

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Luciana Marcatto Fernandes Lhamas

**Custo-Efetividade do Itraconazol comparado ao Cotrimoxazol
no Tratamento de Paracoccidioidomicose**

Tese apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutoraem
Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Souza Cavalcante

Botucatu

2023

Luciana Marcatto Fernandes Lhamas

**Custo-Efetividade do Itraconazol comparado ao Cotrimoxazol
no Tratamento de Paracoccidioidomicose**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção
do título de Doutora em Doenças
Tropicais

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Souza Cavalcante

BOTUCATU

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Lhamas, Luciana Marcatto Fernandes.

Custo-efetividade do itraconazol comparado ao cotrimoxazol no tratamento de paracoccidioidomicose / Luciana Marcatto Fernandes Lhamas. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Ricardo de Souza Cavalcante
Capes: 40101096

1. Paracoccidioidomicose. 2. Itraconazol. 3. Avaliação de Custo-efetividade. 4. Co-trimoxazol. 5. Combinação trimetoprima e sulfametoxazol.

Palavras-chave: Cotrimoxazol; Custo-efetividade; Itraconazol; Paracoccidioidomicose.

DEDICATÓRIA

À Deus, por me dar a oportunidade de Aprender para Ensinar com Qualidade.

Aos meus pais, por todo incentivo, para que minha maior Herança fosse meus estudos.

Ao meu Esposo, por ser meu parceiro de vida, e não me deixar desistir no meio a tantos desafios.

Ao meu Orientador, minha referência de Educador, Profissional e Ser Humano, cuja sua dedicação e paciência serviram como pilares de sustentação para que chegássemos ao final.

A todos Amigos, pelo apoio e carinho.

Minha Eterna Gratidão!

***Só quem suporta o Processo,
Vive o Propósito!***

RESUMO

A paracoccidioidomicose (PCM) é micose sistêmica, endêmica na América Latina causada por fungos termodimórficos do gênero *Paracoccidioides*: o complexo *P. brasiliensis* e a espécie *P. lutzii*. Na atualidade, os dois principais fármacos utilizados para tratamento são o itraconazol (ITC) e a associação sulfametoxazol-trimetoprim, também denominada cotrimoxazol (CMX). Com o propósito de contribuir para a elaboração de políticas públicas de saúde no Brasil, este estudo avaliou a custo-efetividade do tratamento da PCM com ITC comparado ao CMX. Todos os dados utilizados no estudo foram secundários. Para a obtenção dos dados de efetividade, tempo de tratamento e segurança para elaboração do modelo analítico foi realizada uma revisão sistemática, cujo propósito foi comparar o tratamento de ITC com CMX na PCM quanto a estas medidas. Foram utilizadas as bases de dados Medline (Pubmed), Embase, Lilacs e Cochrane Library, aplicando-se os termos de busca específicos. A seleção dos artigos e extração de dados foi feita por dois revisores independentes. Não houve restrição de idioma, ano de publicação ou do tipo de delineamento para inclusão na revisão. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada com uso da ferramenta ROBINS-I© 2022 (Cochrane) e o grau de certeza pelo GRADEpro (Cochrane). Algumas informações de custos foram obtidas da plataforma SIGTAP e outras fornecidas por departamentos internos do MS ou pelo Banco de Preços em Saúde, sempre em reais (R\$). Para a análise de custo-efetividade foi elaborado um modelo analítico de árvore de decisão, utilizando como perspectiva o Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS), com horizonte temporal de cinco anos e taxa de desconto de 5,0%. A medida de efetividade utilizada no modelo foi cura aparente e foi calculada a razão incremental de custo-efetividade (RCEI). Para avaliar a precisão do modelo analítico, foram realizadas uma análise de sensibilidade determinística de uma via e uma probabilística pelo método de Monte Carlo de segunda ordem, com 10.000 simulações. Foi utilizado o programa TreeAge® para a elaboração da árvore de decisão, cálculo da RCEI e análise de sensibilidade. Quatro estudos foram incluídos na revisão, totalizando 639 pacientes (194 tratados com ITC e 445 tratados com CMX). O estudo de melhor qualidade metodológica, com risco de

viés moderado, não observou diferença de efetividade entre ITC e CMX enquanto dois, com risco sério de viés, ITC foi mais efetivo. O tempo de tratamento foi menor para pacientes tratados com ITC em três estudos (risco moderado e sério de viés). O custo final por paciente foi de R\$ 614,90 para aqueles tratados com ITC e de R\$ 850,01 para os que receberam CMX. A RCEI foi de – 7.837,03 R\$/cura aparente para ITC, o que significa uma economia de R\$ 7.837,03 para cada paciente curado da doença. Este valor de RCEI foi pouco modificado na análise de sensibilidade determinística de uma via, mantendo-se sempre abaixo da disposição a pagar. Na análise probabilística, o ITC foi custo-efetivo em 98,89% das 10.000 simulações. Este estudo demonstra que o ITC é mais custo-efetivo que CMX no tratamento da PCM.

Palavras-chave: paracoccidioidomicose, itraconazol, cotrimoxazol, custo-efetividade.

ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis (PCM) is a systemic mycosis, endemic in Latin America, caused by thermophilic fungi of the genus *Paracoccidioides*: *P. brasiliensis* complex and *P. lutzii*. Currently, the two main drugs used for treatment are itraconazole (ITC) and the sulfamethoxazole-trimethoprim combination, also named cotrimoxazole (CMX). To contribute to the development of public health policies in Brazil, this study evaluated the cost-effectiveness of treating PCM with ITC compared to CMX. All data used in the study was secondary. To obtain data on effectiveness, treatment time and safety for the development of the analytical model, a systematic review was carried out, that compared ITC vs. CMX treatment in PCM patients. The Medline (Pubmed), Embase, Lilacs and Cochrane Library databases were used, applying specific search terms. Two independent reviewers carried out the selection of articles and data extraction. There was no restriction on language, year of publication or type of design for inclusion in the review. The methodological quality of the included studies was assessed using the ROBINS-I© 2022 tool (Cochrane) and the degree of certainty using GRADEpro (Cochrane). Some cost information was obtained from the SIGTAP platform and others were provided by internal departments of the Ministry of Health or by the Health Price Bank, always in BRL. For the cost-effectiveness analysis, an analytical decision tree model was developed, using the Brazilian Unified Health System (SUS) as a perspective, with a time horizon of five years and a discount rate of 5.0%. The effectiveness measure used in the model was apparent cure and the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was calculated. To evaluate the accuracy of the analytical model, a one-way deterministic and a probabilistic sensitivity analysis were performed using the second-order Monte Carlo method, with 10,000 simulations. The TreeAge® program was used to create the decision tree, calculate the ICER and sensitivity analysis. Four studies were included in the review, totaling 639 patients (194 treated with ITC and 445 treated with CMX). The study with the best methodological quality, with a moderate risk of bias, did not observe a difference in effectiveness between ITC and CMX, while two, with a serious risk of bias, ITC was more effective. Treatment time was shorter for patients treated with ITC in three studies (moderate and serious risk of bias). The final cost per patient was BRL 614.90 for those treated with ITC and BRL 850.01 for those who received CMX. The ICER was – 7,837.03 BRL/apparent cure for ITC, which means a saving of BRL 7,837.03 for each patient cured of the disease. This ICER value was barely modified in the one-way deterministic sensitivity analysis, always remaining below the willingness to pay. In the probabilistic analysis, the ITC was cost-effective in 98.89% of the 10,000 simulations. This study demonstrates that ITC is more cost-effective than CMX in the treatment of PCM.

Keywords: paracoccidioidomycosis, itraconazole, cotrimoxazole, cost-effectiveness.

LISTA DE ABREVIATÖES

PCM	Paracoccidioidomicose
CMX	Cotrimoxazol (Sulfametoxazol-Trimetoprim)
ITC	Itraconazol
SUS	Sistema Único de Saúde
CHEERS	Declaração Consolidada de Padrões de Relatório de Avaliação Econômica
KOH	Hidróxido de Potássio
IDD	Imunodifusão dupla em gel de ágar
CIE	Contraimunoeletroforese
HE	Hematoxilina-eosina
RCEI	Razão Incremental de Custo Efetividade
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
BBL	Mycosel (Difco),
DIFCO	Mycobiotic Ágar
TC	Tomografia Computadorizada
CTC	Cetoconazol
AmB	Anfotericina B

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros clínicos e de desfecho utilizados na elaboração do modelo analítico de custo-efetividade do itraconazol comparado ao cotrimoxazol no tratamento da paracoccidioidomicose.

Tabela 2. Parâmetros quantitativos referente ao manejo clínico dos pacientes com paracoccidioidomicose utilizados na elaboração do modelo analítico para avaliar a custo-efetividade do itraconazol comparada ao cotrimoxazol no tratamento desta enfermidade. Estes parâmetros foram obtidos das referências 02, 14 e 22.

Tabela 3. Parâmetros considerados para manejo das sequelas utilizados na elaboração do modelo analítico de custo-efetividade do itraconazol comprado ao cotrimoxazol no tratamento da paracoccidioidomicose.

Tabela 4. Custo e dosagem dos fármacos utilizados na elaboração do modelo analítico de custo-efetividade do itraconazol comprado ao cotrimoxazol no tratamento da paracoccidioidomicose. Os custos foram obtidos do Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde a partir da média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelas instituições públicas do Brasil, no período compreendido entre 14/09/2021 e 14/03/2023. Doses obtidas das referências 14 e de 32 a 36.

Tabela 5. Custos dos procedimentos utilizados na elaboração do modelo analítico de custo-efetividade do itraconazol comprado ao cotrimoxazol no tratamento da paracoccidioidomicose. Dados obtidos da plataforma SIGTAP, Ministério da Saúde do Brasil.

Tabela 6. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Tabela 7. Síntese de evidência da efetividade, tempo de tratamento e segurança do itraconazol (ITC) e do cotrimoxazol (CMX) no tratamento da

paracoccidioidomicose.

Tabela 8. Razão de custo-efetividade incremental entre itraconazol e cotrimoxazol no tratamento da paracoccidioidomicose.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de tratamento e seguimento de pacientes com paracoccidioidomicose. DID - avaliação sorológica realizada por o teste de dupla imunodifusão em gel de ágar, como o inverso da diluição. ESR – velocidade de hemossedimentação. CMI – avaliação da imunidade mediada por células. [Figura extraída da referência 02].

Figura 2. Fluxograma PRISMA da estratégia de seleção dos artigos para a revisão sistemática e meta-análise.

Figura 3. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática, com uso da ferramenta ROBINS-I.

Figura 4. Avaliação global do risco de viés, conforme os domínios de análise, dos estudos incluídos na revisão sistemática, com uso da ferramenta ROBINS- I.

Figura 5. Ferramenta GRADEpro-GDT para avaliação do grau de certeza da evidência, obtida da revisão sistemática, que analisou a efetividade do itraconazol comparado ao Cotrimoxazol no tratamento da paracoccidioidomicose

Figura 6. Modelo analítico de árvore de decisão para avaliar a custo-efetividade do itraconazol (ITC) comparada ao cotrimoxazol (CMX) no tratamento da paracoccidioidomicose.

Figura 7. Relação de custo e efetividade entre itraconazol e cotrimoxazol no tratamento da paracoccidioiodomicose.

Figura 8. Diagrama de tornado para análise de sensibilidade determinística de uma via na avaliação da custo-efetividade do itraconazol comparado ao cotrimoxazol no tratamento da paracoccidioiodomicose. As barras azuis representam o impacto causado pelo limite inferior e as vermelhas pelo superior de cada um dos parâmetros. ICER = razão incremental de custo- efetividade. BRL/apparent cure = reais (R\$) / cura aparente.

Figura 9. Gráfico de dispersão (scatter plot) para análise de sensibilidade probabilística em 10.000 simulações pelo método de Monte Carlo de segunda ordem na avaliação de custo-efetividade do itraconazol comparado ao cotrimoxazol no tratamento da paracoccidioiodomicose.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Aspectos gerais da paracoccidiodomicose.....	14
1.2 Tratamento da paracoccidiodomicose.....	21
1.3 Estudos de Avaliação Econômica em Saúde.....	25
1.4 Justificativa do estudo	27
1.5 Objetivos	29
1.5.1 Objetivo geral	29
1.5.2 Objetivos específicos.....	29
2. MATERIAL E MÉTODOS	30
2.1 Desenho do estudo.....	30
2.2 Operacionalização do estudo	30
2.3 Revisão sistemática.....	31
2.3.1 População considerada para a revisão sistemática.....	32
2.3.2 Intervenção e comparador	32
2.3.3 Desfechos.....	33
2.3.4 Tipos de estudo	33
2.3.5 Seleção de estudos	34
2.3.6 Análise de dados	35
2.4 Construção do Modelo de Custo-efetividade	36
2.4.1 População alvo	36
2.4.2 Parâmetros do Modelo Analítico	37
2.4.3 Medida de efetividade.....	46
2.4.4 Custos	46
2.4.5 Modelo Analítico	49

2.4.6	Análise de sensibilidade	50
2.5	Aspectos Éticos	51
3.	RESULTADOS	52
3.1	Revisão sistemática.....	52
3.2	Estudo de Custo-Efetividade	58
4.	DISCUSSÃO	65
5.	CONCLUSÃO.....	72
6.	REFERÊNCIAS	73
7.	ANEXOS	80

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos gerais da paracoccidioidomicose

A paracoccidioidomicose (PCM) é micose sistêmica causada por fungo de característica termodimórfica pertencentes ao gênero *Paracoccidioides* spp, que contém duas espécies: complexo *Paracoccidioides brasiliensis* e *Paracoccidioides lutzii* [1]. No Brasil, apesar de endêmica, é uma doença negligenciada, e os dados presentes na literatura indicam maior frequência no Estado de São Paulo, seguidos dos Estados do Paraná, Rio Grande do Sul, Goiás e Rondônia [2].

Esta micose foi primeiramente descrita por Adolpho Lutz em 1908, que relatou a presença de lesões bucais de dois pacientes de São Paulo [3]. Desde então, esta doença passou a ser objeto de investigação, pois foi observado o comportamento endêmico desta micose em países da América Latina, tais como Argentina, Colômbia, Venezuela, Equador e Paraguai, com destaque especial para o Brasil, onde estima-se apresentar cerca de 80% do total de casos [4].

Historicamente, esta micose recebia o nome de Blastomicose Sul-Americana (BSA) ou Doença de Lutz, Splendore e Almeida, entre outras denominações [5]. Mas foi em 1972 no First Pan American Symposium on Paracoccidioidomycosis, realizado em Medellín, Colômbia, que o termo paracoccidioidomicose foi definido para se denominar a doença, por

relacionar este nome com seu agente causador [6].

A real prevalência da PCM não pode ser calculada pois não é doença de notificação compulsória no país. É considerada doença negligenciada, devido ao fato de não receber devida atenção das instituições envolvidas em políticas de saúde pública e muito menos interesse da indústria farmacêutica na produção de novos fármacos antifúngicos [7].

A maioria dos casos no Brasil estão registrados nos estados de São Paulo, Paraná, Rio Grande do Sul, Goiás e, mais recentemente em Rondônia, com estimativas de incidência anual de 0,71 caso a 3,70 casos por 100 mil habitantes. Neste contexto, temos a incidência anual da doença de 1 a 3 casos por 100.000 habitantes/ano em regiões consideradas endêmicas [8].

A PCM é causada por duas espécies de fungos termodimórficos: o complexo *P. brasiliensis* e a espécie *P. lutzii* [1]. Em 2006, foi realizado um estudo filogenético da espécie *P. brasiliensis* em que foram identificadas as espécies crípticas S1a, S1b, PS2, PS3 e PS4, formando, portanto, um complexo [1]. As espécies S1a e S1b são observadas especialmente no Brasil, Argentina e Paraguai, enquanto que a PS2 possui uma distribuição no Sudeste do Brasil e Venezuela. PS3 é encontrado prioritariamente na Colômbia, embora casos no Brasil tenham sido descritos. Até o momento, PS4 somente foi observado na Venezuela [9]. Em 2017, foi proposta uma nova nomenclatura para estas espécies filogenéticas do complexo *P.*

brasiliensis: *P. brasiliensis* strict sensu (S1), *P. americana* (PS2), *P. restrepiensis* (PS3) e *P. venezuelensis* (PS4) [9]. *P. lutzii*, que no passado foi conhecida como Pb01-like, permanece como espécie única, sem formar um complexo [9].

A maioria das informações acerca ao gênero *Paracoccidioides* refere-se ao complexo *P. brasiliensis*, uma vez que a espécie *P. lutzii* foi descrita apenas em 2008. O dimorfismo térmico é sua característica marcante, onde em temperatura ambiente e disperso na natureza, o fungo apresenta-se em sua fase filamentosa e infectante, com parede rica em β glucana. Já em culturas e tecidos humanos, com temperaturas em torno de 37°C, mostra-se em sua fase leveduriforme e patogênica, com parede rica em α glucana, com colônias ovais a arredondadas, de tamanho variável [10].

Estudos recentes demonstram que apesar das semelhanças, *P. brasiliensis* e *P. lutzii* diferiram em sua capacidade de sobreviver *in vitro* por um longo período sob condições de estresse, sendo a primeira espécie mais tolerante a condições adversas do ambiente, aumentando assim sua chance de causar infecção em seus hospedeiros em comparação com *P. lutzii*. Além disso, esta última espécie apresentou-se com menor capacidade de crescimento micelial e produção de conídios, sugerindo uma necessidade de uma condição especial para desenvolvimento [11].

Considera-se que seja crucial para o desenvolvimento da infecção

a inalação de propágulos infectantes de fase micelial do gênero *Paracoccidioides* spp presente em solo contaminado. Após este, o fungo instala-se nos alvéolos pulmonares, onde passa à sua forma leveduriforme devido a temperatura favorável, instituindo assim a infecção [12, 13]. A partir de então, está pronto para sua disseminação via hematogênica e, ou, linfática para qualquer parte do organismo infectado onde desencadeia uma reação granulomatosa. Forma-se o complexo primário paracoccidióidico, com o polo parenquimatoso representado pelas áreas com pneumonite e o polo linfático representado pelo acometimento de linfonodos [2].

É importante salientar que a resposta imune do hospedeiro tem papel fundamental na infecção paracoccidióidica. A infecção pode regredir ou progredir, dependendo de fatores ligados ao hospedeiro e ao fungo. Em caso de resposta imune eficaz, o organismo do hospedeiro, regride o processo inflamatório, bloqueia a infecção ao nível do complexo primário evitando assim, suas eventuais metástases. Neste caso, a regressão pode ser caracterizada por cicatrizes locais estéreis ou com fungos viáveis, porém em estado latente [2]. Neste grupo de pacientes a infecção é detectada apenas por meio de teste intradérmico de paracoccidioidina, podendo permanecer latente por longos anos, ou até mesmo por toda a vida. Vale lembrar que, o desequilíbrio parasita/hospedeiro pode trazer a infecção latente a forma ativa da doença, chamada de reinfecção endógena, caracterizada pelo aparecimento de sinais e sintomas. Estudo

epidemiológico realizado no Estado do Espírito Santo identificou o tabagismo e o etilismo como fatores independentes para o adoecimento pela PCM [14]. A hipótese é que estes fatores podem contribuir para o desequilíbrio parasita/hospedeiro, permitindo o adoecimento a partir de focos latentes. Na maioria dos indivíduos, a infecção será assintomática, identificada apenas pela positividade do teste intradérmico de paracoccidioidine [2]. Porém, nos pacientes que desenvolvem a doença observa-se duas formas principais: aguda ou subaguda, antigamente denominada juvenil e a forma crônica, antes conhecida como do adulto.

A forma aguda/subaguda é responsável por cerca de 5 a 25% dos casos [2, 15]. Acomete principalmente crianças, adolescentes e adultos jovens, sem diferenças marcantes de incidência entre os sexos. Os sintomas clínicos incluem febre, emagrecimento, mal-estar associado ao comprometimento de órgão ricos em sistema fagocítico-mononuclear tais como linfonodos, fígado, baço e medula óssea. O comprometimento cutâneo, ósseo ou intestinal é observado com frequência, enquanto que lesões mucosas e pulmonares são raras. A forma crônica ocorre em 75% a 95% dos casos. Geralmente acomete indivíduos do gênero masculino com idade entre 30 e 59 anos e que apresentam história clínica de longa duração, em geral, acima de seis meses [2, 15]. Sintomas constitucionais tais como indisposição, fraqueza, anorexia são frequentes, enquanto a febre é pouco observada. O principal órgão comprometido são os pulmões que se caracteriza por dispneia progressiva, tosse e expectoração, em

geral, esbranquiçada. Também são encontrados o comprometimento de outros órgãos, tais como mucosa das vias aerodigestivas superiores e pele e, por vezes, adrenais, sistema nervoso central e aparelho reprodutor masculino. Pacientes tratados podem evoluir com sequelas, sendo estas considerada a forma residual da doença. Nesta fase da doença, encontram-se alterações decorrentes principalmente da fibrose tecidual [2, 15].

O contato direto e prolongado com o solo, como ocorre com trabalhadores rurais, representa a principal fonte de exposição ao fungo, cujo nicho ecológico provável é o solo [12, 16, 17]. Observa-se significativo predomínio da doença em indivíduos do sexo masculino, com razão de masculinidade de 7,2:1, e é mais prevalente na faixa etária entre 30 e 59 [16 – 18]. O estrogênio tem ação sobre *Paracoccidioides* spp, pois retarda ou impede as transições micélio-levedura e conídio-levedura, necessárias para que o fungo atinja a fase patogênica, o que pode explicar o reduzido número de mulheres afetadas pela doença na idade adulta e a observação da mesma prevalência em ambos os sexos em pacientes com idade inferior a 13 anos [17, 19].

Os indivíduos que adoecem pela PCM revelam comprometimento imune celular específico, definido por uma resposta deficiente a antígenos de *Paracoccidioides* spp, mas não à de outros agentes infecciosos [20]. Observa-se uma resposta insatisfatória das células T, marcada por falhas na apresentação do antígeno, excesso de antígenos e de

imunocomplexos circulantes e deficiência de receptores para interleucina-2 (IL-2) que se acompanha de redução da atividade fungicida dos macrófagos. Desta forma, os pacientes se apresentam com comprometimento da resposta imune celular, em seu braço Th1, com baixos níveis de TNF- α , IFN- γ e IL-2, ao mesmo tempo que exibem elevada produção de citocinas características do braço Th2 tais como IL-5, IL-10 e TGF- β [21].

O diagnóstico da PCM é confirmado pela identificação de formas típicas de *Paracoccidioides* spp em amostras clínicas. O exame mais simples, rápido e de baixo custo para sua execução é o micológico direto homogeneizado, que pode ser realizado em amostras de escarro, lavado broncoalveolar, raspado de lesões e aspirado de linfonodos [22]. A amostra clínica é homogeneizada, clarificada com hidróxido de potássio (KOH) e então, observada por microscopia óptica simples, onde é possível a visualização de células leveduriformes com brotamentos simples ou múltiplos, com contorno duplo. O cultivo do fungo pode ser realizado em meios de cultura como o Mycosel (BBL) ou Mycobiotic ágar (Difco), SaBHI® (Difco), ágar-Sabouraud ou ágar extrato de levedura. Sua desvantagem é o longo tempo exigido para crescimento do fungo, em geral, três a quatro semanas, além da necessidade de instalações laboratoriais adequadas para sua manipulação. Outro importante método é o exame histopatológico, obtido por biópsia dos tecidos comprometidos. Além da hematoxilina-eosina (HE), utiliza-se de colorações específicas

como Ácido Periódico de Schiff (PAS) ou da Prata (Gomori-Grocot) que permitem uma fácil visualização de formas típicas do fungo, todas com elevada sensibilidade. A citoinclusão do escarro em parafina também é utilizada com coloração pela hematoxilina-eosina (HE) e pela prata (Gomori-Grocott), com elevada sensibilidade [23].

Testes sorológicos permitem um diagnóstico provável da PCM e são mais úteis para o controle de tratamento da doença. Neste sentido, o teste padronizado e mais utilizado é a prova semi quantitativa conhecida como imunodifusão dupla em gel de ágar (IDD) [24]. Entre suas vantagens estão sua elevada especificidade, com poucos casos de reação cruzada, principalmente com *Histoplasma capsulatum*. Para sua execução, utiliza-se um filtrado de cultura do fungo, rico em glicoproteína com peso molecular de 43 Kd, denominada gp43, presente em mais de 80% dos casos positivos de PCM. Evidência recente demonstra importante limitação neste método para diagnóstico o diagnóstico de PCM causado *P. lutzii*, uma vez que a gp43 não é produzida por esta espécie [25]. A técnica de contraímunoeletroforese (CIE) se assemelha a IDD, com ganho em relação a sensibilidade do teste.

1.2. Tratamento da paracoccidioidomicose

O tratamento da PCM pode ser dividido em duas fases: inicial e complementar. O fim do tratamento inicial é definido pela cura clínica,

caracterizada pelo desaparecimento dos sinais e sintomas ou sua estabilização, no caso de sequelas, e normalização da velocidade de hemossedimentação. O tratamento de consolidação se estende até a observação da cura sorológica, definida pela persistência de títulos negativos de IDD ou CIE por ao menos um ano [2, 26].

Diversas drogas foram estudadas no tratamento da PCM, incluindo os derivados sulfamídicos, a associação sulfametoxazol-trimeotprim, também denominada cotrimoxazol (CMX), Anfotericina B (AmB), e derivados azólicos, tais como cetoconazol (CTC) e itraconazol (ITC). A escolha do antifúngico depende de uma série de fatores como gravidade da doença, órgãos comprometidos, histórico prévio de falha terapêutica, comorbidades, gravidez, possibilidade do uso oral da medicação e adesão do paciente [26].

Os estudos iniciais que embasaram o reconhecimento destes fármacos no tratamento da PCM se caracterizam por baixa qualidade metodológica. Em sua maioria são de delineamento observacional e não apresentam um braço comparador. O uso do CMX foi incorporado ao arsenal terapêutico da PCM pela demonstração de seu efeito no estudo de William Barbosa, que avaliou 33 pacientes tratados com este fármaco apenas quanto a resolução das manifestações clínicas da doença, obtendo cura em todos eles [27]. Em estudo retrospectivo, Do Valle e colaboradores observaram 82,3% de cura com o CMX em 34 pacientes, também sem realizar comparação com demais tratamentos [28]. Com

CTC, os estudos que avaliaram eficácia também não foram comparadores e com pequeno número de pacientes, embora tenham observado boa resposta deste fármaco [29 – 31]. O estudo conduzido por Naranjo e colaboradores, que avaliaram 47 pacientes com PCM tratados com ITC, observaram 89% de resposta terapêutica [32]. Este estudo também não teve grupo comparador.

Apenas dois ensaios clínicos foram realizados no tratamento da PCM. Um deles comparou ITC, sulfadiazina e CTC, com 14 pacientes apenas em cada braço e não identificou diferenças de resposta entre os grupos [33], o que pode ser justificado pela pequena amostra de indivíduos avaliados. O outro comparou ITC com voriconazol em 53 pacientes com PCM e encontrou elevada eficácia para ambos os fármacos, sem diferença entre eles [34].

Atualmente, as drogas mais utilizadas no tratamento são o ITC e o CMX, sendo o ITC considerado a droga de primeira escolha. Dois estudos identificaram uma maior efetividade para se alcançar a cura clínica e sorológica do ITC (81,0 – 86,4%) comparado ao CMX (51,3 – 62,0%) [35, 36]. Outro estudo, realizado por nosso grupo de pesquisa, não observou diferença de efetividade entre as duas drogas, que pode ser justificado pela monitorização dos níveis séricos de sulfametoxazol realizados neste centro, que permite manter dose terapêutica mais eficaz [37]. Por outro lado, os três estudos demonstram que o tempo de tratamento é menor com o uso do ITC, para se alcançar a cura clínica [37] e sorológica [35,

36]. Embora o ITC tenha mais chance de hepatotoxicidade que o CMX, principalmente pela elevação dos níveis séricos de bilirrubina direta, bilirrubina total e fosfatase alcalina [38], é um fármaco mais tolerado pelo paciente, levando a menor sintomas clínicos decorrentes de efeitos colaterais e sem necessidade de descontinuação da terapia [37]. Desta forma, a recomendação atual é o ITC como droga de primeira linha para tratamento da PCM [15].

No entanto, o CMX ainda permanece como um fármaco muito utilizado no tratamento da PCM. Algumas situações clínicas ele se faz necessário tais como o comprometimento do sistema nervoso central, pois ITC atravessa em quantidades muito baixas a barreira hemato-encefálica e hemato-liquórica; e nos casos de envolvimento intestinal, pela redução da absorção do ITC. Porém, o maior impedimento do uso do ITC refere-se ao seu acesso. O custo desta medicação é elevado para aquisição direta pelo paciente, que na sua grande maioria, são indivíduos de baixa renda. Por outro lado, o CMX é distribuído gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), disponível em todos os municípios do país, condição que facilita o acesso pelo paciente.

Nos casos graves de PCM, que exijam terapia endovenosa, o CMX e a anfotericina B são opções terapêuticas, embora o primeiro esteja sem a produção de sua formulação endovenosa nos últimos anos.

A despeito do tratamento, diversos pacientes evoluem com sequelas da PCM. Em uma coorte de 422 pacientes avaliados durante o

tratamento, 30,3% evoluíram com sequelas [39], indicando a elevada prevalência desta condição. A fibrose é marcante no processo de reparo tecidual na PCM. Como a forma crônica é mais prevalente e, nesta, predomina o comprometimento dos pulmões, as sequelas mais observadas são a fibrose e o enfisema pulmonares, responsáveis pela insuficiência respiratória crônica. A destruição das cordas vocais e estenose de laringe também são observadas, que acarretam a perda ou modificação permanente da voz e risco de pneumonias aspirativas. Pacientes com comprometimento de SNC podem sofrer de importantes sequelas tanto motoras quanto cognitivas a depender da localização das lesões. Também cabe destaque a insuficiência adrenal crônica, presente em alguns pacientes após tratamento [2].

1.3 Estudos de Avaliação Econômica em Saúde

No Brasil, em cumprimento à Constituição Federal de 1988, foi criado o Sistema Único de Saúde (SUS), que tem como objetivo oferecer acesso universal à saúde. Este propósito implica não apenas em promover atendimento e meios diagnósticos, mas também em garantir acesso às terapias. Neste contexto, em vista da dimensão populacional do país, os estudos de avaliações econômicas se fazem imprescindíveis para ponderar o fator financeiro na tomada de decisão quanto à incorporação de novas tecnologias e medicamentos no SUS que, em geral, apresentam

custo individual elevado e os recursos públicos disponíveis são limitados [40]. A incorporação de novas tecnologias e medicamentos deve ser feita de forma sustentável e que garanta o cumprimento de acesso universal, conforme estabelecido pela Constituição Federal.

Conforme a Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde do Brasil, as avaliações econômicas são definidas “como técnicas analíticas formais para comparar diferentes alternativas de ação propostas, levando em consideração custos e consequências para a saúde, positivas e negativas” [41]. A avaliação econômica permite o conhecimento de todo o processo que envolve a utilização da tecnologia, não apenas seu custo individual [42]. Desta forma, todos os gastos que envolvem um tratamento são considerados. Por exemplo, se uma tecnologia é aplicada em indivíduos internados, como ocorre com medicamentos de uso parenteral, os custos da internação como hotelaria hospitalar e serviço dos profissionais são avaliados. Os custos referentes à exames de diagnóstico e acompanhamento dos pacientes também são analisados, assim como gastos com consulta. Quando possível, são avaliados os prejuízos associados ao adoecimento, como por exemplo, o quanto um indivíduo deixou de produzir para a sociedade. As avaliações econômicas também permitem conhecer o custo de oportunidade da incorporação de uma tecnologia ao identificar os setores onde serão alocados os recursos disponíveis, uma vez que o investimento em determinada tecnologia pode impedir que outra seja incorporada.

A avaliação econômica abrange quatro tipos de estudo, que de modo geral, variam de acordo com os desfechos avaliados [41, 42]:

- a) Custo-efetividade: tem como desfecho os benefícios naturais de uma tecnologia, como por exemplo, taxa de cura, eventos evitados, anos de vida ganho;
- b) Custo-minimização: utilizada em cenários onde não se espera qualquer diferença entre estratégias ou tecnologias, de forma que apenas os custos são avaliados;
- c) Custo-utilidade: utiliza como desfecho uma “utilidade”, definida como uma combinação dos benefícios naturais de uma tecnologia com tempo ou qualidade de vida;
- d) Custo-benefício: são estudos que mensuram tanto os recursos quanto os benefícios em saúde como unidades monetárias.

1.4 Justificativa do estudo

Com a demonstração de que o ITC é droga de escolha para tratamento de pacientes com PCM quando comparado ao CMX, cabe conhecer qual a custo-efetividade desta estratégia, principalmente no cenário do SUS. Embora o ITC tenha custo direto do fármaco superior ao CMX, por outro lado o tempo de tratamento é menor com o seu uso. Desta forma, conhecer o custo de toda a estratégia empregada para cada um destes fármacos, incluindo os atendimentos, exames e as possíveis

sequelas que ficam nestes pacientes é necessário para se definir qual a real custo-efetividade do tratamento. Este conhecimento é importante para se nortear a elaboração de políticas em saúde pública, como, por exemplo, o fornecimento do ITC para pacientes com o diagnóstico da PCM. Os estudos de custo-efetividade permitem identificar a factibilidade da incorporação de uma tecnologia no sistema de saúde. Neste contexto, não identificamos nenhum estudo nacional ou internacional que tenha feito tal avaliação no tratamento da PCM. Portanto, o presente projeto busca atender esta demanda.

1.5 OBJETIVO

1.5.1 Objetivo Geral

O objetivo geral deste estudo foi comparar o ITC com o CMX no tratamento da PCM.

1.5.2 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos deste estudo foram:

- Avaliar a efetividade e segurança do ITC comparada ao CMX no tratamento antifúngico em pacientes PCM através de uma revisão sistemática;
- Avaliar a custo-efetividade do ITC comparada ao CMX no tratamento antifúngico em pacientes PCM na perspectiva do SUS.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Desenho do Estudo

O presente estudo foi conduzido em dois delineamentos: 1) revisão sistemática para determinação da efetividade e segurança do ITC e CMX no tratamento da PCM; 2) estudo de custo-efetividade da terapia com ITC comparado ao CMX para PCM na perspectiva do SUS, em um horizonte temporal de cinco anos, para o qual se aplicou uma taxa de desconto de 5,0%.

O presente estudo foi elaborado com base em diretrizes metodológicas nacionais [41] e internacionais [43] para avaliação econômica. O relato do estudo foi baseado em recomendações da Declaração consolidada de Padrões de Relatórios de Avaliação Econômica em Saúde (CHEERS) [44].

2.2 Operacionalização do estudo

Os dados referentes a efetividade do tratamento com ITC ou CMX em pacientes com PCM, bem como os demais parâmetros clínicos, foram obtidos da literatura médica. Para a determinação da efetividade dos tratamentos com ITC ou CMX na PCM foi realizada uma revisão sistemática, registrada na plataforma PROSPERO, com o protocolo CRD42023422965.

Os custos referentes às consultas, exames e internações foram obtidos da tabela de faturamento do SUS, pelo portal SIGTAP. Os custos referentes aos fármacos considerados no modelo analítico foram obtidos do Banco de Preços em Saúde (BPS) do Ministério da Saúde do Brasil. Este estudo utilizou apenas dados secundários.

2.3 Revisão sistemática

A realização da revisão sistemática foi realizada conforme as diretrizes do Johanna Briggs Institute, com a seguinte pergunta PICOS (P = population or patients; I = intervention; C = comparator; O = outcome, S = studies): O ITC é mais efetivo e seguro que o CMX para tratamento de pacientes PCM? (Quadro 1).

Quadro 1. Definições empregadas na pergunta PICOS para revisão sistemática da comparação de efetividade e segurança entre itraconazol e cotrimoxazol no tratamento da paracoccidiodomicose.

População (P)	Pacientes com paracoccidiodomicose
Intervenção (I)	Itraconazol
Comparador (C)	Sulfametoxazol-trimetoprim (cotrimoxazol)
Desfechos (O)	Cura (clínica e sorológica)
	Tempo de tratamento
	Efeitos colaterais (segurança)
Tipos de estudo (S)	Ensaio clínico randomizado
	Ensaio clínico não randomizado (quase-experimentais)
	Estudo de coorte
	Estudo caso controle

2.3.1 População considerada para a revisão sistemática

A população alvo foi composta por pacientes de todas as idades, de ambos os sexos, com diagnóstico de PCM definidos pela presença de manifestações clínicas compatíveis e identificação de formas típicas da fase leveduriforme de *Paracoccidioides* spp em materiais clínicos ou casos com manifestações clínicas compatíveis e detecção de anticorpos séricos específicos pela reação de imunodifusão dupla em gel de agar, tratados com ITC ou CMX. Foram excluídos pacientes com doenças sistêmicas de etiologia infecciosa, parasitária, neoplásica ou inflamatória (conectivopatias) como co-morbidade, que recebiam drogas antifúngicas por qualquer outra indicação ou medicamentos que interferissem na cinética do ITC ou do CMX, gestantes e mulheres em fase de lactação.

2.3.2 Intervenção e comparador

A intervenção avaliada nesta revisão foi o tratamento da PCM com ITC, independentemente da dose e tempo de tratamento, e seu comparador foi o tratamento com CMX, também independentemente da dose e tempo de tratamento.

2.3.3 Desfechos

Foram avaliados três desfechos principais:

- a) Efetividade: medida pela porcentagem de pacientes que obtiveram a cura clínica e sorológica entre aqueles que iniciaram o tratamento com ITC ou CMX (*intention-to-treat*). Entende-se por cura clínica o desaparecimento dos sinais e sintomas presentes antes do início da terapia antifúngica, excetuando-se as manifestações residuais decorrentes de sequelas. Entende-se por cura sorológica a pesquisa negativa ou títulos menores ou iguais a dois dos anticorpos séricos específicos anti-*Paracoccidioides*, determinados pela reação de imunodifusão dupla em gel de ágar ou contraímuno eletroforese.
- b) Tempo de tratamento: medida pelo tempo de uso do fármaco (ITC ou CMX)
- c) Segurança: medida pela presença de eventos adversos clínicos ou laboratoriais e pela descontinuidade do fármaco por esta causa.

2.3.4 Tipos de estudo

Para esta revisão sistemática foram considerados ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos não randomizados, também definidos como estudos quase-experimentais, além de estudos observacionais de

coorte e caso-controle que atendam aos critérios de inclusão e exclusão.

A busca foi realizada nas seguintes bases de dados: Medline (Pubmed), Embase, Lilacs e Cochrane Library, seguindo os termos de busca específicos para cada uma destas bases ligados por operadores booleanos. De modo geral, os termos utilizados foram: (“Paracoccidioidomycosis” OR “Blastomycosis, South American” OR “South American Blastomycosis” OR “Paracoccidioidomycoses” OR “*Paracoccidioides brasiliensis* Infections”) AND (“Treatment” OR “Therapy” OR “Antifungal” OR “Antifungal treatment” OR “Antifungal therapy” OR “Itraconazole” OR “Sporanox” OR “Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination” OR “Cotrimoxazole” OR “TMP-SMX” OR “Trimethoprim-Sulfamethoxazole” OR “Sulfamethoxazole-Trimethoprim Combination” OR “Trimethoprim-Sulfamethoxazole Combination” OR “Trimezole” OR “Co-Trimoxazole” OR “Co Trimoxazole” OR “TMP SMX” OR “Bactrim”)

2.3.5 Seleção de estudos

Foram incluídos na revisão os estudos que continham apenas pacientes com diagnóstico confirmado ou provável de PCM (conforme descrito acima), submetidos a tratamento com ITC comparado ao CMX e que avaliaram os desfechos de interesse cura clínica e, ou, sorológica, tempo de tratamento e, ou, eventos adversos. Foram excluídos os estudos que avaliaram pacientes com diagnóstico presuntivo de PCM e aqueles

em que foi utilizado outros fármacos para tratamento ou associações de fármacos ao ITC ou ao CMX.

O processo de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: 1) busca nas principais bases de dados; 2) remoção de duplicatas utilizando o gerenciador de referências EndNote®; 3) análise dos artigos quanto aos títulos e resumos com a participação de dois revisores independentes (L.M.F.L e R.S.C), com uso do software Rayyan®; 4) as discordâncias foram discutidas entre estes dois revisores com a obtenção de consenso comum, não sendo necessário um terceiro revisor; 5) os artigos selecionados na etapa anterior foram lidos na íntegra e sua seleção seguiu os mesmos quesitos para definição quanto aos critérios de elegibilidade; 6) os estudos identificados nas referências dos artigos avaliados na íntegra também foram ser incluídos na revisão, por preencherem o critério de seleção; 7) não houve restrição de idiomas e nem ano de publicação.

2.3.6 Análise dos Dados

Os manuscritos incluídos no foram avaliados e extraídos os seguintes dados: número total de pacientes em cada braço de avaliação (tratados com ITC ou CMX), número absoluto de pacientes que alcançaram cura clínica e sorológica, tempo de tratamento para se alcançar a cura clínica e sorológica, número absoluto de pacientes que

exibiram reações adversas aos fármacos avaliados e número de pacientes que necessitaram ter seu tratamento interrompido por eventos adversos.

Devido à elevada heterogeneidade dos estudos incluídos (com geração de I^2 elevado) e do risco de viés metodológico optou-se por não se prosseguir com a meta-análise.

Cada manuscrito incluído foi submetido a uma análise de qualidade metodológica por dois revisores independentes (L.M.F.L e J.M.R) com utilização da ferramenta ROBINS-I © 2022 (Cochrane Methods, link: <https://www.riskofbias.info/>). O grau de certeza da revisão foi medido com uso da ferramenta GRADEpro-GDT (Cochrane Methods, link: <https://gdt.gradepro.org/>).

2.4 Construção do Modelo de Custo-Efetividade

2.4.1 População Alvo

Foi considerada a mesma população que na revisão sistemática, composta por pacientes de todas as idades, de ambos os sexos, com diagnóstico de PCM definidos pela presença de manifestações clínicas compatíveis e identificação de formas típicas da fase leveduriforme de *Paracoccidioides spp* em materiais clínicos ou casos com manifestações clínicas compatíveis e detecção de anticorpos séricos específicos pela reação de imunodifusão dupla em gel de ágar, tratados com ITC ou CMX.

Foram excluídos pacientes com doenças sistêmicas de etiologia infecciosa, parasitária, neoplásica ou inflamatória (conectivopatias) como comorbidade, que recebiam drogas antifúngicas por qualquer outra indicação ou medicamentos que interferissem na cinética do ITC ou do CMX, gestantes e mulheres em fase de lactação.

2.4.2 Parâmetros do Modelo Analítico

Os parâmetros de desfecho foram obtidos dos resultados da revisão sistemática. Foram utilizados no modelo a probabilidade de cura aparente, de falha por resposta clínica ou sorológica insuficiente, falha por evento adverso e abandono, conforme os fármacos avaliados neste estudo. Também foram empregados o tempo para cura clínica e sorológica (Tabela 1). Considerou-se que os pacientes que iniciaram o tratamento com ITC e que falharam, tiveram a mudança para CMX, e vice-versa, por serem os principais fármacos utilizados na terapia da PCM e que, de modo muito eventual, necessita-se de outras opções para resgate. Na falha terapêutica por resposta clínica e, ou, sorológica insuficientes foi considerada uma probabilidade de internação hospitalar, pela possibilidade de piora clínica do paciente.

Tabela 1. Parâmetros clínicos e de desfecho utilizados na elaboração do modelo analítico de custo-efetividade do itraconazol comprado ao cotrimoxazol no tratamento da paracoccidioidomicose.

	Itraconazol	Cotrimoxazol	Referências
Probabilidades			
Cura aparente	0,737	0,707	[37]
Falha terapêutica	0,263	0,293	[37]
Resposta insuficiente*	0,025	0,177	
Eventos adversos*	0,025	0,177	
Abandono*	0,995	0,645	
Prevalência de comprometimento			[02]
Pulmonar	0,768	0,768	
Laríngeo	0,463	0,463	
Adrenal	0,600	0,600	
SNC	0,050	0,050	
Presença de sequelas			
Pulmonares	0,100	0,100	[45]
Laríngeas	0,280	0,280	[46]
Adrenais	0,250	0,250	[47]
SNC	0,501	0,501	[48]
Medianas			
Tempo de cura clínica (dias)	105	159	[37]
Tempo de cura sorológica (dias)	161	495	[37]

SNC = sistema nervoso central

*Probabilidades apenas entre os indivíduos que evoluíram com falha terapêutica

Na determinação dos parâmetros de consultas e exames subsidiários, foi utilizado o esquema de seguimento dos pacientes com PCM empregado no ambulatório de Micologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP [2, 26, 37], conforme descrito a seguir. O tratamento inicial foi mantido até a observação da cura clínica, caracterizada pelo desaparecimento dos sinais e sintomas presentes à admissão do paciente, exceto os que se relacionam a possíveis sequelas, e pela normalização da velocidade de hemossedimentação. Os pacientes que, à admissão, não apresentam elevação da velocidade de hemossedimentação, a normalização dos níveis séricos de γ -globulina, determinados pela eletroforese de proteínas séricas, foi a variável utilizada na determinação do fim desta etapa. No tratamento inicial o paciente foi submetido à avaliação clínica, radiológica, parasitológica, urinária, sorológica e bioquímica sanguínea mensalmente. O tratamento complementar caracterizou-se pela avaliação clínica, sorológica e radiológica a cada três meses, com duração de até um ano após observação de exames sorológicos, medidos pela IDD, persistentemente negativos. A figura 1 apresenta o modelo de seguimento do paciente com PCM utilizado neste estudo [2]. Na tabela 2 estão apresentadas as quantidades de consultas e exames realizados no manejo de pacientes com PCM tratados com ITC ou CMX, considerando os tempos de cura clínica e sorológica e o modelo de seguimento acima descrito.

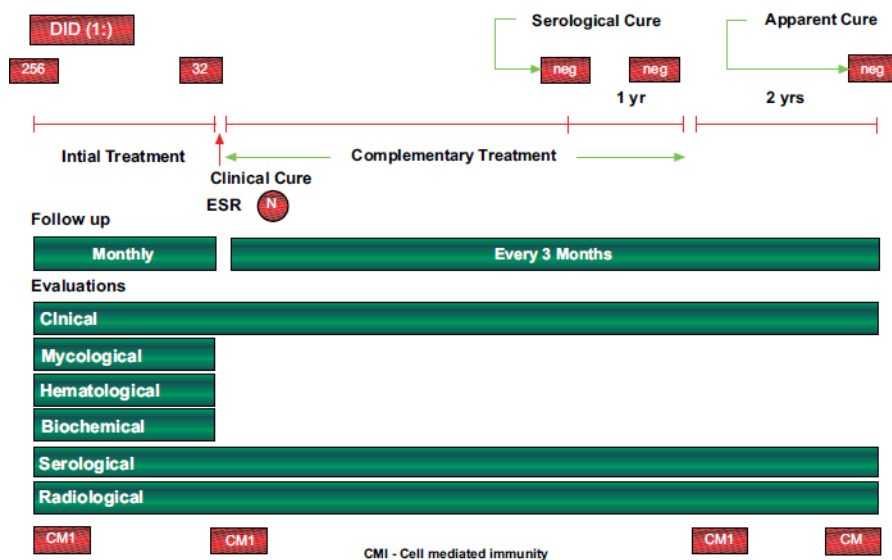


Figura 1. Esquema de tratamento e seguimento de pacientes com paracoccidioidomicose. DID - avaliação sorológica realizada por o teste de dupla imunodifusão em gel de ágar, como o inverso da diluição. ESR - velocidade de hemossedimentação. CMI - avaliação da imunidade mediada por células. [Figura extraída da referência 02].

Tabela 2. Parâmetros quantitativos referente ao manejo clínicos dos pacientes com paracoccidiodomicose utilizados na elaboração do modelo analítico para avaliar a custo-efetividade do itraconazol comparada ao cotrimoxazol no tratamento desta enfermidade. Estes parâmetros foram obtidos das referências 02, 15 e 37.

Procedimentos	Itraconazol	Cotrimoxazol
Consultas no tratamento inicial	03	05
Consultas no tratamento complementar	05	08
Hemograma	03	05
Velocidade de hemossedimentação	03	05
Aspartato aminotransferase	03	05
Alanina aminotransferase	03	05
Fosfatase Alcalina	03	05
Gama Glutamilttransferase	03	05
Bilirrubinas	03	05
Proteínas totais e frações	03	05
Ureia	03	05
Creatinina	03	05
Sódio	03	05
Potássio	03	05
Eletroforese de proteínas séricas	03	05
Imunodifusão dupla	08	13
Radiografia simples de tórax	08	13
Tomografia Computadorizada de tórax	02	02
Tomografia Computadorizada de crânio	02	02

Para avaliação dos parâmetros de sequela, foram consideradas aquelas observadas em pulmões, laringe, adrenal e sistema nervoso central, em decorrência da frequência de comprometimento destes órgãos na PCM e da gravidade que apresentam. Na ausência de estudos que determinem a real prevalência das sequelas em uma coorte geral de pacientes com PCM, utilizou-se, para este fim, o produto da frequência de comprometimento pulmonar, laríngeo, adrenal e neurológico [2], com a frequência de sequelas observadas em estudos que avaliaram exclusivamente pacientes com comprometimento destes órgãos [2, 45-48] (Tabela 1).

No manejo das sequelas, para a proposta de um horizonte temporal de cinco anos, considerou-se os seguintes parâmetros (Tabela 3):

- a) Sequelas pulmonares: fibrose e enfisema são as principais alterações observadas nestes pacientes. No geral, o manejo destes pacientes se aproxima àqueles com doença pulmonar obstrutiva crônica, que foi utilizado como base para esta avaliação, com consultas após cura aparente, tomografia de tórax, espirometria com broncodilatador, vacinação contra gripe sazonal, vacinação anti-pneumocócica 23-valente e uso de broncodilatador fumarato de formoterol com budesonida;
- b) Sequelas laríngeas: foi baseada no comprometimento das cordas vocais e no risco de pneumonias aspirativas que ocorrem nestes

pacientes. Para isso, considerou-se as consultas após cura aparente, ocorrência média de dois episódios de pneumonia aspirativa, investigados com radiografia simples de tórax e hemograma completo e tratados com amoxicilina-clavulanato;

- c) Sequelas adrenais: a insuficiência adrenal crônica é a alteração esperada. Seu manejo baseou-se nas consultas ambulatoriais após cura aparente, realização de exames bioquímicos e tratamento com prednisona com ou sem fludrocortisona;
- d) Sequelas neurológicas: embora muito variáveis, para este modelo, considerou-se principalmente as sequelas motoras e as crises convulsivas secundárias. Portanto, o modelo envolveu as consultas ambulatoriais após cura aparente, sessões de fisioterapia motora e utilização de fenitoina para controle de crise.

Tabela 3. Parâmetros considerados para manejo das sequelas utilizados na elaboração do modelo analítico de custo-efetividade do itraconazol comprado ao cotrimoxazol no tratamento da paracoccidiodomicose.

	Valor absoluto	Referências
Consultas pós-tratamento (cuidado das sequelas)	08	[02, 15, 37]
Vacina contra gripe	01	[49, 50]
Vacina anti-pneumocócica 23 valente	02	[49, 50]
Atendimento de fisioterapia motora	30	[02, 15, 37]
Hemograma	02	[02, 15, 37]
Sódio	08	[51, 52]
Potássio	08	[51, 52]
Cloro	08	[51, 52]
Glicose	08	[51, 52]
Ureia	08	[51, 52]
Creatinina	08	[51, 52]
Radiografia de tórax	08	[02, 15, 37]
Espirometria	01	[49, 50]

Os esquemas posológicos utilizados no modelo são apresentados na tabela 4 e seguem as recomendações nacionais e internacionais para cada situação em que foram considerados [15, 49-53].

Tabela 4. Custo e dosagem dos fármacos utilizados na elaboração do modelo analítico de custo-efetividade do itraconazol comprado ao cotrimoxazol no tratamento da paracoccidioidomicose. Os custos foram obtidos do Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde a partir da média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelas instituições públicas do Brasil, no período compreendido entre 14/09/2021 e 14/03/2023. Doses obtidas das referências 15 e de 49 a 53.

Fármaco	Custo unitário (R\$)	Dose diária	Custo diário (R\$)
Itraconazol 100 mg cp	0,82	200 mg	1,64
Cotrimoxazol 400/80 mg cp	0,12	2400/480 mg	0,72
Amoxicilina-clavulanato 500/125 mg cp	0,83	1500/375 mg	2,49
Prednisona 5 mg cp	0,06	5 mg	0,06
Fludrocortisona 0,1 mg cp	1,65	0,1 mg	1,65
Fenitoína 100 mg cp	0,10	300 mg	0,30
Fenoterol 12 mcg + budesonida 400 mcg cps	0,56	24/800 mcg	0,56

2.4.3 Medida de efetividade

No cenário clínico da PCM, em que os pacientes não tratados evoluem para o óbito, e mediante os desfechos avaliados nos estudos de comparação entre ITC e CMX, foi considerado para este estudo **cura aparente** como medida de efetividade. Esta medida foi obtida diretamente da probabilidade de cura aparente para ITC ou CMX.

2.4.4 Custos

O presente estudo foi realizado na perspectiva do SUS, de forma que os custos foram obtidos da tabela de faturamento do Ministério da Saúde do Brasil, pelo portal SIGTAP. Foram coletados os seguintes itens de custos: diárias de internação em enfermaria, consulta médica ambulatorial, atendimento de fisioterapia, exames laboratoriais (hemograma, bioquímicos, sorologia), radiografia simples de tórax, tomografia computadorizada de tórax e crânio, espirometria com utilização de broncodilatadores (Tabela 5).

Os custos do ITC, CMX, amoxicilina-clavulanato, prednisona, fludrocortisona, formoterol com budesonida e fenitoina foram obtidos do Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde a partir da média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelas instituições públicas do Brasil, no período compreendido entre 14/09/2021 e 14/03/2023. O custo das vacinas contra a gripe sazonal e a anti-

pneumocócica 23-valente foram fornecidos pelo Programa Nacional de Imunização, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde do Brasil (Tabela 5).

Tabela 5. Custos dos procedimentos utilizados na elaboração do modelo analítico de custo-efetividade do itraconazol comprado ao cotrimoxazol no tratamento da paracoccidioidomicose. Dados obtidos da plataforma SIGTAP, Ministério da Saúde do Brasil.

Procedimentos	Valores (R\$)
Diária de internação	465,31
Consultas médica	10,0
Atendimento fisioterápico	4,67
Hemograma	4,11
Velocidade de hemossedimentação	2,73
Aspartato aminotransferase	2,01
Alanina aminotransferase	2,01
Fosfatase Alcalina	2,01
Gama Glutamilttransferase	3,51
Bilirrubinas	2,01
Proteínas totais e frações	1,85
Ureia	1,85
Creatinina	1,85
Sódio	1,85
Potássio	1,85
Cloro	1,85
Glicemia	1,85
Eletroforese de proteínas	4,42
Imunodifusão dupla	4,10
Radiografia de tórax	9,50
Tomografia Computadorizada de tórax	136,41
Tomografia Computadorizada de crânio	97,44
Espirometria	6,36

2.4.5 Modelo Analítico

Para os cálculos de custo-efetividade foi elaborado um modelo analítico de árvore de decisão para representar a coorte de pacientes com PCM submetidos ao tratamento com ITC ou CMX.

Para cada ramo da árvore de decisão foi elaborada uma fórmula para obtenção do custo final, conforme os desfechos clínicos considerados no modelo. As fórmulas são apresentadas no Anexo 1.

A elaboração do modelo foi realizada com uso do programa TreeAge®, versão 2022. Foi calculada a razão incremental de custo-efetividade (RCEI) a partir de valores dos custos totais e efetividade dos tratamentos antifúngicos, dividindo-se a diferença entre os custos das intervenções pela diferença entre as suas consequências em termos de saúde (efetividade).

O Ministério da Saúde do Brasil (MS) determinou um valor de disposição a pagar diante de uma tecnologia a ser incorporada de modo sustentável no SUS, o que permite sua caracterização quanto a custo-efetividade. Desta forma, ficou definido como custo-efetiva uma tecnologia cujo valor de RCEI seja inferior ao valor do produto interno bruto (PIB) per capita [54]. A última estimativa do PIB per capita brasileiro é de 2021 e equivale a R\$ 39.337,51 (US\$ 7.507,16 – usando o câmbio de 16/03/2023), e este valor foi considerado para definir a custo-efetividade.

2.4.6 Análise de Sensibilidade

A análise determinística de uma via foi realizada com a construção de um diagrama de tornado que incluiu a probabilidade dos desfechos (cura aparente, falha por resposta clínica e, ou, sorológica insuficientes, falha por evento adverso, abandono e sequelas), e os tempos para cura clínica e sorológica. Consequentemente, os parâmetros quanto a número de consultas e exames foram utilizados, assim como os custos dos fármacos. Os demais parâmetros, por terem seus valores fixos no sistema de cobrança do SUS foram excluídos desta análise. A determinação dos valores mínimos e máximos foram obtidos a partir dos intervalos de confiança de 95% e da variação dos parâmetros fornecidos pelos estudos primários.

Além disso, foi realizada uma análise probabilística com uso da simulação de Monte Carlo de segunda ordem. Os parâmetros de desfecho (cura aparente, falha por resposta clínica e, ou, sorológica insuficientes, falha por evento adverso, abandono e sequelas) foram considerados como distribuição beta, enquanto os tempos para cura clínica e sorológica, os números de consultas e exames e os custos com fármacos foram trabalhados como distribuição gama. Dez mil simulações foram executadas e um gráfico de dispersão foi criado para mostrar a probabilidade de incerteza do modelo. Os cálculos de análise de

sensibilidade foram realizados com o software TreeAge Pro®, versão 2022.

2.5 Aspectos éticos

Foi solicitada e concedida a dispensa do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pois o projeto se enquadra na Deliberação 351/2020 da Congregação da Faculdade de Medicina, Unesp com base na Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, que não deve ser registrada nem avaliada pelo sistema CEP/CONEP, por se tratar de pesquisa realizada exclusivamente com dados secundários, obtidos de textos científicos.

3 RESULTADOS

3.1 Revisão Sistemática

A busca na literatura permitiu a recuperação de 162 artigos, na soma das bases de dados utilizadas e retirando-se as duplicidades. Na leitura do título e resumo, 159 foram excluídos por não atenderem os critérios de inclusão. Os três artigos selecionados para leitura na íntegra foram incluídos na revisão. A leitura na íntegra destes três estudos permitiu a identificação de um quarto estudo, inicialmente não recuperado nas bases de dados, mas que cabia no escopo desta revisão, de forma que ele também foi avaliado. Desta forma, quatro estudos constituíram o objeto de avaliação desta revisão sistemática [35-37, 55]. A figura 1 apresenta a estratégia de seleção utilizada.

As características dos estudos incluídos na revisão apresentadas na tabela 6. Todos são estudos brasileiros e foram publicados entre os anos de 1999 e 2014. Embora o estudo de Queiroz-Telles [36] seja um resumo de congresso, ele apresenta os dados necessários para a revisão sistemática. Além disso, os autores deste resumo disponibilizaram informações mais detalhadas do estudo. Por isso, este estudo pode ser incluído nesta avaliação, considerando a pequena produção científica nesta temática e a importância destes achados na elaboração da revisão.

Todos juntos somaram um total de 639 pacientes, dos quais 194

foram tratados com ITC e 445 com CMX. A tabela 7 apresenta a síntese dos desfechos avaliados nestes estudos.

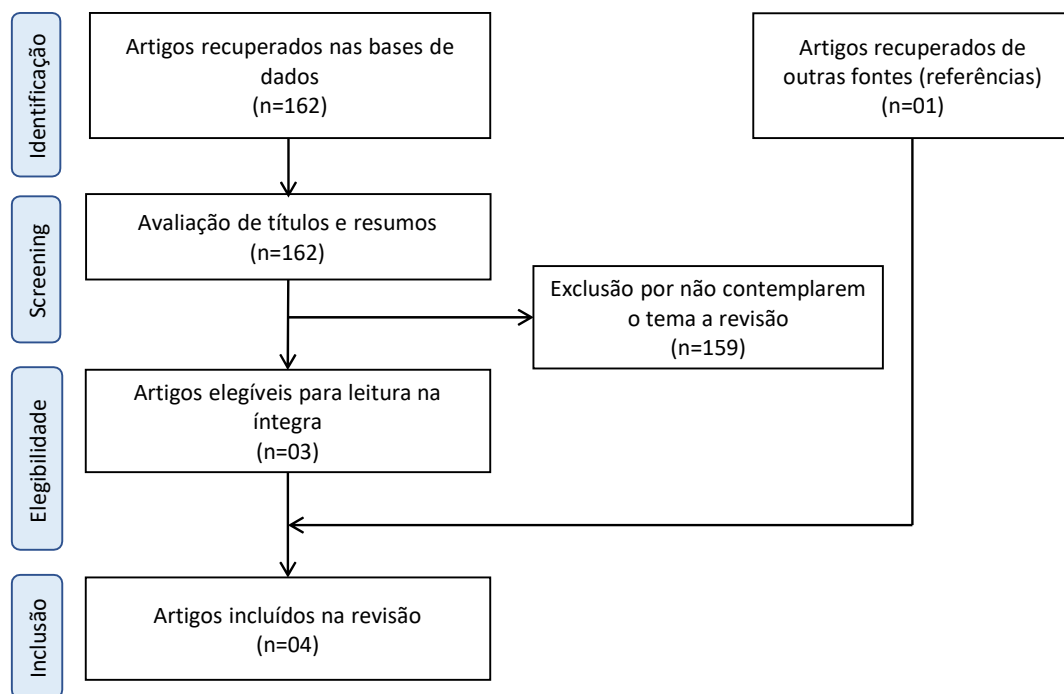


Figura 2. Fluxograma PRISMA da estratégia de seleção dos artigos para a revisão sistemática e meta-análise.

Tabela 6. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor (Ano)	Delineamento	Número de pacientes	Desfechos avaliados
Queiroz-Telles et al (1999) [36]	Coorte	217	Cura aparente
	(Resumo de congresso)	ITC (n=58)	Tempo de tratamento
		CMX (n=159)	Taxa de abandono
Fiol et al (2013) [55]	Coorte retrospectiva	45	Tempo de tratamento
	(Carta ao editor)	ITC (n=08)	
		CMX (n=27)	
Cavalcante et al (2014) [37]	Quasi-Experimental	177	Cura clínica e sorológica
	(Artigo original)	ITC (n=47)	Tempo de tratamento
		CMX (n=130)	Eventos adversos
			Taxa de abandono
Borges et al (2014) [35]	Coorte retrospectiva	200	Cura aparente
	(Artigo original)	ITC (n=81)	Tempo de tratamento
		CMX (n=119)	Eventos adversos
			Taxa de abandono

Foi realizada a avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão, pela ferramenta ROBINS-I, que identifica os riscos de viés dos estudos primários. O estudo de Cavalcante et al foi o que obteve a melhor avaliação de qualidade, com risco de viés moderado. Os estudos de Queiroz-Telles et al e Borges et al foram classificados com risco sério e o de Fiol et al como risco crítico de viés. A figura 3 apresenta a análise para cada estudo, conforme os sete domínios da ferramenta ROBINS-I. De modo geral, os domínios para confundimento, seleção de pacientes e perda de dados foram os que geraram o maior efeito de viés observados nos estudos (Figura 4). O anexo 3 apresenta os detalhes da avaliação de cada estudo.

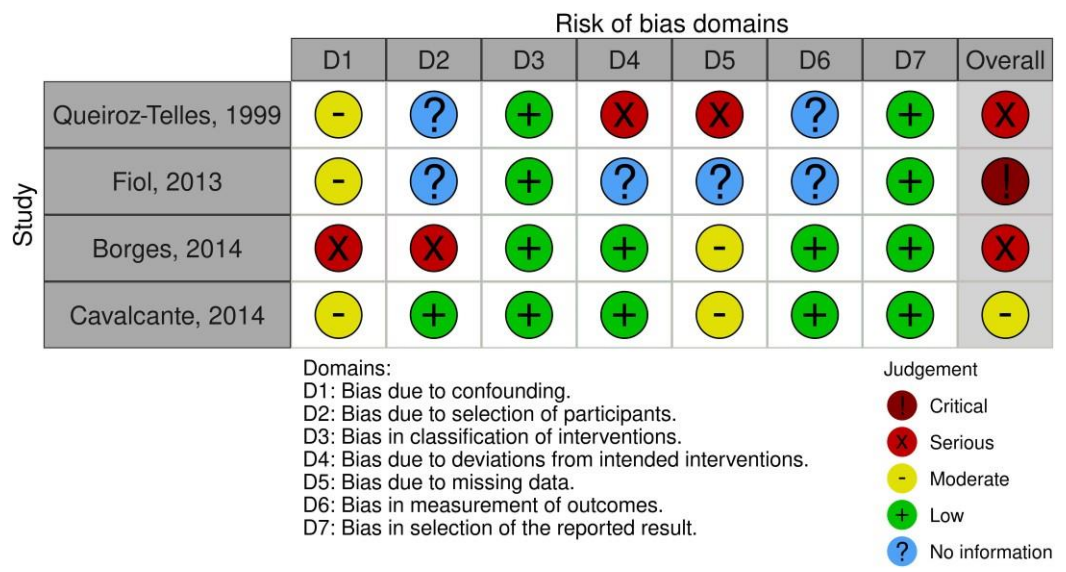


Figura 3. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática, com uso da ferramenta ROBINS-I.

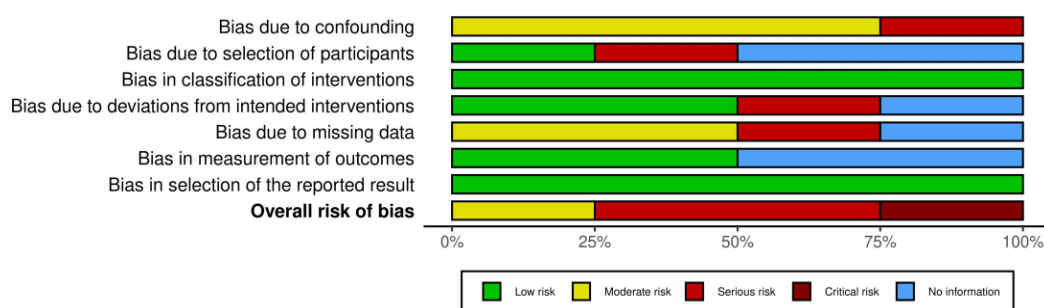


Figura 4. Avaliação global do risco de viés, conforme os domínios de análise, dos estudos incluídos na revisão sistemática, com uso da ferramenta ROBINS-I.

Devido à elevada heterogeneidade entre os estudos e risco de viés, optou-se por não se realizar uma meta-análise. A tabela 7 apresenta a síntese de evidência dos quatro estudos incluídos na revisão sistemática. No estudo de Cavalcante et al, que obteve o menor risco de viés nesta revisão, ITC e CMX tiveram semelhante efetividade, enquanto os estudos de Queiroz-Telles et al e Borges et al observaram maior taxa de cura para ITC. Exceto no estudo de Fiol et al, os demais observaram menor tempo de tratamento para pacientes tratados com ITC. Borges et al e Cavalcante et al observaram maior ocorrência de eventos adversos nos pacientes tratados com CMX. O grau de certeza da evidência, obtida desta revisão, foi avaliada pela ferramenta GRADE (figura 5) que classificou os estudos de Queiroz-Telles e Borges com grau de certeza muito baixo e o de Cavalcante como baixo.

Tabela 7. Síntese de evidência da efetividade, tempo de tratamento e segurança do itraconazol (ITC) e do cotrimoxazol (CMX) no tratamento da paracoccidioidomicose.

	Efetividade				Tempo de tratamento		Eventos adversos	
	Cura clínica (%)		Cura sorológica (%)		(meses)		(%)	
	ITC	CMX	ITC	CMX	ITC	CMX	ITC	CMX
Queiroz-Telles 1999	---	---	81,0	62,0	7,0	24,0	---	---
Fiol 2013	---	---	---	---	18,0	15,0	---	---
Borges 2014	---	---	86,4	51,3	12,0	24,0	0,0	9,2
Cavalcante 2014	96,0	94,0	73,7	70,7	6,0	16,0	6,4	20,0

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Itraconazol	cotrimoxazol	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Efetividade - estudos de coorte (avaliado com: cura aparente)												
2	estudo observacional	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	117/139 (84.2%)	160/278 (57.6%)	não estimável		⊕○○○ Muito baixa	
Efetividade - estudos quasi-experimentais (avaliado com: cura aparente)												
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave ^c	todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	14/19 (73.7%)	82/121 (67.8%)	não estimável		⊕⊕○○ Baixa	

a. Os estudos incluem pacientes não homogêneos nos dois braços de tratamento. No estudo de Borges et al, os indivíduos tratados com cotrimoxazol são mais graves que os tratados com itraconazol. No estudo de Queiroz-Telles et al mais da metade dos pacientes tratados com itraconazol já estavam recebendo cotrimoxazol previamente. Estas condições aumentam significativamente o risco de viés.

b. A grande perda de seguimento dos pacientes durante o tratamento reduz significativamente a amostra final de indivíduos para adequada avaliação dos desfechos

c. A grande perda de seguimento dos pacientes durante o tratamento reduz significativamente a amostra final de indivíduos para adequada avaliação dos desfechos

Figura 5. Ferramenta GRADEpro-GDT para avaliação do grau de certeza da evidência, obtida da revisão sistemática, que analisou a efetividade do itraconazol comparado ao Cotrimoxazol no tratamento da paracoccidiodomicose.

3.2 Estudo de Custo-Efetividade

A árvore de decisão criada para avaliar a custo-efetividade do ITC comparado ao CMX no tratamento da PCM é apresentada na figura 6. Para a construção do modelo, foram utilizados os parâmetros clínicos oferecidos pelo estudo de Cavalcante et al, uma vez que este foi o de melhor qualidade metodológica e a heterogeneidade entre os estudos não permitiu a elaboração de uma meta-análise.

O custo final por paciente foi de R\$ 614,90 para aqueles tratados com ITC e de R\$ 850,01 para os que receberam CMX, o que gerou uma economia de R\$ 235,11 (Tabela 8). A figura 7 apresenta, de modo gráfico, a relação de custo e efetividade entre ITC e CMX. Portanto, a RCEI foi de – 7.837,03 R\$/cura aparente, o que significa uma economia de R\$ 7.837,03 para cada paciente curado da doença com uso do ITC, que o define como estratégia dominante (Tabela 8, figura 7).

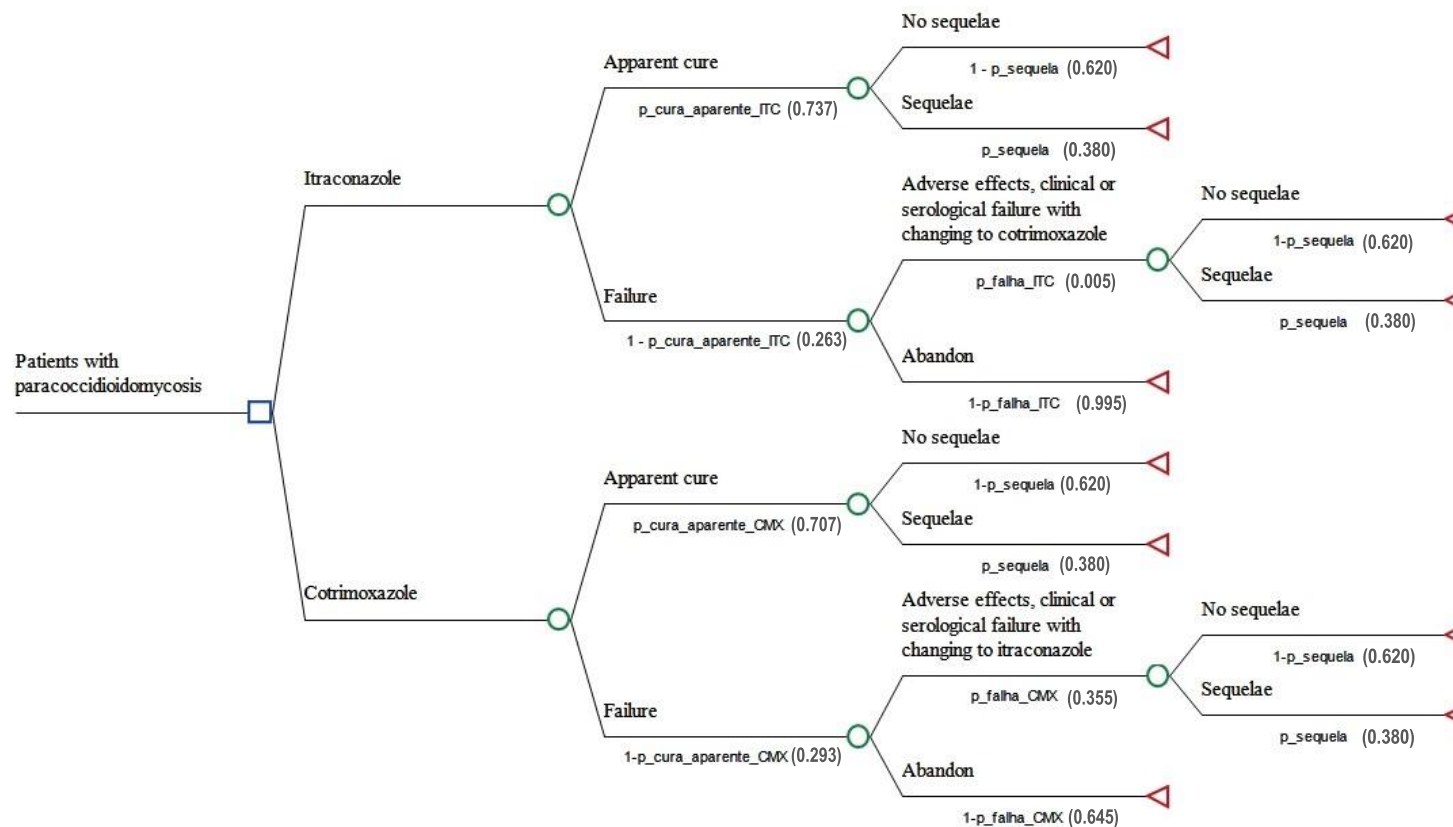


Figura 6. Modelo analítico de árvore de decisão para avaliar a custo-efetividade do itraconazol (ITC) comparada ao cotrimoxazol (CMX) no tratamento da paracoccidioidomicose.

Tabela 8. Razão de custo-efetividade incremental entre itraconazol e cotrimoxazol no tratamento da paracoccidioidomicose.

	Itraconazol	Cotrimoxazol
Custo final por paciente (R\$)	614,90	850,01
Custo incremental (R\$)	- 235,11	---
Efetividade (cura aparente)	0,737	0,707
Efetividade incremental	0,03	---
RCEI (R\$/cura aparente)	- 7.837,03	---

RCEI = razão de custo-efetividade incremental

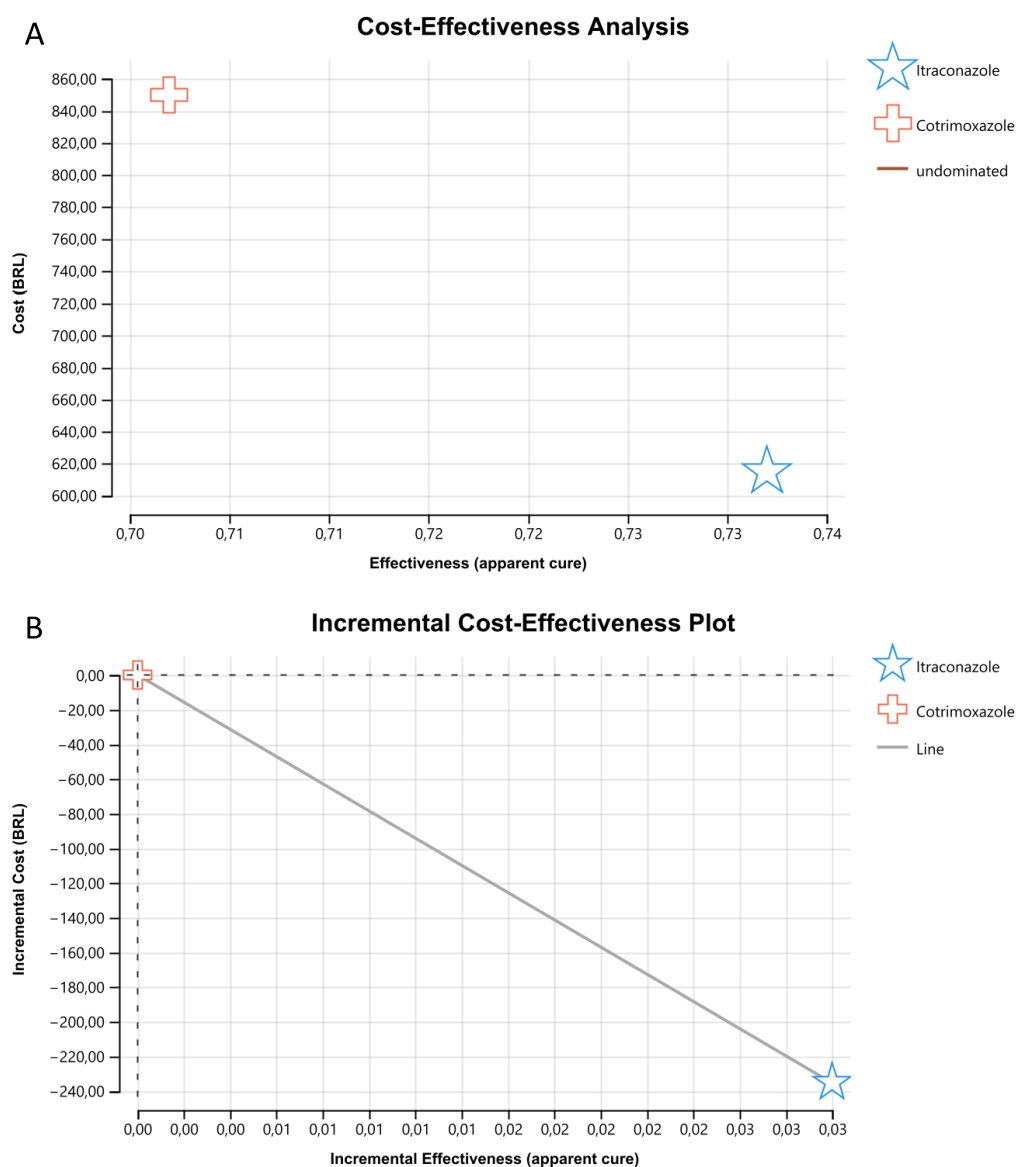


Figura 7. Relação de custo e efetividade entre itraconazol e cotrimoxazol no tratamento da paracoccidioidomicose. A. O itraconazol, indicado por um círculo azul, encontra-se em posição inferior ao cotrimoxazol, marcado como um quadrado vermelho, indicando seu menor custo de tratamento. Também se apresenta à direita deste, devido à maior efetividade. B. Em comparação ao cotrimoxazol, indicado pelo quadrado vermelho, localizado no ponto zero de intercessão dos eixos, o itraconazol, marcado no gráfico pelo círculo azul, encontra-se negativamente deslocado no eixo das ordenadas (custo incremental) e positivamente no eixo das abscissas (efetividade incremental), demonstrando sua dominância na relação custo-efetividade.

Para avaliar o grau de certeza do modelo analítico foram realizadas duas análises de sensibilidade. Uma delas foi a análise determinística de uma via, que é apresentada na figura 8, pelo diagrama de tornado. As barras azuis representam o impacto causado pelo limite inferior e as vermelhas pelo superior de cada um dos parâmetros. Pode-se observar que a variável que mais gerou impacto sobre o modelo foi o número de consultas dos pacientes que recebem CMX, seguido do número de consultas dos pacientes que tratam com ITC e da probabilidade de falha de tratamento com CMX. Em todos, a variação da RCEI ainda se encontra negativa, ou seja, mantendo a dominância do ITC.

Outra foi a análise probabilística em que foram rodadas 10.000 simulações (variações no modelo original) com uso do método de Monte Carlo de segunda ordem e a geração de um gráfico de dispersão (*scatter plot*), conforme apresentado na figura 9. Nele, observa-se que no quadrante IV encontram-se as variações de completa dominância do ITC sobre CMX, que representam 9.704 simulações. No quadrante I, estão plotadas as variações em que ITC é mais efetivo, porém de maior custo que CMX. Considerando a disposição a pagar proposta pelo Ministério da Saúde do Brasil, 120 simulações deste quadrante são custo-efetivas para ITC. No quadrante III, que representa as situações de menor efetividade do ITC, porém menor custo que CMX, observa-se 65 simulações plotadas abaixo da disposição a pagar. Todas estas simulações somam 9.889 das 10.000 realizadas, o que permite afirmar que em 98,89% das possíveis

variações do modelo original o ITC mostra-se custo-efetivo.

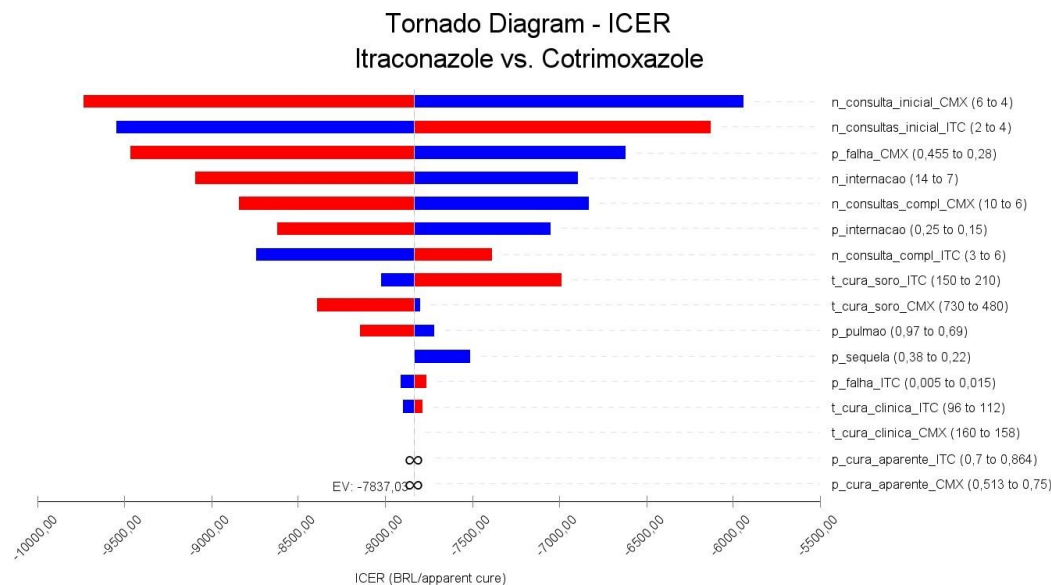


Figura 8. Diagrama de tornado para análise de sensibilidade determinística de uma via na avaliação da custo-efetividade do itraconazol comparado ao cotrimoxazol no tratamento da paracoccidioiodomicose. As barras azuis representam o impacto causado pelo limite inferior e as vermelhas pelo superior de cada um dos parâmetros. ICER = razão incremental de custo-efetividade. BRL/apparent cure = reais (R\$) / cura aparente.

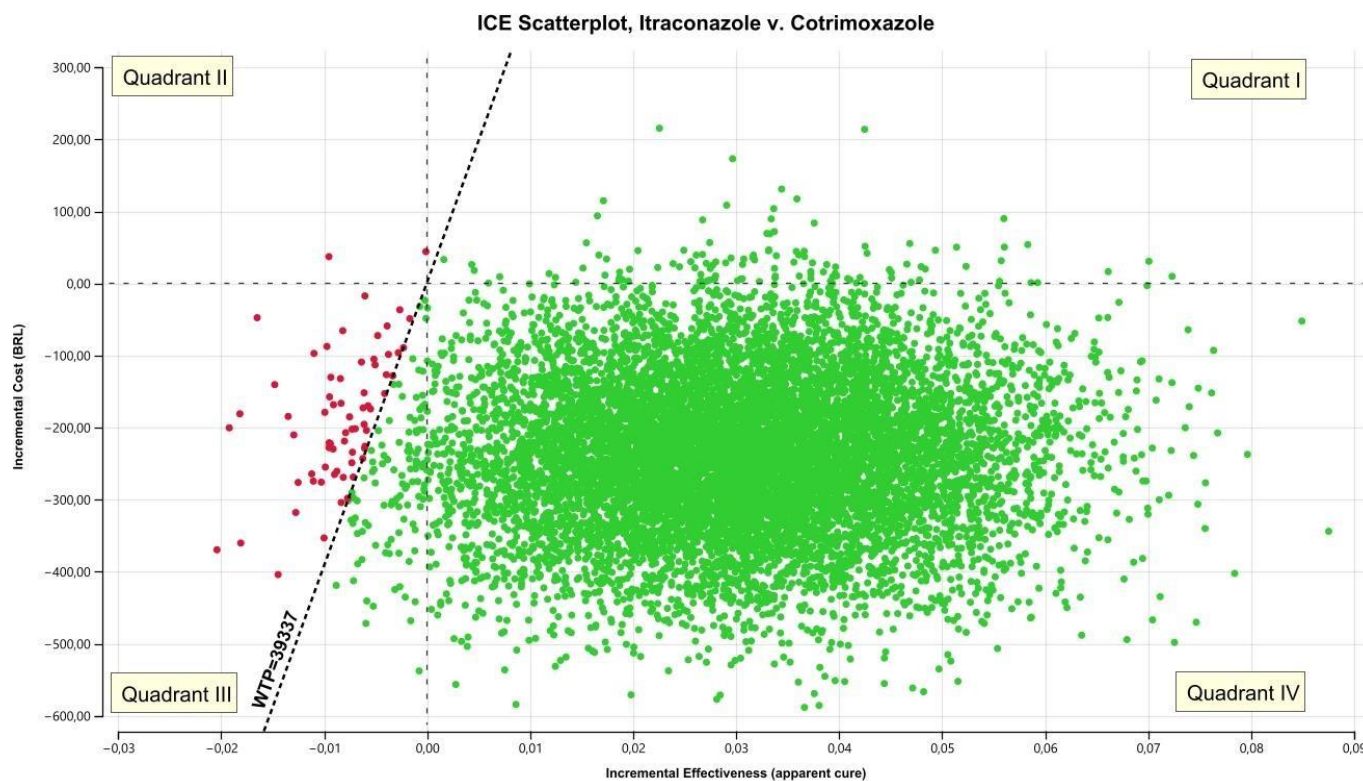


Figura 9. Gráfico de dispersão (*scatter plot*) para análise de sensibilidade probabilística em 10.000 simulações pelo método de Monte Carlo de segunda ordem na avaliação de custo-efetividade do itraconazol comparado ao cotrimoxazol no tratamento da paracoccidiodomicose. Os pontos verdes indicam as simulações em que o itraconazol é mais custo-efetivo que CMX e os vermelhos indicam o contrário. WTP = disposição a pagar definida pelo Ministério da Saúde do Brasil.

4 DISCUSSÃO

Para a elaboração de políticas públicas sustentáveis, em especial, num sistema de saúde nacional como o SUS, que tem por princípio garantir o acesso integral, universal e gratuito para toda a população do país, os estudos de custo-efetividade se fazem necessários [56]. Eles permitem uma tomada de decisão mais consciente para a incorporação de novas tecnologias diante de recursos físicos, humanos e financeiros muitas vezes limitados, de forma a cumprir seu propósito. Neste aspecto, há um crescente interesse no Brasil nos estudos de custo-efetividade que têm aumentado sua produção nos últimos anos [40].

A base da construção de modelos analíticos consistentes que avaliam a custo-efetividade é o corpo de evidência encontrado na literatura científica. Por este motivo, este estudo propôs a elaboração de uma revisão sistemática acerca do tratamento da PCM, na comparação entre ITC e CMX. No melhor do nosso conhecimento, esta é a primeira revisão sistemática no tratamento da PCM para comparar ITC com CMX e o primeiro sobre custo-efetividade na terapia desta micose, o que torna este estudo completamente inédito.

Na busca das principais bases de dados de pesquisa, foram encontrados apenas três estudos acerca do tema e um foi identificado na leitura das referências dos manuscritos incluídos na revisão, totalizando quatro estudos.

Nenhum dos estudos incluídos nesta revisão são ensaios clínicos randomizados, considerados como delineamento ideal na comparação entre tratamentos. Há grande dificuldade na execução deste tipo de estudo na PCM, seja pela baixa incidência que a doença apresenta, seja pelo limitado recurso de pesquisa destinado à pesquisa no Brasil, país que apresenta o maior número de casos. Desta forma, o melhor das evidências que se pode obter vem de estudos observacionais ou *quasi-experimentais*.

A avaliação da qualidade metodológica, importante para definir a validade da revisão, foi aplicada aos quatro estudos e identificou que três deles apresentavam risco sério ou crítico de viés. Apenas o estudo de Cavalcante et al [37] apresentou risco moderado de viés, sendo, portanto, considerado o de melhor qualidade metodológica entre os quatro. Este foi um estudo *quasi-experimental*, pois não houve randomização dos pacientes. Apesar disso, os autores realizaram uma análise de homogeneidade, indicando que os grupos tratados com ITC ou CMX eram semelhantes. Outro ponto foi a perda de pacientes por abandono de tratamento, que reduziu uma categoria no risco de viés. Neste estudo, não houve diferença de efetividade entre ITC e CMX, ITC teve menor tempo de tratamento e menos efeitos colaterais clínicos.

Os estudos de Borges et al [35] e Queiroz-Telles et al [36] observaram maior efetividade do ITC. No entanto, estes dois estudos apresentaram risco sério de viés. O primeiro foi em decorrência da

seleção de participantes, uma vez que os casos mais graves foram alocados no grupo tratado com CMX, que levou a um risco maior de viés nos dois primeiros domínios (confundimento e seleção de pacientes). Já o segundo apresentou risco sério de viés no domínio quatro, por conter pacientes que receberam CMX ou anfotericina B antes do uso do ITC. Por ser um resumo de congresso, algumas informações não puderam ser obtidas deste estudo, também levando a um risco aumentado de viés. Pela presença de risco elevado de viés nestes dois estudos, não é possível afirmar a superioridade do ITC sobre o CMX em termos de eficácia. Eles foram concordantes com o estudo de Cavalcante et al [37] ao observarem também um menor tempo de tratamento nos indivíduos que receberam ITC.

O estudo de Fiol et al [55] foi o que recebeu o maior risco de viés. Quatro dos sete domínios avaliados não são informados no artigo, o que impede uma análise metodológica adequada. Por isso, este estudo acabou recebendo risco crítico de viés. O único desfecho claramente descrito neste estudo foi o tempo de tratamento, que diferentemente dos demais estudos da revisão, foi maior para ITC do que para CMX.

De modo geral, os domínios de maior risco de viés foram os de confundimento e perda de dados. Este último, se deu por elevada taxa de abandono dos pacientes. Nos estudos de Borges et al [35] e Queiroz- Telles [36] o abandono foi predominante nos indivíduos tratados com CMX, fato que levou a importante perda de eficácia deste fármaco. No

primeiro, os autores comentam que se retirasse o fator abandono da análise, a efetividade do CMX subiria de 51,3 para 71,4%, se assemelhando ao ITC [35]. No estudo de Cavalcante et al [37] também ocorreu abandono, porém ele foi semelhante entre os fármacos, o que contribuiu para uma efetividade do CMX semelhante ao ITC. Neste estudo foi realizada dosagem sérica do sulfametoxazol, que não apenas permitiu adequação da dose, mas pode ser utilizado para se verificar a adesão ao tratamento. Mendes et al já haviam descrito previamente que a adesão dos pacientes neste serviço de atendimento a pacientes com PCM é elevada [57].

A análise desta revisão permite reforçar a importância da adesão no tratamento da PCM, uma vez que este é um importante fator para a efetividade do CMX. Este fármaco necessita ser administrado no mínimo duas vezes ao dia. Os eventos adversos clinicamente manifestos, especialmente os sintomas dispépticos, também foram mais frequentes nos pacientes tratados com CMX [35, 37]. Por outro lado, o ITC é administrado em dose única diária, com pouca intolerância, que pode lhe favorecer na maior adesão e consequentemente na maior efetividade.

A convergência de três estudos desta revisão em observar o menor tempo de tratamento em pacientes tratados com ITC parece indicar a veracidade deste fato. Embora não haja estudos que comparem a potência de ITC com CMX na ação contra *Paracoccidioides* spp, é sabido que o primeiro é um fármaco bastante potente contra este fungo [58] e

isso pode ser um importante fator que justifique a mais rápida resposta para se obter a cura aparente. Oferecer um tratamento para PCM que permita alcançar uma cura aparente mais rápida é fundamental para melhorar a adesão dos pacientes à terapia proposta. Após a cura clínica, muitos pacientes abandonam o tratamento seja pela falta de consciência de que é necessário a cura sorológica para se evitar recaídas, seja pela dificuldade em retornar ao serviço de referência [59].

Apenas dois estudos avaliaram os eventos adversos do tratamento, Cavalcante et al [37] e Borges et al [35]. Em ambos, ITC se mostrou mais seguro, especialmente, pela maior tolerabilidade clínica, embora tenhamais chance de hepatotoxicidade que o CMX, principalmente pela elevação dos níveis séricos de bilirrubina direta, bilirrubina total e fosfatase alcalina [38], porém sem necessidade de interromper tratamento.

Em consideração à análise do risco de viés feita nesta revisão, decidiu-se por utilizar apenas o estudo de Cavalcante et al [37] para a extração de dados na construção do modelo analítico da avaliação de custo-efetividade. No modelo proposto, ITC levou a uma economia de R\$ 215,46 por paciente, independentemente do desfecho clínico. Com ligeira diferença de efetividade sobre o CMX, ITC mostrou-se ser mais custo-efetivo, permitindo uma economia de R\$ 7.181,93 por paciente curado da doença. A condição que mais contribuiu para um maior custo na estratégia de tratamento com CMX foi a frequência de troca de tratamento devido a

falha clínica e, ou sorológica ou eventos adversos. O tempo de tratamento certamente foi um importante fator a favor do ITC. No diagrama de tornado, isso foi demonstrado pelo impacto observado no número de consultas daqueles que recebem CMX e ITC, que foram os fatores que mais modificaram a RCEI. A RCEI obtida no modelo analítico assim como suas variações na análise determinística ficaram abaixo da disposição a pagar pelo MS, equivalente a um PIB per capita, apontando sua dominância em relação ao CMX, que fortalece a incorporação do ITC ao SUS, de forma definitiva, para tratamento da PCM.

A análise de sensibilidade probabilística pelo método de Monte Carlo de segunda ordem também corroborou fortemente este achado. Esta análise trabalha com todas as variações de modo simultâneo, não restrita apenas aos valores máximos e mínimos dos parâmetros usados no modelo, mas com a sua distribuição, de tal forma, que ela permite prever um número muito grande de cenários clínicos. Neste estudo, foram rodadas 10.000 simulações de possíveis cenários clínicos que poderiam ocorrer no tratamento da PCM com estes dois fármacos. O ITC foi custo-efetivo em 98,87% delas, que indica uma probabilidade de erro do modelo de apenas 1,13%. Em 96,64%, o ITC teve menor custo e maior efetividade (dominância completa) que CMX e em 1,59% teve maior efetividade e maior custo, porém mantendo-se abaixo da disposição a pagar pelo MS. Esta superioridade do ITC é claramente observada no gráfico de dispersão, uma vez que a quase totalidade dos pontos plotados nele

estão na cor verde.

Os achados deste estudo não deixam dúvidas quanto a maior custo-efetividade do ITC na perspectiva do SUS. Embora este fármaco tenha distribuição pelo programa de Micoses Sistêmicas do MS, ele é intermitente, pois o fornecimento da medicação é, muitas vezes, descontinuado impedindo o adequado tratamento dos pacientes. Por isso, este estudo vem trazer corpo de evidência para a elaboração de uma política pública consistente de distribuição do ITC para pacientes com PCM no Brasil.

5 CONCLUSÕES

Este estudo gerou as seguintes conclusões:

1. Apenas quatro estudos compararam o tratamento de ITC com CMX no tratamento da PCM, sendo que um teve risco moderado de viés, dois deles risco sério e um risco crítico;
2. A efetividade do ITC comparada ao CMX no tratamento das PCM foi semelhante no estudo de melhor qualidade na revisão sistemática (moderado risco de viés) enquanto ITC foi superior ao CMX nos dois estudos de menor qualidade metodológica (risco sério de viés);
3. Três dos quatro estudos observaram menor tempo de tratamento com ITC comparado ao CMX. O estudo de menor qualidade metodológica (risco crítico de viés) foi o único que não obteve este achado;
4. Os efeitos colaterais se manifestaram mais nos pacientes tratados com CMX, conforme avaliado em dois dos quatro estudos;
5. O tratamento com ITC se mostrou mais custo-efetivo que aquele com CMX no tratamento da PCM, com RCEI de – 7.181,93 R\$ / cura aparente;
6. A maior custo-efetividade do ITC sobre o CMX também foi observada na análise de sensibilidade determinística e probabilística.

6 RECOMENDAÇÕES

Como o propósito deste estudo foi gerar informações que permitissem o desenvolvimento de políticas públicas, cabe ao final uma recomendação mediante os seus achados. Desta forma, este estudo traz a recomendação, para os gestores em saúde, que a incorporação do itraconazol para sua distribuição gratuita, universal e permanente a todos os pacientes com diagnóstico de PCM que tenham indicação deste tratamento é mais custo-efetiva do que manter apenas a distribuição do CMX.

7 REFERÊNCIAS

1. Teixeira MM, Theodoro RC, Carvalho MJA, Fernandes L, Paes HC, Hahn RC, et al. Phylogenetic analysis reveals a high level of speciation in the *Paracoccidioides* genus molecular phylogenetics and evolution. *Mol Phylogenet*. 2009;52(2):273-83.
2. Mendes RP, Cavalcante RS, Marques SA, Marques MEA, Venturini J, Sylvestre TF, et al. Paracoccidioidomycosis: current perspectives from Brazil. *Open Microbiol J*. 2017;31:11:224-82.
3. Lutz A. Uma micose pseudococcídica localizada na boca e observada no Brasil. Contribuição ao conhecimento das hyphoblastomycoses americanas. In: Benchimol JL, Sá MR, editores. Adolpho Lutz obra completa: dermatologia e micologia. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2004. p. 483-94. Vol. 3. *Brazil-Med*. 1908; 13: 121-24, 15:141-4.
4. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol*. 2011;49(8):785-98.
5. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC. *Micologia médica: fungos, actinomicetos e algas de interesse médico*. 8a ed. São Paulo: Sarvier; 1991. Paracoccidioidomicose; p. 248-61.
6. Ajello L. Paracoccidioidomycosis: a historical review. In: Paracoccidioidomycosis. Washington: PAHO; 1972. p. 3-10. (Scientific Publication; n. 254).
7. Góes AM, Silva LSS, Araújo SA, Cruz SG, Siqueira WC, Pedroso ERP. Paracoccidioidomycosis disease (Lutz-Splendore-Almeida): etiology, epidemiology, and pathogenesis. *Rev Med Minas Gerais*. 2014;24(1):58-63.
8. Martinez R. New trends in paracoccidioidomycosis epidemiology. *J Fungi (Basel)*. 2017;3(1):1.
9. Muñoz JF, Farrer RA, Desjardins CA, Gallo JE, Sykes S, Sakthikumar S, et al. Genome diversity, recombination, and virulence across the major lineages of *Paracoccidioides*. *mSphere*. 2016;1(5):e00213-6.
10. Restrepo A. The ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*: a puzzle still unsolved. *Sabouraudia*. 1985;23(5):323-34.

11. Hrycyk MF, Garcia Garces H, Bosco SMG, Oliveira SL, Marques SA, Bagagli E. Ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*, *P. lutzii* and related species: infection in armadillos, soil occurrence and mycological aspects. *Med Mycol*. 2018;56(8):950-62.
12. Franco M. Host-parasite relationships in paracoccidioidomycosis. *J Med Vet Mycol*. 1986;25(1):5-18.
13. Camargo ZP, Franco MF. Current knowledge on pathogenesis and immunodiagnosis of paracoccidioidomycosis. *Rev Iberoam Micol*. 2000;17(2):41-8.
14. dos Santos WA, da Silva BM, Passos ED, Zandonade E, Falqueto A. Associação entre tabagismo e paracoccidioidomicose: um estudo de caso-controle no Estado do Espírito Santo, Brasil [Association between smoking and paracoccidioidomycosis: a case-control study in the State of Espírito Santo, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2003 Jan-Feb;19(1):245-53.
15. Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, Queiroz-Telles F, Kono ASG, Paniago AMM, et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50(5):715-40.
16. Marques SA, Franco MF, Mendes RP, Silva NCA, Baccili C, Curcelli ED, et al. Aspectos epidemiológicos da paracoccidioidomicose na área endêmica de Botucatu (São Paulo-Brasil). *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1983; 25(2):87-92.
17. Restrepo A, Salazar ME, Cano LE, Stover EP, Feldman D, Stevens DA. Estrogens inhibit mycelium-to-yeast transformation in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*: implications for resistance of females to paracoccidioidomycosis. *Infec Immun*. 1984; 46(2): 346- 53.
18. Moreto TC, Marques MEA, Oliveira MLSC, Moris DV, Carvalho LR, Mendes RP. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2011; 105: 473- 478.
19. Borges-Walmsley MI, Chen D, Shu X, Walmsley AR. The pathobiology of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Microbiologia* 2002; 10(2): 80-7.
20. Benard G, Hong MA, Del Negro GMB, Batista L, Shikanai-Yasuda MA, Duarte AJS. Antigen-specific immunosuppression in paracoccidioidomycosis. *Am J Trop Med Hyg*. 1996; 54(1): 7-12.

21. Benard G, Romano CC, Cacere CR, Juvenale M, Mendes-Giannini MJS, Duarte AJS. Imbalance of IL-2, IFN- γ and IL-10 secretion in the immunosuppression associated with human paracoccidioidomycosis. *Cytokine*. 2001; 13(4): 248-52.
22. Lopes OSS. Descrição de uma técnica de concentração para pesquisa do *Paracoccidioides brasiliensis* no escarro. *Hospital*. 1955;5:69-79.
23. Mattos MC, Mendes RP, Marcondes-Machado J, Meira DA, Morceli J, Pereira PC, et al. Sputum cytology in the diagnosis of pulmonary paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*. 1991;114(3):187-91.
24. Restrepo A. La prueba de inmunodiffusion en el diagnostico de la paracoccidioidomicosis. *Sabouraudia*. 1966;4(4):223-30.
25. Gegembauer G, Araujo LM, Pereira EF, Rodrigues AM, Paniago AMM, Hahn RC, et al. Serology of paracoccidioidomycosis due to *Paracoccidioides lutzii*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(7):e2986.
26. Hahn RC, Hagen F, Mendes RP, Burger E, Nery AF, Siqueira NP, et al. Paracoccidioidomycosis: current status and future trends. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(4):e0023321.
27. Barbosa W, Vasconcelos WNP. Ação da sulfametoxazol associada ao trimetoprim na terapêutica da blastomicose sul-americana. *Rev Patol Trop* 1973; 2:329-339.
28. Do Valle ACF, Wanke B, Wanke NCF, Lima NS, Perez M. Tratamento da paracoccidioidomicose: estudo retrospectivo de 500 casos. *Na Bras Dermatol* 1993; 68(11):66-70.
29. Marcondes J, Meira DA, Mendes RP, et al. Avaliação do tratamento da paracoccidioidomicose com o cetoconazole. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1984; 26:113-121.
30. Del Negro G. Ketoconazole in paracoccidioidomycosis. A long-term therapy study with prolonged follow-up. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1982; 24:27-39.
31. Restrepo A, Stevens DA, Leiderman E et al. Ketoconazole in paracoccidioidomycosis: efficacy of prolonged oral therapy. *Mycopathol* 1980; 72:35-45.
32. Naranjo MS, Trujillo M, Munera MI et al. Treatment of paracoccidioidomycosis with itraconazole. *J Med Vet Mycol* 1990; 28:67-76.

33. Shikanai-Yasuda MA, Benard G, Higaki Y et al. Randomized Trial with itraconazole, ketoconazole and sulfadiazine in paracoccidioidomycosis. *Med Mycol* 2002; 40:411-417.
34. Queiroz-Telles F, Goldani LZ, Schlamm HT, Goodrich JM, Espinel-Ingroff A, Shikanai-Yasuda MA. An open-label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2007 Dec 1;45(11):1462-9.
35. Borges SRC, Silva GMS, Chambela MC, Oliveira RVC, Costa RLB, Wanke B, et al. Itraconazole vs. trimethoprim-sulfamethoxazole: A comparative cohort study of 200 patients with paracoccidioidomycosis. *Med Mycol*. 2014;52(3):303-10.
36. Queiroz-Telles F, Carvalho V, Schulman D, Nucci M. Efetividade comparativa de cotrimoxazol e itraconazol no tratamento da paracoccidioidomicose (PCM). *Rev Soc Bras Med Trop*. 1999;32:244-50.
37. Cavalcante RS, Sylvestre TF, Levorato AD, Carvalho LR, Mendes RP. Comparison between itraconazole and cotrimoxazole in the treatment of paracoccidioidomycosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(4):e2793.
38. Levorato AD, Moris DV, Cavalcante RS, Sylvestre TF, Azevedo PZ, Carvalho LR, et al. Evaluation of the hepatobiliary system in patients with paracoccidioidomycosis treated with cotrimoxazole or itraconazole. *Med Mycol*. 2018;56(5):531-40.
39. Paniago AM, Aguiar JI, Aguiar ES, da Cunha RV, Pereira GR, Londero AT, Wanke B. Paracoccidioidomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul [Paracoccidioidomycosis: a clinical and epidemiological study of 422 cases observed in Mato Grosso do Sul]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003 Jul-Aug;36(4):455-9.
40. Moraz G, Garcez AS, Assis EM, Santos JP, Barcellos NT, Kroeff LR. Estudos de custo-efetividade em saúde no Brasil: uma revisão sistemática. *Cienc Saude Colet* [Internet]. 2015 [citado 21 Jun 2023];20(10):3211-29. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-812320152010.00962015>
41. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia.

- Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. 2a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
42. Silva EN, Silva MT, Pereira MG. Estudos de avaliação econômica em saúde: definição e aplicabilidade aos sistemas e serviços de saúde. *Epidemiol Serv Saude* [Internet]. 2016 [citado 20 Jun 2023];25(1):205-7. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742016000100023&lng=pt40
 43. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM, ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Value Health*. 2012;15(6):796-803.
 44. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 explanation and elaboration: a report of the ISPOR CHEERS II good practices task force. *Value Health*. 2022;25(1):10-31.
 45. Costa AN, Benard G, Albuquerque ALP, Fujita CL, Magri ASK, Salge JM, et al. The lung in paracoccidioidomycosis: new insights into old problems. *Clinics*. 2013;68(4):441-8.
 46. Lopes Neto JM, Severo LM, Mendes RP, Weber SAT. Lesões sequelares na laringe em pacientes com paracoccidioidomicose. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;77(1):39-43.
 47. Tobón AM, Agudelo CA, Restrepo CA, Villa CA, Quiceno W, Estrada S, et al. Adrenal function status in patients with paracoccidioidomycosis after prolonged post-therapy follow-up. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83(1):111-4.
 48. Pedroso VSP, Vilela MC, Pedroso ERP, Teixeira AL. Paracoccidioidomicose com comprometimento do sistema nervoso central: revisão sistemática da literatura. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(6):691-7.
 49. Corrêa RA, Costa AN, Lundgren F, Michelin L, Figueiredo MR, Holanda M, et al. 2018 recommendations for the management of community acquired pneumonia. *J Bras Pneumol*. 2018;44(5):405-23.
 50. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da

- doença pulmonar obstrutiva crônica. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
51. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention: 2023 report. Illinois: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2023.
 52. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da insuficiência adrenal. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
 53. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenalinsufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364-89.
 54. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
 55. Fiol FSD, Oliveira SJ, Barberato-Filho S, Junqueira FM, Rocha MCP, Toledo MI. Paracoccidioidomycosis: evaluation of treatment and patient profile. *Braz J Infect Dis.* 2013;17(6):720-1.
 56. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. Estrutura, princípios e como funciona. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 [citado 21 Jun 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/sus>
 57. Mendes RP, Moris DV, Carvalho LC, Oliveira EF, Cavalcante R. Treatment compliance in paracoccidioidomycosis. *Biomedica.* 2008;28 Suppl 1:103-5.
 58. Borges M, Van de Ven MA. Degenerative changes in fungi after itraconazole treatment. *Rev Infect Dis.* 1987;9 Suppl 1:S33-42.
 59. Andrade UV, Oliveira SMVL, Chang MR, Pereira EF, Marques APC, Carvalho LR, et al. Treatment compliance of patients with paracoccidioidomycosis in Central-West Brazil. *J Bras Pneumol.* 2019;45(2):e20180167.

8 ANEXOS

ANEXO 1

TERMOS DE BUSCA, CONFORME A BASE DE DADOS, UTILIZADOS PARA PROCURA DE ESTUDOS QUE COMPAREM A EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO ITRACONAZOL COMPARADO AO COTRIMOXAZOL NO TRATAMENTO DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE

PUBMED - 17 (7/11)

"paracoccidioidomycosis"[MeSH Terms] OR "south american blastomycosis"[Title/Abstract] OR "paracoccidioidomycoses"[Title/Abstract] OR "paracoccidioides brasiliensis infections"[Title/Abstract] OR "paracoccidioides infection"[Title/Abstract] OR "paracoccidioides infections"[Title/Abstract] OR "paracoccidioidal granuloma"[Title/Abstract] OR "paracoccidioidal granulomas"[Title/Abstract] OR "south american blastomycosis"[Title/Abstract] OR "paracoccidioidomycoses"[Title/Abstract] OR "paracoccidioidomycose"[Title/Abstract] OR "paracoccidioides brasiliensis infection"[Title/Abstract] OR "paracoccidioides brasiliensis infections"[Title/Abstract] OR "blastomyces"[MeSH Terms] OR "brasiliensis infections"[Text Word]

"itraconazole"[MeSH Terms] OR "r 51211"[Title/Abstract] OR "r51211"[Title/Abstract] OR "sporanox"[Title/Abstract] OR "orungal"[Title/Abstract]

"trimethoprim, sulfamethoxazole drug combination"[MeSH Terms] OR "centrin"[Title/Abstract] OR "cotrimoxazole"[Title/Abstract] OR "eslectin"[Title/Abstract] OR "tmp smx"[Title/Abstract] OR "trimethoprim sulfamethoxazole"[Title/Abstract] OR "sulfamethoxazole trimethoprim combination"[Title/Abstract] OR "trimethoprim sulfamethoxazole combination"[Title/Abstract] OR "trimezole"[Title/Abstract] OR "co trimoxazole"[Title/Abstract] OR "tmp smx"[Title/Abstract] OR "centran"[Title/Abstract] OR "trimedin"[Title/Abstract] OR "sulprim"[Title/Abstract] OR "bactifor"[Title/Abstract] OR "sumetrolim"[Title/Abstract] OR "abactrim"[Title/Abstract] OR "bactrim"[Title/Abstract] OR "biseptol"[Title/Abstract] OR "biseptol 480"[Title/Abstract] OR "biseptol480"[Title/Abstract] OR "drylin"[Title/Abstract] OR "eusaprim"[Title/Abstract] OR "kepinol"[Title/Abstract] OR "kepinol forte"[Title/Abstract] OR "lescot"[Title/Abstract] OR "metomidine"[Title/Abstract] OR "oriprim"[Title/Abstract] OR "sepra"[Title/Abstract] OR "septrin"[Title/Abstract] OR "trimosulfa"[Title/Abstract] OR "trimethoprimsulfa"[Title/Abstract]

Cochrane - 1

paracoccidioidomycosis OR south american blastomycosis OR
paracoccidioidomycoses OR paracoccidioides brasiliensis infections OR
paracoccidioides infection OR paracoccidioides infections OR paracoccidioidal
granuloma OR paracoccidioidal granulomas OR south american blastomycosis OR
paracoccidioidomycoses OR paracoccidioidomycose OR paracoccidioides
brasiliensis infection OR paracoccidioides brasiliensis infections OR blastomyces
OR blastomyces brasiliensis infections

itraconazole OR r 51211 OR r51211 OR sporanox OR orungal

trimethoprim sulfamethoxazole drug combination OR centrin OR cotrimoxazole OR
eslectin OR tmp smx OR trimethoprim sulfamethoxazole OR sulfamethoxazole
trimethoprim combination OR trimethoprim sulfamethoxazole combination OR
trimezole OR co trimoxazole OR tmp smx OR centran OR trimedin OR sulprim OR
bactifor OR sumetrolim OR abactrim OR bactrim OR biseptol OR biseptol 480 OR
biseptol480 OR drylin OR eusaprim OR kepinol OR kepinol forte OR lescot OR
metomidine OR oriprim OR sepra OR septrin OR trimosulfa OR trimethoprimsulfa

BVS - 35

paracoccidioidomycosis OR south american blastomycosis OR
paracoccidioidomycoses OR paracoccidioides brasiliensis infections OR
paracoccidioides infection OR paracoccidioides infections OR paracoccidioidal
granuloma OR paracoccidioidal granulomas OR south american blastomycosis OR
paracoccidioidomycoses OR paracoccidioidomycose OR paracoccidioides
brasiliensis infection OR paracoccidioides brasiliensis infections OR blastomyces
OR blastomyces brasiliensis infections

itraconazole

trimethoprim sulfamethoxazole drug combination OR centrin OR cotrimoxazole OR
eslectin OR tmp smx OR trimethoprim sulfamethoxazole OR sulfamethoxazole
trimethoprim combination OR trimethoprim sulfamethoxazole combination OR
trimezole OR co trimoxazole OR tmp smx OR centran OR trimedin OR sulprim OR
bactifor OR sumetrolim OR abactrim OR bactrim OR biseptol OR biseptol 480 OR
biseptol480 OR drylin OR eusaprim OR kepinol OR kepinol forte OR lescot OR
metomidine OR oriprim OR sepra OR septrin OR trimosulfa OR trimethoprimsulfa

Scielo - 3

paracoccidioidomycosis OR south american blastomycosis OR
paracoccidioidomycoses OR paracoccidioides brasiliensis infections OR
paracoccidioides infection OR paracoccidioides infections OR paracoccidioidal
granuloma OR paracoccidioidal granulomas OR south american blastomycosis OR
paracoccidioidomycoses OR paracoccidioidomycose OR paracoccidioides

brasiliensis infection OR paracoccidioides brasiliensis infections OR blastomyces
OR blastomyces brasiliensis infections

Embase - 149

#4 #1 AND #2 AND #3 149

#3 'cotrimoxazole'/exp 91,280

#2 'itraconazole'/exp 33,656

#1 'south american blastomycosis'/exp 2,412

google scholar - 564

((paracoccidioidomycosis OR south american blastomycosis OR
paracoccidioidomycoses OR paracoccidioides brasiliensis infections OR
paracoccidioides infection) AND (itraconazole OR sporanox) AND (trimethoprim
sulfamethoxazole drug combination OR centrin OR cotrimoxazole OR eslectin OR
trimethoprim sulfamethoxazole OR sulfamethoxazole trimethoprim combination
OR trimezole OR centran OR trimedin OR sulprim OR bactifor OR sumetrolim OR
abactrim OR bactrim OR biseptol OR eusaprim OR kepinol OR kepinol forte OR
lescot OR metomidine OR oriprim OR sepra OR septrin OR trimosulfa OR
trimethoprimsulfa))

[https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-](https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&as_vis=1&q=%28%28paracoccidioidomycosis+OR+south+american+blastomycosis+OR+paracoccidioidomycoses+OR+paracoccidioides+brasiliensis+infections+OR+paracoccidioides+infection%29+AND+%28itraconazole+OR+sporanox%29+AND+%28trimethoprim+sulfamethoxazole+drug+combination%29%29&btnG=)

BR&as_sdt=0%2C5&as_vis=1&q=%28%28paracoccidioidomycosis+OR+south+a
merican+blastomycosis+OR+paracoccidioidomycoses+OR+paracoccidioides+bra
siliensis+infections+OR+paracoccidioides+infection%29+AND+%28itraconazole+
OR+sporanox%29+AND+%28trimethoprim+sulfamethoxazole+drug+combination
%29%29&btnG=

ANEXO 2

Itraconazole compared to cotrimoxazole in the treatment of paracoccidioidomycosis: systematic review

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Citation

Ricardo de Souza Cavalcante, Luciana Marcatto Fernandes Llamas, Juliana Machado Rugolo, Marília Mastrocola de Almeida Cardoso, Daniel da Silva Pereira Curado. Itraconazole compared to cotrimoxazole in the treatment of paracoccidioidomycosis: systematic review. PROSPERO 2023 CRD42023422965 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42023422965

Review question

Is itraconazole more effective and safer than cotrimoxazole in the treatment of paracoccidioidomycosis?

Searches

The search will be carried out in MEDLINE (PubMed), Embase, LILACS and Cochrane Library databases. There will be no restriction on language or year of publication.

Search strategy

https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/422965_STRATEGY_20230501.pdf

Types of study to be included

This systematic review will consider randomized clinical trials, non-randomized clinical trials, also defined as quasi-experimental studies, in addition to observational cohort and case-control studies that meet the inclusion and exclusion criteria.

Condition or domain being studied

Paracoccidioidomycosis (PCM) is a systemic mycosis, endemic in Latin America, caused by thermophilic fungi of the genus *Paracoccidioides*, the *P. brasiliensis* complex and the *P. lutzii* species. This disease has two main clinical forms. The acute or subacute form, which occurs more frequently in children, adolescents and young adults, without a marked incidence between genders, and affects organs rich in the mononuclear phagocytic system. The chronic form preferentially affects individuals aged over 30 years, especially males, with involvement of the lungs, skin and mucous membranes of the upper aero-digestive tract. There may be adrenal and central nervous system involvement. Even treated, some patients may develop sequelae, the so-called residual form of the disease. The most common sequelae are pulmonary, laryngeal and adrenal. The two main drugs used in the treatment of this disease are itraconazole (ITC) and the sulfamethoxazole-trimethoprim association, also called cotrimoxazole (CMX). Some studies have demonstrated greater effectiveness of ITC over CMX, as well as greater safety. However, there is no systematic review that has evaluated this issue.

Participants/population

The target population will consist of patients of all ages, of both sexes, with a diagnosis of paracoccidioidomycosis defined by the presence of compatible clinical manifestations and identification of typical forms of the yeast phase of *Paracoccidioides* spp in clinical materials or cases with compatible clinical manifestations and detection of specific serum antibodies by double immunodiffusion reaction in agar gel, treated with ITC or CMX.

Patients with systemic diseases of infectious, parasitic, neoplastic or inflammatory etiology (connectivopathies) as comorbidity, who received concomitant antifungal drugs for any other indication or drugs that interfere in the kinetics of ITC or CMX, pregnant women and women in the lactation will be excluded.

Intervention(s), exposure(s)

PCM treatment will be evaluated, in which the intervention will be patients treated with ITC, regardless of dose and treatment time.

Comparator(s)/control

The comparator will be PCM treatment with CMX, also regardless of dose and treatment time.

Main outcome(s)

Effectiveness: measured by the percentage of patients who achieved apparent cure (sum of clinical and serological cure) among those who started treatment with ITC or CMX (intention-to-treat). Clinical cure is understood as the disappearance of signs and symptoms present before the start of antifungal therapy, except for residual manifestations resulting from sequelae. Serological cure is understood as a negative test or titers lower than or equal to two of the specific anti-*Paracoccidioides* serum antibodies, determined by the double immunodiffusion reaction in agar gel or counterimmunoelectrophoresis.

Treatment time: measured by the time of drug use (ITC or CMX)

Safety: measured by the presence of adverse clinical or laboratory events and the discontinuation of the drug for this reason.

Measures of effect

The measure of effect will be Odds ratios

Additional outcome(s)

An additional outcome will be the treatment dropout rate, as this is an important condition that impacts on its effectiveness.

Measures of effect

The measure of effect will be Odds ratios

Data extraction (selection and coding)

The article selection process will follow the following steps: 1) search in the main databases; 2) removal of duplicates using the EndNote® reference manager; 3) analysis of articles regarding titles and abstracts with the participation of two independent reviewers (L.M.F.L and R.S.C), using the Rayyan® software; 4) disagreements will be discussed between these two reviewers and if a consensus is not reached, a third reviewer (M.M.A.C) will be contacted; 5) the articles selected in the previous step will be read in full and their selection will follow the same requirements for defining the eligibility criteria; 6) studies not retrieved from the databases, but identified in the references of articles evaluated in full, may also be included in the review, if they meet the selection criteria; 7) there will be no language restriction or year of publication.

Risk of bias (quality) assessment

The primary studies included in the review will be evaluated using the tools provided by the Joanna Briggs Institute

Strategy for data synthesis

The included manuscripts will be evaluated and the following data will be extracted: total number of patients in each evaluation arm (treated with ITC or CMX), number of patients who achieved apparent cure (clinical and serological cure), treatment time to reach apparent cure, absolute number of patients who exhibited adverse drug reactions, and number of patients who needed to have their treatment discontinued due to adverse events. Heterogeneity will be evaluated by measuring the I^2 , using the random effects model. If possible, these data will be treated in a meta-analysis using the Review Manager® software (RevMan) [Computer program], Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020) and presented as a forest plot, using the odds ratio.

Analysis of subgroups or subsets

Subgroup assessment was not planned

Contact details for further information

Ricardo de Souza Cavalcante
ricardo.cavalcante@unesp.br

Organisational affiliation of the review

Botucatu Medical School - São Paulo State University (UNESP)

Review team members and their organisational affiliations

Professor Ricardo de Souza Cavalcante. Botucatu Medical School - São Paulo State University (UNESP)
Ms Luciana Marcatto Fernandes Llamas. Botucatu Medical School - São Paulo State University
Ms Juliana Machado Rugolo. University Hospital - Botucatu Medical School - São Paulo State University
Ms Marília Mastrocolla de Almeida Cardoso. University Hospital - Botucatu Medical School - São Paulo State University
Mr Daniel da Silva Pereira Curado. Brazilian Ministry of Health

Type and method of review

Intervention, Meta-analysis, Systematic review

Anticipated or actual start date

05 June 2023

Anticipated completion date

03 July 2023

Funding sources/sponsors

This review will be sponsored by Botucatu Medical School - São Paulo State University

Grant number(s)

State the funder, grant or award number and the date of award

This review have no grants

Conflicts of interest

Language

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Humans; Itraconazole; Paracoccidioidomycosis; Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination

Date of registration in PROSPERO

12 May 2023

Date of first submission

01 May 2023

Stage of review at time of this submission

The review has not started

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

12 May 2023

12 May 2023

ANEXO 3

Avaliação do risco de viés dos estudos para o desfecho cura (clínica, radiológica ou sorológica), utilizando a ferramenta ROBINS –I da Cochrane.

Estudo Queiroz-Telles, 1999 (resumo de congresso)

Viés	Julgamento	Suporte ao julgamento
Domínio 1: Viés de confundimento	Moderado	Comum ter confundimento residual.
Domínio 2: Viés na seleção dos participantes	NI	Seleção dos participantes insatisfatória (não consta que os pacientes foram incluídos com base em critérios de inclusão previamente definidos). Nenhuma informação é relatada sobre a seleção de participantes no estudo ou se o início do acompanhamento e o início da intervenção coincidem.
Domínio 3 - Viés na classificação das intervenções	Baixo risco	Grupos de intervenção claramente definidos (CMZ e ITZ, dosagem). No entanto a informação da intervenção é obtida de maneira retrospectiva.
Domínio 4 – Viés por desvio das intervenções pretendidas	Sério	Presença de co-intervenções em apenas um braço do estudo.
Domínio 5 – Viés por dados faltantes	Sério	Quarenta e cinco pacientes (28%) tratados com CMZ abandonaram o tratamento, comparados a oito(14%) tratados com ITZ. Proporções e motivos para falta de participantes não foram semelhantes nos grupos.
Domínio 6 – Viés na medida dos desfechos	NI	Não há dados suficientes para analisar o domínio.

Domínio 7 – Viés na seleção dos resultados reportados	Baixo risco	Não foram realizadas análises múltiplas para apresentar o mesmo desfecho.
Avaliação geral	Sério risco	O estudo apresenta sério risco de viés e há falta de informações em um ou mais domínios-chave de viés.

ROBINS-I Cavalcante, 2014 (artigo original)

Viés	Julgamento	Suporte ao julgamento
Domínio 1: Viés de confundimento	Moderado	Comum confundimento residual.
Domínio 2: Viés na seleção dos participantes	Baixo risco	Seleção dos participantes satisfatória (os pacientes foram incluídos com base em critérios de inclusão previamente definidos.
Domínio 3 - Viés na classificação das intervenções	Baixo risco	Grupos de intervenção claramente definidos. No entanto a informação da intervenção é obtida de maneira retrospectiva.
Domínio 4 – Viés por desvio das intervenções pretendidas	Baixo risco	Não houve desequilíbrio entre os dois grupos. Sem co-intervenções.
Domínio 5 – Viés por dados faltantes	Moderado	Um total de 177 indivíduos com PCM atendidos na Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista (Universidade Estadual Paulista –

UNESP) entre 1988 e 2012 foram analisados. Ao final, apenas ITC =14 e ITC/CMX=11 foram analisados. Flowchart mostrando as perdas (Figura 1).

Domínio 6 – Viés na medida dos desfechos	Baixo risco	Os avaliadores não estavam cegados, no entanto, o desfecho avaliado não é subjetivo.
Domínio 7 – Viés na seleção dos resultados reportados	Baixo risco	Não foram realizadas análises múltiplas para apresentar o mesmo desfecho.
Avaliação geral	Moderado	O estudo fornece evidências sólidas para um estudo não randomizado, mas não pode ser comparável a um estudo randomizado bem delineado

ROBINS-I Fiol, 2013 (carta ao editor)

Viés	Julgamento	Suporte ao julgamento
Domínio 1: Viés de confundimento	Moderado	Comum confundimento residual.
Domínio 2: Viés na seleção dos participantes	NI	Seleção dos participantes insatisfatória (não consta que os pacientes foram incluídos com base em critérios de inclusão previamente definidos). Nenhuma informação é relatada sobre a seleção de participantes no

		estudo ou se o início do acompanhamento e o início da intervenção coincidem.
Domínio 3 - Viés na classificação das intervenções	Baixo risco	Grupos de intervenção claramente definidos. No entanto a informação da intervenção é obtida de maneira retrospectiva.
Domínio 4 – Viés por desvio das intervenções pretendidas	NI	Alguns desvios da intervenção pretendida podem estar presentes, os participantes e os intervencionistas não são cegos, o conhecimento da intervenção pode afetar o resultado, no entanto, não há dados suficientes para analisar o domínio.
Domínio 5 – Viés por dados faltantes	NI	Não há dados suficientes para analisar o domínio.
Domínio 6 – Viés na medida dos desfechos	NI	Não há dados suficientes para analisar o domínio.
Domínio 7 – Viés na seleção dos resultados reportados	Baixo risco	Não foram realizadas análises múltiplas para apresentar o mesmo desfecho.
Avaliação geral	Crítico risco	O estudo apresenta crítico risco de viés por falta de informações em domínios-chave de viés.

ROBINS-I Borges, 2014 (artigo original)

Viés	Julgamento	Suporte ao julgamento
Domínio 1: Viés de confundimento	Sério	Gravidade da doença (fator prognóstico que prevê o resultado de interesse)
Domínio 2: Viés na seleção dos participantes	Sério	Os pacientes foram incluídos com base em critérios de inclusão previamente definidos, no entanto, os grupos não foram equilibrados em relação à gravidade da doença.
Domínio 3 - Viés na classificação das intervenções	Baixo risco	Grupos de intervenção claramente definidos. No entanto, a informação da intervenção é obtida de maneira retrospectiva.
Domínio 4 – Viés por desvio das intervenções pretendidas	Baixo risco	Não houve desequilíbrio entre os dois grupos.
Domínio 5 – Viés por dados faltantes	Moderado	64 pacientes (32%) abandonaram tratamento (“nunca mais retornou ao nosso serviço”).
Domínio 6 – Viés na medida dos desfechos	Baixo risco	Os avaliadores não estavam cegados, no entanto, o desfecho avaliado não é subjetivo.
Domínio 7 – Viés na seleção dos resultados reportados	Baixo risco	Não foram realizadas análises múltiplas para apresentar o mesmo desfecho.
Avaliação geral	Sério	O estudo apresenta sério risco de viés em vários domínios-chave de viés.

ANEXO 4

FÓRMULAS UTILIZADAS NOS CÁLCULOS DE CUSTOS PARA O MODELO ANALÍTICO DE CUSTO-EFETIVIDADE DE ITRACONAZOL COMPARADO AO COTRIMOXAZOL NO TRATAMENTO DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE

Fórmulas elaboradas conforme os ramos da árvore de decisão

- 1) **Uso de itraconazol com cura aparente e ausência de sequelas**
= (Custo do ITC x tempo para cura sorológica do ITC) + (custo da consulta médica x soma do número de consultas no tratamento de ataque e complementar por ITC) + (custo dos exames gerais x número de exames até cura clínica) + (custo da IDD x soma do número de exames no tratamento de ataque e complementar do ITC) + (custo do Rx de tórax x somatória do número de exames no tratamento de ataque e complementar do ITC x proporção de pacientes com comprometimento pulmonar)
- 2) **Uso de itraconazol com cura aparente e presença de sequelas**
= (Custo do ITC x tempo para cura sorológica do ITC) + (custo da consulta médica x soma do número de consultas no tratamento de ataque e complementar por ITC) + (custo dos exames gerais x número de exames até cura clínica) + (custo da IDD x soma do número de exames no tratamento de ataque e complementar do ITC) + (custo do Rx de tórax x somatória do número de exames no tratamento de ataque e complementar do ITC x proporção de pacientes com comprometimento pulmonar) + (custo da sequela)
- 3) **Uso de itraconazol com falha por falta de resposta clínica e, ou sorológica ou evento adverso e troca de medicação e ausência**

de sequelas = (Custo do ITC x tempo para cura clínica do ITC) + (Custo da consulta médica x número de consulta no tratamento de ataque com ITC) + (Custo do CMX x tempo para cura sorológica do CMX) + (Custo da consulta médica x soma do número de consultas no tratamento de ataque e complementar com CMX) + (custo dos exames gerais x número de consultas no tratamento de ataque com ITC) + (custo da IDD x número de consultas no tratamento de ataque com ITC) + (custo do Rx de tórax x número de consultas no tratamento de ataque com ITC x proporção de pacientes com comprometimento pulmonar) + (custo dos exames gerais x número de consultas no tratamento de ataque com CMX) + (custo da IDD x somatória do número de consultas do tratamento de ataque e complementar com CMX) + (custo do Rx de tórax + somatória do número de consultas do tratamento de ataque e complementar com CMX x proporção de pacientes com comprometimento pulmonar) + (custo da diária de internação x número de dias de internação x probabilidade de internação)

- 4) **Uso de itraconazol com falha por falta de resposta clínica e, ou sorológica ou evento adverso e troca de medicação e presença de sequelas** = (Custo do ITC x tempo para cura clínica do ITC) + (Custo da consulta médica x número de consulta no tratamento de ataque com ITC) + (Custo do CMX x tempo para cura sorológica do CMX) + (Custo da consulta médica x soma do número de consultas no tratamento de ataque e complementar com CMX) + (custo dos exames gerais x número de consultas no tratamento de ataque com ITC) + (custo da IDD x número de consultas no tratamento de ataque com ITC) + (custo do Rx de tórax x número de consultas no tratamento de ataque com ITC x proporção de pacientes com comprometimento pulmonar) + (custo dos exames gerais x número de consultas no tratamento de ataque com CMX) + (custo da IDD x

somatória do número de consultas do tratamento de ataque e complementar com CMX) + (custo do Rx de tórax + somatória do número de consultas do tratamento de ataque e complementar com CMX x proporção de pacientes com comprometimento pulmonar) + (custo da diária de internação x número de dias de internação x probabilidade de internação) + (custo de sequelas)

- 5) **Uso de itraconazol com falha por abandono** = (custo do ITC x tempo para cura clínica por ITC) + (custo da consulta médica x número de consultas no tratamento de ataque por ITC) + (custo dos exames gerais x número de exames até cura clínica) + (custo da IDD x número de exames no tratamento de ataque) + (custo do Rx de tórax x número de exames no tratamento de ataque x proporção de pacientes com comprometimento pulmonar)

- 6) **Uso de cotrimoxazol com cura aparente e ausência de sequelas** = (Custo do CMX x tempo para cura sorológica do CMX) + (custo da consulta médica x soma do número de consultas no tratamento de ataque e complementar por CMX) + (custo dos exames gerais x número de exames até cura clínica) + (custo da IDD x soma do número de exames no tratamento de ataque e complementar do CMX) + (custo do Rx de tórax x somatória do número de exames no tratamento de ataque e complementar do CMX x proporção de pacientes com comprometimento pulmonar)

- 7) **Uso de cotrimoxazol com cura aparente e presença de sequelas** = (Custo do CMX x tempo para cura sorológica do CMX) + (custo da consulta médica x soma do número de consultas no tratamento de ataque e complementar por CMX) + (custo dos exames gerais x número de exames até cura clínica) + (custo da IDD x soma do número de exames no tratamento de ataque e

complementar do CMX) + (custo do Rx de tórax x somatória do número de exames no tratamento de ataque e complementar do CMX x proporção de pacientes com comprometimento pulmonar) + (custo de sequelas).

- 8) **Uso de cotrimoxazol com falha por falta de resposta clínica e, ou sorológica ou evento adverso e troca de medicação e ausência de sequelas** = (Custo do CMX x tempo para cura clínica do CMX) + (Custo da consulta médica x número de consulta no tratamento de ataque com CMX) + (Custo do ITC x tempo para cura sorológica do ITC) + (Custo da consulta médica x soma do número de consultas no tratamento de ataque e complementar com ITC) + (custo dos exames gerais x número de consultas no tratamento de ataque com CMX) + (custo da IDD x número de consultas no tratamento de ataque com CMX) + (custo do Rx de tórax x número de consultas no tratamento de ataque com CMX x proporção de pacientes com comprometimento pulmonar) + (custo dos exames gerais x número de consultas no tratamento de ataque com ITC) + (custo da IDD x somatória do número de consultas do tratamento de ataque e complementar com ITC) + (custo do Rx de tórax + somatória do número de consultas do tratamento de ataque e complementar com ITC x proporção de pacientes com comprometimento pulmonar) + (custo da diária de internação x número de dias de internação x probabilidade de internação)
- 9) **Uso de cotrimoxazol com falha por falta de resposta clínica e, ou sorológica ou evento adverso e troca de medicação e presença de sequelas** = (Custo do CMX x tempo para cura clínica do CMX) + (Custo da consulta médica x número de consulta no tratamento de ataque com CMX) + (Custo do ITC x tempo para cura sorológica do ITC) + (Custo da consulta médica x soma do

número de consultas no tratamento de ataque e complementar com ITC) + (custo dos exames gerais x número de consultas no tratamento de ataque com CMX) + (custo da IDD x número de consultas no tratamento de ataque com CMX) + (custo do Rx de tórax x número de consultas no tratamento de ataque com CMX x proporção de pacientes com comprometimento pulmonar) + (custo dos exames gerais x número de consultas no tratamento de ataque com ITC) + (custo da IDD x somatória do número de consultas do tratamento de ataque e complementar com ITC) + (custo do Rx de tórax + somatória do número de consultas do tratamento de ataque e complementar com ITC x proporção de pacientes com comprometimento pulmonar) + (custo da diária de internação x número de dias de internação x probabilidade de internação) + (custo de sequelas)

- 10) **Uso de cotrimoxazol com falha por abandono** = (custo do CMX x tempo para cura clínica por CMX) + (custo da consulta médica x número de consultas no tratamento de ataque por CMX) + (custo dos exames gerais x número de exames até cura clínica) + (custo da IDD x número de exames no tratamento de ataque por CMX) + (custo do Rx de tórax x número de exames no tratamento de ataque por CMX x proporção de pacientes com comprometimento pulmonar)

Cálculo do custo de sequelas na paracoccidioidomicose

- 1) **Custo total de sequela** = custo de sequela pulmonar + custo de sequela laríngea + custo de sequela adrenal + custo de sequela de sistema nervoso central
- 2) **Custo de sequela pulmonar** = probabilidade de sequela pulmonar

x [(custo de consulta médica x número de consultas após a suspensão do tratamento antifúngico) + (custo da espirometria x número de exames) + (custo da tomografia computadorizada de tórax x número de exames) + (custo diário do broncodilatador fenoterol-budesonida x número de dias de uso) + (custo da vacinação anti-pneumocócica 23-valente x número de doses) + (custo da vacinação contra influenza sazonal x número de doses)]

- 3) **Custo de sequela laríngea** = probabilidade de sequela laríngea x [(custo de consulta médica x número de consultas após a suspensão do tratamento antifúngico) + (custo da consulta médica de pronto socorro x número de consultas) + (custo da radiografia simples de tórax x número de exames) + (custo do hemograma x número de exames) + (custo diário de amoxicilina-clavulanato para tratamento de pneumonia x número de dias de uso)]
- 4) **Custo de sequela adrenal** = probabilidade de sequela adrenal x [(custo de consulta médica x número de consultas após a suspensão do tratamento antifúngico) + (custo dos exames de controle – ureia, creatinina, sódio, potássio, cloro, glicemia x número de exames) + (custo diário da prednisona x número de dias de uso) + (custo diário da fludrocortisona x número de dias de uso)]
- 5) **Custo de sequela neurológica** = probabilidade de sequela de sistema nervoso central x [(custo de consulta médica x número de consultas após a suspensão do tratamento antifúngico) + (custo da sessão de fisioterapia x número de sessões) + (custo diário da fenitoina x número de dias de uso)].