

CRISTIAN SAIEVICZ DE MORAES

**ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES RADIOGRÁFICAS PULMONARES
DURANTE A TERAPÊUTICA DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE**

**Dissertação apresentada como
requisito parcial à obtenção do
grau de Mestre, pelo Programa
de Pós-Graduação em Medicina
Interna, Setor de Ciências da
Saúde, Universidade Federal do
Paraná.**

**Orientador: Prof. Dr. Flávio de
Queiroz Telles Filho**

**Co-orientador: Prof. Dante Luiz
Escuissato**

CURITIBA

2004

TERMO DE APROVAÇÃO

Agradeço a todos que auxiliaram na execução deste trabalho, especialmente à :

Dr Dante Luiz Escuissato

Dr. Flávio de Queiroz Telles Filho

Dra M. Francisca Kaizu Cavalcanti

Dr Enio Rogacheski

Dr. Emerson Gasparetto

Marlene Antoniacomi

***Para cultivar a mente é preciso
passar por três estágios: humildade,
sinceridade e quietude***

SUN TZU.

SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS	vi
LISTA DE TABELAS	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	ix
RESUMO	x
ABSTRACT	xi
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	3
3 REVISÃO DE LITERATURA	4
3.1 PARACOCCIDIOIDOMICOSE.....	4
3.2 ALTERAÇÕES RADIOGRÁFICAS PULMONARES E SUA EVOLUÇÃO	8
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	24
5 RESULTADOS	33
5.1 COMPARAÇÃO ENTRE OS TRATAMENTOS.....	33
5.1.1 Considerando-se todo o pulmão.....	33
5.1.2 Considerando-se cada uma das seis zonas pulmonares.....	34
5.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS MOMENTOS DE ANÁLISE.....	34
5.3 COMPARAÇÃO ENTRE AS ZONAS PULMONARES.....	37
5.4 EVOLUÇÃO DAS PEQUENAS E GRANDES OPACIDADES.....	37
6 DISCUSSÃO	40
7 CONCLUSÕES	49
REFERÊNCIAS	50
APÊNDICES	56

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - COMPOSIÇÃO DOS DOIS DIFERENTES GRUPOS DE TRATAMENTO	26
QUADRO 2 - CATEGORIZAÇÃO DA PROFUSÃO DAS PEQUENAS OPACIDADES	28
QUADRO 3 - CATEGORIZAÇÃO DA EXTENSÃO DAS GRANDES OPACIDADES ,.....	29

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - VALORES OBTIDOS PARA CADA PACIENTE TRATADO COM VORICONAZOL NOS DIFERENTES MOMENTOS DE ANÁLISE	56
TABELA 2 - VALORES OBTIDOS PARA CADA PACIENTE TRATADO COM ITRACONAZOL NOS DIFERENTES MOMENTOS DE ANÁLISE	57
TABELA 3 - VALORES OBTIDOS EM CADA ZONA PULMONAR, PARA OS PACIENTES TRATADOS COM VORICONAZOL, NOS MOMENTOS BASAL E FINAL.....	58
TABELA 4 - VALORES OBTIDOS EM CADA ZONA PULMONAR, PARA OS PACIENTES TRATADOS COM ITRACONAZOL, NOS MOMENTOS BASAL E FINAL.....	59
TABELA 5 - COMPARAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS OBTIDOS NOS DOIS DIFERENTES GRUPOS, NOS DIVERSOS MOMENTOS DE ANÁLISE.....	60
TABELA 6 - COMPARAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS OBTIDOS EM CADA ZONA PULMONAR NO MOMENTO BASAL, PARA CADA TRATAMENTO.....	61
TABELA 7 - COMPARAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS OBTIDOS EM CADA ZONA PULMONAR NO MOMENTO FINAL, PARA CADA TRATAMENTO.....	61
TABELA 8 - VALORES DE p OBTIDOS NA COMPARAÇÃO ENTRE DIVERSOS MOMENTOS DE ANÁLISE, EM CADA GRUPO DE TRATAMENTO ..	62
TABELA 9 - VALORES DE p OBTIDOS NAS COMPARAÇÕES ENTRE AS DIFERENTES ZONAS PULMONARES, NOS MOMENTOS BASAL E FINAL, PARA CADA TRATAMENTO	63
TABELA 10 - PROFUSÃO DAS PEQUENAS OPACIDADES E EXTENSÃO DAS GRANDES OPACIDADES EM CADA PACIENTE TRATADO COM VORICONAZOL, NOS MOMENTOS BASAL E FINAL.....	64
TABELA 11- PROFUSÃO DAS PEQUENAS OPACIDADES E EXTENSÃO DAS GRANDES OPACIDADES EM CADA PACIENTE TRATADO COM ITRACONAZOL, NOS MOMENTOS BASAL E FINAL	65

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - PEQUENAS OPACIDADES ARREDONDADAS	27
FIGURA 2 - PEQUENAS OPACIDADES IRREGULARES E PEQUENAS OPACIDADES ARREDONDADAS.....	27
FIGURA 3 - GRANDES OPACIDADES NOS DOIS TERÇOS INFERIORES DOS PULMÕES	29
FIGURA 4 - DIVISÃO DOS PULMÕES EM SEIS ZONAS	30
FIGURA 5 - LESÕES PULMONARES DIFUSAS, DISTRIBUÍDAS SIMÉTRICA E BILATERALMENTE, PREDOMINANDO NAS ZONAS MÉDIAS E INFERIORES	31
FIGURA 6 - MELHORA CONTÍNUA E GRADUAL DAS ALTERAÇÕES RADIOGRÁFICAS PULMONARES EM PACIENTE TRATADO COM VORICONAZOL.....	35
FIGURA 7 - MELHORA CONTÍNUA E GRADUAL DAS ALTERAÇÕES RADIOGRÁFICAS PULMONARES EM PACIENTE TRATADO COM ITRACONAZOL	36
FIGURA 8 - REGRESSÃO DAS PEQUENAS OPACIDADES COM O TRATAMENTO	38
FIGURA 9 - REGRESSÃO DAS GRANDES OPACIDADES COM O TRATAMENTO	39

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ILO	- International Labour Office
PCM	- Paracoccidiodomicose
cm	- Centímetro
mg	- Miligrama
mm	- Milímetro
%	- Por cento

RESUMO

Foram analisadas as alterações radiográficas pulmonares em pacientes com paracoccidiodomicose (PCM) crônica de modo evolutivo, ao longo do tratamento, com relação aos seus padrões, distribuição e profusão; verificando-se também se haveria diferenças entre a evolução radiográfica de pacientes tratados com um novo agente antifúngico triazólico, o voriconazol, em relação a casos que utilizaram a atual droga de escolha para o tratamento – o itraconazol. Para tanto, realizou-se estudo comparativo, randomizado, em que foram avaliadas retrospectivamente as radiografias do tórax obtidas antes, durante e após o tratamento, de 39 pacientes consecutivos, provenientes do Ambulatório de Micoses do Serviço de Infectologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, acompanhados entre o terceiro trimestre de 2000 e o primeiro trimestre de 2003, divididos em dois grupos, um recebendo o voriconazol e o outro, tratado com o itraconazol. A avaliação das radiografias teve como parâmetro uma adaptação de um método já estabelecido para a análise de outra doença pulmonar difusa – o esquema ILO (“International Labour Office”) de classificação das pneumoconioses, de modo a torná-la mais objetiva e reprodutível, classificando-se as lesões em pequenas ou grandes opacidades. Os resultados obtidos coincidiram com as descrições prévias existentes em relação à apresentação das alterações radiográficas pulmonares e a evolução das mesmas ao longo do tratamento foi semelhante nos dois grupos. As pequenas opacidades regrediram parcialmente com o tratamento, ao passo que as grandes opacidades apresentaram tendência à regressão completa, sendo que o uso da adaptação do modelo ILO de classificação das pneumoconioses revelou-se útil para o acompanhamento dos pacientes ao longo do tratamento, sob o ponto de vista radiográfico.

Palavras-chave: Paracoccidiodomicose; *Paracoccidioides brasiliensis*; Tórax; Radiografia; Esquema ILO; Voriconazol; Itraconazol.

ABSTRACT

The lung radiographic findings in patients with chronic paracoccidioidomycosis (PCM) were reviewed during treatment, concerning their patterns, distribution and severity; it was also verified if there would be any differences between radiographic follow-up of the patients treated with a new second generation antifungal agent, voriconazol, and the cases that used the drug of choice to treat chronic PCM – itraconazol. In this way, a comparative, randomized study was designed in which thoracic radiographies of 39 consecutive patients from the Service of Infectology of the University of Paraná Clinical Hospital were reviewed, in the period of 2000 to 2003. The cases were divided in two groups – one receiving voriconazol and the other itraconazol, in a proportion of two to one. The parameters used to describe and to measure lesions present in radiographic studies were based in an adaptation of the method used in another diffuse pulmonary disease - the ILO (International Labour Office) classification of pneumoconioses, in order to make this more objective, dividing lesions in small and large opacities. The results revealed similar pulmonary radiographic patterns to those previously described and the imaging follow-up of lesions was similar in both groups. With treatment, small opacities had partial resolution, while large opacities showed a tendency to solve completely. The modified ILO classification turned out to be useful to follow patients with chronic PCM during treatment, concerning their chest radiographies.

Key-words: Paracoccidioidomycosis; *Paracoccidioides brasiliensis*; Chest; Radiography; ILO Classification; Voriconazol; Itraconazol.

1 INTRODUÇÃO

A paracoccidiodomicose (blastomicose sul-americana) é uma micose sistêmica, descrita originalmente por Lutz (1908, p. 121), restrita ao continente americano, ocorrendo do México à Argentina. A maior casuística tem sido registrada no Brasil, Argentina, Colômbia e Venezuela (BETHLEM et al., 1991, p. 81). No Brasil, a doença é mais freqüente nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste (WANKE; LONDERO, 1994, p. 113). Acomete predominantemente indivíduos do sexo masculino na faixa etária de 30 a 50 anos, sendo rara abaixo dos 14 anos de idade (LONDERO; RAMOS, 1990, p. 129). A paracoccidiodomicose (PCM) é endêmica na população da zona rural, onde se estima que a incidência anual seja de 1 a 3 casos por 100.000 habitantes (RESTREPO-MORENO; GREER, 1983, cap. 4). Das micoses profundas, a PCM é a de maior impacto na Saúde Pública. Os indivíduos acometidos estão na fase de maior atividade e as seqüelas ocasionadas por esta micose são causa comum de incapacitação para o trabalho. Sem instituição da terapêutica específica, sua evolução natural é para o óbito (MONTENEGRO; FRANCO, 1994, p. 135) A regressão espontânea das lesões tem sido relatada muito raramente (MELO; LONDERO, 1983, p. 57). Com relação às regiões do estado do Paraná, só não foram registrados casos autóctones da planície litorânea. O estudo realizado por MALUF et al. (2003, p. 11-16) confirma o seu caráter endêmico no Noroeste do estado. Ainda que a tomografia computadorizada do tórax com técnica de alta resolução seja reconhecidamente superior, tanto para análise do padrão e distribuição das alterações pulmonares, quanto para a avaliação de suas complicações (como cavitações e desenvolvimento de fibrose), as radiografias simples do tórax continuam sendo o exame de escolha na detecção e seguimento dos pacientes portadores desta micose (FUNARI et al., 1999, p. 64). Isto se explica pelo seu menor custo e maior disponibilidade, fato ainda mais relevante quando se trata de uma micose que atinge indivíduos procedentes de zonas rurais de países em desenvolvimento da América Latina. Vários antifúngicos sistêmicos podem ser empregados no tratamento da PCM, como o cotrimoxazol, um derivado sulfamídico e o itraconazol, um derivado triazólico de primeira geração. Recentemente, novos derivados triazólicos de segunda geração foram desenvolvidos. Entre estes, o voriconazol caracteriza-se por apresentar amplo espectro antifúngico, incluindo

agentes de micoses invasivas e endêmicas, sendo fungicida contra certos patógenos. Por ser ativo *in vitro* contra o *P. brasiliensis*, o voriconazol possui ação potencial em pacientes com PCM (ESPINEL-INGROFF, 1998, p. 198-202).

2 OBJETIVOS

1. Revisar as alterações radiográficas pulmonares que ocorrem na PCM crônica de modo evolutivo, antes, durante e após o tratamento, com relação aos seus padrões, distribuição e profusão; utilizando-se critérios definidos, objetivos e reprodutíveis, através da adaptação de um método já estabelecido para a análise de outra doença pulmonar difusa - o esquema ILO ("International Labour Office") de classificação de radiografias de tórax de pacientes com pneumoconioses (ILO: Guidelines..., 1980, p. 1-48).
2. Verificar se há diferenças entre a evolução radiográfica torácica da PCM crônica em pacientes tratados com um novo agente antifúngico triazólico, o voriconazol, e a evolução dos pacientes utilizando a atual droga de escolha para o tratamento da PCM crônica, o itraconazol.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 PARACOCCIDIOIDOMICOSE

Deve-se a SPLENDORE (1912) e a ALMEIDA (1930, p. 135) a denominação do agente etiológico da PCM: *Paracoccidiodes brasiliensis*, que é um fungo dimórfico, conhecido apenas em sua forma assexuada. Saprobíota do solo, onde cresce como estruturas filamentosas (micélios) produtoras de pequenas partículas, que se dispersam no ar: os propágulos infectantes ou conídios (RESTREPO-MORENO, 1985, p. 323). Os conídios inalados transformam-se em células leveduriformes, as quais parasitam os tecidos do hospedeiro humano. O homem era o único hospedeiro conhecido, até que NAIFF et al. (1986, p. 19) reconheceram tatus naturalmente infectados em regiões endêmicas.

Segundo LONDERO (1986, p. 41), os dados clínicos e patológicos disponíveis permitem que se aceite a via inalatória como principal porta de entrada do *P. brasiliensis* no hospedeiro humano. Geralmente, a infecção ocorre nas duas primeiras décadas de vida, quando os propágulos atingem os alvéolos pulmonares e, caso não sejam destruídos, reproduzem-se dando origem ao complexo primário pulmonar, composto pela lesão local em associação com linfonodomegalia satélite. Os microorganismos podem, então, disseminar-se por vias linfática e hematogênica para focos metastáticos em outros órgãos. Fatores como tamanho do inóculo, patogenicidade e virulência do fungo, qualidade e integridade dos mecanismos de defesa do hospedeiro, além da presença de co-infecções bacterianas como a tuberculose, definirão o progresso da infecção. No caso de resposta imunológica satisfatória, ocorre resolução do processo sem sintomas, restando lesões fibróticas pulmonares e extrapulmonares onde o fungo permanece em latência. Na maioria das vezes, o contato com o fungo não evolui para formas clínicas, caracterizando a PCM infecção, detectada apenas por teste intradérmico com paracoccidioidina ou através de achados cirúrgicos ou de necrópsia. Por motivos ainda não totalmente compreendidos, havendo desequilíbrio na relação hospedeiro-parasita, os focos latentes podem progredir após longo período de tempo, surgindo os sinais e sintomas da doença a partir da terceira década de vida. A doença também pode resultar, menos freqüentemente, da evolução direta de foco infeccioso primário ou a partir de reexposição a nova carga de inóculo em zona endêmica (FRANCO;

MONTENEGRO, 1994, p. 133-135). Uma vez estabelecida, a doença manifesta-se sob duas formas clínicas: aguda ou crônica, conforme classificação proposta por FRANCO et al. (1987, p. 129).

A forma aguda ou "tipo juvenil" é observada em crianças de ambos os sexos ou em adultos abaixo de 30 anos, correspondendo a menos de 10% da casuística geral e representa o pólo anérgico da paracoccidiodomicose (LACAZ, 1982, cap. 13). Suas manifestações clínicas decorrem da rápida e progressiva disseminação linfática e/ou hematogênica para o sistema mononuclear fagocitário, com linfonodomegalia superficial e profunda, hepatoesplenomegalia e eventual disfunção da medula óssea. Manifestações cutâneas e comprometimento do esqueleto por lesões osteolíticas múltiplas também podem ocorrer.

A outra forma de apresentação, bem mais freqüente, é a PCM crônica do adulto, acometendo indivíduos do sexo masculino em 80 a 90% dos casos (VALLE et al., 1992, p. 251), uma vez que o hormônio feminino 17-B-estradiol torna o fungo incapaz de se transformar em levedura, forma essencial para induzir a doença. Esta forma evolução arrastada, de vários meses; suas lesões podem permanecer localizadas ou envolver mais de um órgão ou sistema. Clinicamente, caracteriza-se por adinamia, emagrecimento, lesões tegumentares e, às vezes, linfoadenopatia, febre irregular e pouco intensa. Como a grande maioria dos casos provém da inalação de propágulos fúngicos, o pulmão é o órgão mais freqüentemente envolvido (MACHADO FILHO; MIRANDA, 1960, p. 431), originando manifestações clínicas insidiosas, porém progressivas, com tosse seca e posteriormente produtiva, e dispnéia aos esforços. Muitas vezes, é paradoxal a pobreza do quadro clínico respiratório, em comparação com a exuberância do quadro radiológico torácico.

A partir do pulmão, a forma crônica pode, por disseminação linfática e linfo-hematogênica, atingir outros órgãos e sistemas. As lesões da mucosa oral, faringe e laringe são muito comuns. As lesões cutâneas correlacionam-se com maior gravidade do processo infeccioso, são polimórficas e distribuem-se em face e ao redor dos orifícios naturais do corpo.

O processo pode também se estender para linfonodos, glândulas supra-renais, intestino e sistema nervoso central. Ainda, podem ser acometidos os sistemas esquelético e articular, fígado, baço, próstata e órgãos genitais, tireóide, globo ocular, aorta, pericárdio, etc.

Excepcionalmente, pode ocorrer envolvimento mucocutâneo primário, progressivo, a partir de inoculação direta do agente etiológico (CASTRO; CUCÉ; FAVA NETTO, 1975, p. 289).

Apesar de responder à terapêutica específica, a PCM crônica tem curso lento e as seqüelas mais limitantes, que resultam de suas reações cicatriciais, são: insuficiência pulmonar crônica, doença de Addison, linfadenopatia mesentérica e linfangiectasia com má-absorção intestinal (MONTENEGRO, FRANCO, 1994, p. 145).

Os principais diagnósticos diferenciais, entre as doenças respiratórias, da PCM crônica são: tuberculose, histoplasmose, coccidioidomicose e sarcoidose.

O médico clínico deve estar atento à hipótese de PCM quando se depara com doença crônica pulmonar, muitas vezes acompanhada de alterações crônicas tegumentares, em pacientes com antecedentes de atividades agropecuárias, ainda que em passado remoto. O diagnóstico é confirmado ao se demonstrar o agente etiológico em fluidos biológicos ou tecidos. Esta demonstração pode ser obtida por exame microscópico a fresco, cultura ou exame histopatológico. Um método de baixo custo e alta eficácia no diagnóstico é a pesquisa direta do agente em material clarificado com digestores, seguido de baciloscopia e coloração pelo método de Ziehl-Nielsen para excluir a possibilidade de tuberculose, que ocorre de maneira associada em 5 a 10% dos casos (Lacaz, 1994, p. 340). A positividade do exame direto a fresco, utilizando-se escarro digerido e concentrado, é de aproximadamente 70%, aumentando com colorações específicas para fungos como PAS e GROCOTT (1955, p.975).

Para a terapêutica da paracoccidioidomicose, utilizam-se drogas antifúngicas por prolongados períodos de tempo, com emprego concomitante de medidas que melhorem as condições gerais do paciente, de modo a combater a tríade de má-nutrição, depressão do sistema imunológico e infecção, além de acompanhamento pós-terapêutico. Os principais medicamentos utilizados são: derivados da sulfonamida em associação com o trimetropim e anfotericina B para as formas mais graves e derivados azólicos. Dentre estes últimos, destacam-se o cetoconazol e os derivados triazólicos como o itraconazol (MENDES, 1987, cap. 28).

O itraconazol é a droga para o tratamento do *P. brasiliensis* com a melhor relação eficácia / segurança, sendo considerada de escolha para o tratamento

inicial, segundo diversos estudos como os de NARANJO et al. (1990, p.67) e de QUEIROZ TELLES et al. (1992, p.85). O índice de cura clínica de pacientes tratados com itraconazol na dose de 100 mg / dia durante seis meses é próximo a 99%, conforme MENDES; NEGRONI e ARECHAVALA (1994, p. 383).

O voriconazol é um derivado azólico recém-desenvolvido que vem despertando interesse devido à sua maior seletividade por enzimas do complexo citocromo P 450 do *P. brasiliensis*. O voriconazol (UK – 109,496) é uma droga antifúngica triazólica, portanto com estrutura química semelhante à do fluconazol, com amplo espectro de ação e que apresenta grande potencial para o tratamento de infecções fúngicas (JOHNSON; KAUFFMAN, 2003, p. 630-637). Sua forma de administração pode ser por via oral ou intravenosa. Estudos *in vitro* como o realizado por MUIJSERS, GOA e SCOTT (2002, p.2655-2654) demonstram seu amplo espectro de ação fungicida, inclusive contra *Aspergillus spp* resistentes ao itraconazol e à anfotericina B. O voriconazol (VCR) inibe uma enzima dependente do citocromo P-450, vital para os fungos por ser responsável pela biossíntese do ergosterol : a 14-alfa-esterol dimetilase. Esteróides como o ergosterol modulam a permeabilidade da membrana celular e a atividade das enzimas ligadas à mesma (MENDES; NEGRONI; ARECHAVALA, 1994, p.379). Entretanto, a afinidade seletiva do voriconazol para os sistemas enzimáticos dependentes do citocromo P-450 dos fungos, em oposição aos dos mamíferos, parece ser maior que a dos demais agentes azólicos, maior até que a do itraconazol, cuja afinidade seletiva pelas enzimas fúngicas já é bastante acentuada (ESPINEL-INGROFF, 1998, p.198-202). Esta afinidade seletiva faz com que o VCR, assim como o itraconazol, não exerça efeitos colaterais endocrinológicos relacionados a alterações da esteroidogênese humana (QUEIROZ-TELLES et al., 1991, p.43).

Os diversos estudos já realizados e os que se encontram em andamento vem consolidando o voriconazol como uma droga útil para o manejo clínico de infecções fúngicas, incluindo as micoses sistêmicas que exigem tratamento crônico, principalmente se refratárias ao tratamento atual (SABO; ABEL-RAHMAN, 2000, p. 1032-1043). Até o momento, não há relatos na literatura acerca da eficácia do voriconazol no tratamento da paracoccidioidomicose crônica, sob o ponto de vista de cura radiológica.

Para avaliar o tratamento da PCM, MENDES (1986, p. 51) definiu cinco critérios de cura: 1) cura clínica – quando desaparecem os sinais e sintomas da doença, geralmente após 3 meses de tratamento; 2) cura micológica – erradicação do agente etiológico das secreções onde havia sido identificado; 3) cura radiológica; 4) cura imunológica – avaliada pelas respostas humoral (dosagem de anticorpos específicos) e celular (teste cutâneo com paracoccidioidina); e 5) cura aparente – termo aplicado aos pacientes que satisfazem os critérios anteriores após dois anos sem receber tratamento de manutenção.

O critério de cura radiológico está relacionado à avaliação dos pulmões, desde que 90% dos pacientes apresentam a forma crônica da doença, onde o comprometimento pulmonar é praticamente certo. Este critério é atingido quando há estabilização do padrão radiográfico observado durante o tratamento.

3.2 ALTERAÇÕES RADIOGRÁFICAS PULMONARES E SUA EVOLUÇÃO

GONÇALVES e BARDY (1946, p. 213-243) encontraram, em uma série de 25 pacientes com paracoccidioidomicose, 14 (56%) com acometimento exclusivamente pulmonar, os quais foram submetidos a estudos radiográficos do tórax no momento do diagnóstico e a controle radiográfico da regressão das lesões pulmonares após o tratamento com derivados das sulfas. Faziam parte desse grupo casos de evolução aguda ou arrastada, de início recente ou antigos. Observou-se acentuada discrepância entre a extensão das lesões reveladas nas radiografias e a discreta sintomatologia exteriorizada pelos pacientes, ressaltando-se a importância dos exames radiográficos para o diagnóstico desta enfermidade. Pelo estudo das radiografias pulmonares, organizou-se uma sistematização semiológica visando facilitar o diagnóstico da PCM. As imagens radiográficas fundamentais seriam os nódulos, que assumiriam as mais variadas dimensões, de miliares a macronodulares ou pseudotumorais, e distribuir-se-iam irregularmente ao longo dos campos pulmonares. Os nódulos dificilmente assumiriam dimensões uniformes, em contraposição, por exemplo, à tuberculose miliar. A forma radiográfica mais encontrada foi descrita por estes autores como semeadura miliar agrupada, em que há um conglomerado bem delimitado de micronódulos, interpretado como o possível granuloma blastomicótico inicial do pulmão e que desaparecia com o tratamento

antifúngico. Com relação à topografia das lesões, notaram-se, constantemente, alterações bilaterais, com pequena predominância nas zonas para-hilares, em relação às zonas pulmonares apicais e subclaviculares. Além das formas nodulares, encontraram-se com freqüência as proliferações fibrosas, que geralmente não resultavam em grandes deformações retráteis (diferenciando-se também neste ponto da tuberculose) e que, por vezes, estavam associadas a espessamento pleural crônico. Em apenas um caso, observou-se lesão cavitada e não foram encontradas imagens típicas de adenopatias hilares ou mediastinais. O controle prolongado após o término do tratamento não mostrou modificações no padrão radiológico dos pacientes, caracterizando regressão permanente das lesões.

Segundo RODRÍGUEZ, RINCÓN e GARCÍA (1959, p.115-138), o padrão de imagem mais freqüentemente encontrado nas radiografias de tórax dos pacientes com paracoccidiodomicose seria o retículo-nodular, com lesões bilaterais, disseminadas, pouco densas, com certo predomínio pelos campos médios e inferiores. Os controles radiológicos após o tratamento mostrariam regressão parcial das lesões, principalmente do componente exsudativo, uma vez que a PCM apresenta grande tendência a curar com a formação de fibrose. A progressão do processo reparador de fibrose acarretaria também aumento das áreas hipertransparentes periféricas às estriações grosseiras, interpretadas como áreas de enfisema.

MACHADO FILHO e MIRANDA (1960, p. 431-449) analisaram os aspectos radiográficos das lesões pulmonares de 262 casos de PCM, em sua maioria pacientes adultos do sexo masculino; 82% dos casos, ou eram doentes que já vinham sendo tratados há algum tempo, ou eram o aspecto definitivo das lesões aparentemente cicatrizadas. A estrutura das lesões foi sistematizada, inicialmente, de acordo com suas formas e dimensões e, posteriormente, divididas quanto ao seu número e densidade radiográfica. Observou-se com freqüência heterogeneidade das lesões em um mesmo paciente, sendo que os casos foram classificados pelo tipo de lesão preponderante. As lesões apresentaram-se sob a forma circular ou ovóide, caracterizando as imagens classificadas como infiltrativas e micronodulares, ou sob a forma linear, caracterizando as imagens com padrão estriado. As lesões micronodulares, encontradas em 46,2% dos casos, tinham, no máximo, três mm de diâmetro, apresentavam bordos nítidos, densidade radiológica uniforme e

distribuição extensa nos dois pulmões. Subdividiam-se em disseminadas (25,1%) ou conglomeradas (20,9%, quando os micronódulos, em maior quantidade, agrupavam-se em determinadas áreas).

Ainda segundo MACHADO FILHO & MIRANDA, 43,5% dos casos apresentavam lesões descritas como infiltrativas, cujo diâmetro estava compreendido entre três mm e quatro cm, variando, mais freqüentemente, entre um cm e um cm e meio. Além do maior tamanho, apresentavam-se em menor número, com limites indefinidos, densidade variável e geralmente mais elevada que as micronodulares, tendendo à confluência. Subdividiam-se em: localizadas (9,5%), ocupando uma superfície de meio a um cm em, no máximo, três focos distintos nos pulmões; difusas (29,3%), distribuindo-se por áreas extensas, com aspecto de flocos de neve, permanecendo áreas de parênquima pulmonar normal entre um infiltrado e outro; e pneumônicas (3,8%), correspondendo a imagens com alta densidade, freqüentemente bilaterais, ocupando habitualmente uma área mínima equivalente a um terço da superfície de um pulmão e, via de regra, com padrão homogêneo, sem trechos pulmonares com transparência normal de permeio. As lesões estriadas, encontradas em 10,3% dos casos, consistiam em imagens lineares, retilíneas ou curvilíneas, geralmente se irradiando dos hilos pulmonares para a periferia. Na maioria dos casos, a localização das lesões foi bilateral e a distribuição foi simétrica, estando presente em todos os campos pulmonares (superiores, médios e inferiores) em 58% das vezes. Notou-se maior acometimento das zonas pulmonares médias e inferiores do que das superiores. Nesse estudo, identificaram-se lesões cavitadas em um terço dos casos, a maioria de pequeno diâmetro (microcavernas, menores do que cinco milímetros) e localizadas nas zonas pulmonares médias. Não foram evidenciadas calcificações decorrentes do processo patogênico da PCM. Atelectasia, fibrose, envolvimento pleural, lesões pulmonares apicais e linfonodomegalias intratorácicas foram encontradas muito raramente.

MACHADO FILHO & MIRANDA (1961, p. 375-412) acompanharam também um grupo de 211 indivíduos com PCM, que apresentavam lesões pulmonares verificadas radiograficamente, tratados por mais de três meses e sem associações mórbidas pulmonares como a tuberculose. Foram utilizadas para o tratamento destes pacientes as drogas de escolha da época, sendo que a maioria, 197 pacientes, foi tratada com sais de sulfa por um período de um ano, dez receberam

sulfas e anfotericina B e quatro, somente anfotericina B. O tempo de observação variou de 3 a 114 meses, com 75,3% dos pacientes acompanhados por até 6 meses e 55,9% até 12 meses. A evolução das lesões pulmonares foi seguida através de radiografias frontais do tórax realizadas mensalmente, até que sua estabilização fosse observada em três exames seguidos e, então, trimestralmente.

Os efeitos terapêuticos foram catalogados, pelos autores citados acima, como lesões involutivas e lesões evoluindo. As primeiras correspondiam à completa regressão das anormalidades radiológicas ou à formação de seqüelas sob a forma de traves finas, traves grossas e campos de endurecimento. Os campos ditos de endurecimento caracterizavam-se por sombras densas, cicatrizes estelares múltiplas e nódulos espessos com limites mais ou menos nítidos e que permaneciam estáveis por, no mínimo, seis meses; 12,7% dos pacientes permaneceram ao término do tratamento com lesões evoluindo, que se subdividiam em melhoradas, quando, por impressão subjetiva, ainda eram consideradas passíveis de reabsorção, ou pioradas, quando apresentavam curso progressivo. As lesões pulmonares involuíram em um prazo médio de 6 meses.

O tipo e a extensão das lesões pulmonares relacionaram-se com os resultados finais. As lesões densas, porém restritas (infiltrativas localizadas), e as difusas pouco intensas (micronodulares disseminadas) tiveram resultado satisfatório em espaço mais curto de tempo, evoluindo para limpeza radiológica, conforme descrito pelos autores, ou restando como alterações apenas traves finas. As lesões bastante densas (infiltrativas pneumônicas) e as menos densas, porém, extensas (infiltrativas difusas e micronodulares conglomeradas) apresentavam regressão mais lenta e foram as que mais contribuíram para as seqüelas, restando traves finas, traves grossas e campos de endurecimento.

MACHADO FILHO & MIRANDA observaram também que as lesões cavitárias pulmonares desapareceram, na sua grande maioria (88,1%), com o tratamento específico. Assinalaram, ainda, a ausência de calcificações nas lesões pulmonares da PCM, tanto nas formas de evolução espontânea, como nos casos sob tratamento. Neste estudo, as recaídas, caracterizadas pela reabertura das lesões após 6 meses do término do tratamento, estiveram diretamente relacionadas com o tratamento por tempo ou com doses insuficientes ou à terapêutica intermitente com as sulfas.

BARDY (1962, p. 484-488) resumiu os sinais radiológicos da paracoccidiodomicose, descrevendo o comprometimento pulmonar como freqüentemente bilateral e com lesões predominando francamente nos terços médios dos pulmões. As alterações pulmonares dividir-se-iam em dois tipos principais: as nodulares e as não-nodulares, sendo que o nódulo foi considerado o sinal radiológico fundamental da PCM. Os nódulos poderiam variar desde miliares a macronódulos ou nódulos pseudotumorais, com a presença também das inúmeras dimensões intermediárias. BARDY caracterizou a PCM pulmonar pela concomitância de nódulos com diferentes dimensões, podendo ser encontrados os seguintes padrões de disseminação: miliar generalizada (pequenos nódulos que se distinguem da tuberculose miliar por não serem de tamanhos uniformes), macronodular predominante e sementeira miliar agrupada (micronódulos agrupados em área circular de aproximadamente 1cm de diâmetro, interpretada como o possível granuloma inicial da lesão blastomicótica pulmonar). As alterações não-nodulares, que não se manifestariam como forma isolada, tendo sempre algum grau de lesões nodulares em associação, poderiam ser: fibrosas (localizadas nos terços médios do pulmões, irradiando-se a partir dos hilos, sem ocasionar deformações retráteis), ganglionares (geralmente não identificadas radiograficamente devido à pequena dimensão dos linfonodos), cavitárias e espessamento pleural (estas duas últimas pouco freqüentes).

Uma classificação radiológica para a PCM de localização pulmonar, fundamentada na anatomia patológica da doença, foi proposta por PASSOS FILHO (1966, p. 127-152), que analisou 83 casos diagnosticados e tratados com sulfas. A grande maioria dos pacientes era do sexo masculino (92,77%) e tinham entre 30 e 50 anos (61,44%).

PASSOS FILHO dividiu as apresentações radiográficas em três formas: produtivas (nodular, reticular ou cirrótica), produtivo-exsudativas (nodular, nodular confluyente, infiltrado predominantemente exsudativo ou infiltrado predominantemente produtivo) e produtivo-exsudativo-escavadas (nodular confluyente, infiltrado predominantemente exsudativo e infiltrado predominantemente produtivo). Entretanto, critérios morfológicos objetivos para incluir casos em cada um destes subtipos não foram discriminados. Além disso, cada forma poderia subdividir-se em extensa ou localizada, bilateral ou unilateral e de localização pulmonar primitiva ou

secundária à lesão em outro órgão. A forma mais encontrada foi a produtivo-exsudativa, correspondendo a praticamente dois terços dos casos. Predominaram também as lesões extensas e bilaterais.

Este mesmo autor também relatou, três anos mais tarde, em 1969, o acompanhamento de dez enfermos adultos (36 a 56 anos) portadores de paracoccidiodomicose pulmonar tratados com uma sulfa administrável em doses semanais. O tempo de tratamento variou de dez meses a dois anos e dois meses, a maioria dos casos (sete) tendo sido observada por mais de doze meses. Os pacientes foram monitorados por meio de exames clínicos, laboratoriais e radiológicos (estudos radiográficos do tórax) iniciais e de controle trimestral. Nove dos dez participantes do estudo foram considerados curados ou provavelmente curados, apresentando, sob o ponto de vista radiológico e, conforme descrição do autor, limpeza das alterações radiográficas ou persistência de imagens sem característica de evolução do processo durante os últimos seis meses de tratamento. O mesmo padrão radiográfico foi observado no outro enfermo, porém, por persistirem ulcerações da mucosa da boca, o mesmo não foi considerado curado. Ao final do período de observação, o exame radiológico do pulmão evidenciou em seis casos raras imagens, de aspecto residual e, nos quatro outros casos, após a regressão radiológica persistiram extensas imagens, que não se alteravam nas avaliações de seguimento, sugerindo também natureza seqüelar.

Os padrões radiológicos mais comumente encontrados na PCM foram descritos por HERNÁNDEZ (1971, p.176-181), por meio do estudo dos exames radiográficos do tórax de uma série de dez pacientes, nove masculinos e um do sexo feminino, com idades variando entre 20 e 57 anos, pertencentes ao Centro de Doenças do Trato Respiratório de Medellín. Os achados radiográficos seriam suficientes para o diagnóstico presuntivo da PCM. Sete pacientes apresentaram o padrão alveolar, dois apresentavam o padrão intersticial e um, alterações alveolares e intersticiais. Em seis pacientes foram observadas cavitações, de paredes finas e irregulares. Os infiltrados alveolares distribuíam-se de maneira simétrica, com lesões confluentes nas regiões peri-hilares e nos dois terços inferiores dos pulmões, poupando os lobos superiores. Diferentemente do que ocorre com a histoplasmosose e com a tuberculose, calcificações foram encontradas muito raramente e, quando

presentes, justificavam a pesquisa de doenças associadas. Não foram encontradas adenopatias hilares ou mediastinais ou sinais de envolvimento pleural.

GUTIÉRREZ (1971, p. 182-188) acompanhou a evolução das lesões pulmonares em cinco pacientes com PCM, por um período de cinco a seis anos, analisando exames radiográficos realizados duas vezes ao ano nos primeiros três anos e anualmente nos anos seguintes. Em todos os participantes foi excluída a associação com tuberculose. Observaram-se quatro estágios e evolução radiográfica:

- 1) o primeiro estágio seria aquele em que as lesões tornam-se aparentes, após cerca de 3 meses do surgimento dos sintomas, caracterizando-se por infiltrados difusos que predominavam nos terços médios dos pulmões e que poderiam coalescer em focos de consolidação pneumônica.
- 2) Com o início do tratamento haveria atenuação da intensidade dos infiltrados e consolidações e também já apareceriam indícios de alterações fibrogênicas. Este mesmo autor, em pesquisa prévia (1969, p. 683-693), notara sinais de fibrose pulmonar em cerca de 51% de um grupo de pacientes com paracoccidiodomicose no primeiro exame radiográfico realizado, sugerindo que os mesmos, ao diagnóstico, já estariam no segundo estágio de evolução radiológica, cerca de quatro a seis meses após o início do sintomas.
- 3) O terceiro estágio seria caracterizado pelo estabelecimento definitivo da fibrose cerca de um ano após o diagnóstico, predominando nos campos pulmonares envolvidos nos estágios prévios. Este estudo, bem como análise anatomopatológica anterior (SALFELDER, DOEHNERT, 1969, p. 51-76), sugeriram que as alterações fibrogênicas seriam de natureza intersticial.
- 4) Persistência das alterações fibrogênicas ao longo do tempo. Apenas um paciente evoluiu também com área de espessamento pleural e dois pacientes apresentaram imagens sugestivas de bolhas nos campos pulmonares não comprometidos pela fibrose no terceiro ano de seguimento. Neste estágio, ou nos anteriores, não foram observadas calcificações, cavitações ou linfonodomegalias hilares.

Os achados radiográficos da PCM pulmonar foram também revisados por MAGALHÃES (1980, p.147-155), encontrando-se os seguintes padrões: nódulos miliares, focos multinodulares, alterações intersticiais infiltrativas, focos de

consolidação (denominados focos pneumônicos), lesões cavitadas e alterações cicatriciais (fibrogênicas). O padrão mais característico seria o de infiltrados extensos envolvendo, predominantemente, os campos pulmonares médios. A presença de enfisema pulmonar seria também bastante freqüente.

Grande progresso no tratamento das doenças fúngicas foi alcançado com a introdução dos derivados imidazólicos no início da década de setenta. O cetoconazol é um destes derivados, apresentando amplo espectro de ação antifúngica, boa absorção quando administrado por via oral e poucos efeitos colaterais. DEL NEGRO (1982, p.27-39) acompanhou 16 pacientes com dez a 61 anos de idade, doze dos quais eram do sexo masculino, portadores de paracoccidioidomicose, tratados com cetoconazol por períodos que variaram de 60 dias a 19 meses e seguidos após o tratamento por até 12 meses. Respostas positivas foram observadas a partir de 15 dias de tratamento e melhoras significativas ocorreram após dois, ou como na grande maioria dos casos, após três meses de tratamento. Com relação ao envolvimento pulmonar, avaliado radiograficamente, as lesões denominadas de infiltrativas regrediram gradualmente em todos os pacientes, ao passo que as alterações fibróticas não desapareceram, sugerindo-se que estas representavam seqüelas das primeiras.

Os resultados superiores do tratamento da PCM com o cetoconazol, em comparação com as sulfonamidas e com a anfotericina B, devido à administração oral, à inocuidade e ao menor tempo de tratamento, também foram assinalados por RESTREPO et al. (1983, p. 48-52). Estes pesquisadores avaliaram 38 pacientes com PCM ativa (apenas um do sexo feminino), na faixa etária de 25 a 79 anos, tratados com cetoconazol durante seis a doze meses. Observou-se, à radiografia de tórax, que as lesões pulmonares consideradas ativas (infiltrados e nódulos) regrediram lentamente no primeiro mês de tratamento e de maneira bastante rápida no terceiro e sexto meses. Já as lesões residuais (alterações fibróticas e bolhas) tenderam a aumentar discretamente ao longo da terapêutica. Deste grupo, 24 pacientes foram acompanhados por mais 12 a 24 meses. Os estudos radiográficos do tórax não demonstraram o aparecimento de infiltrados no décimo segundo ou no vigésimo quarto mês de seguimento. Ao término do tratamento, três pacientes apresentavam lesões nodulares, que permaneceram estáveis em dois destes e que diminuiram no outro caso durante os 12 meses seguintes. As alterações patológicas

residuais, fibrogênicas, e as bolhas permaneceram estacionárias na grande maioria dos pacientes no período após a terapia, sendo que somente em dois casos houve tendência a aumento das mesmas (RESTREPO et.al., 1983, p. 53-57).

MARTINS, GERHARDT FILHO e MONTEIRO (1984, p.71-79) avaliaram a extensão, a localização e o tipo de lesões em 121 pacientes portadores de PCM pulmonar por meio do estudo radiológico do tórax. A classificação radiológica utilizada foi a proposta por HERNANDEZ (1971, p. 176-181); 97,5% eram do sexo masculino, a maioria da cor branca, com idade entre 30 e 59 anos e tinham vivido ou viviam na zona rural. Em 94,3% dos casos as lesões pulmonares foram bilaterais. As lesões eram extensas, ocupando todo o pulmão em 42,2% dos pacientes e comprometendo as bases pulmonares e os campos médios em 18,2%. O aspecto clássico descrito como em "asa de borboleta", com alterações bilaterais, relativamente simétricas, nos campos médios, foi encontrado em apenas 9,1% dos pacientes. Em relação ao tipo de lesão pulmonar, foram observados em frequências semelhantes os padrões intersticial (32,2%), de condensação pneumônica (30,6%) e misto (37,2%). Neste último, 21,5% apresentavam predomínio de condensação e em 15,7% o predomínio era das manifestações intersticiais. Neste estudo, encontrou-se alta incidência de cavitações (27,2%), geralmente múltiplas, o que foi justificado pela realização sistemática de exames tomográficos lineares (também conhecidos como planigrafias), uma vez que a confluência de lesões prejudica a identificação de cavidades nas radiografias simples do tórax. Em três pacientes observou-se pequeno derrame pleural unilateral, não tendo sido possível afirmar se resultava ou não de extensão das lesões do parênquima pulmonar. Houve ainda a identificação de pnemotórax espontâneo, com pequeno volume, em dois pacientes.

Em estudo comparativo de dois grupos de pacientes com PCM, um tratado com cetoconazol (22 pacientes) e o outro com anfotericina B mais sulfonamidas (32 pacientes), não foram encontradas diferenças estatísticas em relação à evolução radiológica dos grupos após seis, 12, 15 e 18 meses de tratamento (MARQUES et. al., 1985, p.19-23).

Outro estudo, realizado (GUTIÉRREZ et al, 1985, p. 1-12) para avaliar os aspectos radiográficos das lesões pulmonares presentes ao diagnóstico e suas alterações ao longo do curso terapêutico específico, englobou 31 pacientes com doença ativa tratados com cetoconazol e observados regularmente durante e após o

tratamento. Os pacientes tinham idade entre 30 e 63 anos e apenas um era do sexo feminino. Todos foram tratados com o cetoconazol na mesma dosagem durante 6 meses (27 pacientes) ou por 12 meses (4 pacientes). Após o tratamento, 11 pacientes foram acompanhados por mais 24 meses. As alterações pulmonares mais freqüentemente encontradas foram classificadas, baseando-se em sua aparência morfológica, como infiltrativas, nodulares ou fibróticas. Cavitações e envolvimento pleural foram achados raros, não-analisados neste estudo. A intensidade das lesões foi dividida em: menor, quando menos de um quarto do parênquima pulmonar estava envolvido, ou moderada a severa, quando o envolvimento do parênquima pulmonar era superior a 25%.

Na pesquisa de GUTIÉRREZ et al., 27 casos (87%) apresentavam o padrão infiltrativo, compatível com processo pulmonar ativo, no momento do diagnóstico, e somente quatro mostravam apenas sinais de fibrose. Houve regressão completa dos infiltrados em 70,3% (19 pacientes) e 85% (23 pacientes), respectivamente, com três meses e seis meses de tratamento. Os outros quatro casos que permaneceram com infiltrados pulmonares foram tratados por mais seis meses. Já as alterações nodulares foram observadas em 14 pacientes (45,1%) antes do tratamento, a maioria de intensidade menor e com tendência à regressão durante a terapia (de modo mais evidente no terceiro mês de tratamento). Por outro lado, as lesões nodulares com intensidade moderada a severa permaneceram inalteradas e foram interpretadas como residuais, decorrendo de processo fibrogênico local. Antes do tratamento, 21 pacientes (67,7%) continham algum grau de comprometimento intersticial fibrogênico, em quase todos os casos de menor intensidade. Ao longo de seis meses de terapêutica, esta incidência subiu para 83,8% às custas de cinco casos, que desenvolveram o padrão fibrótico "di novo". Uma vez estabelecidas, as lesões fibróticas permaneceram estáveis nos indivíduos acompanhados após o tratamento. Destruição do parênquima pulmonar com formação de bolhas foi identificada em sete pacientes e não sofreram modificações significativas ao longo do tratamento.

As diferentes manifestações radiográficas torácicas da paracoccidiodomicose e, mais recentemente, os achados presentes à tomografia computadorizada do tórax com técnica de alta resolução (TCAR), com relação à forma e distribuição das lesões, podem ser melhor compreendidos a partir do estudo

anatomopatológico realizado por TUDER et al. (1985, p. 179-188), onde foram descritas cinco reações histopatológicas relacionadas direta ou indiretamente com o *P. brasiliensis*:

- 1) Reação pneumônica, onde há alveolite aguda com múltiplos fungos entre as células inflamatórias ou no interior de histiócitos;
- 2) Reação granulomatosa inicial, ocorrendo no interstício pulmonar e na periferia dos bronquíolos, associada à proliferação de fibras de reticulina;
- 3) Granulomas maduros e inativos, raramente observados de maneira isolada e caracterizados pela presença de uma camada de proliferação colágena bem definida;
- 4) Padrão misto, com granulomas iniciais e maduros;
- 5) Fibrose pulmonar, possivelmente, relacionada à cicatrização progressiva das lesões granulomatosas e, em menor extensão, à ação direta do fungo. A distribuição da fibrose ocorria principalmente ao redor dos brônquios e poderia ser decorrente de uma linfangite crônica específica causada pelo fungo, conforme conclusão do autor. A proeminente fibrose peri-hilar encontrada poderia também ser resultante desta linfangite ou ser ocasionada pela progressão da reação granulomatosa específica presente em linfonodos hilares, e acarretaria a reversão do fluxo nos canais linfáticos (passando de centrípeto para centrífugo), com conseqüente progressão difusa do processo inflamatório pelos pulmões. Foram também descritas áreas de enfisema cicatricial relacionadas à inflamação granulomatosa e à fibrose. Já as cavitações, seriam lesões pouco comuns.

Outro estudo, realizado por NEGRONI et al. (1987, p. 47-50), incluiu 25 pacientes adultos, sendo apenas um do sexo feminino, que apresentavam a forma disseminada crônica da PCM, 16 dos quais com envolvimento pulmonar, acompanhados laboratorialmente e com estudos radiográficos do tórax a cada 2 meses durante o tratamento oral com itraconazol. Esta droga foi administrada na dose de 50mg diariamente ao longo de seis meses, sendo que, em todos os casos, obteve-se cura clínica ou melhora bastante significativa. Apenas dois pacientes necessitaram de um segundo ciclo de tratamento com o itraconazol, por mais seis meses, para serem considerados curados. Estes resultados reforçaram os achados de ensaios clínicos prévios onde o itraconazol, derivado triazólico com amplo espectro de ação fungicida e sem efeitos colaterais significantes, poderia ser efetivo,

quando utilizado em doses mais baixas e por um período de tempo menor, em comparação com tratamento com o cetoconazol.

RESTREPO et al. (1987, p. 51-56) também analisaram o uso do itraconazol no tratamento da paracoccidioidomicose ativa com acometimento pulmonar em 16 pacientes masculinos, cujas idades variavam entre 21 e 65 anos, que receberam 100 miligramas diários desta droga por via oral. Dos treze pacientes que completaram o tratamento, que durava seis meses, 11 (84,6%) apresentaram melhora bastante significativa ou cura e os outros dois (15,4%) também melhoraram, porém mais discretamente. A melhora do padrão radiográfico foi mais acentuada no terceiro mês após o início da terapêutica. Ao longo do tratamento, houve regressão gradual das alterações consideradas ativas nos estudos radiográficos torácicos, de tal maneira que os infiltrados pulmonares presentes em 75% dos pacientes antes de se iniciar o tratamento, foram observados em apenas 12,5% e 7,6% após três e seis meses de terapia, respectivamente. A melhora dos infiltrados pulmonares foi mais acentuada do que a que ocorre durante o tratamento com o cetoconazol relatada em trabalho prévio desses mesmos autores (RESTREPO et al., 1983, p. 48-52). Já as alterações pulmonares fibróticas residuais permaneceram inalteradas ou até se tornaram mais evidentes no terceiro mês de tratamento. Além disso, não foram evidenciadas recaídas em nenhum dos sete pacientes seguidos por mais seis meses após o fim do tratamento.

CRUZ et al. (1989, p. 69-177) analisaram retrospectivamente as manifestações radiográficas intratorácicas encontradas em 170 pacientes com paracoccidioidomicose, selecionando as radiografias com maior intensidade de alterações nas diversas fases da doença. Como nas demais séries de pacientes com PCM, predominaram os pacientes do sexo masculino (95%) e da faixa etária entre 25 e 65 anos. Foram utilizadas as classificações radiológicas já preconizadas e os autores propuseram a divisão em duas formas: pura, encontrada em 45% dos pacientes, e mista. A forma pura foi subdividida nos seguintes subtipos, relacionados em ordem decrescente de frequência:

- a) Reticular fina ou intersticial (26%), considerada como o aspecto radiográfico clássico das fases iniciais do processo, com distribuição difusa, bilateral, simétrica e predominando nos campos pulmonares médios;

- b) Reticular grosseiro ou fibroso (12%), representando a evolução tardia do processo, caracterizado por estriações irregulares e grosseiras, de distribuição difusa ou concentrando-se nas porções peri-hilares, associado à "hiperinsuflação" dos ápices e das bases;
- c) Linfonodular (4%), com linfonomegalias mediastinais, uni ou bilaterais, observada em crianças e jovens (PCM aguda ou juvenil);
- d) Nodular (2%), incharacterística em relação à distribuição, tamanho e número dos nódulos, podendo se apresentar sob a forma pseudotumoral (blastomicoma);
- e) Micromiliar (2%), presença difusa de micronódulos heterogêneos, com padrão semelhante ao que pode ser observado em doenças como a tuberculose, a histoplasmose e a pneumoconiose;
- f) Pseudopneumônica (0,5%), caracterizada por focos de condensação alveolar, geralmente bilaterais, simétricos e peri-hilares.

Em relação às formas mistas, concluiu-se que pode haver associação de todas as formas acima descritas com o padrão reticular, tendo sido encontrados os seguintes subtipos: retículo-nodular (23%), retículo-nodular-cavitária (13%), retículo-micromiliar (5%), retículo-pseudopneumônico (5%), retículo-cavitária (4%), retículo-linfonodular (3%) e retículo-pseudopneumônica-cavitária (1%). Notou-se baixa incidência de envolvimento pleural e de calcificações. Os autores ressaltaram ainda que o sinal do "Y" invertido descrito em 1980 por QUAGLIATO Jr. (representado na radiografia em perfil pelo acometimento preferencial da língula, lobo médio e regiões posteriores dos lobos superiores e inferiores) poderia ser de grande valor para o diagnóstico da PCM.

NARANJO et. al. (1990, p. 67-76) deram continuidade ao estudo de RESTREPO et. al. (1987, p. 51-56), mostrando a eficácia do itraconazol para o tratamento da PCM, utilizando menores quantidades de droga e por períodos menos prolongados de tempo, em comparação com o cetoconazol. Foram acrescentados 39 pacientes com paracoccidioidomicose ao grupo anterior de 16, totalizando 47 casos, 45 com a forma crônica e dois com a forma juvenil. Todos eram do sexo masculino, com idade média de 47,4 anos, e receberam o itraconazol, na grande maioria dos casos na dose de 100 mg por dia, por um tempo médio de seis meses. Alguns foram acompanhados por mais doze meses após o fim do tratamento. O acompanhamento radiográfico torácico mensal demonstrou regressão parcial, tanto

dos infiltrados pulmonares esparsos, como dos confluentes. Os primeiros estavam presentes em 72% dos pacientes antes do tratamento e em apenas 4% ao término do mesmo, e não foram mais encontrados na avaliação feita 12 meses após o tratamento; 66% dos pacientes apresentavam infiltrados confluentes antes do tratamento, porcentagem que caiu para 19% e 13%, respectivamente, ao fim do tratamento e no seguimento após o tratamento. Por outro lado, as alterações fibrogênicas tornaram-se mais evidentes no fim do tratamento, quando foram encontradas em 81% dos casos, ao passo que no exame radiológico inicial estavam presentes em 62% dos pacientes.

VALLE et al. (1992, p. 107-115) desenvolveram trabalho apresentando a experiência do Hospital Evandro Chagas – FIOCRUZ (Rio Janeiro) desde 1960, destacando os achados radiológicos pulmonares evolutivos da paracoccidiodomicose crônica. Restaram para análise final deste estudo 139 casos, a grande maioria do sexo masculino e na faixa etária de 31 a 60 anos. No tratamento dos pacientes, foram utilizados sulfanilamídicos (67%), sulfametoxazol e trimetoprim (19,1%), miconazol e cetoconazol (13,9%) e 5 casos foram tratados com anfotericina B. As diferentes formas de lesões pulmonares observadas foram divididas, segundo modificação da classificação proposta por MAGALHÃES (1980), em:

- a) Infiltrativa (39,5%) – lesões difusas, simétricas, predominando nos terços médios dos pulmões;
- b) Mista (20,1%) – associação de dois ou mais diferentes padrões em um mesmo paciente;
- c) Pneumônica (16,6%) – condensações alveolares, bilaterais e simétricas, comparadas a “asas de borboleta”;
- d) Nodular (11,5%) – nódulos difusos, geralmente, de 4 a 5 mm de diâmetro;
- e) Micronodular (7,2%) – nódulos difusos, com 1 a 2 mm de diâmetro;
- f) Fibrótica ou estriada (5%) – estrias e faixas densas direcionando-se dos hilos para a periferia dos pulmões, correspondendo à evolução do processo com fibrose pulmonar.

As formas infiltrativas, nodulares e micronodulares foram consideradas como padrão intersticial, totalizando 55,2% dos casos. As incidências foram comparadas às encontradas por LEME (1985) e por MARTINS, GERHARDT FILHO e

MONTEIRO (1984), que foram, respectivamente, iguais a: padrão intersticial – 56,8% e 32,2%, padrão alveolar – 13,7% e 30,6%, padrão misto – 29,3% e 21,5%.

No trabalho de VALLE et al., a visualização das cavernas ficou prejudicada pela não-utilização da planigrafia ou da tomografia computadorizada e confirmou-se a raridade das lesões pleurais. Também não foi encontrado nenhum caso com transformação de lesão cicatrizada em calcificação; Dos 139 casos, 113 foram acompanhados ao longo do tratamento, verificando-se que a involução do processo pulmonar ocorria basicamente nos seis primeiros meses de terapêutica específica (75,2% dos casos), com uma parcela significativa dos casos restantes regredindo em até 12 meses (totalizando 90% de regressão em um ano). Tal regressão ocorreria pelo desenvolvimento de fibrose pulmonar, onde a reabsorção das lesões deixava como seqüelas traves fibrosas finas e grossas. Apenas oito pacientes, sete com padrão infiltrativo e um com padrão micronodular, evoluíram, de acordo com a descrição dos autores, com limpeza radiológica (lesões integralmente reabsorvidas).

A análise das alterações pulmonares em 41 pacientes com PCM crônica encontradas na TCAR foi realizada por FUNARI et al., (1999, p. 59-64). A idade dos casos estudados variou de 33 a 73 anos e apenas quatro pacientes eram do sexo feminino. A descrição dos achados seguiu a terminologia definida pelo "Nomenclature Committee of the Fleischner Society" (AUSTIN et al, 1996, 327-331). No momento da análise, quatro pacientes eram virgens de tratamento, 12 já haviam sido tratados por até três meses e 25 vinham recebendo tratamento por mais de 3 meses.

Na TCAR, a maioria dos pacientes (95%) apresentou alterações bilaterais, simétricas, comprometendo as zonas pulmonares superiores, médias e inferiores, com propensão a poupar as regiões anteriores das zonas pulmonares inferiores. Anormalidades parenquimatosas pulmonares foram observadas em 38 pacientes (93%). O achado mais comum foi o espessamento de septos interlobulares (em 88% dos pacientes), podendo ser devido a edema secundário à obstrução linfática ou fibrose, estando freqüentemente associado à presença de opacidades centrolobulares e de linhas intralobulares. A segunda alteração mais comum foi a presença de nódulos (em 83% dos casos), geralmente com dimensões entre cinco e 15 mm de diâmetro e de distribuição periférica. Muitos nódulos tinham contornos irregulares, possivelmente, devido à proliferação colágena na periferia dos

granulomas, que se estendiam também pelos septos alveolares vizinhos. Espessamento do interstício peribroncovascular foi encontrado em 32 pacientes (78%), com distribuição difusa e simétrica, predominando nas porções centrais dos pulmões. Opacidades em "vidro-fosco" e áreas de consolidação do espaço aéreo estavam presentes em, respectivamente, 34% e 12% dos integrantes do estudo. As áreas de consolidação tinham distribuição multifocal e estavam associadas a cavitações em três pacientes. Quatro pacientes também apresentavam nódulos cavitados. O diâmetro aproximado das lesões cavitadas variou de um a cinco cm. Com relação às alterações fibrogênicas, a TCAR demonstrou bronquiectasias de tração em 83% dos casos e enfisema paracicatricial em 68%, sempre acompanhados de outras alterações parenquimatosas.

O primeiro estudo clínico randomizado, prospectivo, para avaliação do tratamento da PCM ativa com diferentes drogas, foi realizado por SHIKANAI-YASUDA et al. (2002, p. 411-417). Foram avaliados 42 pacientes, 35 com a forma crônica da doença e cinco com a forma aguda ou juvenil, tratados com itraconazol ou com cetoconazol ou com sulfadiazina. Os resultados obtidos não mostraram superioridade estatisticamente significativa de nenhum destes três regimes de tratamento sobre os outros no manejo da PCM moderadamente grave, sob os pontos de vista das respostas clínica e sorológica.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

A análise radiológica, objeto do estudo em tela, faz parte de um estudo global, de natureza comparativa e randomizada, envolvendo a terapêutica da paracoccidiodomicose, realizado prospectivamente e simultaneamente em três centros brasileiros: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foram analisadas as radiografias simples do tórax, na incidência pósterio-anterior, de 39 pacientes consecutivos recrutados no Hospital de Clínicas de Curitiba, portadores de paracoccidiodomicose crônica com comprometimento pulmonar. As radiografias foram obtidas antes, durante e após o tratamento antifúngico, e os pacientes foram divididos em dois grupos -- um recebendo como tratamento o voriconazol e outro, tratado com itraconazol. A randomização foi feita na proporção de dois tratamentos voriconazol para um itraconazol. Os pacientes eram provenientes do Ambulatório de Micoses do Serviço de Infectologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná -- centro de referência regional para o tratamento da PCM, acompanhados entre o terceiro trimestre de 2000 e o primeiro trimestre de 2003. Todos pertenciam a um protocolo de avaliação comparativa de voriconazol com itraconazol, no tratamento da PCM crônica. O presente estudo foi devidamente aprovado pelo Comitê de ética do Hospital de clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, maiores de 18 anos de idade. Pacientes do sexo feminino não poderiam engravidar durante o estudo, pelo fato de serem os derivados triazólicos contra-indicados na gestação. Em todos os casos o diagnóstico foi microbiologicamente documentado pelo achado de *P brasiliensis* em diversos tecidos e/ou material biológico. por meio de exame micológico direto, histopatologia e/ou cultura. O estudo foi conduzido segundo as normas de boas práticas de pesquisa clínica e todos assinaram, previamente, termo de consentimento informado.

Foram excluídos os pacientes que se enquadravam em uma ou mais das seguintes situações:

- 1) mulheres com potencial reprodutivo (ou com menos de dois anos de menopausa);
- 2) necessidade de tratamento endovenoso para PCM;

- 3) tratamento com qualquer droga ativa contra o *P. brasiliensis* por mais de 72 horas nas duas semanas precedentes ao início do estudo;
- 4) participação em ensaio clínico prévio com voriconazol; tratamento com terfenadina, cisaprida ou astemizol (devido à possibilidade de prolongamento QTc) ou com sulfoniluréias (têm janela terapêutica estreita e o aumento do nível plasmático pode levar à hipoglicemia), não sendo possível descontinuar o uso pelo menos 24 horas antes da randomização;
- 5) tratamento nas duas semanas precedentes à randomização com rifampicina, carbamazepina ou barbituratos (potentes indutores das enzimas hepáticas, resultando em níveis indetectáveis de voriconazol ou itraconazol);
- 6) presença de tuberculose em atividade (impossibilidade do uso concomitante de rifampicina);
- 7) anormalidades nos testes de função hepática (AST, ALT, fosfatase alcalina ou bilirrubinas totais maiores do que duas vezes o limite superior da normalidade);
- 8) creatinina sérica acima de 2,5 mg/dl ou necessidade de diálise renal crônica;
- 9) tratamento com outra droga em investigação; e
- 10) hipersensibilidade ou intolerância, conhecida ou suspeita, a agentes antifúngicos azólicos.

Puderam ser analisados os dados de 34 pacientes, uma vez que cinco casos foram excluídos da análise final: quatro por não terem completado o tempo mínimo de tratamento e um por necessitar de tratamento por período de tempo superior a um ano, devido a comprometimento concomitante do sistema nervoso central.

Voriconazol, foi administrado na dosagem de 200 mg de 12 em 12 horas e o itraconazol, droga-controle, na dose de 100 mg de 12 m 12 horas, em geral por um período de seis meses. Cada paciente foi identificado por um código numérico e, após processo de aleatorização, passaram a receber uma das duas drogas. Dos 34 pacientes que completaram o estudo, 21 foram tratados com voriconazol e 13 utilizaram o itraconazol. As dosagens administradas poderiam, eventualmente, ser alteradas de acordo com a resposta clínica de cada paciente. Caso a resposta clínica global ao fim do período de seis meses não tenha sido satisfatória, a critério do pesquisador, o tratamento poderia ser prolongado por até mais seis meses.

Dos 34 casos estudados, apenas dois eram do sexo feminino (5,9%). Suas idades variaram de 31 a 66 anos (média de 46 anos). A maioria, 28 pacientes, era proveniente da zona rural (82,4%), a profissão mais frequentemente relatada, atual ou pregressa, foi a de lavrador (12 pacientes, representando 35,3% do total) e 91,2% era da raça branca. A grande maioria dos casos recebeu tratamento ao longo de seis meses, sendo que apenas quatro casos participantes da análise final necessitaram de tratamento mais prolongado, dois do grupo tratado com o voriconazol (um tratado por sete meses e o outro por 10 meses) e dois do grupo que recebeu o itraconazol (oito meses e nove meses de tratamento). Estes dados estão resumidos no quadro 1 abaixo.

QUADRO 1 – COMPOSIÇÃO DOS DOIS DIFERENTES GRUPOS DE TRATAMENTO

MEDICAÇÃO RECEBIDA	SEXO		IDADE		PROCEDÊNCIA		TEMPO DE TRATAMENTO	
	Masculino	Feminino	Variação (anos)	Média (anos)	Zona Rural	Zona Urbana	Seis Meses	Superior a Seis Meses
VORICONAZOL (21 pacientes)	20 (95,2%)	1 (4,8%)	31 – 66	48,1	19 (90,5%)	2 (9,5%)	19	2
ITRACONAZOL (13 pacientes)	12 (92,3%)	1 (7,7%)	40 – 66	44,7	9 (69,2%)	4 (30,8%)	11	2
TOTAL (34 pacientes)	32 (94,1%)	2 (5,9%)	31 – 66	46	28 (82,4%)	6 (17,6%)	30	4

Os exames radiográficos foram realizados no momento do diagnóstico e randomização dos pacientes (basal), 1 mês, 2 meses e 3 meses após o início do tratamento, ao término do tratamento (final) e 2 meses após o término do tratamento (exame de seguimento). A análise dos mesmos, na incidência pósterio-anterior, foi realizada de maneira independente por dois radiologistas; resolvendo-se de maneira consensual eventuais opiniões discordantes. Para que esta avaliação se tornasse o mais reprodutível e objetiva possível, empregou-se uma adaptação do esquema ILO (“International Labour Office”) de classificação das pneumoconioses de 1980, modelo bem sucedido para análise de alterações radiográficas difusas, tanto

quantitativa como qualitativamente, onde cinco são os parâmetros de análise: pequenas opacidades arredondadas, pequenas opacidades irregulares, profusão das pequenas opacidades, grandes opacidades e extensão das lesões.

Pequenas opacidades arredondadas são definidas como imagens nodulares bem delimitadas com diâmetro inferior a 10 mm, como exemplificado nas figura 1 e 2.



FIGURA 1 – PEQUENAS OPACIDADES ARREDONDADAS (setas)

Pequenas opacidades irregulares referem-se às lesões descritas como lineares, reticulares ou retículo-nodulares. Neste estudo, foram classificadas como pequenas opacidades as imagens lineares, reticulares ou retículo-nodulares cujo menor diâmetro era inferior a 10 mm (figura 2).

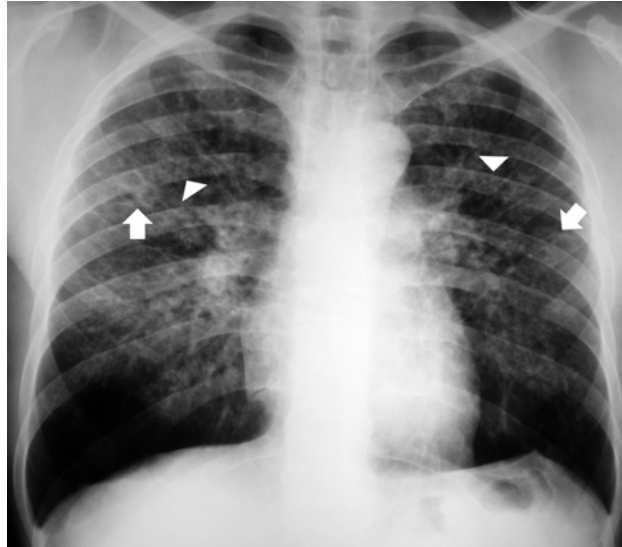


FIGURA 2 - PEQUENAS OPACIDADES IRREGULARES (setas) E PEQUENAS OPACIDADES ARREDONDADAS(cabeças de setas)

A profusão (número de pequenas opacidades, arredondadas ou irregulares, por unidade de área ou por zona pulmonar) das alterações foi avaliada conforme quatro categorias: categoria *0*, pequenas opacidades ausentes; categoria *I*, pequenas opacidades definitivamente presentes, porém, em pequeno número, não chegando a comprometer a visualização das imagens vasculares normais; categoria *II*, numerosas pequenas opacidades, obscurecendo parcialmente as imagens vasculares normais; e categoria *III*, pequenas opacidades bastante numerosas, não sendo possível distinguir as imagens vasculares normais. Para fins de análises estatísticas, empregou-se uma escala de valores ordinais variando de 0 a 3, conforme maior ou menor profusão das lesões. Esta graduação da profusão das pequenas opacidades encontra-se resumida no quadro 2.

QUADRO 2 – CATEGORIZAÇÃO DA PROFUSÃO DAS PEQUENAS OPACIDADES

CATEGORIA	VISUALIZAÇÃO DAS IMAGENS VASCULARES NORMAIS	VALOR ORDINAL ATRIBUÍDO
<i>0</i>	Sim	0
<i>I</i>	Sim	1
<i>II</i>	Parcial	2
<i>III</i>	Não	3

O termo grandes opacidades foi empregado para lesões com padrão alveolar maiores do que 10 mm (figura 3), subdividindo-se em quatro categorias. Categoria **O** – ausência de grandes opacidades. Categoria **A**, opacidade cujo maior diâmetro ultrapassa um cm e atinge no máximo cinco cm ou várias opacidades com diâmetro individual superior a 1 cm e cuja soma dos seus maiores diâmetros não ultrapassa cinco cm. A categoria **B** compreende uma ou mais opacidades maiores e mais numerosas que aquelas da categoria A, cuja área combinada não exceda ao equivalente da zona pulmonar superior direita. Já a categoria **C** consiste de uma ou mais opacidades, cuja área combinada é maior do que ao equivalente da zona pulmonar superior direita. Utilizou-se também uma escala de valores numerais ordinais variando de 0 a 3 para graduação das grandes opacidades, conforme demonstrado no quadro 3.



FIGURA 3 – GRANDES OPACIDADES NOS DOIS TERÇOS INFERIORES DOS PULMÕES

QUADRO 3 – CATEGORIZAÇÃO DA EXTENSÃO DAS GRANDES OPACIDADES

CATEGORIA	DIMENSÕES	VALOR ORDINAL ATRIBUÍDO
O	..	0
A	> 1cm e < 5 cm	1
B	> 5 cm e < área da zona 1*	2
C	> área da zona 1	3

NOTAS: .. não se aplica

* zona pulmonar superior direita

Por fim, para avaliar a extensão e localização das lesões, cada pulmão é dividido, na incidência radiográfica pósterio-anterior, em três zonas: superior, média e inferior, por linhas horizontais que dividem a distância vertical do ápice pulmonar até a cúpula diafragmática em três partes iguais. As zonas pulmonares foram denominadas do seguinte modo: superior direita = zona 1, média direita = zona 2, inferior direita = zona 3, superior esquerda = zona 4, média esquerda = zona 5 e inferior esquerda = zona 6, conforme demonstrado na figura 4.

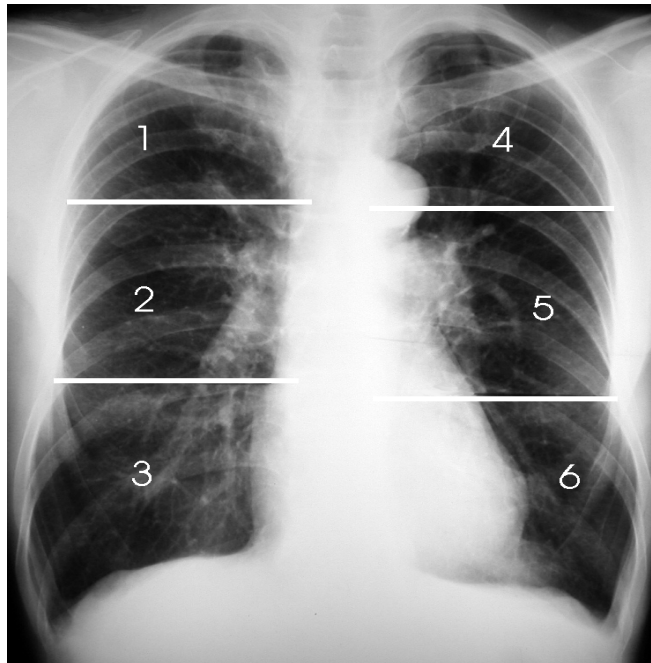


FIGURA 4 – DIVISÃO DOS PULMÕES EM SEIS ZONAS

Assim, em cada uma das seis zonas, em cada um dos seis diferentes tempos (basal, um mês, dois meses, três meses, fim do tratamento e dois meses após o tratamento), foi atribuído um valor ordinal variando entre o mínimo de zero (0) e o máximo de seis (6), conforme a profusão das pequenas opacidades e presença / extensão das grandes opacidades.

Deste modo, se, por exemplo, as zonas pulmonares inferiores de determinado paciente (figura 5) apresentarem pequenas opacidades em profusão tal que obscureçam completamente as imagens vasculares pulmonares normais e grandes opacidades, cuja extensão total exceda cinco cm, porém, não ultrapasse a

área da zona pulmonar superior direita, o valor ordinal atribuído para cada um destes campos seria igual a 5 (categoria **III** = 3 + categoria **B** = 2). Neste mesmo exemplo (figura 5), observam-se nas zonas pulmonares médias somente pequenas opacidades, que impedem parcialmente a visualização das imagens vasculares normais, atribuindo-se para para cada uma destas zonas pulmonares valor igual a 2 (categoria **II** = 2).



FIGURA 5 - LESÕES PULMONARES DIFUSAS, DISTRIBUÍDAS SIMÉTRICA E BILATERALMENTE, PREDOMINANDO NAS ZONAS MÉDIAS E INFERIORES

Além disto, em cada um dos seis diferentes tempos, somaram-se os valores das seis zonas pulmonares, obtendo-se um valor em escala ordinal (compreendido entre o mínimo de 0 e o máximo de 36) que quantifica as alterações pulmonares presentes na radiografia de tórax em PA de cada paciente, em determinado momento do estudo.

Nas comparações entre amostras independentes, tratamentos com voriconazol ou com itraconazol, testou-se a hipótese de resultados iguais nos dois tratamentos *versus* a hipótese alternativa de resultados diferentes. Para tanto, adotou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Já na comparação entre amostras pareadas (diferentes momentos em que foram realizados os estudos radiográficos em um mesmo indivíduo), testou-se a

hipótese nula de resultados iguais em dois momentos *versus* a hipótese alternativa de resultados diferentes, adotando-se o teste não-paramétrico de Wilcoxon.

Em todos os casos, observou-se o nível de significância de 5% e a opção pelos testes não-paramétricos foi em função de os resultados não terem sido avaliados diretamente e, sim, por meio de uma escala (ordinal) de valores. Além disto, os métodos não-paramétricos de análise estatística são praticamente tão precisos quanto os paramétricos, quando os dados são obtidos de populações com distribuição normal, e têm precisão ainda maior que a dos testes paramétricos quando os dados provêm de populações que não seguem distribuição normal (GLANTZ, 2002, p.343).

As variáveis consideradas foram a soma das notas levando-se em conta as seis zonas do pulmão e as notas individuais de cada zona, nos diferentes momentos.

Foram realizadas as seguintes análises:

- a) Comparação entre os tratamentos em cada um dos momentos em relação à soma das notas relativas às seis zonas do pulmão;
- b) Comparação entre os tratamentos, em cada zona pulmonar, em relação à nota obtida nos momentos basal e final;
- c) Comparação entre os momentos consecutivos e entre os momentos basal e final, em cada um dos tratamentos, em relação à soma das notas relativas às seis zonas do pulmão;
- d) Comparação entre as zonas, para cada um dos tratamentos, nos momentos basal e final, em relação às notas obtidas; e
- e) Comparação entre a profusão das pequenas opacidades e a presença / extensão das grandes opacidades, em cada uma das seis zonas pulmonares, nos momentos basal e no final do tratamento.

5 RESULTADOS

No apêndice 1, encontram-se as tabelas 1 e 2, que demonstram para cada grupo de pacientes, relacionados de acordo com seus números de aleatorização, quais foram as somas dos valores obtidos em cada zona pulmonar, em cada momento de análise.

Já os valores representativos da profusão das lesões pulmonares obtidos em cada uma das seis zonas, nos momentos basal e ao fim do tratamento encontram-se nas tabelas 3 e 4 do apêndice 2.

5.1 COMPARAÇÃO ENTRE OS TRATAMENTOS

De acordo com controles de cura clínica, laboratorial e radiológica, foram necessários, de modo geral, seis meses para o tratamento dos pacientes, considerando tanto os que utilizaram o voriconazol, como os que receberam itraconazol; o que está em concordância, ao menos em relação ao itraconazol, com os achados de outros estudos como o de NARANJO et al. (1990, p. 57-76). Pelo ponto de vista da análise das imagens radiográficas, a suficiência dos seis meses de tratamento ficou evidente pelo fato de que não houve modificações significativas dos achados das radiografias de tórax, nas diferentes zonas pulmonares, na comparação entre as avaliações realizadas ao final do tratamento (6 meses) e no seguimento dois meses após o término do mesmo (tabelas 1 e 2 do apêndice 1).

5.1.1 Considerando-se todo o pulmão

Na tabela 5 (apêndice 3), são apresentados os resultados de média \pm um desvio padrão para cada um dos tratamentos, em cada momento de análise, juntamente com o valor de p do teste aplicado.

A hipótese de resultados iguais nos dois tratamentos não foi rejeitada em nenhum dos momentos de análise ($p > 0,05$).

Além disso, no momento basal, os dois grupos eram homogêneos em relação às alterações radiográficas pulmonares ($p = 0,3259$).

5.1.2 Considerando-se cada uma das seis zonas pulmonares

No apêndice 4, são apresentados os resultados de média \pm desvio padrão para cada um dos tratamentos, juntamente com o valor de p do teste aplicado, nos momentos basal (tabela 6) e final (tabela 7).

Os valores obtidos demonstram que, no início do tratamento, os dois grupos, além de serem homogêneos em relação às alterações radiográficas presentes nos pulmões como um todo, também eram homogêneos com relação à distribuição das lesões nas seis diferentes zonas pulmonares ($p > 0,05$).

Já ao término do tratamento, pode-se observar que, nos dois grupos, a melhora radiográfica em cada uma das seis zonas pulmonares foi semelhante ($p > 0,05$).

5.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS MOMENTOS DE ANÁLISE

Os resultados de médias e desvios padrões obtidos nos dois diferentes grupos, nos diversos momentos de análise, são apresentados na tabela 5 (apêndice 3) e na tabela 8 (apêndice 5) estão os valores de p do teste aplicado.

Estes resultados mostram que, tanto no grupo de pacientes que recebeu a droga em teste como no que utilizou a droga-controle, houve regressão gradual das alterações radiográficas pulmonares ao longo de todo o tratamento ($p < 0,05$), como exemplificam as figuras 6 e 7.

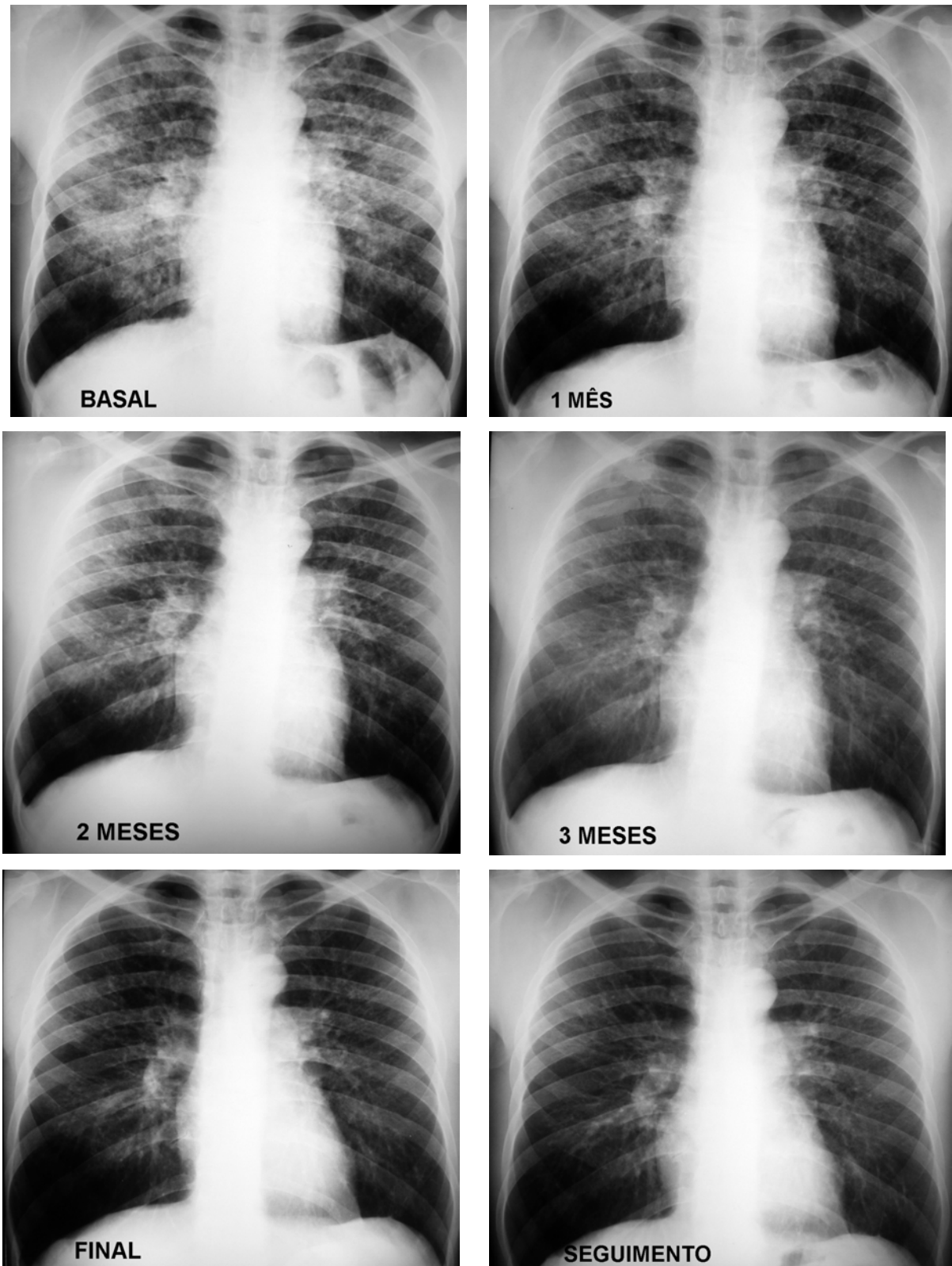


FIGURA 6 - MELHORA CONTÍNUA E GRADUAL DAS ALTERAÇÕES RADIOGRÁFICAS PULMONARES EM PACIENTE TRATADO COM VORICONAZOL

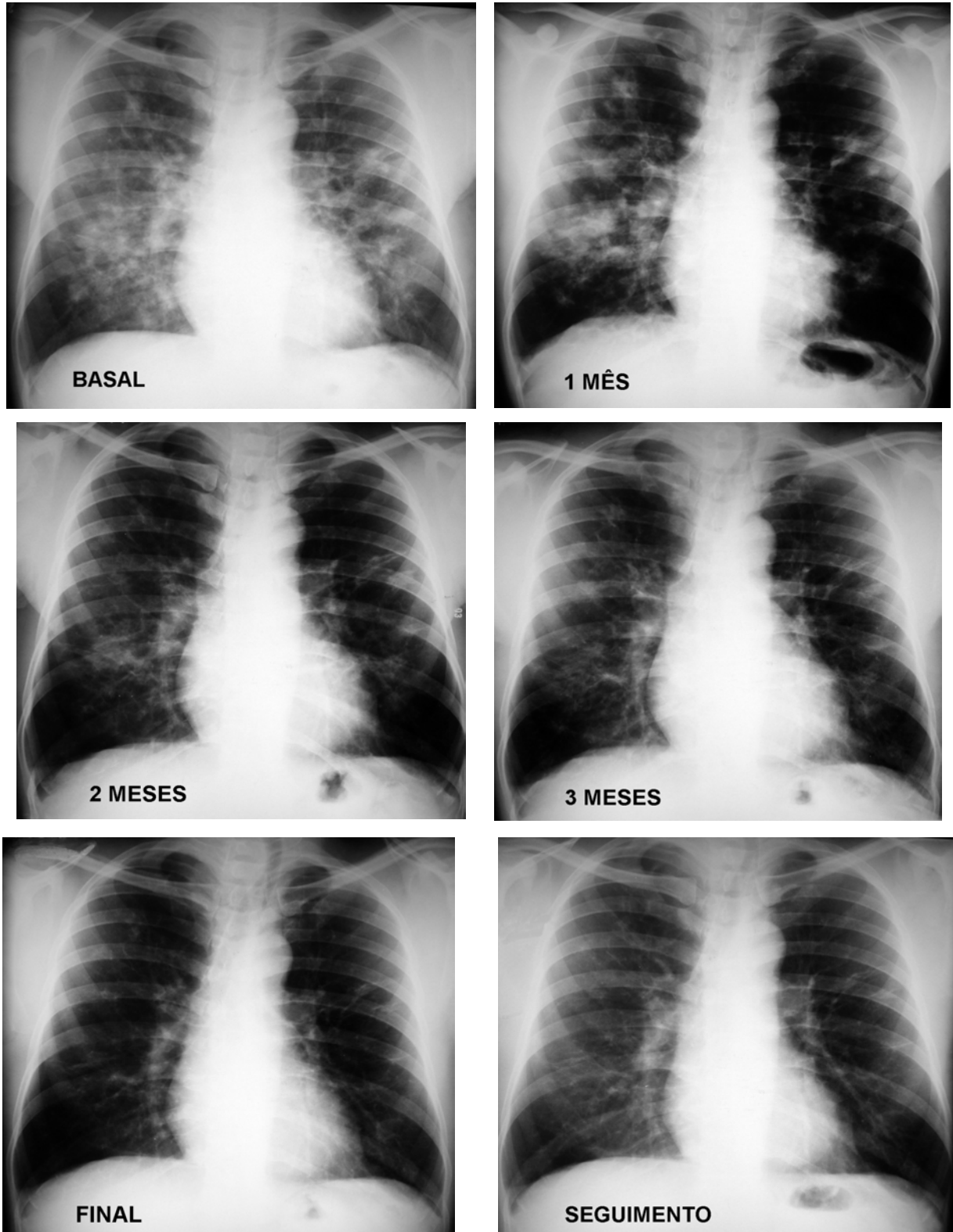


FIGURA 7 - MELHORA CONTÍNUA E GRADUAL DAS ALTERAÇÕES RADIOGRÁFICAS PULMONARES EM PACIENTE TRATADO COM ITRACONAZOL

5.3 COMPARAÇÃO ENTRE AS ZONAS PULMONARES

Os resultados de médias e desvios padrões obtidos nos momentos basal e final para cada tratamento são apresentados nas tabelas 6 e 7 (apêndice 4). Já a tabela 9 (apêndice 6) contém os valores de p do teste aplicado nas comparações entre as diferentes zonas pulmonares, nos momentos basal e final, para cada grupo de tratamento.

Ao início do tratamento, notou-se, nos dois grupos, diferença significativa da profusão das lesões em zonas pulmonares superiores em comparação com as zonas pulmonares médias (zona 1 x zona 2, zona 1 x zona 5 e zona 4 x zona 5; $p < 0,05$), não havendo diferença significativa entre a profusão de lesões em campos médios e inferiores. Além disto, também no momento basal, observou-se no grupo tratado com a droga-controle (itraconazol) diferença significativa da profusão das lesões em zonas pulmonares superiores *versus* zonas inferiores (zona 1 x zona 3, zona 3 x zona 4 e zona 4 x zona 6; $p < 0,05$). Ainda no tempo basal, pode-se inferir que há distribuição simétrica das lesões pulmonares, não tendo havido diferença significativa de resultados nas comparações entre zonas pulmonares superiores, médias ou inferiores direitas e esquerdas (zona 1 x zona 4, zona 2 x zona 5 e zona 3 x zona 6; $p > 0,05$). Tal distribuição, preferencialmente, bilateral e simétrica, com predomínio pelas zonas pulmonares médias e inferiores, pode ser observada nas figuras 3 e 5.

Observou-se ainda tendência de que as diferenças entre a profusão de lesões nas diversas zonas pulmonares sejam mantidas ao fim do tratamento.

5.4 EVOLUÇÃO DAS PEQUENAS E GRANDES OPACIDADES

No momento basal de análise, 67,6% dos pacientes apresentavam como alterações nas radiografias do tórax, exclusivamente, pequenas opacidades (69,2% do pacientes tratados com itraconazol e 66,7% dos que receberam voriconazol), 29,4% apresentavam tanto pequenas como grandes opacidades (30,8% do grupo tratado com itraconazol e 28,6% dos que receberam voriconazol) e, em apenas um caso (2,9%), não foram evidenciadas alterações radiográficas.

No apêndice 7, encontram-se as tabelas 10 e 11, mostrando que, ao fim do tratamento (6 meses), houve regressão parcial das pequenas opacidades em 27 pacientes (79,4%) e em seis pacientes as lesões permaneceram estáveis desde o início da análise (17,6%). Já as grandes opacidades sofreram regressão completa em nove dos dez casos que as apresentavam no tempo basal, seis do grupo tratado com voriconazol e quatro do grupo do itraconazol (resolução das grandes opacidades em 90% dos casos). As figuras 8 e 9 mostram, respectivamente, a regressão das pequenas opacidades e das grandes opacidades com o tratamento.

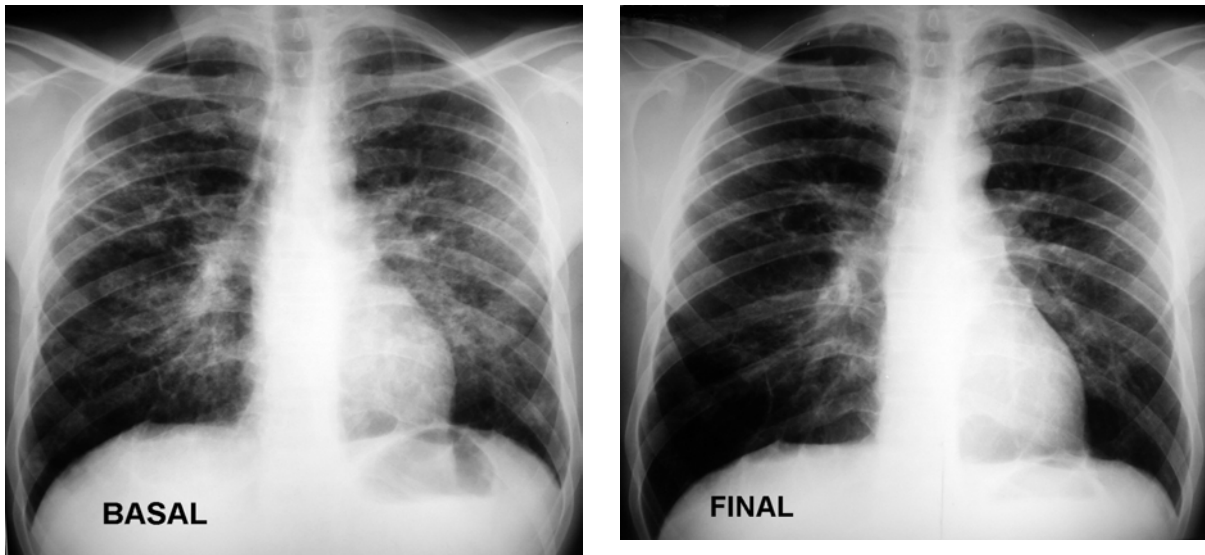


FIGURA 8 – REGRESSÃO DAS PEQUENAS OPACIDADES COM O TRATAMENTO, RESTANDO ESTRIAS IRREGULARES NOS CAMPOS PULMONARES MÉDIOS, DE PROVÁVE NATUREZA CICATRICAL

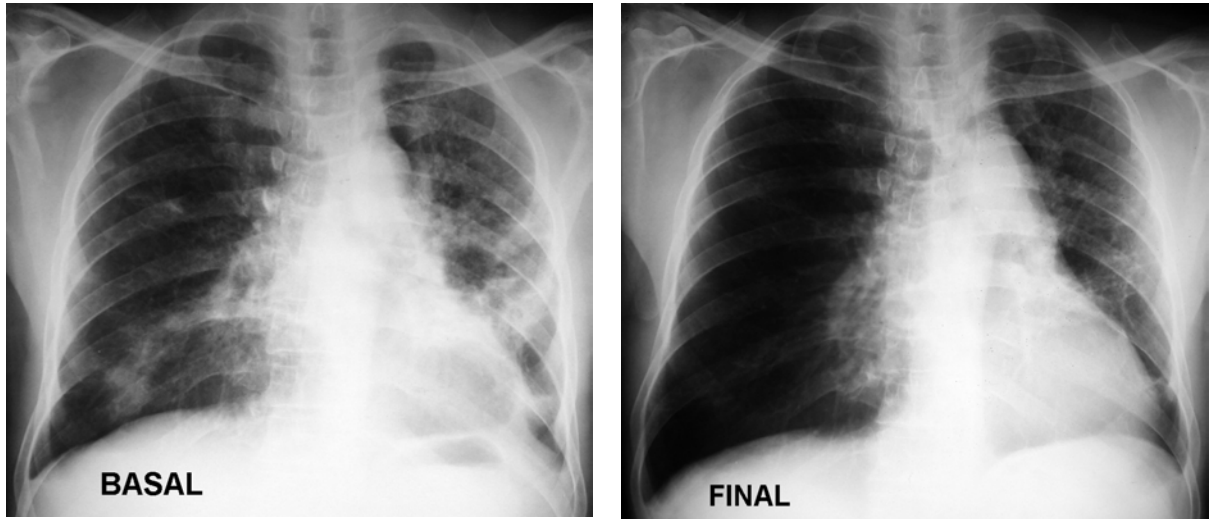


FIGURA 9 – REGRESSÃO DAS GRANDES OPACIDADES COM O TRATAMENTO, RESTANDO APENAS ALGUMAS ESTRIAS IRREGULARES (PEQUENAS OPACIDADES) RESIDUAIS, MAIS EVIDENTES NOS CAMPO MÉDIO E INFERIOR DO PULMÃO ESQUERDO

6 DISCUSSÃO

Os termos e a nomenclatura utilizados nas classificações radiológicas propostas para as alterações pulmonares encontradas na PCM crônica são bastante diversos, não havendo consenso geral ou apenas uma classificação universalmente aceita. As classificações variam, por exemplo, de lesões micronodulares, infiltrativas e estriadas (MACHADO FILHO e MIRANDA, 1960, p. 431-449), passando por formas produtivas, produtivo-exsudativas e produtivo-exsudativo-escavadas (PASSOS FILHO, 1966, p. 127-152), até padrões infiltrativo, nodular e fibrótico (GUTIÉRREZ et al., 1985, p. 1-12).

Os grupos deste trabalho foram tratados com voriconazol ou itraconazol, apresentando, ao início do tratamento, quantidade ou profusão de lesões pulmonares semelhantes do ponto de vista radiográfico, bem como distribuição semelhante das alterações pelas seis diferentes zonas pulmonares (campos superiores, médios e inferiores direitos e esquerdos). Tal distribuição era simétrica bilateral, acometendo todas as zonas pulmonares, porém, predominando nas zonas médias e inferiores (tabelas dos apêndices 4 e 6). A localização e a distribuição das lesões confirmam os achados de estudos prévios como os de RODRÍGUEZ, RINCÓN e GARCIA (1959, p. 115-138), MACHADO FILHO e MIRANDA (1960, p. 431-449) e o de HERNÁNDEZ (1971, p. 176-181). Outros autores também encontraram lesões bilaterais, porém com predomínio franco pelos campos pulmonares médios ou regiões peri-hilares – GONÇALVES e BARDY (1946, p. 213-243), GUTIÉRREZ (1971, p. 182-188) e MAGALHÃES (1980, p. 147-155).

Confirmou-se a pequena freqüência do padrão classicamente conhecido como em “asa de borboleta”, caracterizado por opacidades alveolares bilaterais, relativamente simétricas, nos campos pulmonares médios. Nenhum dos 34 pacientes analisados apresentou, exclusivamente, opacidades alveolares nos campos pulmonares médios. Entretanto, padrão grosseiramente semelhante, correspondendo àquele presente nos pacientes com grandes opacidades nos campos pulmonares médios (zonas 2 e 5) e também em alguns outros campos foi observado em dois pacientes, equivalendo a 5,88% (tabelas 10 e 11 do apêndice 7). CRUZ et al. (1989, p. 169-177), em sua análise de 170 pacientes, descreveram como aspecto clássico das manifestações radiográficas torácicas iniciais da PCM

crônica, infiltrados difusos, bilaterais, simétricos, predominando nos campos pulmonares médios. Esses autores chamaram de forma pseudopneumônica, correspondendo a 0,5% dos casos, aquela em que há o aparecimento de áreas de condensação alveolar nos campos médios pulmonares, peri-hilares, simétricas, assumindo o padrão de “asa de borboleta” . Este padrão foi encontrado em 9,1% dos casos acompanhados por MARTINS, GERHARDT FILHO e MONTEIRO (1984, p. 71-79) e em 16,6% dos pacientes na série avaliada por VALLE et al. (1992, p. 107-115), que a chamaram de forma pneumônica. MACHADO FILHO e MIRANDA (1960, p. 431-449) encontraram padrão semelhante, com predomínio de extensas opacidades alveolares bilaterais e simétricas em cerca de 2,7% dos casos.

Já no trabalho de FUNARI et al. (1999, p. 59-64), em que o método de avaliação das alterações pulmonares foi a tomografia computadorizada do tórax com técnica de alta resolução (TCAR), obtendo-se múltiplos cortes dos pulmões no plano axial, constatou-se, também, distribuição bilateral, simétrica, nos diversos campos pulmonares, havendo tendência a poupar as regiões anteriores das zonas pulmonares inferiores, o que, de certa forma, coincide com o sinal do “Y invertido” nas radiografias de tórax em perfil, descrito por QUAGLIATO Jr, em 1980, onde há acometimento preferencial da língula, lobo médio e regiões posteriores dos lobos pulmonares superiores e inferiores. Esta tendência de que as porções anteriores das zonas pulmonares inferiores sejam poupadas não foi avaliada no presente estudo, pois os dados obtidos basearam-se nas radiografia obtidas na incidência pósterio-anterior.

Ao se comparar as classificações já propostas, que ultrapassam uma dezena, pode-se concluir que os padrões radiográficos básicos seriam: lesões nodulares, lesões reticulares e condensações ou opacidades alveolares, com as suas possíveis combinações.

Neste trabalho, os nódulos foram classificados como pequenas opacidades arredondadas, com diâmetro inferior a 10 mm, e não foram avaliadas as diferentes dimensões que os mesmos apresentavam entre si. Já as opacidades nodulares maiores, foram classificadas como grandes opacidades. O nódulo foi definido por BARDY (1962, p. 484-488) como a lesão radiológica fundamental na PCM com envolvimento pulmonar, ocorrendo, caracteristicamente, a presença de múltiplos nódulos com variadas dimensões, desde miliares até macronódulos, em um mesmo

paciente. CRUZ et al. (1989, p. 169-177) confirmaram a variabilidade das dimensões dos nódulos e referiram-se às formas macronodulares ou pseudotumorais como blastomicomas. Segundo VALLE et al. (1992, p. 107-115), enquanto os nódulos teriam entre quatro e cinco mm de diâmetro, os micronódulos estariam, mais freqüentemente, compreendidos entre 1 e 2 mm. Opinião discordante foi proposta em estudo anterior a estes (MACHADO FILHO e MIRANDA, 1960, p. 431-449) em que, com relação aos nódulos, foram descritas apenas as formas micronodulares, onde os pequenos nódulos teriam todos o mesmo tamanho. O trabalho de FUNARI et al (1999, p. 59-64), utilizando a tomografia computadorizada do tórax com técnica de alta resolução, confirmaram a variabilidade da dimensão dos nódulos, que, muitas vezes, apresentavam contornos irregulares.

Em relação às alterações reticulares, ressalta-se o fato de que muitas vezes estão associadas a formações de aspecto nodular, sendo difícil separar as formas reticulares puras das retículo-nodulares nas radiografias simples do tórax. Assim, as lesões reticulares foram classificadas, na presente análise, também como pequenas opacidades – reticulares ou retículo-nodulares, cujo menor diâmetro não excedia 10mm (se o menor diâmetro da lesão de formato reticular excedesse 10mm, a mesma seria considerada como grande opacidade; já o seu maior eixo poderia ultrapassar 10mm, configurando uma opacidade alongada, de aspecto linear). As diversas classificações já propostas variam muito entre si e em nenhuma delas foram explicitados os critérios para se definir, com segurança, se as alterações reticulares ou retículo-nodulares presentes nas radiografias do tórax pertenceriam ao grupo das lesões infiltrativas passíveis de resolução com o tratamento ou se já corresponderiam a alterações intersticiais fibrogênicas residuais. CRUZ et al. (1989, p. 169-177) subdividiram as alterações reticulares em finas ou grosseiras. Presume-se que as lesões reticulares ou retículo-nodulares finas teriam certa correspondência com as formas infiltrativa localizada e estriada da descrição de MACHADO FILHO e MIRANDA (1960, p. 431-449) e com os padrões infiltrativos de MAGALHÃES (1980, p. 147-155) e de GUTIÉRREZ et al. (1985, p. 1-12). Já as alterações reticulares ou retículo-nodulares grosseiras também foram denominadas de fibrose (MACHADO FILHO e MIRANDA, 1960, p. 431-449), proliferações fibrosas (GONÇALVES e BARDY, 1966, p. 213-243) ou padrão fibrótico (GUTIÉRREZ et al., p 1-12 e VALLE et al., 1992, p. 107-115), tendo como característica o fato de não ocasionarem

grandes deformidades retráteis como as que ocorrem na tuberculose (GONÇALVES e BARDY, 1966, p. 213-243). No presente trabalho, não se diferenciaram as lesões reticulares ou retículo-nodulares finas das grosseiras por não haver critérios morfológicos bem definidos para tal distinção, sendo mais útil a análise evolutiva dos estudos radiográficos ao longo do tratamento, desde que as alterações reticulares finas apresentariam maior probabilidade de regressão, ao passo que as grosseiras, provavelmente por representarem processo fibrogênico mais avançado (TUDER et al., 1985, p. 179-188), tenderiam a permanecer estáveis, embora se encontrem com frequência nos exames de controle após o tratamento alterações seqüelares, imutáveis, fibróticas, que se encaixariam também no padrão retículo-nodular fino. Além disso, nos trabalhos anteriores encontrados na literatura, confundem-se bastante os termos infiltrativo, intersticial, fibrótico, reticular e retículo-nodular fino ou grosseiro, não havendo uma definição uniforme dos critérios adotados para se classificar as alterações radiográficas pulmonares.

As condensações alveolares e opacidades, nodulares ou não, maiores do que 10mm, foram classificadas como grandes opacidades. GUTIÉRREZ et al. (1971, p. 182-188) sugeriram que opacidades alveolares resultariam da coalescência dos infiltrados reticulares ou retículo-nodulares difusos, dando origem às formas denominadas de infiltrativas difusa e pneumônica (MACHADO FILHO e MIRANDA, 1960, p. 431-449), padrão de condensação pneumônica (MARTINS, GERHARDT FILHO e MONTEIRO, 1984, p. 71-79), pseudopneumônica (CRUZ et al., 1989, p. 169-177) e pneumônica (VALLE et al., 1992, p. 107-115). Segundo TUDER et al. (1985, p. 179-188), o substrato anatomopatológico das opacidades alveolares seria uma reação pneumônica, onde há alveolite aguda com múltiplos fungos entre as células inflamatórias ou no interior de histiócitos.

HERNÁNDEZ (1971, p. 176-181) procurou simplificar a classificação das manifestações radiográficas torácicas da PCM, subdividindo-as em padrões alveolar, intersticial ou misto. O padrão intersticial englobaria as lesões reticulares e os pequenos nódulos. Não ficou bem definido a que padrão pertenceriam as formações macronodulares ou pseudotumorais, porém, presume-se que as mesmas se encaixariam melhor no padrão alveolar.

No presente estudo, as pequenas opacidades corresponderiam ao padrão intersticial e as grandes, ao padrão alveolar. Cerca de dois terços dos pacientes

(67,6%) apresentaram o padrão intersticial, somente com pequenas opacidades nas radiografias do tórax, e, aproximadamente, um terço (29,4%), o padrão misto com alterações pertencentes tanto ao grupo das pequenas como ao das grandes opacidades (tabelas 10 e 11 do apêndice 7). Não foram observados casos contendo exclusivamente grandes opacidades (padrão alveolar puro) e, em apenas um dos pacientes, os estudos radiográficos do tórax foram considerados como dentro dos limites da normalidade antes, durante e após o tratamento. Talvez a tomografia computadorizada do tórax com técnica de alta resolução mostrasse alterações neste paciente em que as radiografias foram consideradas normais, embora trabalho anterior utilizando a TCAR tenha encontrado uma pequena porcentagem (7%) de pacientes com PCM crônica sem anormalidades pulmonares parenquimatosas (FUNARI et al., 1999, p. 59-64). Proporções semelhantes foram encontradas observando-se cada grupo separadamente: 69,2% dos pacientes tratados com itraconazol e 66,7% dos que receberam voriconazol tinham o padrão reticular, ao passo que 30,8% do primeiro grupo e 28,6% do segundo apresentavam o padrão misto. A maioria das pesquisas anteriores também demonstraram predomínio dos padrões intersticial ou misto, em relação ao padrão alveolar: VALLE et al. (1992, p. 107-115) encontraram o padrão intersticial em 55,2% dos casos, que se subdividiam em: formas infiltrativas (39,5%), formas nodulares (11,5%) e formas micronodulares (7,2%). A forma fibrótica foi encontrada em 5% dos casos, porém não se encontrou explicação para o fato de que a mesma não tenha sido incluída no padrão intersticial. Esses autores identificaram também 20,1% dos pacientes com a forma mista e 16,5% com a forma alveolar. MARTINS, GERHARDT FILHO e MONTEIRO (1984, p. 71-79) observaram o padrão intersticial em 32,2% dos casos, o padrão alveolar em 30,6% e o padrão misto em 37,2%. Na análise de 262 casos por MACHADO FILHO e MIRANDA (1960, p. 431-449), em que foi considerado o padrão radiológico pulmonar preponderante, uma vez que seria bastante comum a associação de diversos padrões, dois terços dos casos pertenceriam ao padrão intersticial e um terço ao alveolar.

Nesta análise, em concordância com a maioria das séries em que não foram utilizados exames tomográficos computadorizados ou planigráficos, não foram caracterizadas, com segurança, lesões cavitadas. A maioria dos estudos já realizados avaliando as alterações presentes nas radiografias do tórax de indivíduos

com PCM crônica não encontrou, ou encontrou com pequena freqüência, lesões cavitadas. Segundo CRUZ et al. (1989, p. 169-177), as cavitações ocorreriam em focos prévios de condensação e a adequada detecção e análise das mesmas exigiriam estudos tomográficos computadorizados ou exames de planigrafia linear. Três desses estudos, porém, foram discordantes, descrevendo cavitações em freqüências bastante superiores à dos demais. MACHADO FILHO e MIRANDA (1960, p. 431-439) encontraram lesões cavitadas em um terço de 235 pacientes, ainda que somente trinta destes tenham sido submetidos a exames planigráficos, cujos diâmetros geralmente eram inferiores a 5mm (microcavernas) e que se localizavam preferencialmente, nos campos pulmonares médios (a série de pacientes com lesões pulmonares era de 262 casos, sendo que 27 destes foram excluídos por apresentarem associações com outras doenças pulmonares). Tais cavitações tenderiam a desaparecer com o tratamento (MACHADO FILHO e MIRANDA, 1961, p. 375-412). Já na avaliação de dez pacientes por HERNÁNDEZ (1971, p. 176-181), seis apresentavam cavitações, todas com paredes finas e regulares. Cavitações, geralmente múltiplas, foram observadas em 27,2% dos casos acompanhados por MARTINS, GERHARDT FILHO e MONTEIRO (1984, p. 71-79). Ao menos neste último trabalho, a elevada detecção de lesões cavitadas pode ser explicada pela utilização, não somente de radiografias simples, como também pelo amplo emprego de planigrafias lineares. No trabalho de FUNARI et al. com 41 pacientes em que o método de análise foi a TCAR, lesões cavitadas cujos diâmetros variavam entre um cm e 4,8cm foram encontradas em 17,1% dos casos (quatro pacientes com nódulos cavitados e três com consolidações multifocais associadas a cavitações).

Também não foram observados, neste trabalho, sinais de atelectasias, de envolvimento pleural, de linfonomegalias hilares ou mediastinais ou de calcificações que possam ser atribuídas à cicatrização das lesões pulmonares da PCM crônica, o que está em concordância com os estudos prévios sobre esta forma da doença. A ausência de calcificações é outro dado que auxilia no diagnóstico diferencial com a tuberculose. HERNÁNDEZ (1971, P. 176-181) enfatiza, inclusive, que se procurem doenças associadas, como tuberculose ou histoplasmoses, caso haja calcificações. MACHADO FILHO e MIRANDA (1960, p.431-439) ressaltaram ainda mais um ponto de diferenciação com a tuberculose – a raridade da atelectasia lobar pela tendência

de não ocorrerem lesões de natureza obstrutiva nos brônquios centrais e lobares na PCM crônica.

Não foram constatadas diferenças significativas entre a regressão das lesões presentes nos estudos radiográficos do tórax nos dois diferentes grupos ao longo do tratamento (tabela 5 do apêndice 3). Portanto, com base na evolução radiográfica dos pacientes, o voriconazol mostrou-se tão eficaz quanto o itraconazol para o tratamento da PCM crônica.

Ao longo de todo o período de tratamento, observou-se regressão contínua e gradual da profusão das alterações radiográficas presentes nas diferentes zonas pulmonares em 27 dos 34 pacientes (tabelas dos apêndices 3 e 4). Em um caso não foi possível evidenciar, de forma inequívoca, alterações radiográficas e seis casos apresentaram lesões estáveis, sem evidência de modificações nos diversos momentos de análise. O caso com radiografias do tórax consideradas como normais já havia recebido tratamento com sulfas anteriormente e apresentava alterações em estudo radiográfico prévio, realizado cinco anos antes. Dois dos casos com lesões estáveis desde o início da análise também já haviam sido tratados para PCM, um com sulfas por três meses e outro, irregularmente, com sulfas e itraconazol. Os quatro casos restantes com alterações estáveis ao longo de todo o período de análise não haviam sido tratados previamente, porém, antes de iniciarem o tratamento atual, já vinham apresentando sinais e sintomas da doença por períodos que variavam de quatro meses a dois anos. O longo tempo de sintomatologia e o tratamento antifúngico prévios tornam viável a possibilidade de que já houvesse alterações fibrogênicas no momento basal de análise, ao se iniciar a terapêutica com voriconazol ou com itraconazol, justificando a imutabilidade das lesões radiográficas nestes casos. De acordo com GUTIÉRREZ (1969, p. 683-693), alterações fibrogênicas já estariam presentes em 51% dos pacientes no momento do diagnóstico ou da realização do primeiro estudo radiográfico do tórax, o que corresponderia a cerca de quatro a seis meses após o início dos sintomas, podendo apresentar os padrões reticular ou retículo-nodular, fino ou grosseiro. RESTREPO et al. (1987, p. 51-56), acompanhando 16 casos de PCM crônica tratados com itraconazol, observaram melhora radiográfica em todos os casos, sendo bastante significativas em 84,6% dos pacientes. Os estudos anteriores que utilizaram como tratamento o cetoconazol e o itraconazol encontraram melhora mais acentuada das

manifestações radiográficas no terceiro mês de tratamento. DEL NEGRO (1982, p. 27-39) encontrou respostas positivas a partir de 15 dias do início do tratamento e melhora significativa na maioria dos casos no terceiro mês. A regressão das lesões foi lenta no primeiro mês e rápida no terceiro e sexto meses após o início do tratamento, na análise de RETREPO et al. (1983, p. 48-57). GUTIÉRREZ et al. (1985, p.1-12) encontraram regressão das lesões em 70,3% dos casos no terceiro mês de tratamento e em 85%, no sexto mês. A melhora das lesões observadas nos estudos radiográficos foi também mais acentuada no terceiro mês de tratamento, segundo RESTREPO et al. (1987, p. 51-56).

Ao longo do tratamento, as pequenas opacidades sofreram regressão parcial, ao passo que as lesões pertencentes ao grupo das grandes opacidades, consolidações e formações nodulares maiores do que um cm, só não regrediram completamente em um dos dez casos que as apresentavam no momento basal de análise (tabelas 10 e 11 do apêndice 7). Assim, pode-se sugerir que a resolução das áreas de consolidação alveolar e dos macronódulos seria um indicativo de resposta adequada ao tratamento utilizado. Trabalhos prévios sugerem a possibilidade de regressão ao longo do tratamento das alterações infiltrativas (reticulares finas) e das consolidações (GUTIÉRREZ, 1971, p. 182-188), ao passo que as lesões fibróticas (reticulares grosseiras) poderiam até sofrer um pequeno aumento durante o tratamento (RESTREPO et al., 1987, p. 51-56 e NARANJO et al., 1990, p. 67-70) e permaneceriam estáveis no exames de controle após o tratamento (GONÇALVES e BARDY, 1946, p. 213-243; DEL NEGRO, 1982, p. 27-39 e GUTIÉRREZ et al., 1985, p. 1-12). Entretanto, como já observado anteriormente, em nenhum estudo há uma definição morfológica precisa que possibilite a diferenciação inequívoca entre as lesões infiltrativas passíveis de reabsorção e as alterações que já teriam natureza fibrótica, e que, portanto, seriam estáveis, em apenas um momento de análise, sendo necessária avaliação evolutiva das radiografias durante o tratamento.

As pequenas opacidades reticulares ou retículo-nodulares restantes no quinto tempo de análise (seis meses ou término do tratamento) predominavam nos campos pulmonares médios e inferiores, permanecendo com distribuição bilateral e simétrica, não havendo diferença significativa na regressão das lesões entre as diferentes zonas pulmonares.

As alterações radiográficas pulmonares presentes ao término do tratamento (sexto mês) permaneceram inalteradas nos exames de seguimento (dois meses após o fim da terapêutica). Ou seja, a partir do sexto mês de tratamento, já não haveria mais lesões passíveis de resolução, restando somente alterações cicatriciais, associadas a aumento das áreas pulmonares hipertransparentes periféricas, que poderiam corresponder a enfisema (RODRÍGUEZ, RINCÓN e GARCÍA, 1959, p. 115-138), bolhas (RESTREPO et al., 1983, p. 48-57) ou até mesmo áreas de aprisionamento de ar, devido ao comprometimento de pequenas vias aéreas.

7 CONCLUSÕES

1. Confirmaram-se os achados de análises prévias existentes na literatura com relação aos padrões, distribuição e profusão das alterações radiográficas pulmonares em pacientes com PCM crônica.
2. Sob o ponto de vista da evolução radiográfica das lesões pulmonares de pacientes com PCM crônica, não houve diferenças significativas entre os resultados obtidos no tratamento com a droga em teste (voriconazol) e no tratamento com a droga-controle (itraconazol), seja considerando todo o pulmão, seja considerando cada uma das seis zonas pulmonares analisadas individualmente.
3. O uso de uma adaptação do modelo ILO de classificação das pneumoconioses mostrou-se útil para a avaliação objetiva da evolução das alterações radiográficas pulmonares difusas presentes em pacientes com PCM crônica, ao longo do tratamento.

REFERÊNCIAS

ALLY, R. et. al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. **Clin. Infect. Dis.**, v. 33, n. 9, p. 1447-1454, nov., 2001.

ALMEIDA, F. Estudos comparativos do granuloma coccidióidico nos Estados Unidos do Brasil. Novo gênero para o parasito brasileiro. **An. Fac. Med. São Paulo**, v. 5, p. 125, 1930.

AUSTIN, J.H.M. et. al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. **Radiology**, v. 200, p. 327-331, 1996.

BARDY, C. Sinais radiológicos pulmonares da blastomicose sul-americana, **J. Bras. Med.**, v. 6, n. 4, p. 484-488, 1962.

BETHLEM, N.M. et. al. Paracoccidioidomycosis. **Sem. Resp. Med.**, v. 12, p. 81, 1991.

CASTRO, R.M.; CUCÉ, L.C.; FAVA NETO, C. Paracoccidioidomicose. Inoculação acidental "in anima nobile". Relato de caso. **Med. Cutan. Ibero-lat. Am.**, v. 3, p. 289, 1975.

CHAVEZ, M. et. al. In-vitro activity of voriconazole (UK-109,496), LY303366 and other antifungal agents against oral *Candida* spp. isolates from HIV infected patients. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 44, n. 5, p. 697-700, nov., 1999.

CRUZ, M.F.A. et. al. Aspectos radiográficos intratorácicos da paracoccidioidomicose. Revisão de 170 casos. **Radiol. Bras.**, v. 22, p. 169-177, 1989.

DEL NEGRO, G. Ketoconazole in paracoccidioidomycosis. A long-term therapy study with prolonged follow-up.. **Rev. Inst. Med Trop. São Paulo**, v. 24, n. 1, p. 27-39, jan./fev., 1982.

DENNING, D. W., et. al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. **Clin. Infect. Dis.**, v. 35, n. 10, p. 1273-1275, nov., 2002.

DUPONT, B. et. al. UK – 109,496, a novel, wide-spectrum triazole derivative for the treatment of fungal infections: clinical efficacy in chronic invasive aspergillosis. In: **35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, sep., 1995.

ESPINEL-INGROFF, A. "In-vitro" activity of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. **J. Clin. Microbiol.**, v. 36, n. 1, p. 198-202, 1998.

FRANCO, M. et. al. Paracoccidioidomycosis: recently proposed classification of its clinical forms. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 20, p. 129-132, 1987.

FUNARI, M. et. al. Chronic Pulmonary Paracoccidioidomycosis (South American Blastomycosis): High resolution CT findings in 41 patients. **AJR**, v. 173, p. 59-64, 1999.

GHANNOUM, M. A.; KUHN, D. M. Voriconazole – better chances for patients with invasive mycoses. **Eur. J. Med. Res.**, v. 7, n. 5, p. 242-256, may, 2002.

GLANTZ, S. A. **Primer of biostatistics**. Fifth edition. San Francisco: McGraw-Hill, Medical publishing division, 2002.

GONÇALVES, A. P.; BARDY, C. Aspectos clínicos e radiológicos da blastomicose brasileira pulmonar. **O Hospital**, v. 30, n. 6, p. 213-243, dez., 1946.

GROCOTT, R. G. A stain for fungi in tissue sections and smears using Gomori's methenamine-silver nitrate technic. **Am. J. Clin. Path.**, v. 25, p. 975, 1955.

GUTIÉRREZ, F. Aspectos radiológicos de la paracoccidioidomycosis. **Antioquia Med.** v. 19, p. 683-693, 1969.

GUTIÉRREZ, F. Radiological follow-up in five cases of paracoccidioidomycosis. In: **Proceedings of the first Pan American Symposium on paracoccidioidomycosis**, Medellín, oct., 1971.

GUTIÉRREZ, F. et. al. The radiological appearances of pulmonary paracoccidioidomycosis and the effects of ketoconazole therapy. **Jornal de Pneumologia**, v. 11, n. 1, p. 1-12, 1985.

HERBRECHT, R. et. al. Voriconazole *versus* amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 347, n. 6, p. 408-415, aug., 2002.

HERNANDEZ, H. S. Clinical and radiological aspects of paracoccidioidomycosis. In: **Proceedings of the first Pan American symposium on paracoccidioidomycosis**, Medellín, oct., 1971.

HITCHCOCK, C. A. et. al. UK – 109,496, a novel wide spectrum triazole derivative for the treatment of fungal infections: antifungal activity and selectivity “in-vitro”. In: **35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, sep., 1995.

INTERNATIONAL LABOUR OFFICE: Guidelines for the use of ILO International classification of radiographs of pneumoconiosis. Geneva, 1980, p. 1-48.

JACK, D. Voriconazole: a natural successor of fluconazole ? **Inpharma**, v. 1146, p. 7-8, 1998.

JOHNSON, L. B.; KAUFFMAN, C. A. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. **Clin. Infect. Dis.**, v. 36, n. 5, p. 630-7, mar., 2003.

KAPPE, R. Antifungal activity of the new azole UK – 109,496 (voriconazole). **Mycoses**, v. 42, suppl. 2, p. 83-86, 1999.

LACAZ, C. S. Mycological diagnosis. In: FRANCO M. **Paracoccidioidomycosis**. Ed. CRC Press, Boca Raton, 1994, p. 133-135.

LACAZ, C. S. Aspectos clínicos gerais. Formas polares de paracoccidioidomicose. In: DEL NEGRO, G., LACAZ, C. S. e FIALHO, A. M. **Paracoccidioidomicose**. Eds. Sarvier-EDUSP, São Paulo, 1982, cap. 13.

LEME, L. M. **Aspectos radiológicos da paracoccidioidomicose pulmonar**. Rio de Janeiro, 1985. Dissertação de Mestrado – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

LONDERO, A. T. Paracoccidioidomicoses. Patogenia, formas clínicas, manifestações pulmonares e diagnóstico. **J. Pneumol.**, v. 12, p. 41, 1986.

LONDERO, A. T.; RAMOS, C. D. Paracoccidioidomicose. Estudos clínico e micológico de 260 casos observados no interior do Estado do Rio Grande do Sul. **J. Pneumol.**, v.16, p. 129, 1990.

LUTZ, A. Uma mycose pseudococcidica localisada na bocca e observada no Brazil. Contribuição ao conhecimento das hyphoblastomycoses americanas. **Bras – Méd.**, v. 22, p. 121, 1908.

MACHADO FILHO, J.; MIRANDA, J. L. Considerações relativas à blastomicose sul-americana. Da participação pulmonar entre 338 casos consecutivos. **O Hospital**, Rio de Janeiro, v. 58, n.3, p. 431-439, set. 1960.

MACHADO FILHO, J.; MIRANDA, J. L. Considerações relativas à blastomicose sul-americana. Evolução, resultados terapêuticos e moléstias associadas em 394 casos consecutivos. **O Hospital**, v. 60, n. 4, p.375-412, out. 1961.

MAGALHÃES, A. Paracoccidioidomycosis. Roentgenographic findings. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo**, v. 35, n. 3, p. 147-153, 1980.

MALUF, M. L. F. et al. Prevalência de paracoccidioidomicose-infecção determinada através de teste sorológico em doadores de sangue na região Noroeste do Paraná, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 36, n. 1, p. 11-16, jan./fev., 2003.

MARCANO, C.; NEGRONI, R. Paracoccidioidomycosis, aspectos terapêuticos. **Interciencias** (Venezuela), v. 15, p. 267, 1990.

MARQUES. S. A. et. al. Paracoccidioidomycosis: a comparative study of the evolutionary serologic, clinical and radiologic results for patients treated with

- ketoconazole or amphotericin B plus sulfonamides. **Mycopathologia**, v. 89, p. 19-23, 1985.
- MARTINS, S.; GERHARDT FILHO, G.; MONTEIRO, D. J. Aspectos clínicos e radiológicos da paracoccidioidomicose. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v. 46, n. 2, p. 71-79, fev., 1984.
- MELO, L. S.; LONDERO, A. T. Spontaneous resolving pulmonary lesions in paracoccidioidomycosis. **Mycopathologia**, v. 82, p. 57-59, 1983.
- MENDES, R. P. Critérios de cura da paracoccidioidomicose. In: **Proc. Col. Int. Paracoccidioidomycosis**, Rionegro, 1986, p. 51.
- MENDES, R. P. Paracoccidioidomicose. In: MEIRA, D. A. **Terapêutica de doenças infecciosas e parasitárias**. Rio de Janeiro. Ed. Publicações Médicas, 1987, cap. 28.
- MENDES, R. P.; NEGRONI, R.; ARECHAVALA, A. Treatment and control of cure. In: FRANCO, M. **Paracoccidioidomycosis**. Ed. CRC Press, Boca Raton, 1994, p. 379 e 383.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. FUNDAÇÃO NACIONAL DA SAÚDE. **Doenças infecciosas e parasitárias. Aspectos clínicos, vigilância epidemiológica e medidas de controle**. Guia de bolso. 2 ed., 2000, p. 149-150.
- MONTENEGRO, M. R.; FRANCO, M. Pathology. In: FRANCO, M. **Paracoccidioidomycosis**. Ed. CRC Press, Boca Raton, 1994, p. 133-135.
- MONTENEGRO, M. R.; FRANCO, M. Pathology. In: FRANCO, M. **Paracoccidioidomycosis**. Ed. CRC Press, Boca Raton, 1994, p. 145.
- MUIJSERS, R. B.; GOA, K. L.; SCOTT, L. J. Voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis. **Drugs**, v. 62, n. 18, p. 2655-2664, 2002.
- NAIFF, R. D. et. al. Paracoccidioidomicose enzoótica em tatus (*Dasypus novemcinctus*) no Estado do Pará. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 28, p. 19, 1986.
- NARANJO, M. S. et. al. Treatment of paracoccidioidomycosis with itraconazole. **J. Med. Vet. Mycol.**, v. 28, p. 67-76, 1990.
- NEGRONI, R. et al. Oral treatment of paracoccidioidomycosis and histoplasmosis with itraconazol in humans. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 9, supplement 1, p. 47-50, jan./fev., 1987.
- PASSOS FILHO, M. C. R. Blastomicose sul-americana. Comentários em torno de 83 casos de localização pulmonar – classificação radiológica. **O Hospital**, v. 70, n. 1, p. 127-152, jul., 1966.

PEARSON, M. M. et. al. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. **Ann. Pharmacother.**, v. 37, n. 3, p. 420-432, mar. 2003.

PFIZER PROTOCOL A1501010, 1999, p. 5-8.

QUEIROZ TELLES, F. et. al. Resposta adrenal após estímulo com ACTH e níveis plasmáticos de testosterona durante a terapêutica prolongada com itraconazol em pacientes com cromoblastomicose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 24, p. 44, 1991.

QUEIROZ TELLES, F. et. al. Itraconazole in the therapy of paracoccidioidomycosis. **Rev. Arg. Micologia**, v. 15, p. 85, 1992.

QUAGLIATO Jr., R. **Considerações a respeito da paracoccidioidomicose e sua correlação com níveis séricos de alfa-1-antitripsina**. Campinas, 1980. Dissertação de Mestrado – Universidade Estadual de Campinas.

RADFORD, S. A.; JOHNSON, E. M.; WARNOCK, D. W. *In vitro* studies of activity of voriconazole (UK – 109,496), a new triazole antifungal agent, against emerging and less common mold pathogens. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 41, n. 4, p. 841-843, 1997.

RESTREPO, A.; GREER, D. L. Paracoccidioidomycosis. In: DI-SALVO, A. F. **Occupational Mycoses**. Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1983, chap. 4.

RESTREPO, A. Post-therapy “status” of Paracoccidioidomycosis treated with ketoconazole. **The American Journal of Medicine**, v. 74, suppl. 1B, p. 53-57, jan., 1983.

RESTREPO, A. Treatment of paracoccidioidomycosis with ketoconazole: a three-year experience. **The American Journal of Medicine**, v. 74, suppl. 1B, p. 48-52, jan., 1983.

RESTREPO, A. The etiology of *Paracoccidioides brasiliensis*: a puzzle still unsolved. **J. Med. Vet. Mycol.**, v. 23, p. 323, 1985.

RESTREPO, A. et. al. Itraconazole in the treatment of paracoccidioidomycosis: a preliminary report. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 9, supplem. 1, p. 51-56, 1987.

RODRÍGUEZ, C.; RINCÓN, N. L.; GARCIA, G.T. Contribucion al estudio de la paracoccidioidomycosis brasiliensis en Venezuela. Consideraciones sobre 62 casos estudiados com especial referencia a las localizaciones respiratorias. In: **IV Congreso Venezolano de Tisiologia y Neumologia**, Valencia – Estado Carabobo, dcbre, 1959.

RUHNKE, M.; SCHMIDT-WESTHAUSEN, A. TRAUTMANN, M. *In-vitro* activities of voriconazole (UK – 109,496) against fluconazole susceptible and resistant *Candida*

albicans isolates from oral cavities of patients with human immunodeficiency virus infections. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 41, n. 3, p. 575-577, 1997.

SABO, J. A.; ABDEL-RAHMAN, S. M. Voriconazole: a new triazole antifungal. **Ann. Pharmacother.**, v. 34, n. 9, p. 1032-1043, sep., 2000.

SALFELDER, K.; DOEHNERT, G.; DOEHNERT, H. R. Paracoccidioidomycosis: anatomic study with complete autopsies. **Virchow Arch: Path. Anat.**, v. 348, p. 51-76, 1969.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ. **Boletim Epidemiológico**. Ano IV, n. 14, suplemento / 2001, p. 1-3.

SHIKANAI-YASUDA, M. A. et. al. Randomized trial with itraconazole, ketoconazole and sulfadiazine in paracoccidioidomycosis. **Medical Mycology**, v. 40, p. 411-417, 2002.

SIEGEL, S. **Nonparametric Statistics**. New York: McGraw-Hill Book Company, Inc., 1956.

SOARES, J. F.; FARIAS, A. A.; CESAR, C. C. **Introdução à Estatística**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara-Koogan S.A., 1991.

SPLENDORE, A. Un'affezione micotica com localizzazione nella mucosa della bocca, osservata in Brasile, determinata da funghi appartenenti alla tribù degli *Exoascei* (*Zymonema brasiliense* n. sp.). In: **Volume in onore del Prof. Celli nel 25 anno di insegnamento**, G. Bertero, 1912, p. 421.

TERRELL, C. L.; HUGHES, C. E. Antifungal agents used for deep seated mycotic infections. **Mayo Clin. Proc.**, v. 67, p. 69, 1992.

TUDER et. al. Pathology of the human pulmonary paracoccidioidomycosis. **Mycopathologia**, v. 92, p. 179-188, 1985.

VALLE, A. C. F. et. al. Aspectos radiológicos torácicos na paracoccidioidomycose. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 34, n. 2, p. 107-115, mar./abr. 1992.

WANKE, B.; LONDERO, A. T. Epidemiology and paracoccidioidomycosis infection. In: FRANCO, M. **Paracoccidioidomycosis**. Ed. CRC Press, Boca Raton, 1999, p. 113.

WEBB, W. R.; MÜLLER, N. L.; NAIDICH, D. P. Clinical utility of HRCT and indications for its use. In: WEBB, W. R.; MÜLLER, N. L.; NAIDICH, D. P. eds. **High-resolution CT of the lung**, 2nd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, p. 271-294.

ZEIGER, M. **Essentials of writing biomedical research papers**. Second edition. New York : McGraw-Hill, Health Professions Divisions, 2000.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

Tabelas 1 e 2, que demonstram para cada grupo de pacientes, relacionados de acordo com seus números de aleatorização, quais foram as somas dos valores obtidos em cada zona pulmonar, em cada momento de análise.

TABELA 1 – VALORES OBTIDOS PARA CADA PACIENTE TRATADO COM VORICONAZOL NOS DIFERENTES MOMENTOS DE ANÁLISE

PACIENTE	Basal	1 mês	2 meses	3 meses	Final	Seguimento
01	21	21	20	19	13	13
02	6	5	3	3	1	1
04	12	8	8	8	7	7
05	16	16	15	15	15	14
07	8	8	8	8	8	8
10	16	10	8	8	8	8
11	9	4	2	0	0	0
13	17	10	8	2	2	2
14	2	2	2	2	2	2
15	10	10	10	10	9	9
18	1	1	1	1	1	1
62	0	0	0	0	0	0
63	1	1	0	0	0	0
66	13	9	7	4	4	4
69	2	2	2	1	1	1
70	2	1	1	1	1	1
72	14	14	14	14	14	14
73	20	20	16	10	6	5
74	22	23	16	15	8	8
78	1	0	0	0	0	0
79	4	4	4	4	4	4

TABELA 2 – VALORES OBTIDOS PARA CADA PACIENTE TRATADO COM ITRACONAZOL NOS DIFERENTES MOMENTOS DE ANÁLISE

PACIENTE	Basal	1 mês	2 meses	3 meses	Final	Seguimento
03	2	2	2	2	0	0
06	11	11	11	10	8	8
08	19	13	12	12	7	6
12	17	17	17	15	7	5
16	1	1	1	1	1	1
17	18	12	12	9	4	4
20	16	13	10	6	0	0
61	6	6	6	6	4	4
64	7	6	6	5	3	3
67	18	16	10	3	0	0
71	6	4	2	1	1	1
75	23	19	12	10	5	5
77	9	9	6	5	5	5

APÊNDICE 2

Tabelas 3 e 4 com os valores representativos da profusão das lesões pulmonares obtidos em cada uma das seis zonas, nos momentos basal e final de cada tratamento.

TABELA 3 – VALORES OBTIDOS EM CADA ZONA PULMONAR, PARA OS PACIENTES TRATADOS COM VORICONAZOL, NOS MOMENTOS BASAL E FINAL

PACIENTE (voriconazol)	ZONA 1		ZONA 2		ZONA 3		ZONA 4		ZONA 5		ZONA 6	
	BASAL	FINAL	BASAL	FINAL	BASAL	FINAL	BASAL	FINAL	BASAL	FINAL	BASAL	FINAL
01	2	2	4	2	5	3	2	1	3	2	5	3
02	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1
04	3	2	2	1	0	1	4	1	3	2	0	0
05	3	3	3	3	3	1	3	3	3	3	1	1
07	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1
10	3	2	3	2	2	0	3	2	3	2	2	0
11	0	0	2	0	2	0	0	0	2	0	3	0
13	2	0	3	1	4	0	2	0	3	1	3	0
14	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0
15	1	1	1	1	2	2	1	1	3	2	2	2
18	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
62	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
63	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
66	2	0	2	0	2	1	2	0	3	2	2	1
69	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0
70	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0
72	2	2	3	3	2	2	2	2	3	3	2	2
73	3	0	3	1	4	2	3	0	3	0	4	2
74	3	1	3	1	4	1	3	2	5	2	4	1
78	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
79	0	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1

TABELA 4 – VALORES OBTIDOS EM CADA ZONA PULMONAR, PARA OS PACIENTES TRATADOS COM ITRACONAZOL, NOS MOMENTOS BASAL E FINAL

PACIENTE (itraconazol)	ZONA 1		ZONA 2		ZONA 3		ZONA 4		ZONA 5		ZONA 6	
	BASAL	FINAL	BASAL	FINAL	BASAL	FINAL	BASAL	FINAL	BASAL	FINAL	BASAL	FINAL
03	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
06	2	1	2	2	2	2	1	1	2	1	2	1
08	2	1	4	1	4	1	2	1	3	1	4	1
12	1	0	3	3	5	3	0	0	4	3	4	1
16	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
17	3	1	3	1	3	1	3	0	3	1	3	0
20	2	0	3	0	3	0	3	0	3	0	2	0
61	0	0	1	1	1	1	0	0	2	1	2	1
64	1	1	2	1	0	0	1	0	3	1	0	0
67	2	0	3	0	3	0	2	0	4	0	4	0
71	0	0	2	1	0	0	0	0	2	0	2	0
75	4	1	4	1	5	1	2	0	4	1	4	1
77	2	1	3	2	2	1	0	0	2	1	0	0

APÊNDICE 3

Tabela 5 com os resultados de média \pm desvio padrão para cada um dos tratamentos, nos diversos momentos de análise, juntamente com o valor de p do teste aplicado.

TABELA 5 - COMPARAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS OBTIDOS NOS DOIS DIFERENTES GRUPOS, NOS DIVERSOS MOMENTOS DE ANÁLISE

MOMENTOS	MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO		VALOR de p
	Voriconazol	Itraconazol	
Basal	9,38 \pm 7,4127	11,77 \pm 7,1315	0,3259
1 mês	8,05 \pm 7,2075	9,92 \pm 5,7946	0,2762
2 meses	6,90 \pm 6,2282	8,23 \pm 4,8158	0,3808
3 meses	5,95 \pm 5,9454	6,54 \pm 4,3897	0,4204
Final	4,95 \pm 4,8834	3,46 \pm 2,8756	0,4838

APÊNDICE 4

Tabelas 6 e 7 com os resultados de média \pm desvio padrão e valor de p do teste aplicado obtidos em cada zona pulmonar, nos momentos basal e final, para cada grupo de tratamento.

TABELA 6 - COMPARAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS OBTIDOS EM CADA ZONA PULMONAR NO MOMENTO BASAL, PARA CADA TRATAMENTO

ZONAS (MOMENTO BASAL)	MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO		VALOR de p
	Voriconazol	Itraconazol	
Zona 1	1,24 \pm 1,2611	1,46 \pm 1,2659	0,6749
Zona 2	1,71 \pm 1,2306	2,38 \pm 1,1929	0,1480
Zona 3	1,76 \pm 1,5134	2,23 \pm 1,7867	0,4621
Zona 4	1,29 \pm 1,3470	1,08 \pm 1,1875	0,7267
Zona 5	1,90 \pm 1,4108	2,46 \pm 1,3301	0,2762
Zona 6	1,48 \pm 1,5690	2,15 \pm 1,5730	0,2318

TABELA 7 - COMPARAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS OBTIDOS EM CADA ZONA PULMONAR NO MOMENTO FINAL, PARA CADA TRATAMENTO

ZONAS (MOMENTO BASAL)	MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO		VALOR de p
	Voriconazol	Itraconazol	
Zona 1	0,67 \pm 0,9661	0,46 \pm 0,5189	0,8889
Zona 2	1,00 \pm 0,9487	1,08 \pm 0,8623	0,7532
Zona 3	0,81 \pm 0,9284	0,77 \pm 0,9268	0,9165
Zona 4	0,62 \pm 0,9207	0,15 \pm 0,3755	0,2182
Zona 5	1,10 \pm 1,0443	0,77 \pm 0,8321	0,4204
Zona 6	0,71 \pm 0,9024	0,38 \pm 0,5064	0,4410

APÊNDICE 5

TABELA 8 - VALORES DE p OBTIDOS NA COMPARAÇÃO ENTRE DIVERSOS MOMENTOS DE ANÁLISE, EM CADA GRUPO DE TRATAMENTO

MOMENTOS SOB COMPARAÇÃO	VALOR de p	
	Voriconazol	Itraconazol
Basal x 1 mês	0,0178	0,0180
1 mês x 2 meses	0,0051	0,0277
2 meses x 3 meses	0,0180	0,0077
3 meses x final	0,0277	0,0051
Basal x final	0,0007	0,0022

APÊNDICE 6

TABELA 9 – VALORES DE p DO TESTE APLICADO NAS COMPARAÇÕES ENTRE AS DIFERENTES ZONAS PULMONARES, NOS MOMENTOS BASAL E FINAL, PARA CADA TRATAMENTO

ZONAS SOB COMPARAÇÃO	VORICONAZOL		ITRACONAZOL	
	BASAL	FINAL	BASAL	FINAL
Zona 1 x Zona 2	0,0191	0,0382	0,0077	0,0277
Zona 1 x Zona 3	0,0504	0,5751	0,0423	0,2733
Zona 1 x Zona 4	1,0000	0,5930	0,1380	0,0679
Zona 1 x Zona 5	0,0033	0,0117	0,0180	1,0000
Zona 1 x Zona 6	0,4148	1,0000	0,1073	0,6858
Zona 2 x Zona 3	0,8261	0,3670	0,6121	0,0679
Zona 2 x Zona 4	0,0593	0,0249	0,0051	0,0077
Zona 2 x Zona 5	0,2489	0,5940	0,7353	0,0679
Zona 2 x Zona 6	0,2787	0,2093	0,5754	0,0180
Zona 3 x Zona 4	0,0546	0,4755	0,0209	0,0277
Zona 3 x Zona 5	0,6791	0,2348	0,5754	1,0000
Zona 3 x Zona 6	0,0759	0,3613	0,7998	0,0679
Zona 4 x Zona 5	0,0077	0,0077	0,0077	0,0277
Zona 4 x Zona 6	0,4755	0,7213	0,0218	0,1088
Zona 5 x Zona 6	0,1080	0,1141	0,3452	0,0679

NOTA: Os valores de p em negrito indicam a rejeição da hipótese nula no nível de significância de 5%.

APÊNDICE 7

Tabelas 10 e 11 com os valores representativos da profusão das pequenas opacidades e extensão das grandes opacidades nos momentos basal e final, em cada grupo de tratamento.

TABELA 10 – PROFUSÃO DAS PEQUENAS OPACIDADES E EXTENSÃO DAS GRANDES OPACIDADES, EM CADA PACIENTE TRATADO COM VORICONAZOL, NOS MOMENTOS BASAL E FINAL

PACIENTES TRATADOS COM VORICONAZOL	PEQUENAS OPACIDADES		GRANDES OPACIDADES	
	BASAL	FINAL	BASAL	FINAL
01	16	11	5	2
02	6	1	0	0
04	11	7	1	0
05	16	14	0	0
07	8	8	0	0
10	16	8	0	0
11	9	0	0	0
13	16	2	1	0
14	2	2	0	0
15	9	9	1	0
18	1	1	0	0
62	0	0	0	0
63	1	0	0	0
66	13	4	0	0
69	2	1	0	0
70	2	1	0	0
72	14	14	0	0
73	18	5	2	0
74	18	8	4	0
78	1	0	0	0
79	4	4	0	0

TABELA 11 – PROFUSÃO DAS PEQUENAS OPACIDADES E EXTENSÃO DAS GRANDES OPACIDADES, EM CADA PACIENTE TRATADO COM ITRACONAZOL, NOS MOMENTOS BASAL E FINAL

PACIENTES TRATADOS COM ITRACONAZOL	PEQUENAS OPACIDADES		GRANDES OPACIDADES	
	BASAL	FINAL	BASAL	FINAL
03	2	0	0	0
06	11	8	0	0
08	16	6	3	0
12	12	5	5	0
16	1	1	0	0
17	18	4	0	0
20	16	0	0	0
61	6	4	0	0
64	7	3	0	0
67	16	0	2	0
71	6	1	0	0
75	17	5	6	0
77	9	5	0	0