada associação entre nível de escolaridade e adesão ao tratamento.

Nosso estudo também não mostrou associação entre o consumo de álcool e a adesão ao tratamento. Usando uma abordagem diferente, outro estudo mostrou que a ingestão de álcool acima de 50 mg/dia não teve impacto sobre a idade no início da doença.⁽⁶⁾ Entretanto, em nossa prática clínica, esposas e filhos de pacientes relataram abstinência por abuso de álcool, que está diretamente relacionado ao desenvolvimento da doença.⁽⁶⁾ Essa aparente contradição pode ser devida

ao uso de uma variável dicotômica para a ingestão frequente de álcool neste estudo, em vez de uma medida de sua quantidade.

Uma análise da associação entre a adesão e os órgãos ou sistemas afetados pela PCM revelou que o envolvimento pulmonar, identificado por radiografia ou tomografia computadorizada, é um fator positivo para a adesão. Esses sintomas pulmonares são especulados para motivar os pacientes a comparecer às consultas de acompanhamento. Além disso, os sintomas respiratórios podem causar maior limitação na vida diária, levando os pacientes a se preocuparem mais com o tratamento.⁽¹⁹⁾

A adesão ao acompanhamento terapêutico também foi maior em pacientes com coinfeção por PCM-tuberculose. A maior índice de perda de acompanhamento ocorreu nos primeiros 4 meses, quando os pacientes com

Tabela 2. Variáveis que influenciam a adesão ao tratamento em 184 pacientes com paracoccidioidomicose

Variáveis	Adesão	Nao-adesão	Total	ROC (95%CI)	ROA (95%CI)
Lesão pulmonar paracoccidioide				3.43 (1.383-8.506)	2.986 (1.351-6.599)
Sim	72	69	141		
Não	07	23	30		
Tudo	79	92	171		
Co-infecção tuberculosa					
Sim	15	06	21	3.51 (1.295-9.514)	2.763 (1.004-7.604)
Não	67	94	161		
Tudo	82	100	182		

ROA: razão de chances ajustada; IC95%: 95% do intervalo de confiança; ROC: razão de chances bruta.

PCM e comorbidade tuberculosa ainda estavam em tratamento para tuberculose. Esse achado pode estar relacionado aos esforços do Programa Nacional de Controle da Tuberculose no Brasil, com agentes comunitários de saúde envolvidos em uma estratégia de tratamento diretamente observada.⁽²⁰⁾ Além disso, muitas campanhas enfatizaram a importância de nunca abandonar o tratamento da tuberculose, o que poderia influenciar o comportamento dos pacientes em não abandonar seu tratamento do PCM também.

O uso de itraconazol pode estar associado os maiores índices de adesão devido ao seu regime de tratamento mais fácil (2 comprimidos / dia para itraconazol e 4 a 6 comprimidos / dia para o cotrimoxazol) e menor duração do tratamento.⁽²¹⁾ No entanto, nosso estudo não mostrou diferença entre os medicamentos, possivelmente devido ao pequeno número de pacientes que usaram itraconazol. Conforme relatado na literatura brasileira, o composto antifúngico mais utilizado no tratamento da PCM é o cotrimoxazol.^(14,22) O cotrimoxazol ainda é o medicamento mais utilizado no tratamento da PCM no Brasil, pois é administrado gratuitamente aos pacientes por meio do sistema público de saúde.

O tratamento é considerado concluído após pelo menos 12 meses, se foi usado itraconazol, ou 24 meses, se o cotrimoxazol foi usado, e até que o paciente atinja e mantenha a cura sorológica por 6 meses.⁽²³⁾ Portanto, a imunodifusão é muito útil no seguimento dos pacientes, e quando não apresentam uma diminuição significativa nos títulos sorológicos, suspeita-se que eles não estejam seguindo o tratamento. Em muitos pacientes, os critérios sorológicos de cura não puderam ser usados porque o exame sorológico não foi realizado ou foi negativo na admissão. Cerca de um quinto dos pacientes apresentou sorologia negativa na admissão, o que pode ser explicado pelo uso do antígeno obtido da cepa *P. brasiliensis* B339 para teste sorológico em nosso serviço.

A falta de padronização na produção de antígenos para a sorologia PCM dificulta o controle da cura em

alguns serviços. A recente identificação molecular de diversas espécies de fungos do gênero *Paracoccidioides* revelou composições antigênicas diferentes entre as espécies.⁽²⁴⁾ Devido às reações sorológicas específicas os pacientes com PCM causada por *P. lutzii* produzem anticorpos que raramente são detectados por reações nas quais o antígeno utilizado foi isolado das espécies de *P. brasiliensis*. Como a maior concentração de *P. lutzii* foi descrita na Região Centro-Oeste do Brasil, é possível que nossos casos sorológicos negativos à admissão tenham sido causados por *P. lutzii*. Recentemente, um antígeno de *P. lutzii* foi identificado e isolado,⁽²⁵⁾ o qual ainda não está disponível para a grande maioria dos serviços clínicos. O mesmo trabalho de identificação de antígeno e validação de antígeno para reações de dupla imunodifusão deve ser feito para todas as novas espécies reconhecidas.

Cabe notar que pesquisas estão sendo feitas para identificar biomarcadores no soro de pacientes com PCM que possam confirmar esta doença em seus diferentes estágios - doença ativa não tratada, doença ativa em tratamento, cura clínica e cura sorológica, e quando for o caso, recidiva da PCM.⁽²⁶⁾

Algumas limitações deste estudo são a ausência de parâmetros objetivos para avaliar a adesão, como o acompanhamento dos níveis séricos dos compostos antifúngicos. Mais de um século após o primeiro relato de Adolfo Lutz,⁽²⁷⁾ o PCM continua sendo um problema relevante de saúde pública, especialmente em relação ao seu tratamento.

Nossos resultados mostraram a importância da avaliação da adesão ao tratamento em pacientes com PCM, cuja cura clínica é alcançada muito antes da recuperação imunológica. Assim, a adesão ao tratamento deve ser rotineiramente realizada em todas as consultas, inclusive com o apoio do serviço social, para chamar os pacientes que não compareceram à consulta.

REFERÊNCIAS

- Martinez R. Epidemiology of paracoccidioidomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57 Suppl 19:11-20.
- Barrozo LV, Mendes RP, Marques SA, Benard G, Silva ME, Bagagli E. Climate and acute/subacute paracoccidioidomycosis in a hyper-endemic area in Brazil. *Int J Epidemiol*. 2009;38(6):1642-9.
- Coutinho ZF, Silva DF, Lazera M, Petri V, Oliveira RM, Sabroza PC, et al. Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). *Cad Saúde Publica*. 2002;18(5):1441-54.

4. Martinez R. Paracoccidiodomycosis: the dimension of the problem of a neglected disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(4):480.
5. Paniago AM, Aguiar JI, Aguiar ES, da Cunha RV, Pereira GR, Londero AT, et al. [Paracoccidiodomycosis: a clinical and epidemiological study of 422 cases observed in Mato Grosso do Sul]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(4):455-9. Portuguese.
6. Santos WA, Silva BM, Passos ED, Zandonade E, Falqueto A. [Association between smoking and paracoccidiodomycosis: a case-control study in the State of Espírito Santo, Brazil]. *Cad Saude Publica.* 2003;19(1):245-53. Portuguese.
7. Mendes RP, Negroni R, Arechavala A. Treatment and control of cure. In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G, editors. *Paracoccidiodomycosis.* London: CRC Press; 1994. p. 221.
8. Benard G, Romano CC, Cacere CR, Juvenale M, Mendes-Giannini MJ, Duarte AJ. Imbalance of IL-2, IFN-g and IL-10 secretion in the immunosuppression associated with human paracoccidiodomycosis. *Cytokine.* 2001;13(4):248-52.
9. Peraçoli MT, Soares AM, Mendes RP, Marques SA, Guastale H, Meira DA, et al. Cell-mediated immunity in patients with the chronic form of paracoccidiodomycosis. Early and late evaluation after treatment. *Rev Iber Micol.* 1988;69.
10. Mendes RP, Moris DV, Carvalho LC, Oliveira EF, Cavalcante R. Treatment compliance in paracoccidiodomycosis. *Biomedica.* 2008;28. Supplement 1:103-5.
11. Organização Mundial da Saúde (OMS). Cuidados inovadores para condições crônicas: componentes estruturais de ação: relatório final [Internet]. Brasília, DF: OMS; 2003 [cited 2019 Mar 7]. Available from: <https://www.who.int/chp/knowledge/publications/iccportuguese.pdf>
12. Maciel MH, Canini SR, Gir E. [Patients with cutaneous-mucosal paracoccidiodomycosis attended at a tertiary hospital in the interior of São Paulo State: adherence to follow-up]. *Rev Eletr Enf [Internet].* 2008 [cited 2019 Mar 7];10:374-82. Available from: <https://www.fen.ufg.br/revista/v10/n2/pdf/v10n2a09.pdf>. Portuguese.
13. Verli FD, Marinho SA, Souza SC, Figueiredo MA, Yurgel LS. [Clinical-epidemiologic profile of paracoccidiodomycosis at the Stomatology Department of São Lucas Hospital, Pontifícia Universidade Católica of Rio Grande do Sul]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38(3):234-7. Portuguese.
14. Gomes E, Ferreira L, Patussi EV, Wingeter MA, Marangon AV, Svidizinski TE. Clinical-laboratorial and epidemiologic profile of patients with paracoccidiodomycoses in a reference service of northwestern Parana. *Cienc Cuid Saude.* 2008;7(suplem. 1):53-61.
15. Padilha-Gonçalves A. [Estudo das concentrações sanguíneas das sulfonamidas no decurso do tratamento da Blastomicose brasileira]. *O Hospital.* 1946;29:875-81
16. Hope WW, Billaud EM, Lestner J, Denning DW. Therapeutic drug monitoring for triazoles. *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2008;21(6):580-6.
17. Driver CR, Matus SP, Bayuga S, Winters AI, Munsiff SS. Factors associated with tuberculosis treatment interruption in New York City. *J Public Health Manag Pract.* 2005;11(4):361-8.
18. Fiol FS, Oliveira Sde J, Barberato-Filho S, Junqueira FM, Rocha MC, Toledo MI. Paracoccidiodomycosis: evaluation of treatment and patient profile. *Braz J Infect Dis.* 2013;17(6):720-1.
19. Queiroz-Telles F, Escussato DL. Pulmonary paracoccidiodomycosis. In: *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.* New York: Thieme; 2011. v. 32. n. 6.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Manual Técnico para controle da tuberculose. Cadernos da atenção básica – n. 6 [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2002 [cited 2019 Mar 7]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_controle_tuberculose_cab6.pdf
21. Cavalcante RS, Sylvestre TF, Levorato AD, Carvalho LR, Mendes RP. Comparison of itraconazole and cotrimoxazole in the treatment of paracoccidiodomycosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e2793.
22. Matos WB, Dos Santos GM, Silva VE, Rosário Gonçalves EG, Silva AR. Paracoccidiodomycosis in the state of Maranhão, Brazil: geographical and clinical aspects. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012;45(3):385-9.
23. Mendes RP, Cavalcante RS, Marques SA, Marques ME, Venturini J, Sylvestre TF, et al. Paracoccidiodomycosis: Current Perspectives from Brazil. *Open Microbiol J.* 2017;11:224-82.
24. Turissini DA, Gomez OM, Teixeira MM, McEwen JG, Matute DR. Species boundaries in the human pathogen *Paracoccidiodomycosis*. *Fungal Genet Biol.* 2017;106:9-25.
25. Gegembauer G, Araujo LM, Pereira EF, Rodrigues AM, Paniago AM, Hahn RC, et al. Serology of paracoccidiodomycosis due to *Paracoccidiodomycosis lutzii*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(7):e2986.
26. Sylvestre TF, Franciscone Silva LR, Cavalcante Rde S, Moris DV, Venturini J, Vicentini AP, et al. Prevalence and serological diagnosis of relapse in paracoccidiodomycosis patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;1:8(5):e2834.
27. Lutz A. [Uma mycose pseudococcidica localisada na boca e observada no Brasil. Contribuição ao conhecimento das hyphoblastomycoses americanas]. *Brazil-Médico.* 1908;22(13):121-4