

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARAÇATUBA

RUI RAFAEL DURLACHER

TESE DE DOUTORADO

Lesões Orais e Correlação com Aspectos Clínicos,
Epidemiológicos e Laboratoriais da Paracoccidioidomicose

Araçatuba/SP
2017

RUI RAFAEL DURLACHER

Lesões Orais e Correlação com Aspectos Clínicos,
Epidemiológicos e Laboratoriais da Paracoccidioidomicose

Tese apresentada à banca examinadora da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciência Odontológica, na área de Endodontia

Orientador: Prof. Dr. Luciano Tavares
Angelo Cintra

Araçatuba/SP
2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação - CIP

D963I	<p>Durlacher, Rui Rafael.</p> <p>Lesões orais e correlação com aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais da paracoccidiodomicose / Rui Rafael Durlacher. – São Paulo, 2017. 52p.</p> <p>Tese (Doutorado).- Universidade Estadual Paulista, 2017. Orientação Prof. Dr. Luciano Tavares Ângelo Cintra, Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista - UNESP.</p> <p>1. Odontologia 2. Paracoccidiodomicose 3. Lesão Oral I. Título II. Cintra, Luciano Tavares Ângelo.</p> <p>CDU: 616.314:616.992</p>
-------	--

Dedicatória

Aos pacientes com Paracoccidioidomicose:

*Muita fé, esperança e coragem!
Que seus sonhos se realizem!*

Agradecimentos

À Faculdade de Odontologia de Araçatuba, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FOA-UNESP/Araçatuba), a mesma UNESP pela qual tenho a maior admiração, carinho e respeito, responsável também pela minha graduação em Medicina, no campus de Botucatu, lá se vão quase 30 anos.

Ao Centro Universitário São Lucas – UniSL, pela confiança e oportunidade de realização desta importante etapa acadêmica.

À Coordenação e aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciência Odontológica, pelo apoio, estímulo e dedicação durante todo o período do desenvolvimento do doutorado interinstitucional (DINTER) com o UniSL.

Ao Prof. Adj. Dr. Luciano Tavares Angelo Cintra pela orientação e paciência, pelos sábios ensinamentos e pelo exemplo de vida acadêmica.

Aos professores membros das bancas examinadoras do exame geral de qualificação e de defesa de tese por aceitarem o convite e pelas valiosas contribuições.

À Magnífica Reitora Maria Eliza Aguiar e Silva, Reitora do UniSL, pelo convite para integrar a equipe da coordenação do curso de Medicina há quase seis anos, pela confiança e pelo aprendizado nas áreas acadêmica, de gestão e na vida.

À Profa. Dra. Eloá de Aguiar Gazola, Pró-Reitora Acadêmica do UniSL, pela confiança e apoio incondicionais e pela habilidade acadêmica e emocional inspiradoras.

Ao Prof. Dr. Luiz Hildebrando Pereira da Silva (*in memoriam*), amado mestre, pesquisador incansável, exemplo de vida, que me acolheu há quase 20 anos, quando da minha chegada em Rondônia.

À direção do Centro de Medicina Tropical de Rondônia (CEMETRON), na pessoa da Dra. Stella Angela Tarallo Zimmerli, pela amizade e convivência de quase 20 anos e por apoiar o desenvolvimento deste trabalho.

Aos funcionários do CEMETRON, pela amizade e convivência, e pela humanização e profissionalismo no atendimento aos pacientes. Obrigado especialmente a Helena, Heléia, Letícia, Luzia e Zília, do Programa de Controle de Tuberculose e Micoses Sistêmicas.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico do CEMETRON, nas pessoas do Sr. João e da Sra. Rosa, por junto com sua equipe, manterem os prontuários extremamente organizados e pela presteza no atendimento às nossas solicitações.

Aos acadêmicos do curso de Medicina Jefferson Dorighetto Bonifácio, Paulo Aparecido Gomes de Albuquerque e Carla Capita Lagreca, que com muita responsabilidade, foram fundamentais na etapa de coleta de dados.

À Profa. MSc. Sônia Maria Dias de Lima, pela amizade e convivência de quase 20 anos, e por compartilhar as angústias e conquistas no controle da Paracoccidioidomicose em Rondônia.

Ao Prof. MSc. Elton Bill Amaral Souza, pela amizade e apoio incondicional no diagnóstico das micoses sistêmicas em Rondônia.

Aos amigos de turma, os “Dinter amigos” Ana Giselle, Dino, Gustav, Isabel, Jaime, Kátia, Luna, Maria Rosa, Paulo e Rainier pela amizade, pelo aprendizado interdisciplinar, pela convivência acadêmica e no dia-a-dia.

À Profa. Dra. Isabel Cristiane Kuniyoshi, pela amizade e incentivo constantes e pela nova parceria na coordenação do curso de Medicina.

Ao Prof. Amado Ahamad Rahhal, pela amizade e companheirismo e pela parceria na coordenação do curso de Medicina.

À incansável Emanuela Passos, pela amizade e convivência diária de quase 10 anos e por todo o suporte no dia-a-dia, real e virtual.

Às colaboradoras Elizângela Borges e Adélia Martins, pela amizade, torcida e apoio.

Ao meu saudoso pai e à minha mãezinha, irmã e irmãos queridos, pelo estímulo e colo incondicionais, pelo carinho e compreensão, mesmo à distância.

Aos meus amados Elisa e Rodrigo, esposa e filho queridos, pelo apoio, paciência, carinho e compreensão incomensuráveis, durante todos os momentos da minha vida pessoal e acadêmica.

DURLACHER, R. R. **Lesões Orais e Correlação com Aspectos Clínicos, Epidemiológicos e Laboratoriais da Paracoccidioidomicose.** 2017. Tese (Doutorado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2017. 52 p.

Resumo

Introdução: a paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica endêmica cuja incidência vem aumentando de forma significativa na região norte do Brasil. Duas espécies, *Paracoccidioides brasiliensis* e *Paracoccidioides lutzii* podem causar a doença. A última aparenta ter maior importância em Rondônia, estado com as maiores taxas de incidência e mortalidade por PCM do Brasil. **Objetivo:** descrever as características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais de pacientes portadores de PCM e estabelecer correlação com lesões orais. **Material e Métodos:** estudo retrospectivo de pacientes atendidos no Centro de Referência em Medicina Tropical de Rondônia durante o período de janeiro de 2013 a dezembro de 2016. **Resultados:** foram diagnosticados 107 pacientes com média de idade de 53,8 anos, sendo 100 homens e 07 mulheres. Observou-se que 77% mantinham contato ou relataram experiência anterior com lavoura. A maioria (98,1%) apresentou a forma crônica da doença. O diagnóstico foi confirmado em 74,7%, e baseado em achados clínicos e/ou epidemiológicos no restante. O diagnóstico sorológico não esteve disponível no período. O tempo médio entre o início dos sintomas e a realização do diagnóstico foi de 7,3 meses. Os principais locais acometidos foram os pulmões (95,3%), seguidos da cavidade oral (55,1%) e dos gânglios (28%). Na cavidade oral, a faringe/laringe predominou (33%), seguida da mucosa jugal (17,8%) e palato mole (13,1%). Houve 58,3% de associação com tabagismo. O medicamento mais utilizado para o tratamento foi o Itraconazol, fornecido pelo governo. **Conclusão:** não houve diferença entre os grupos com ou sem comprometimento da cavidade oral. A presença de lesões orais em mais da metade dos casos, com diagnóstico mais acessível, sugere que se pode diminuir o tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento, e contribuir para uma menor proporção de sequelas. Sugere-se ainda que o *P. lutzii* pode manifestar doença com características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais semelhantes ao *P. brasiliensis*, exceto pela menor proporção de formas agudas de PCM. Mas novos estudos são necessários.

Palavras-chave: Paracoccidioidomicose, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Paracoccidioides lutzii*, características clínicas, epidemiologia

DURLACHER, R. R. **Oral Lesions and Correlation with Clinical, Epidemiological and Laboratory Aspects of Paracoccidioidomycosis**. 2017. Doctoral Thesis. School of Dentistry, São Paulo State University, Araçatuba, 2017. 52 p.

Abstract

Background: Paracoccidioidomycosis (PCM) is an endemic systemic mycosis whose incidence has been increasing significantly in the northern region of Brazil. Two species, *Paracoccidioides brasiliensis* and *Paracoccidioides lutzii* can cause the disease. The latter appears to be more important in Rondônia, the state with the highest incidence and mortality rates by PCM in Brazil. **Objective:** To describe the clinical, epidemiological and laboratory characteristics of PCM patients and to establish correlation with oral lesions. **Material and Methods:** a retrospective study of patients attended at the Reference Center in Tropical Medicine of Rondônia during the period from January 2013 to December 2016. **Results:** A total of 107 patients were diagnosed, with mean age of 53.8 years, 100 men and 7 women. It was observed that 77% maintained contact or reported previous experience with rural areas. The majority (98.1%) presented the chronic form of the disease. The diagnosis was confirmed by the finding of the fungus in clinical specimens in 74.7%, and based on clinical and/or epidemiological findings in the rest. The serological diagnosis was not available in the period. The mean time between onset of symptoms and the diagnosis was 7.3 months. The main sites were the lungs (95.3%), followed by the oral cavity (55.1%) and the ganglia (28%). In the oral cavity, the pharynx/larynx predominated (33%), followed by jugal mucosa (17.8%) and soft palate (13.1%). There was an 58,3% association with smoking. The most commonly used drug was Itraconazole in 93.5% of patients. **Conclusion:** There was no difference between groups with or without oral cavity involvement. The presence of oral lesions in more than half of the cases, with a more accessible diagnosis, suggests that the time between onset of symptoms and the beginning of treatment can be shortened and contribute to a lower proportion of sequelae. It is also suggested that *P. lutzii* can manifest disease with clinical, epidemiological and laboratory characteristics similar to *P. brasiliensis*, except for the smaller proportion of acute forms of PCM. But new studies are needed.

Key words: Paracoccidioidomycosis, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Paracoccidioides lutzii*, clinical features, epidemiology

Sumário

Introdução	10
Objetivos	15
Métodos	16
Resultados	20
Tabela 1: Distribuição por faixa etária e tempo de residência em Rondônia	20
Tabela 2: Distribuição por município de residência	21
Tabela 3: Distribuição por naturalidade	22
Tabela 4: Distribuição por gênero	22
Tabela 5: Distribuição por ocupação	23
Tabela 6: Distribuição por forma clínica	23
Tabela 7: Distribuição por critério diagnóstico	23
Tabela 8: Tempo entre início de sintomas e diagnóstico	24
Tabela 9: Comparação da distribuição de cavidade oral com outros locais	24
Tabela 10: Comparação da distribuição da faringe/laringe com outros locais da cavidade oral.....	25
Tabela 11: Quantidade de locais acometidos	25
Tabela 12: Exames realizados no diagnóstico de PCM.....	277
Tabela 13: Distribuição de comorbidades	27
Tabela 14: Comparação do tratamento	28
Tabela 15: Desfecho do tratamento	28
Tabela 16: Relação de caso suspeito de PCM com gênero	29
Tabela 17: Comparação entre caso confirmado ou suspeito e variáveis quantitativas	30
Tabela 18: Relação de caso de PCM com comprometimento de cavidade oral com gênero	31
Tabela 19: Comparação entre doentes com ou sem comprometimento da cavidade oral e variáveis quantitativas	32
Discussão	33
Conclusão	38
Bibliografia	39
Anexos	43

Lesões Orais e Correlação com Aspectos Clínicos, Epidemiológicos e Laboratoriais da Paracoccidiodomicose

Introdução

A paracoccidiodomicose (PCM) é uma micose sistêmica endêmica adquirida exclusivamente na América Latina e apresenta grande prevalência na América do Sul. A doença apresenta distribuição heterogênea, havendo áreas de baixa e alta endemicidade. O Brasil contribui com cerca de 80% dos casos e a maioria é proveniente das regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste (1, 2, 3, 4). Nos últimos anos a incidência vem aumentando na região Norte, especialmente em Rondônia (5, 6, 7, 8).

A doença é causada por fungos termo-dimórficos que atualmente compreendem duas espécies: *Paracoccidoides brasiliensis* (*P. brasiliensis*) e *Paracoccidoides lutzii* (*P. lutzii*). O fungo pode se modificar de acordo com a temperatura do ambiente em que se encontra. Em temperatura média de 25°C apresenta-se como micélio. Entretanto, uma vez inalado, na temperatura do corpo humano ou *in vitro* a 37°C, assume a forma leveduriforme, encontrada nos tecidos do hospedeiro (1, 2).

Cinco variantes filogeneticamente distintas da espécie *P. brasiliensis*, já foram descritas em diversas áreas geográficas da América do Sul. A espécie *P. lutzii*, descrita mais recentemente, anteriormente era denominada *Pb01-like* (9, 10). Esta espécie distribui-se predominantemente na região Centro-Oeste do Brasil e na região Amazônica do Brasil e do Equador (2). Estudo recente aponta a predominância de *P. lutzii* em isolados de solo e aerossol em Rondônia (11). No entanto, a incidência real de cada espécie filogenética e sua implicação sobre a prática clínica é difícil de ser estabelecida devido à falta de estudos relacionados às suas respectivas formas e manifestações da doença (2). Praticamente toda a informação sobre eco-epidemiologia,

infecção e manifestações clínicas relacionadas a *Paracoccidioides* spp. é proveniente de estudos que não determinaram a espécie envolvida (12).

A PCM representa um importante problema de Saúde Pública devido ao seu alto potencial incapacitante e à quantidade de mortes prematuras que provoca, principalmente em segmentos sociais específicos, como os trabalhadores rurais, que apresentam grandes deficiências de acesso e suporte da rede dos serviços de saúde, determinando um diagnóstico normalmente tardio. No adulto, a forma clínica predominante é a crônica, mas quando acomete crianças, adolescentes ou adultos jovens, apresenta-se na forma aguda ou subaguda (1, 2). Os indivíduos acometidos pela micose, usualmente encontram-se na fase mais produtiva da vida, levando a um importante impacto social e econômico (1, 2, 6, 7, 13, 14).

O principal fator de risco para a infecção é uma profissão ou atividade relacionada ao manejo do solo contaminado com o fungo, como agricultura, terraplenagem, preparação do solo, jardinagem e transporte de produtos vegetais. Na maioria dos casos de PCM, a infecção ocorre nas primeiras duas décadas de vida, mesmo que as manifestações clínicas da doença apareçam muitos anos depois. Muitos pacientes procuram atendimento médico anos após deixarem as áreas endêmicas, já residindo em áreas urbanas, quando não estão mais envolvidos em atividades relacionadas ao manejo do solo. A doença ocorre mais frequentemente em adultos entre 30 e 60 anos de idade, como resultado da reativação de focos latentes (1, 2). Acreditava-se que a ocorrência da PCM em Rondônia poderia ser devida à reativação destes focos latentes em migrantes infectados em outros estados do país, atraídos para a região na década de 1980 para trabalhar na agricultura, mas a ocorrência em indígenas do grupo Suruí comprovou a transmissão autóctone no estado (15, 16).

Após a inalação do fungo, inicialmente são afetados os pulmões, podendo haver disseminação por via hematogênica para qualquer estrutura do corpo humano. Os locais mais acometidos após os pulmões com 63,8 a 74%, são as mucosas com 48 a 50%, os linfonodos com 22,6 a 36,4% (Figura 1), e menos frequentemente fígado, baço, ossos, supra-renais, até o sistema nervoso central (2). Quando não diagnosticada e tratada, a doença pode apresentar evolução progressiva para formas disseminadas graves e letais (1, 2, 3, 4).

Acreditava-se que a implantação traumática do fungo na mucosa oral, por meio de fragmentos de vegetais comumente usados para limpeza dentária no meio rural, fosse a via de entrada desse agente infeccioso em razão de muitos pacientes apresentarem ulcerações na boca (13). Contudo, devido ao fato de não existir modelo animal da doença, não foi comprovada essa hipótese (13). As lesões na mucosa oral são geralmente precedidas ou acompanhadas por lesões pulmonares (1, 2, 3, 4).

As lesões bucais são frequentes, ocorrem simultaneamente em vários sítios anatômicos e têm o aspecto granular, eritematoso e ulcerado com um fino pontilhado hemorrágico, geralmente denominadas **estomatite moriforme** (13) (Figura 2). Os sítios mais acometidos são lábios, bochechas, assoalho de boca, língua e faringe. O periodonto também pode estar comprometido, o que resulta em mobilidade dentária. As estruturas das cartilagens nasais e cordas vocais também podem ser afetadas e em geral, os sintomas pulmonares são inespecíficos (tosse e expectoração) (13).

O comprometimento pulmonar, a partir da ativação de um foco latente, pode apresentar à radiografia de tórax imagens de infiltrado nodular ou intersticial com fibrose dos lobos pulmonares médio e inferior bilateralmente, levando ao denominado comprometimento em “asa de borboleta” (1, 2, 13) (Figura 3).

O padrão ouro para o diagnóstico de PCM é o encontro de elementos fúngicos de *Paracoccidioides* spp. em exame a fresco de escarro ou outra amostra clínica (raspado de lesão, aspirado de linfonodos) e/ou fragmento de biópsia de órgãos supostamente acometidos. O exame micológico direto com amostras frescas é feito utilizando-se hidróxido de potássio e o fungo é bastante característico, apresentando forma arredondada, com membrana bi-refringente e múltiplos brotamentos, semelhante a “Mickey Mouse” ou roda de leme (1, 2, 4). Amostras de tecido obtidas por biópsia e coradas pelo método Grocott podem demonstrar o fungo com as mesmas características descritas, que apresentam coloração acastanhada (1, 2). A cultura em temperatura ambiente pode demonstrar crescimento na forma de micélios e a 37°C, na forma de levedura (1, 2). Exames de biologia molecular obtidos da cultura podem diferenciar a espécie do fungo (2).

Exames sorológicos específicos são importantes não apenas no diagnóstico da PCM, mas também na avaliação da resposta do hospedeiro a tratamento específico. Imunodifusão dupla em gel de agarose, contra-imunoelektroforese, ensaios imunoenzimáticos (ELISA) e imunotransferências são os testes sorológicos disponíveis somente em alguns serviços de referência. Atualmente, o principal método diagnóstico sorológico para PCM é a imunodifusão dupla em gel de agarose devido à sua simplicidade, custo-efetividade, sensibilidade (> 80%), especificidade (> 90%) e larga utilização nas últimas décadas (2).

Ao contrário de outros fungos patogênicos, *P. brasiliensis* e *P. lutzii* são suscetíveis à maioria dos agentes antifúngicos sistêmicos - mesmo os derivados de sulfonamida podem inibir seu crescimento. Não há evidências sólidas para apoiar a resistência primária ou secundária aos medicamentos utilizados no tratamento com

PCM. Portanto, vários medicamentos antifúngicos demonstraram ser eficazes no tratamento de diferentes formas clínicas da doença, incluindo derivados azólicos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol), derivados de sulfonamida (cotrimoxazol, sulfadiazina, etc.), anfotericina B (formulações em desoxicolato, lipídica e complexos lipossômicos) para formas severas e até terbinafina (2).

Apesar do vasto arsenal terapêutico disponível para o manejo da doença, itraconazol, cotrimoxazol (combinação de sulfametoxazol/trimetoprim) e anfotericina B são mais comumente usados na prática clínica. Atualmente, não há evidências *in vitro* ou *in vivo* que mostrem que PCM por *P. brasiliensis* ou *P. lutzii* respondam de forma diferente aos agentes antifúngicos utilizados no tratamento da doença. Portanto, as recomendações terapêuticas são válidas para todos os pacientes com PCM (2). De acordo com o atual consenso em PCM, a primeira escolha para os casos leves e moderados da doença é o itraconazol, que é disponibilizado pelo governo de Rondônia.

As sequelas são resultantes de reparação cicatricial induzida pelo tratamento e podem manifestar-se como alterações anatômicas e funcionais em face, orofaringe e pulmões. As mais comuns são cicatrizes atróficas de coloração branco-nacarada, microstomia, estreitamento laríngeo, doença pulmonar obstrutiva crônica e fibrose pulmonar (1, 2, 4).

Uma vez que a PCM não é doença de notificação compulsória, não há dados precisos sobre sua incidência no Brasil. Os cálculos de prevalência, incidência e morbidade da micose baseiam-se em relatos de inquéritos epidemiológicos e de séries de casos. Com base na experiência de serviços de referência no atendimento de pacientes com PCM, acredita-se que sua incidência em zonas endêmicas varie de 3 a 4

novos casos/milhão até 1 a 3 novos casos por 100 mil habitantes ao ano (1, 2). Em Rondônia, onde há registro sistemático de casos desde 1997, houve período em que a incidência ultrapassou 15 casos por 100 mil habitantes, e há municípios onde a incidência alcançou 40 casos por 100 mil habitantes, sendo mais importante que a tuberculose (1, 7, 8).

Foram registrados 3.181 óbitos por PCM no Brasil entre 1980 a 1995, resultando em taxa de mortalidade por PCM de 1,45 casos por milhão de habitantes. Neste estudo, os autores apontaram a PCM como oitava causa de mortalidade por doença infecciosa predominantemente crônica entre as doenças infecciosas e parasitárias, inclusive maior que a mortalidade por leishmaniose, e a mais alta taxa entre as micoses sistêmicas (17).

Assim, a PCM é a micose sistêmica mais relevante em Rondônia. De 1997 a 2008, foram notificados 1856 casos da doença (14). De 1980 a 1995, Rondônia apresentou a segunda maior taxa de mortalidade no Brasil, com média anual de 3,65 por milhão de habitantes (17). E de 1998 a 2006, Rondônia alcançou a maior taxa de mortalidade no Brasil, com média anual de 6,5 por milhão de habitantes (18).

No entanto, poucos são os estudos publicados sobre a PCM em Rondônia.

Objetivos

Assim, o presente estudo objetivou:

- descrever os aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais dos pacientes com PCM atendidos no Centro de Medicina Tropical de Rondônia (CEMETRON), durante o período de 2013 a 2016.
- caracterizar as lesões orais e correlacionar com o perfil clínico, epidemiológico e laboratorial da PCM.

Material e Métodos

Trata-se de um estudo clínico-epidemiológico retrospectivo dos casos de PCM atendidos no CEMETRON, internados ou em acompanhamento ambulatorial, durante o período de janeiro de 2013 a dezembro de 2016. O CEMETRON é o hospital de referência estadual em doenças tropicais, conta com cerca de 100 leitos e possui ambulatório de micoses duas vezes por semana, atendendo cerca de 50 pacientes com a doença por ano.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Centro de Pesquisa em Medicina Tropical de Rondônia, parecer nº 2.257.737 (Anexo 1).

Foram analisados dados obtidos dos prontuários dos pacientes com diagnóstico de doença B40 a B40-9 (Blastomicose) e B41 a B41-9 (PCM), de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID 10)

Foi elaborada uma ficha padronizada para obtenção dos dados dos casos de PCM (Figura 4). Foram obtidas informações sobre identificação, quadro clínico, diagnóstico e tratamento.

O critério utilizado para definir o diagnóstico como caso confirmado de PCM foi o encontro do fungo (micológico direto, histopatológico ou cultura). Foi considerado como caso suspeito de PCM aquele em que o diagnóstico foi baseado em achados clínicos, epidemiológicos ou radiológicos (radiografia ou tomografia de tórax), e no qual o diagnóstico de tuberculose ou outras doenças não foi estabelecido.



Fonte: Arquivo Cemetron

Figura 1 – Forma crônica de PCM
Comprometimento ganglionar pré e pós tratamento



Fonte: Arquivo Cemetron

Figura 2 – Forma crônica de PCM
Lesão de palato - “estomatite moriforme”



Fonte: Protocolo de PCM - SES Paraná

Figura 3 – Forma crônica de PCM
Lesão pulmonar - “Asa de Borboleta”

Identificação

1. Nome: _____ 2. Data: ____/____/____
 3. Nome da mãe: _____ 4. Data Nasc.: ____/____/____
 5. Idade: ____ anos 6. Sexo: M () F () 7. Ocupação atual: _____
 8. Ocupações anteriores e período: _____

 9. Endereço: _____ 10. Município: _____
 11. Naturalidade (município/UF): _____/____ 12. Tempo RO: ____ anos

Quadro clínico

13. Início sintomas: ____/____/____ 14. Forma: () Aguda () Crônica () Sequelar
 15. Locais acometidos:
 () Cavidade Oral (especificar):
 () Mucosa jugal () Gengivas () Palato duro () Palato mole
 () Periodonto () Língua () Laringe/faringe () Lábios
 () Outro (especificar): _____
 () Pulmões () Gânglio(s) () Pele (localização): _____
 () Adrenais () SNC () Ossos (quais): _____
 () Outros (especificar): _____

Diagnóstico

16. () Micológico Direto: () Positivo () Negativo () Não realizado
 Data da coleta: ____/____/____
 17. () Cultura: () Positiva () Negativa () Não realizada
 Data da coleta: ____/____/____
 18. () Imunodifusão em gel: () Positiva () Negativa () Não realizada
 Data da coleta: ____/____/____ Titulação: _____
 19. Histopatológico: () Positivo () Negativo () Não realizado
 Data da coleta: ____/____/____ Local (especificar): _____
 20. Rx de Tórax: () Suspeito () Normal () Não realizado
 Data da realização: ____/____/____

Co-morbidades

21. Tuberculose: () Sim () Não 22. HIV: () Sim () Não
 23. Tabagismo: () Sim () Não 24. Etilismo: () Sim () Não Outra: _____

Tratamento

Data de Início: ____/____/____ **Previsão:** _____ meses

25. Itraconazol: () Sim () Não 26. Sulfametoxazol/trimetoprim: () Sim () Não
 27. Fluconazol: () Sim () Não 28. Anfotericina B: () Sim () Não
 29. Outro (citar): _____

Desfecho

30. Resultado do tratamento:
 () Cura aparente () Melhora acentuada(>90% lesões) () Melhora moderada (>60%)
 () Piora () Sequelas (especificar): _____

Figura 4 – Ficha utilizada para coleta de dados dos 107 pacientes com Paracoccidiodomicose atendidos no CEMETRON, Porto Velho/RO, 2013 a 2016

Para a análise estatística foi estabelecido um nível de significância de 0,05 (5%) e todos os intervalos de confiança ao longo do trabalho foram construídos com 95% de confiança estatística. Para os dados quantitativos e contínuos foram utilizados testes estatísticos paramétricos.

Para as variáveis quantitativas, foi calculado a média, desvio padrão, valor mínimo (Min), valor máximo (Max), número de pacientes que tiveram a informação obtida (n) e o intervalo de confiança observado (IC). Para o cálculo da taxa de incidência por município foi utilizada a estimativa de população do IBGE, média do período estudado.

Para comparação das médias utilizando a variância, foi utilizado o teste de ANOVA. Para comparar se a proporção de respostas de duas determinadas variáveis e/ou seus níveis foram estatisticamente significantes, foi utilizado o Teste de Igualdade de Duas Proporções. Para verificar se duas variáveis e seus níveis possuíam ou não uma dependência (associação) estatística, foi utilizado o Teste de Qui-quadrado para Independência. Quando as condições para sua utilização não estiveram presentes, foi aplicada a correção de Yates.

Para mensurar o quanto as variáveis estiveram interligadas, ou seja, o quanto uma esteve relacionada com a outra, foi utilizada a Correlação de Pearson. Para testar o coeficiente de correlação entre duas variáveis, foi aplicado o Teste de Correlação.

Nesta análise estatística foram utilizados os softwares: SPSS V20, Minitab 16 e Excel Office 2010.

Resultados

No período de janeiro de 2013 a dezembro de 2016 foram atendidos 107 pacientes com PCM no CEMETRON. A faixa etária dos pacientes variou de 15 a 79 anos de idade, com média de $53,8 \pm 2,0$ anos e o tempo médio de residência em Rondônia observado entre os pacientes foi de $36,8 \pm 3,1$ anos (Tabela 1).

A faixa etária mais acometida foi de 51 a 60 anos de idade, com 42 pacientes. Entre 41 e 50 e entre 61 e 70 anos de idade houve 26 pacientes em cada. Entre 31 e 40 anos de idade houve oito pacientes. E entre 11 e 20 e 21 e 30 houve um paciente em cada.

Tabela 1: Distribuição por faixa etária e tempo de residência em Rondônia, entre os 107 pacientes com Paracoccidioidomicose atendidos no CEMETRON, Porto Velho/RO, 2013 a 2016

Variável	Média	Desvio Padrão	Min	Max	n
Idade (anos)	53,8	10,6	15	79	107
Tempo RO (anos)	36,8	11,3	11	63	51

Observou-se que os pacientes eram oriundos de 26 dos 52 municípios do estado de Rondônia e do município de Humaitá, Amazonas. O município de Porto Velho apresentou o maior número de pacientes, 39 (36,4%) e Candeias do Jamari a maior taxa de incidência por 100 mil habitantes (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição por município de residência e taxa de incidência por 100 mil habitantes, entre os 107 pacientes com Paracoccidiodomicose atendidos no CEMETRON, Porto Velho/RO, 2013 a 2016

Município de Residência	n	Taxa de incidência	p-valor
Candeias do Jamari - RO	7	2,771	Ref.
Alto Alegre dos Parecis - RO	3	2,136	<0,001
Machadinho do Oeste - RO	7	1,813	<0,001
Costa Marques - RO	2	1,258	<0,001
Ouro Preto do Oeste - RO	5	1,149	<0,001
Cujubim - RO	2	1,054	<0,001
São Francisco do Guaporé - RO	2	1,026	<0,001
Guajará Mirim - RO	5	1,016	<0,001
Governador Jorge Teixeira - RO	1	0,891	<0,001
Porto Velho - RO	39	0,790	<0,001
Nova Mamoré - RO	2	0,786	<0,001
Seringueiras - RO	1	0,763	<0,001
Alta Floresta do Oeste - RO	2	0,751	<0,001
Urupá - RO	1	0,692	<0,001
Buritis - RO	2	0,597	<0,001
Ji-Paraná - RO	7	0,537	<0,001
Alvorada do Oeste - RO	1	0,528	<0,001
Pimenta Bueno - RO	2	0,526	<0,001
Alto Paraiso - RO	1	0,512	<0,001
Jaru - RO	3	0,478	<0,001
Ariquemes - RO	5	0,466	<0,001
São Miguel do Guaporé - RO	1	0,452	<0,001
Humaitá - AM	2	0,414	<0,001
Presidente Medici - RO	1	0,375	<0,001
Espigão do Oeste - RO	1	0,303	<0,001
Vilhena - RO	2	0,209	<0,001

Entre os pacientes, verificou-se que eram naturais de 14 estados, o maior número do Paraná, 24 (22,4%), e 12 (11,2%) nascidos em Rondônia (Tabela 3). Conforme destaca a historiografia rondoniense, os migrantes que povoaram Rondônia nas décadas de 1970 e 1980 eram principalmente sulistas, com a predominância de paranaenses.

Tabela 3: Distribuição por naturalidade, entre os 107 pacientes com Paracoccidioidomicose atendidos no CEMETRON, Porto Velho/RO, 2013 a 2016

Naturalidade	n	%	p-valor
PR	24	22,4%	Ref.
ES	19	17,8%	0,394
RO	12	11,2%	0,028
MG	11	10,3%	0,016
BA	8	7,5%	0,002
SP	7	6,5%	<0,001
AM	5	4,7%	<0,001
CE	5	4,7%	<0,001
GO	4	3,7%	<0,001
MT	4	3,7%	<0,001
RS	3	2,8%	<0,001
PA	2	1,9%	<0,001
PE	2	1,9%	<0,001
MS	1	0,9%	<0,001

Com relação à distribuição por gênero, 100 (93.5%) eram do masculino e 07 (6,5%) do feminino (Tabela 4). A proporção homem:mulher foi 14,2:1.

Tabela 4: Distribuição por gênero, entre os 107 pacientes com Paracoccidioidomicose atendidos no CEMETRON, Porto Velho/RO, 2013 a 2016

Gênero	n	%	p-valor
Feminino	7	6,5%	<0,001
Masculino	100	93,5%	

Em relação à ocupação, 77 pacientes (72%) relataram contato atual ou anterior com lavoura, 08 (7,5%) relataram profissões relacionadas com a extração ou manufatura de madeira e 22 (20,6%) tinham outras profissões (Tabela 5).

Tabela 5: Distribuição por ocupação, entre os 107 pacientes com Paracoccidiodomicose atendidos no CEMETRON, Porto Velho/RO, 2013 a 2016

Ocupação	n	%	p-valor
Lavoura	77	72,0%	Ref.
Outro	22	20,6%	<0,001
Madeira	8	7,5%	<0,001

Entre os 107 pacientes, a grande maioria (98,1%) apresentou a forma crônica da doença (Tabela 6).

Tabela 6: Distribuição por forma clínica, entre os 107 pacientes com Paracoccidiodomicose atendidos no CEMETRON, Porto Velho/RO, 2013 a 2016

Forma clínica	n	%	p-valor
Crônica	105	98,1%	<0,001
Aguda ou subaguda	2	1,9%	

O diagnóstico como caso confirmado de PCM foi estabelecido em 80 (74,7%) pacientes. Foram considerados como casos suspeitos de PCM aqueles em que o diagnóstico foi baseado em achados clínicos, epidemiológicos ou com a realização de exames radiológicos (raio X ou tomografia de tórax), ou seja, nos 27 (25,3%) restantes (Tabela 7).

Tabela 7: Distribuição por critério diagnóstico, entre os 107 pacientes com Paracoccidiodomicose atendidos no CEMETRON, Porto Velho/RO, 2013 a 2016

Diagnóstico	n	%	p-valor
Caso Confirmado	80	74,7%	<0,001
Caso Suspeito	27	25,3%	

O tempo médio entre o início dos sintomas e a realização do diagnóstico de PCM foi de $7,3 \pm 1,3$ meses (Tabela 8).

Tabela 8: Tempo entre início de sintomas e diagnóstico, entre os 107 pacientes com Paracoccidioidomicose atendidos no CEMETRON, Porto Velho/RO, 2013 a 2016

Variável	Média	Desvio Padrão	Min	Max	n
Tempo (meses)	7,3	6,2	0,1	35,4	83

Com relação aos locais do organismo acometidos pela doença, os pulmões foram os principais, tendo ocorrido em 102 pacientes (95,3%). Em segundo lugar, chamou a atenção a grande proporção de acometimento da cavidade oral, encontrada em 59 pacientes (55,1%). Em seguida apareceram os gânglios em 30 (28%), pele em 23 (21,5%), sistema nervoso central (SNC) em 07 (6,5%), mucosa nasal em 05 (4,7%), adrenais em 04 (3,7%), ossos em 03 (2,8%) e outros locais em 07 pacientes (6,5%). A cavidade oral teve um índice de presença de 55,1%, sendo estatisticamente diferente dos demais locais. Notou-se que os pulmões foram o único local com índice de presença maior que a cavidade oral. Os demais locais apresentaram índice menor (Tabela 9).

Tabela 9: Comparação da distribuição de cavidade oral com outros locais, entre os 107 pacientes com Paracoccidioidomicose atendidos no CEMETRON, Porto Velho/RO, 2013 a 2016

Local acometido	n	%	p-valor
Cavidade Oral	59	55,1%	Ref.
Pulmões	102	95,3%	<0,001
Gânglios	30	28,0%	<0,001
Pele	23	21,5%	<0,001
SNC	7	6,5%	<0,001
Mucosa nasal	5	4,7%	<0,001
Adrenais	4	3,7%	<0,001
Ossos	3	2,8%	<0,001
Outro	7	6,5%	<0,001

Em relação ao local acometido da cavidade oral, observou-se que a faringe/laringe foi o principal, ocorrendo em 39 pacientes (36,4%), seguido de mucosa jugal em 19 (17,8%), palato mole em 14 (13,1%), lábios em 11 (10,3%), palato duro em 09 (8,4%), periodonto em 07 (6,5%), língua em 05 (4,7%) e gengivas em 02 pacientes (1,9%), com diferença estatística (Tabela 10).

Tabela 10: Comparação da distribuição da faringe/laringe com outros locais da cavidade oral, entre os 107 pacientes com Paracoccidiodomicose atendidos no CEMETRON, Porto Velho/RO, 2013 a 2016

Cavidade Oral	n	%	p-valor
Faringe/laringe	39	36,4%	Ref.
Mucosa jugal	19	17,8%	0,002
Palato mole	14	13,1%	<0,001
Lábios	11	10,3%	<0,001
Palato duro	9	8,4%	<0,001
Periodonto	7	6,5%	<0,001
Língua	5	4,7%	<0,001
Gengiva	2	1,9%	<0,001

Com relação à quantidade de locais do organismo acometidos, a média foi de $2,24 \pm 2,0$, variando de 01 a 05 locais. Houve acometimento de mais de um local do organismo em 75% dos casos. Em relação à quantidade de locais da cavidade oral acometidos, a média foi de $0,99 \pm 0,24$, variando de nenhum a 06 locais, entre os 08 definidos. Houve acometimento de mais de um local da cavidade oral em 25% dos casos (Tabela 11).

Tabela 11: Quantidade de locais acometidos, entre os 107 pacientes com Paracoccidiodomicose atendidos no CEMETRON, Porto Velho/RO, 2013 a 2016

Variável	Média	Desvio Padrão	Min	Max	n
Quantidade de locais do organismo	2,24	0,97	1	5	107
Quantidade de locais da cavidade oral	0,99	1,26	0	6	107

A Tabela 12 demonstra os resultados dos exames coletados no momento da realização do diagnóstico de PCM nos pacientes. A velocidade de hemossedimentação (VHS), fosfatase alcalina (FA), gamaglutamil transferase (GGT) e a glicemia apresentaram valores médios acima dos limites da normalidade.

Houve registro de VHS de somente 51 pacientes, dos quais 42 (82,4%) apresentaram resultado acima do limite da normalidade.

Houve registro de FA de somente 37 pacientes, dos quais 27 (73%) apresentaram resultado acima do limite da normalidade.

Houve registro de GGT de somente 31 pacientes, dos quais 25 (69,4%) apresentaram resultado acima do limite da normalidade.

Houve registro de glicemia de somente 61 pacientes, dos quais somente 03 (4,9%) apresentaram resultado acima do limite da normalidade.

Hematócrito, hemoglobina, plaquetas, leucócitos, creatinina, ureia, aspartato aminotransferase (AST), alanino aminotransferase (ALT), bilirrubina direta (BD), bilirrubina indireta (BI), proteínas totais (PT), albumina, colesterol, lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicérides e cortisol apresentaram valores médios dentro dos limites da normalidade.

Tabela 12: Exames realizados no diagnóstico de PCM, entre os 107 pacientes com Paracoccidioidomicose atendidos no CEMETRON, Porto Velho/RO, 2013 a 2016

Exames	n	Média	Desvio Padrão	Min	Max
Hematócrito	90	39,4%	5,6%	26,0%	55,0%
Hemoglobina	91	13,23	2,55	8,4	29,0
Plaquetas	64	290.750	124.258	60.000	697.000
Leucócitos	90	8.881	3.436	3.300	18.400
VHS	51	51,08	36,80	2,0	130,0
Creatinina	86	0,86	0,33	0,30	2,80
Ureia	85	30,63	19,23	10,0	152,0
Glicemia	62	104,6	40,1	70,0	324,0
AST	83	24,56	12,46	10,0	79,0
ALT	83	27,37	24,77	9,0	189,6
FA	37	204,5	108,7	67,0	614,0
GGT	31	104,1	125,5	16,0	542,0
BD	24	0,29	0,20	0,05	0,79
BI	24	0,31	0,19	0,05	0,84
PT	40	6,98	1,31	0,70	8,80
Albumina	45	3,63	0,65	2,00	4,90
Colesterol	34	173,9	44,0	99,0	274,0
HDL	29	41,60	11,86	24,0	73,8
Triglicérides	29	115,6	60,2	37,0	266,0
Cortisol	3	318,0	282,9	3,4	551,5

Foram investigadas comorbidades em algum momento do acompanhamento dos pacientes (Tabela 13). É de se notar a presença de tabagismo em 58,3%, Etilismo em 16,3%, Tuberculose em 11,4%, Hanseníase em 3,7% dos pacientes, dois pacientes com o vírus HIV, dois com Hepatite B e um com leucemia.

Tabela 13: Distribuição de comorbidades, entre os 107 pacientes com Paracoccidioidomicose atendidos no CEMETRON, Porto Velho/RO, 2013 a 2016

Comorbidades	Negativo		Positivo		p-valor
	n	%	n	%	
Tabagismo	40	41,7%	56	58,3%	0,021
Etilismo	77	83,7%	15	16,3%	<0,001
Tuberculose	93	88,6%	12	11,4%	<0,001
Hanseníase	103	96,3%	4	3,7%	<0,001
HIV	102	98,1%	2	1,9%	<0,001
Hepatite B	105	98,1%	2	1,9%	<0,001
Leucemia	106	99,1%	1	0,9%	<0,001

O medicamento mais utilizado para o tratamento foi o Itraconazol, por 93,5% dos pacientes, sendo estatisticamente diferente dos demais (Tabela 14).

Tabela 14: Comparação do tratamento, entre os 107 pacientes com Paracoccidioidomicose atendidos no CEMETRON, Porto Velho/RO, 2013 a 2016

Tratamento	n	%	p-valor
Itraconazol	100	93,5%	Ref.
SMZ/TMP	43	40,2%	<0,001
Fluconazol	8	7,5%	<0,001
Anfotericina	6	5,6%	<0,001

Entre os 107 pacientes, somente obteve-se a informação sobre o desfecho do caso em 31 deles. Em 12 (38,7%) houve cura aparente. Em 19 (61,3%) houve cura com sequelas, entre as quais doença pulmonar obstrutiva crônica em 16 (51,6%), insuficiência adrenal em dois (6,5%) e hemiparesia em um (3,2%). Não houve nenhum óbito no período estudado (Tabela 15).

Tabela 15: Desfecho do tratamento, entre os 107 pacientes com Paracoccidioidomicose atendidos no CEMETRON, Porto Velho/RO, 2013 a 2016

Desfecho	n	%	p-valor
Cura Aparente	12	38,7%	0,075
Cura Aparente com sequelas	19	61,3%	

Como houve 27 pacientes que não tiveram o diagnóstico confirmado pela demonstração do fungo, ou seja, foram considerados como casos suspeitos de PCM, foi realizada estratificação em dois grupos de pacientes. Em seguida foi realizada análise bivariada para medir o grau de relação dos casos suspeitos de PCM com o gênero, que apresentou relação estatisticamente significativa. Assim, obteve-se que pacientes com diagnóstico clínico apresentaram tendência a serem mulheres (18,5%) enquanto os com diagnóstico confirmado, tendência a serem homens (97,5%) (Tabela 16). Mas, como na amostra houve somente 6,5% de mulheres, esta diferença não pode ser considerada.

Tabela 16: Relação de caso suspeito com gênero, entre os 107 pacientes com Paracoccidioidomicose atendidos no CEMETRON, Porto Velho/RO, 2013 a 2016

Caso suspeito de PCM	Não		Sim		Total		p-valor	
	n	%	n	%	n	%		
Gênero	Feminino	2	2,5%	5	18,5%	7	6,5%	0,014 (Y)
	Masculino	78	97,5%	22	81,5%	100	93,5%	

Em seguida foram comparadas as médias das variáveis quantitativas e exames entre os casos confirmados e os casos suspeitos. Não houve diferença entre os pacientes que tiveram a classificação como caso confirmado e caso suspeito (Tabela 17). A glicemia foi o único exame com resultado estatisticamente diferente, onde casos confirmados tiveram média de 97,90 mg/dL contra 132,75 mg/dL de média para casos suspeitos (p-valor = 0,006). Mas como houve somente 4,9% de pacientes com resultado de glicemia alterada, esta diferença não pode ser considerada.

Tabela 17: Comparação entre caso confirmado ou suspeito e variáveis quantitativas, entre os 107 pacientes com Paracoccidioidomicose atendidos no CEMETRON, Porto Velho/RO, 2013 a 2016

Caso suspeito		n	Média	Desvio Padrão	p-valor
Tempo entre início de sintomas e diagnóstico	Não	62	7,5	6,5	0,649
	Sim	21	6,8	5,0	
Hematócrito	Não	71	39,1%	5,6%	0,213
	Sim	19	40,9%	5,1%	
Hemoglobina	Não	72	13,08	2,73	0,257
	Sim	19	13,83	1,63	
Plaquetas	Não	52	296.577	125.869	0,439
	Sim	12	265.500	118.820	
Leucócitos	Não	71	8.840	3.266	0,828
	Sim	19	9.035	4.107	
VHS	Não	41	54,51	36,65	0,180
	Sim	10	37,00	35,76	
Creatinina	Não	68	0,86	0,35	0,990
	Sim	18	0,86	0,27	
Ureia	Não	67	29,12	14,17	0,162
	Sim	18	36,28	31,69	
Glicemia	Não	50	97,90	21,58	0,006
	Sim	12	132,75	76,09	
AST	Não	66	24,22	12,25	0,627
	Sim	17	25,88	13,54	
ALT	Não	66	28,02	27,02	0,638
	Sim	17	24,82	13,07	
FA	Não	33	203,70	114,46	0,901
	Sim	4	211,00	43,27	
GGT	Não	27	111,23	132,50	0,419
	Sim	4	55,75	42,21	
BD	Não	19	0,29	0,21	0,828
	Sim	5	0,27	0,16	
BI	Não	19	0,29	0,19	0,415
	Sim	5	0,37	0,19	
PT	Não	30	7,02	1,46	0,732
	Sim	10	6,85	0,76	
Albumina	Não	35	3,58	0,71	0,402
	Sim	10	3,78	0,35	
Colesterol	Não	23	175,39	48,31	0,781
	Sim	11	170,82	35,07	
HDL	Não	18	39,47	11,87	0,222
	Sim	11	45,09	11,53	
Triglicérides	Não	19	123,63	59,79	0,330
	Sim	10	100,30	61,10	
Cortisol	Não	2	475,25	107,83	0,174
	Sim	1	3,40	- x -	

Como houve 59 pacientes que tiveram o comprometimento da cavidade oral, foi realizada estratificação em dois grupos de pacientes. Em seguida foi realizada análise bivariada para medir o grau de relação dos casos com comprometimento da cavidade oral com o gênero, que apresentou relação estatisticamente significativa. Assim, obteve-se que pacientes com comprometimento da cavidade oral apresentaram tendência a serem homens (59%) enquanto os sem comprometimento da cavidade oral, tendência a serem mulheres (100%) (Tabela 18). Mas, como na amostra houve somente 6,5% de mulheres, esta diferença não pode ser considerada.

Tabela 18: Relação de caso com comprometimento de cavidade oral com gênero, entre os 107 pacientes com Paracoccidiodomicose atendidos no CEMETRON, Porto Velho/RO, 2013 a 2016

Cavidade Oral	Não		Sim		Total		p-valor	
	n	%	n	%	N	%		
Gênero	Feminino	7	100%	0	0%	7	6,5%	0,008 (Fisher)
	Masculino	41	41%	59	59%	100	93,5%	

Em seguida foram comparadas as médias das variáveis quantitativas e exames entre os casos com e sem comprometimento da cavidade oral. Não houve diferença entre os pacientes que apresentaram e os que não apresentaram comprometimento da cavidade oral (Tabela 19). As variáveis tempo entre início de sintomas, VHS e GGT apresentaram tendência a significância estatística ($p < 0,1$).

Tabela 19: Comparação entre doentes com ou sem comprometimento da cavidade oral e variáveis quantitativas, entre os 107 pacientes com Paracoccidiodomicose atendidos no CEMETRON, Porto Velho/RO, 2013 a 2016

Cavidade Oral		n	Média	Desvio Padrão	p-valor
Quantidade de locais acometidos		24	1,5	50%	0,778
		21	2,0	47%	
Tempo entre início de sintomas e diagnóstico	Não	38	6,1	4,0	0,092
	Sim	45	8,4	7,4	
Hematócrito	Não	43	38,7%	6,0%	0,232
	Sim	47	40,1%	5,1%	
Hemoglobina	Não	43	12,87	2,09	0,204
	Sim	48	13,56	2,89	
Plaquetas	Não	32	292.531	106.752	0,910
	Sim	32	288.969	141.335	
Leucócitos	Não	43	9.363	3.393	0,205
	Sim	47	8.440	3.453	
VHS	Não	21	62,00	40,96	0,076
	Sim	30	43,43	32,11	
Creatinina	Não	40	0,81	0,29	0,153
	Sim	46	0,91	0,36	
Ureia	Não	39	31,38	22,34	0,742
	Sim	46	30,00	16,36	
Glicemia	Não	27	113,70	55,11	0,119
	Sim	35	97,66	21,26	
AST	Não	38	26,04	12,44	0,322
	Sim	45	23,31	12,47	
ALT	Não	38	29,56	31,61	0,461
	Sim	45	25,51	17,20	
FA	Não	20	196,15	92,82	0,620
	Sim	17	214,29	127,06	
GGT	Não	18	70,74	67,83	0,082
	Sim	13	150,23	169,96	
BD	Não	10	0,22	0,12	0,184
	Sim	14	0,33	0,23	
BI	Não	10	0,38	0,24	0,117
	Sim	14	0,26	0,13	
PT	Não	19	6,96	0,83	0,955
	Sim	21	6,99	1,65	
Albumina	Não	19	3,53	0,67	0,383
	Sim	26	3,70	0,63	
Colesterol	Não	16	178,56	39,85	0,569
	Sim	18	169,78	48,09	
HDL	Não	16	43,74	12,37	0,290
	Sim	13	38,97	11,10	
Triglicérides	Não	14	105,79	59,04	0,407
	Sim	15	124,73	61,88	
Cortisol	Não	2	201,20	279,73	0,493
	Sim	1	551,50	- x -	

Discussão

No decorrer das últimas décadas, tem sido observado importantes alterações na frequência, nas características demográficas da população atingida e na distribuição geográfica da PCM (1, 2, 3, 7). Dependendo da região, a incidência se alterou, sem que se possam justificar totalmente as suas causas. É provável que a urbanização e a melhoria do diagnóstico expliquem, em parte, estas alterações. Além do mais, desequilíbrios ambientais decorrentes da exploração de novas fronteiras agrícolas, como derrubada de florestas, queimadas, sobretudo nas regiões Centro-Oeste e Norte, atingindo marcadamente a Amazônia, também contribuíram para o atual panorama da PCM (1, 2, 3, 7).

Assim como relatado na literatura, a grande maioria dos casos de PCM atendidos no CEMETRON foi de homens de meia idade, com história de atividade rural pregressa ou no momento do diagnóstico (1, 2, 3, 4, 7, 19, 20, 21, 22, 23). Apesar de a maioria ser natural de outros estados, o tempo médio de residência em Rondônia foi superior a 30 anos. Apesar de não ser estabelecido na literatura o tempo entre a infecção pelo fungo e o desenvolvimento de manifestações clínicas da forma crônica da PCM, considerando-se a dinâmica da ocorrência da doença no país, pode-se inferir que uma boa parte dos pacientes foi infectada no estado de Rondônia, considerado hiperendêmico para PCM (7).

Apenas dois casos apresentaram a forma aguda ou subaguda da doença, a quase totalidade apresentou a forma crônica, o que difere de outras casuísticas (20, 21, 22, 23). Uma das hipóteses para explicar esta observação pode ser o fato de a forma aguda ou subaguda da doença ser potencialmente mais grave, associado a dificuldade no

diagnóstico e manejo clínico da doença, anteriormente ao encaminhamento do paciente ao hospital de referência estadual, levando a óbito por causa mal definida.

Mas, outra hipótese a ser considerada é que os pacientes tenham sido infectados no próprio estado, considerando o longo tempo de residência em Rondônia observado. E que tenham sido acometidos por *P. lutzii*, que pode apresentar menor virulência e/ou patogenicidade que *P. brasiliensis*, o principal agente identificado na maioria dos estudos publicados, envolvendo pacientes de outras regiões (2). Estudo recente em Rondônia, que não detectou *P. lutzii* em tatus, aponta para uma possível interação diferente da interação mais conhecida entre *P. brasiliensis* e estes animais (11). Mas, novos estudos são necessários para determinar se a mais recente espécie descrita pode desencadear menos casos da forma aguda ou subaguda da PCM.

Considerando que a grande maioria dos casos apresentou a forma crônica da doença, o acometimento pulmonar foi predominante, conforme outros trabalhos publicados (20, 21, 22).

Chama a atenção que o segundo local mais acometido, atingindo mais da metade dos casos foi a cavidade oral, semelhante a outros estudos publicados (2, 20). Esta é uma observação da maior relevância, uma vez que tais lesões são ricas em fungos e alcançáveis mais facilmente que lesões pulmonares ou ganglionares para coleta de material para confirmação do diagnóstico de PCM por exame micológico direto, de mais simples realização e baixo custo.

Entre os locais da cavidade oral acometidos, mais de um terço apresentou lesões de faringe/laringe, como em outros estudos na literatura (23, 24, 25, 26). Mesmo quando o único local acometido da cavidade oral é a faringe/laringe, o exame micológico direto pode ser realizado. O exame histopatológico é de execução mais demorada, apesar de

ser importante para realizar o diagnóstico diferencial com malignidade. Por outro lado, o exame micológico direto permite o diagnóstico e tratamento mais oportunos.

O tempo médio entre o início de sintomas e o diagnóstico superou sete meses, como em outros trabalhos (20, 21, 22, 23). Tal fato pode estar relacionado a diversos fatores, entre os quais se destacam o baixo nível de instrução do paciente acometido, a dificuldade de acesso a serviços de saúde e o desconhecimento da doença enquanto endêmica por parte do profissional de saúde (20, 21, 22, 23). Infere-se que a alta proporção de sequelas observada possa estar diretamente relacionada a esse tempo.

Em relação às comorbidades, a presença de Tuberculose e tabagismo foi semelhante a outros estudos (1, 2, 20). O fato de ambas poderem levar a manifestações clínicas respiratórias pode ter contribuído para aumentar o tempo entre o início de sintomas e o diagnóstico da PCM. Presume-se que tenham sido investigadas inicialmente as doenças mais conhecidas, atrasando o diagnóstico correto e/ou encaminhamento ao CEMETRON.

Há que se notar que houve associação também com etilismo, hanseníase, HIV, Hepatite B e leucemia. Todas estas comorbidades podem contribuir em menor ou maior grau para a diminuição da imunidade e o consequente aparecimento de manifestações clínicas da PCM.

O diagnóstico foi confirmado com o achado do fungo na maioria dos casos, mas cerca de um quarto teve o diagnóstico de caso suspeito de PCM, baseado principalmente em achados clínicos, epidemiológicos e/ou radiológicos. Não houve diferença significativa entre os exames laboratoriais dos pacientes dos dois grupos. Nos locais onde há dificuldade de acesso a exames confirmatórios, o diagnóstico de caso suspeito pode contribuir para a diminuição do tempo entre o início dos sintomas e o tratamento.

Diferente de outros trabalhos, a grande maioria dos casos foi tratada com itraconazol, preconizado como tratamento de primeira escolha desde o Consenso em Paracoccidioidomicose em 2006 (1, 2, 20, 21, 22, 23, 27, 28). O alto custo do medicamento impede que o paciente com o perfil atendido em Rondônia possa usá-lo pelo tempo preconizado. A alta incidência da PCM no estado fez com que o mesmo entrasse na lista de prioridades do governo local e fosse fornecido desde 2001.

Estudos sorológicos demonstraram que soros de pacientes com PCM por *P. lutzii* foram capazes de reconhecer antígenos de *P. lutzii*, enquanto os soros de doentes com PCM por *P. brasiliensis* não o fizeram (6, 7, 8, 9). A baixa resposta sorológica de pacientes em Rondônia ao antígeno B339 de *P. brasiliensis* também pode estar relacionada ao fato desta espécie ser menos frequente no estado (5).

Em regiões onde há descrição mais recente do aumento da incidência da PCM, o atraso no diagnóstico pode contribuir para o agravamento da doença pelo fato da mesma acometer principalmente o trabalhador rural, com baixo nível de instrução, precária condição socioeconômica, com dificuldade de acesso aos serviços de saúde.

Em estudo anterior em Rondônia, cerca de um terço dos pacientes teve o diagnóstico de caso suspeito de PCM (8).

No presente trabalho, foi demonstrado um tempo médio entre o início de sintomas e o diagnóstico superior a sete meses. Nesta amostra, também um quarto dos casos teve o diagnóstico de caso suspeito de PCM baseado em critérios clínico-epidemiológicos e/ou achados radiológicos. Apesar disso, não houve diferença estatisticamente significativa entre este grupo e o que teve o diagnóstico de caso confirmado de PCM, em relação a alterações nos exames laboratoriais no momento do diagnóstico. Não houve exame sorológico disponível no estado no período.

A ausência de diagnóstico e tratamento adequados e oportunos, principalmente nestes locais onde a PCM tem aumentado sua incidência nos últimos anos, pode desencadear ainda maior número e gravidade de sequelas e até o aumento da mortalidade.

A expansão da rede de diagnóstico; a padronização e disponibilização de antígenos das diferentes espécies descritas para realização de exames sorológicos; a capacitação de profissionais de saúde, muitas vezes oriundos de outros estados e ainda não conscientes da importância regional da PCM; além da disponibilização do itraconazol pelo poder público, podem contribuir muito para uma melhor abordagem da doença. Enquanto isso não ocorre nestas regiões, pode-se discutir o início mais precoce do tratamento no caso suspeito de PCM.

Conclusão

Podemos concluir que em Rondônia:

- A PCM é uma doença predominante do sexo masculino, da faixa etária entre 50 e 60 anos, associada a história recente ou progressiva de atividade rural;
- A PCM manifesta-se predominantemente na forma crônica, o órgão mais afetado é o pulmão e a região de maior incidência clínica é a cavidade oral, especialmente a faringe/laringe;
- O tabagismo está fortemente associado com a doença e o medicamento mais utilizado para o tratamento foi o itraconazol.
- Não houve diferença entre os pacientes que apresentaram e os que não apresentaram comprometimento da cavidade oral.

Bibliografia

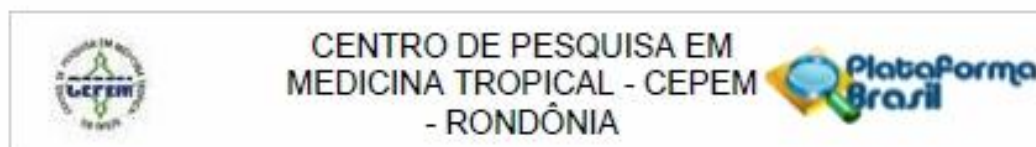
- (1) SHIKANAI-YASUDA MA, TELLES FQ, MENDES RP *et al.* Consenso em Paracoccidiodomicose. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 3: 297-10, 2006.
- (2) SHIKANAI-YASUDA MA, MENDES RP, COLOMBO AL *et al.*, Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidiodomycosis. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. Ahead of print. Epub July 20, 2017.
- (3) MARTINEZ R. Etioepidemiologia e ecologia. I: VERONESI R, FOCACCIO R. Tratado de Infectologia. São Paulo: Atheneu, cap. V. 84, p.1081 – 1083, 1996.
- (4) MINISTÉRIO DA SAÚDE. DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS. GUIA DE BOLSO. Paracoccidiodomicose CID-10: B 041 - 8a edição revista. Série B. Textos Básicos de Saúde. Capítulo 53 pg. 328, Brasília, DF, 2010.
- (5) DURLACHER RR; LIMA SMD. Situação da Paracoccidiodomicose em Rondônia. Anais do CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL. Tema Livre 035. Vol. 36, supl. I, 2003.
- (6) KALMAR EMN, ALENCAR FEC, ALVES FP, PANG LW, DEL NEGRO GMB, CAMARGO ZP, SHIKANAI-YASUDA MA. Paracoccidiodomycosis: an epidemiologic survey in a pediatric population from the brazilian amazon using skin tests. Am. J. Trop. Med. Hyg., 71(1): 82-86, 2004.
- (7) MARTINEZ R. Epidemiology of Paracoccidiodomycosis. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo 57 (Suppl. 19):11-20, 2015.
- (8) VIEIRA GD, ALVES TC, LIMA SMD, CAMARGO LMA, SOUSA CM. Paracoccidiodomycosis in a western Brazilian Amazon State: Clinical-epidemiologic profile and spatial distribution of the disease. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 47(1):63-68, 2014.

- (9) TEIXEIRA MM, THEODORO RC, DE CARVALHO MJ, FERNANDES L, PAES HC, HAHN RC, MENDOZA L, BAGAGLI E, SAN-BLAS G, FELIPE MS. Phylogenetic analysis reveals a high level of speciation in the *Paracoccidioides* genus. *Mol Phylogenet Evol.* 52(2):273-83, 2009
- (10) TEIXEIRA MM, THEODORO RC, OLIVEIRA FFM, MACHADO GC, HAHN RC, BAGAGLI E, SAN-BLAS G, FELIPE MSS. *Paracoccidioides lutzii* sp. nov.: biological and clinical implications. *Medical Mycology*, 52, 19–28, 2014.
- (11) ARANTES TD, THEODORO RC, TEIXEIRA MM, BOSCO SMG, BAGAGLI E. Environmental Mapping of *Paracoccidioides* spp. in Brazil Reveals New Clues into Genetic Diversity, Biogeography and Wild Host Association. *PLoS Negl Trop Dis* 10(4), 2016.
- (12) MARTINEZ, R. New trends in Paracoccidioidomycosis Epidemiology. *J. Fungi.* 3 (1), 2017.
- (13) PALMEIRO M, CHERUBINI K, YURGEL LS. Paracoccidioidomicose – Artigo de Revisão da Literatura. *Rev. Scientia Medica*, Porto Alegre: PUCRS, v.15, n. 4, 2005.
- (14) MALUF MLF, PEREIRA SRC, TAKAHACHI G *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.* 36:11-6, 2003.
- (15) VALLE ACF, COIMBRA Jr CEA *et al.* Paracoccidioidomicose entre o grupo indígena Suruí de Rondônia, Amazônia, Brasil. Registro de caso. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.* 33(5): 407-11, 1991.

- (16) COIMBRA JUNIOR CE, WANKE B, SANTOS RV et al. Paracoccidioidin and histoplasmin sensitivity in Tupi-Mondé Amerindian populations from Brazilian Amazonia. *Ann Trop Med Parasitol.* 88(2): 197-2007, 1994.
- (17) COUTINHO ZF, SILVA D, LAZÉRA M *et al.* Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995), *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 18(5):1441-54, 2002.
- (18) COUTINHO, ZF. Morbimortalidade por paracoccidioidomicose no Brasil: 1998-2006. Tese de Doutorado apresentada à Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, 2011.
- (19) LIMA SMD. Análise da Situação Epidemiológica da Paracoccidioidomicose em Rondônia, 1997 a 2008. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Mestrado em Biologia Experimental da Fundação Universidade Federal de Rondônia – UNIR, 2010
- (20) PANIAGO AMM, AGUIAR JIA, AGUIAR ES, CUNHA RV, PEREIRA GROL, LONDERO AT, WANKE B. Paracoccidioidomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 36(4):455-459, 2003
- (21) LONDERO AT, RAMOS CD. Paracoccidioidomicose. Estudo clínico e micológico de 260 casos observados no interior do Estado do Rio Grande do Sul. *Jornal de Pneumologia* 16: 129-132, 1990.
- (22) PEÇANHA PM. Aspectos epidemiológicos e clínicos da Paracoccidioidomicose no estado do Espírito Santo. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Doenças Infecciosas, do Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, 2012.

- (23) MATOS WB, SANTOS GMC, SILVA, VEB, GONÇALVES EGR, SILVA AR. Paracoccidioidomycosis in the state of Maranhão, Brazil: geographical and clinical aspects. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 45(3):385-389, 2012.
- (24) PALHETA-NETO FX, MOREIRA JS, MARTINS ACC *et. al.* Estudo de 26 casos de Paracoccidioidomicose avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia da Fundação Oswaldo Cruz. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 69 (5): 622-627, 2003
- (25) VIEIRA EMM, BORSATTO-GALERA B. Manifestações clínicas bucais da Paracoccidioidomicose. *Revista de Patologia Tropical.* 35 (1): 23-30, 2006.
- (26) SOUZA SP, JORGE VM, XAVIER MO. Paracoccidioidomycosis in southern Rio Grande do Sul: A retrospective study of histopathologically diagnosed cases. *Brazilian Journal of Microbiology* 45, 1, 243-247, 2014.
- (27) TELLES FILHO FQ. Terapêutica da Paracoccidioidomicose. In Veronesi, R. & Focaccia, R. *Tratado de Infectologia*, Ed. Atheneu, São Paulo. 1104-1111, 1996.
- (28) SHIKANAI-YASSUDA MAS. Pharmacological management of Paracoccidioidomycosis. *Expert Opinion Pharmacotherapy.* 6: 385-397, 2005.

Anexo 1 – Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Lesões Orais e Correlação com Aspectos Clínicos, Epidemiológicos e Laboratoriais da Paracoccidiodomicose em Rondônia, 2013 a 2016

Pesquisador: Rui Rafael Durlacher

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 30940514.0.0000.0011

Instituição Proponente: CENTRO DE MEDICINA TROPICAL DE RONDONIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.257.737

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo anteriormente prospectivo que solicita alteração por necessidade do projeto em realizar um estudo retrospectivo das lesões orais de Paracoccidiodomicose em Rondônia de 2013 a 2016.

Objetivo da Pesquisa:**GERAL**

Conhecer o perfil Clínico, epidemiológico e laboratorial da Paracoccidiodomicose em Rondônia, correlacionando com as lesões orais de pacientes atendidos no CEMETRON de 2013 a 2016.

ESPECÍFICOS:

- Conhecer e o perfil epidemiológico dos casos de PCM;
- Caracterizar as apresentações clínicas e laboratoriais da PCM;
- Caracterizar lesões orais da PCM e correlacionar com o perfil clínico, epidemiológico e laboratorial de pacientes atendidos no CEMETRON;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Será um estudo retrospectivo, não será realizado nenhum procedimento invasivo, todos os resultados necessários encontram-se no prontuário. O projeto garante sigilo e confidencialidade.

Quanto aos Benefícios, o projeto estabelecerá uma correlação clínico, laboratorial e epidemiológica

Endereço: Avenida Guaporé 215

Bairro: Lagoa

CEP: 76.812-329

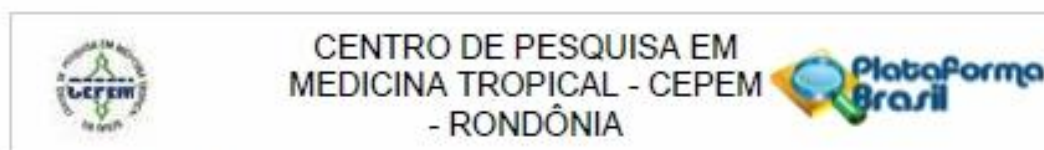
UF: RO

Município: PORTO VELHO

Telefone: (69)3216-6442

Fax: (69)3219-6049

E-mail: cepesquisecepem@yahoo.com.br



Continuação do Parecer: 2.257.737

dos Portadores de Paracoccidiodomicose no Hospital CEMETRON. Essa correlação poderá influenciar no tratamento desses pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa saiu de um projeto prospectivo para realização de um projeto retrospectivo, diante disso todas as considerações anteriores realizadas não tiveram a necessidade de serem atendidas, mas as considerações que competem ao projeto de forma geral foram atendidas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram enviados.

Recomendações:

Recomenda-se o envio de relatórios após coleta de resultados para o projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências ou inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

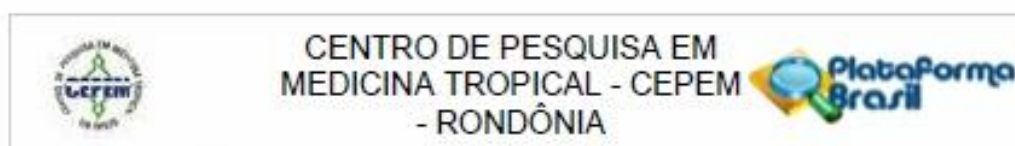
Recomendações:

O projeto em questão atende aos requisitos definidos pelos princípios biéticos para pesquisa em seres humanos, exigido pela Resolução do CNS 466/12. Não há impedimento ético para a realização do estudo. Informações ao pesquisador:

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.
- Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em seis meses após o início do estudo e ao término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Avenida Guaporé 215	CEP: 76.812-329
Bairro: Lagoa	
UF: RO	Município: PORTO VELHO
Telefone: (69)3216-5442	Fax: (69)3219-6049 E-mail: cepesquisacepem@yahoo.com.br



Continuação do Parecer: 2.257.737

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_328655.pdf	30/08/2017 17:03:45		Aceito
Outros	Carta_resposta_ao_CEP.pdf	30/08/2017 17:02:53	Rui Rafael Durlacher	Aceito
Outros	termo_publicacao.jpeg	25/08/2017 15:51:56	Rui Rafael Durlacher	Aceito
Outros	declaracao.jpeg	25/08/2017 15:51:23	Rui Rafael Durlacher	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	solicitacao_isencao.pdf	25/08/2017 15:50:33	Rui Rafael Durlacher	Aceito
Cronograma	Cronograma.doc	25/08/2017 15:49:50	Rui Rafael Durlacher	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.docx	25/08/2017 15:49:17	Rui Rafael Durlacher	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.docx	25/08/2017 15:47:01	Rui Rafael Durlacher	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO VELHO, 04 de Setembro de 2017

Assinado por:
FLÁVIA SERRANO BATISTA
 (Coordenador)

Endereço: Avenida Guaporé 215
 Bairro: Lagoa CEP: 76.812-329
 UF: RO Município: PORTO VELHO
 Telefone: (69)3216-5442 Fax: (69)3219-6049 E-mail: cepesquisacepem@yahoo.com.br

Anexo 2 – Normas para publicação *Clinical Oral Investigations*
Guidelines for Publishing Papers in the CLOI

Types of papers

Papers may be submitted for the following sections:

Original articles

Invited reviews

Short communications

Letters to the editor

It is the general policy of this journal not to accept case reports and pilot studies.

Manuscript Submission

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Online Submission

Please follow the hyperlink “Submit online” on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

The Springer Author Academy is a set of comprehensive online training pages mainly geared towards first-time authors. At this point, more than 50 pages offer advice to authors on how to write and publish a journal article.

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.

Use italics for emphasis.

Use the automatic page numbering function to number the pages.

Do not use field functions.

Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.

Use the table function, not spreadsheets, to make tables.

Use the equation editor or MathType for equations.

Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX.

LaTeX macro package (zip, 182 kB)

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full.

References

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].

3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

Journal article

Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738. doi: 10.1007/s00421-008-0955-8

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 341:325–329

Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. doi:10.1007/s001090000086

Book

South J, Blass B (2001) The future of modern genomics. Blackwell, London Book chapter

Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257

Online document

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb.

<http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007

Dissertation

Trent JW (1975) Experimental acute renal failure. Dissertation, University of *California*

Always use the standard abbreviation of a journal’s name according to the ISSN

List of Title Word Abbreviations, see

ISSN.org LTWA

If you are unsure, please use the full journal title.

For authors using EndNote, Springer provides an output style that supports the formatting of in-text citations and reference list.

EndNote style (zip, 2 kB)

Authors preparing their manuscript in LaTeX can use the bibtex file `spbasic.bst` which is included in Springer's LaTeX macro package.

Tables

All tables are to be numbered using Arabic numerals.

Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.

For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.

Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.

Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

Artwork and illustrations guidelines

Electronic Figure Submission

Supply all figures electronically.

Indicate what graphics program was used to create the artwork.

For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MSOffice files are also acceptable.

Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

Definition: Black and white graphic with no shading.

Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.

All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.

Scanned line drawings and line drawings in bitmap format should have a minimum resolution of 1200 dpi.

Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Halftone Art

Definition: Photographs, drawings, or paintings with fine shading, etc.

If any magnification is used in the photographs, indicate this by using scale bars within the figures themselves.

Halftones should have a minimum resolution of 300 dpi.

Definition: a combination of halftone and line art, e.g., halftones containing line drawing, extensive lettering, color diagrams, etc.

Combination artwork should have a minimum resolution of 600 dpi.

Color Art

Color art is free of charge for online publication.

If black and white will be shown in the print version, make sure that the main information will still be visible. Many colors are not distinguishable from one another when converted to black and white. A simple way to check this is to make a xerographic copy to see if the necessary distinctions between the different colors are still apparent.

If the figures will be printed in black and white, do not refer to color in the captions.

Color illustrations should be submitted as RGB (8 bits per channel).

Figure Lettering

To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).

Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).

Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.

Avoid effects such as shading, outline letters, etc.

Do not include titles or captions within your illustrations.

Figure Numbering

All figures are to be numbered using Arabic numerals.

Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.

Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).

If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures, "A1, A2, A3, etc." Figures in online appendices (Electronic Supplementary Material) should, however, be numbered separately.

Figure Captions

Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.

Figure captions begin with the term Fig. in bold type, followed by the figure number, also in bold type.

No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.

Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.

Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

Figure Placement and Size

Figures should be submitted separately from the text, if possible.

When preparing your figures, size figures to fit in the column width.

For most journals the figures should be 39 mm, 84 mm, 129 mm, or 174 mm wide and not higher than 234 mm.

For books and book-sized journals, the figures should be 80 mm or 122 mm wide and not higher than 198 mm.

Permissions

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format.

Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your figures, please make sure that

All figures have descriptive captions (blind users could then use a text-to-speech software or a text-to-Braille hardware)

Patterns are used instead of or in addition to colors for conveying information (colorblind users would then be able to distinguish the visual elements)

Any figure lettering has a contrast ratio of at least 4.5:1

Integrity of research and reporting

Ethical standards

Manuscripts submitted for publication must contain a statement to the effect that all human and animal studies have been approved by the appropriate ethics committee and have therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

It should also be stated clearly in the text that all persons gave their informed consent prior to their inclusion in the study. Details that might disclose the identity of the subjects under study should be omitted.

These statements should be added in a separate section before the reference list. If these statements are not applicable, authors should state: The manuscript does not contain clinical studies or patient data.

The editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. The author will be held responsible for false statements or failure to fulfill the above-mentioned requirements

Conflict of interest

Authors must indicate whether or not they have a financial relationship with the organization that sponsored the research. They should also state that they have full control of all primary data and that they agree to allow the journal to review their data if requested.

Therefore the manuscript must be accompanied by the “Conflict of Interest Disclosure Form”. To download this form, please follow the hyperlink on the right.

The manuscript must also be accompanied by the “Authorship & Disclosure Form”. To download this form, please follow the hyperlink on the right.