

ELAINE CRISTINA FERNANDES BAEZ SARTI

**PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO POR *PARACOCCIDIOIDES*
BRASILIENSIS EM PACIENTES COM HIV/AIDS DO HOSPITAL-DIA
PROF^a ESTERINA CORSINI, CAMPO GRANDE-MS, 2007**

CAMPO GRANDE
2009

ELAINE CRISTINA FERNANDES BAEZ SARTI

**PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO POR *PARACOCCIDIOIDES*
BRASILIENSIS EM PACIENTES COM HIV/AIDS DO HOSPITAL-DIA
PROF^a ESTERINA CORSINI, CAMPO GRANDE-MS, 2007**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof^a Dr^a Anamaria Mello Miranda Paniago

CAMPO GRANDE
2009

FOLHA DE APROVAÇÃO

ELAINE CRISTINA FERNANDES BAEZ SARTI

**PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO POR *PARACOCCIDIOIDES BRASILIENSIS* EM
PACIENTES COM HIV/AIDS DO HOSPITAL-DIA PROFª ESTERINA CORSINI,
CAMPO GRANDE-MS, 2007.**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Saúde e
Desenvolvimento na Região Centro-Oeste
da Universidade Federal de Mato Grosso
do Sul – UFMS para a obtenção do título
de Mestre.

Resultado _____

Campo Grande (MS), _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof.Dr. _____

Instituição: _____

Prof.Dr. _____

Instituição: _____

Prof.Dr. _____

Instituição: _____

Trabalho realizado no Hospital Dia - Profª Esterina Corsini do Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), com apoio financeiro da Organização da Nações Unidas para Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO)

Ao Rodrigo Bertolli Sarti, meu esposo e Maria Eduarda Baez Bertolli, minha filha com amor, admiração e gratidão pela compreensão, carinho e apoio.

AGRADECIMENTOS

À Deus que é meu porto seguro e minha força espiritual, por me permitir chegar até aqui.

À minha família, mãe, pai, irmãos, cunhadas e sobrinhos, pelo amparo e cumplicidade nos momentos tristes e felizes que vivenciei neste período.

Aos colegas de trabalho, pelo apoio e estímulo para continuidade deste trabalho.

À amiga Sandra Leone, por acreditar em mim indicando-me e abrindo portas para o início deste trabalho.

À Dra Anamaria Mello Miranda Paniago, que neste período de convivência e orientação, muito me ensinou, contribuindo para meu crescimento científico e intelectual.

Ao Prof. Dr. Zoilo Camargo, pelo preparo e distribuição do antígeno, essencial para realização desta pesquisa.

Aos funcionários do Hospital Dia - Profª Esterina Corsini do Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), pelo acolhimento e auxílio na fase de coleta de dados.

Aos funcionários do Laboratório de Imunologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), por colocar a disposição o laboratório para os testes imunológicos.

À Organização da Nações Unidas para Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO) pelo apoio financeiro para realização desta pesquisa.

Às alunas de graduação em Enfermagem, Kathiussy Goulart Sarmento e Karol Rodrigues, pelo carinho, apoio e auxílio na fase desenvolvimento da pesquisa.

À Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), pela oportunidade de realização do curso de Mestrado.

“Se alguém varre ruas para viver, deve varrê-las como Michelangelo pintava, como Beethoven compunha, como Shakespeare escrevia”.
(Martin Luther King)

RESUMO

Sarti ECFB. Prevalência de Infecção por *Paracoccidioides brasiliensis* em pacientes com HIV/aids do Hospital-Dia Profª Esterina Corsini, Campo Grande-MS, 2007. Campo Grande; 2009 [Dissertação – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul].

Introdução: Paracoccidioidomicose (PCM) é a micose sistêmica de maior importância no Brasil, sendo mais frequente em homens adultos procedentes de zona rural. A associação da PCM à Aids tem sido pouco observada, quando comparada com candidíase, criptococose e histoplasmose. Entre outras explicações estaria o fato de que os portadores do HIV não apresentarem contato com o fungo, dada as suas características mais urbanas. **Objetivo:** determinar a prevalência de infecção por *Paracoccidioides brasiliensis* em indivíduos HIV positivos em serviço de referência em HIV/Aids em Campo Grande, MS. **Metodologia:** Foi realizado teste intradérmico com a glicoproteína gp43 em 90 pacientes HIV/Aids residentes no município de Campo Grande, MS, e acompanhados no ambulatório de HIV/Aids do Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. O paciente foi considerado reator se a induração resultante observada após 48h da aplicação foi $\geq 5\text{mm}$. **Resultados:** 74 pacientes não apresentaram induração, 5 apresentaram induração de 1 a 4mm de diâmetro, 7 pacientes com induração de 5 a 9mm, 3 pacientes com induração de 10 a 19mm e um paciente com induração maior que 20mm. Foram 11 pacientes reatores à intradermoreação com gp43, resultando em uma prevalência geral de 12,2%. Nos pacientes com $\text{CD4} \geq 200 \text{ cels/mm}^3$ a prevalência foi de 13%, e em pacientes com $\text{CD4} < 200 \text{ cels/mm}^3$ a prevalência foi de 9,9%. Da amostra estudada, mais da metade (57,78%) já havia residido, ou ainda residiam, em zona rural. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas de variáveis sócio-demográficas e hábitos de vida entre os pacientes reatores e não reatores. **Conclusões:** Este estudo é o primeiro a avaliar prevalência de infecção paracoccidióidica em pacientes HIV/Aids. A prevalência de infecção pelo *P. brasiliensis* em pacientes HIV/Aids de Campo Grande, MS, é estimada em 12,2%. A prevalência pode ser ainda maior considerando que pacientes HIV/Aids podem não responder ao teste intradérmico que depende da integridade da imunidade celular para sua positividade.

Palavras-chave: prevalência, HIV, Infecção paracoccidióidica

ABSTRACT

Sarti ECFB. Prevalence of *Paracoccidioides brasiliensis* infection in HIV / AIDS patients, Professor Esterina Corsini Hospital, Campo Grande, MS, 2007. Campo Grande, 2009 [Dissertation - Mato Grosso do Sul Federal University].

Introduction: Paracoccidioidomycosis (PCM) is the most important systemic mycosis in Brazil and is more common in adult men from rural areas. The association of PCM to aids has been not well observed, when compared with candidiasis, cryptococcosis and histoplasmosis. People with HIV do not present contact with the fungus because of their urban characteristics. **Objective:** To determine the prevalence of *Paracoccidioides brasiliensis* ifection in HIV positive individuals in the specialized service for HIV/aids in Campo Grande, MS. **Methodology:** It was done the intradermal test gp43 glycoprotein in 90 HIV/aids patients living in the city of Campo Grande, MS, and followed in the HIV/aids clinic of the University Hospital. The patient was considered reactor if the resulting induration observed 48 hours after the application was ≥ 5 mm. **Results:** 74 patients showed no induration, 5 showed induration from 1 to 4mm in diameter, 7 patients with induration from 5 to 9mm, 3 patients with induration from 10 to 19mm and a patient with induration greater than 20mm. There were 11 patients with intradermal reaction to gp43, resulting in an overall prevalence of 12.2%. In patients with $CD4 \geq 200$ cells/mm³, the prevalence was 13%, and in patients with $CD4 < 200$ cells/mm³ the prevalence was 9.9%. The sample studied, more than half (57.78%) had lived, or lived in rural areas. There were no statistically significant differences in socio-demographic variables and habits of life among reactor and non-reactor patients. **Conclusions:** This is the first study to evaluate the prevalence of infection in *Paracoccidioides* HIV/aids patients. The prevalence of infection with *P. brasiliensis* in patients HIV/aids in Campo Grande, MS, is estimated at 12.2%. The prevalence may be even greater considering that HIV/aids patients may not respond to the intradermal test which depends on the cellular immunity integrity for its positivity.

Keywords: prevalence, HIV, infection *Paracoccidioides*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Descrição de 90 pacientes HIV/aids segundo características sócio-demográficas. Campo Grande, MS, 2007.....	37
Tabela 2 -	Distribuição de 90 pacientes HIV/aids segundo hábitos de vida e categorias de exposição. Campo Grande, MS – 2007.....	38
Tabela 3 -	Distribuição de 16 indivíduos com HIV/aids segundo diâmetro da induração das intradermoreações com gp43. Campo Grande, MS – 2007.....	39
Tabela 4 -	Prevalência de Infecção Paracoccidióidica em 90 indivíduos com HIV/aids Campo Grande, MS – 2007.....	39
Tabela 5 -	Reatividade à intradermoreação com gp43 em indivíduos com HIV/aids segundo nível de CD4⁺/Carga viral. Campo Grande, MS – 2007.....	40
Tabela 6 -	Prevalência da Infecção Paracoccidióidica em 90 indivíduos com HIV/aids segundo nível de CD4⁺. Campo Grande, MS – 2007.....	40
Tabela 7 -	Reatividade à intradermoreação com gp43 em 90 indivíduos com HIV/aids segundo variáveis sócio-demográficas e hábitos de vida. Campo Grande, MS – 2007.....	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Representação esquemática do possível mecanismo de infecção da paracoccidioidomicose.....	21
Figura 2 -	Tipos de leucócitos encontrados no sangue periférico.....	22
Figura 3 -	Representação esquemática da resposta imunológica que confere resistência à infecção pelo <i>P. brasiliensis</i>	23
Figura 4 -	Características das duas principais formas clínicas da paracoccidioidomicose.....	27
Figura 5 -	Aspecto macroscópico do crescimento de culturas de <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> incubado a 25°C (A) ou a 37 °C (B). Micrografia eletrônica de varredura da fase miceliana	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ARV	Antiretroviral
CV	Carga Viral
DST	Doença Sexualmente Transmissível
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
Gp43	Glicoproteína de 43 kilodaltons
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HM	Homossexual
HT	Heterossexual
HTT	Hipersensibilidade do Tipo Tardia
HU	Hospital Universitário
IFI	Imunofluorescência Indireta
IFN	Interferon
IL	Interleucina
LACEN	Laboratorio Central de Saúde Pública
MHC	Major histocompatibility complex
NO	Óxido Nitrico
PCM	Paracoccidioidomicose
PPD	Purified protein derivative
SMX	Sulfametoxazol
TMP	Trimetoprim
TNF	Tumor Necrosis Factor
Th1	Linfócito T auxiliar tipo 1
UDI	Usuário de Drogas Injetável
UFMS	Unversidade Federal de Mato Grosso do Sul
UNESCO	Organização da Nações Unidas para Educação, a Ciência e a Cultura

LISTA DE SÍMBOLOS

°C	graus Celsius
μm	Micrômetro
H₂O₂	agua oxigenada
χ²	Quiquadrado
γ	Gama

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 CONTEXTUALIZAÇÃO BIBLIOGRÁFICA	19
2.1 Aspectos Históricos, Ecológicos e Epidemiológicos da Paracoccidioidomicose.....	19
2.2 Imunopatogênese	21
2.3 Formas Clínicas e suas Manifestações	24
2.4 Diagnóstico e Tratamento.....	27
2.5 Paracoccidioidomicose e aids.....	30
3 OBJETIVOS.....	32
3.1 Geral.....	32
3.2 Específicos.....	32
4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....	33
4.1 Tipo de estudo	33
4.2 Local e período.....	33
4.3 População e amostra	33
4.4 Critérios de inclusão	34
4.5 Critérios de exclusão.....	34
4.6 Aspectos Éticos.....	34
4.7 Procedimentos para coleta de dados	35
4.8 Tratamento estatístico e análise dos dados	36
5 RESULTADOS.....	37
6 DISCUSSÃO	43
7 CONCLUSÃO	49
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
REFERÊNCIAS	51
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	62
APÊNDICE B - PROTOCOLO HIV/P. <i>brasiliensis</i>	64

1 INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose é uma micose sistêmica, de natureza granulomatosa, causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis* (*P. brasiliensis*). É a micose sistêmica mais freqüentemente diagnosticada na América Latina e está, geograficamente, limitada às Américas. O Brasil é o país com maior número de casos, sendo as regiões Sul, Centro-Oeste e Sudeste, as mais acometidas (SCHECHTER; MARANGONI, 1998; WANKE, 2002; VERLI *et al.*, 2005).

Atualmente se traduz em um importante problema de saúde pública, uma vez que seu potencial incapacitante e o número de mortes precoce que provoca, impulsionam um forte impacto social e econômico (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2006).

A infecção é autóctone e sua distribuição nas áreas endêmicas não é uniforme, tendo no Brasil - considerado coração da zona endêmica - Colômbia e na Venezuela, suas maiores endemias (RESTREPO, 2002). O fato de não ser uma doença de notificação compulsória, contribui para que os dados epidemiológicos sobre paracoccidioidomicose não sejam reais (MARTINEZ, 2004).

Coutinho *et al.* (2002), descrevem que a taxa de mortalidade da paracoccidioidomicose no Brasil, no período de 1980 a 1995, foi de 1,45 por milhão de habitantes, sendo a região Centro-Oeste a segunda mais acometida. Ao considerar a dinâmica da mortalidade, a região Centro-Oeste, ao contrário das regiões Sul e Sudeste, possui uma taxa de mortalidade ascendente e o Mato Grosso do Sul a maior média nacional.

O trato respiratório é a principal porta de entrada do *P. brasiliensis* (SEVERO *et al.*, 1979; BENARD *et al.*, 2005). A infecção ocorre através da inalação de conídios da fase saprofítica, com desenvolvimento de um complexo pulmonar primário. Ao instalar-se no parênquima pulmonar, desencadeia a transformação micélio-levedura, tendo a levedura parede celular espessa e refringente, com seu diâmetro variável, em geral com 5 a 30µ. Pode apresentar brotamentos únicos ou múltiplos, conjunto esse denominado, nesta situação, de aspecto em “roda do leme do navio” ou “volante de piloto” (SCHECHTER; MARANGONI, 1998; SIDRIN; MOREIRA, 1999; MARTINEZ, 2004).

Seu habitat natural não está definido, mas acredita-se que o fungo habite o subsolo de regiões com clima temperado ou quente (média 10°C a 28°C), úmidos,

com verões chuvosos e inverno seco, solo ácido e rico em produtos orgânicos. As regiões onde ocorrem as infecções paracoccidioidicas são conhecidas como *reservareas* (IBGE, 2007).

Os indivíduos mais acometidos pela micose, em sua maioria são adultos, do sexo masculino, tabagista, que desenvolvem atividades ligadas à agricultura e usualmente encontram-se em fase produtiva da vida, entre 30 e 50 anos de idade (MARTINEZ, 2004; VERLI *et al.*, 2005). No estado de Mato Grosso do Sul estas características estão presentes (HASSESSIAN *et al.*, 2000; PANIAGO *et al.*, 2003).

A interação entre o *P. brasiliensis* e o homem pode determinar infecção ou doença. A infecção paracoccidioidica caracteriza apenas contágio do indivíduo pelo fungo, sem a presença de manifestações clínicas ou alterações patológicas. A paracoccidioidomicose (doença propriamente dita) manifesta-se de duas formas clinicamente diferentes: forma aguda-subaguda outipo juvenil e forma crônica ou tipo adulto (FRANCO *et al.*, 1987; SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2006).

A infecção paracoccidioidica é confirmada pelo teste de hipersensibilidade do tipo tardio (HTT) positivo a antígenos do fungo. Indivíduos com PARACOCCIDIOIDOMICOSE/infecção apresentam uma vigorosa resposta imune celular, caracterizada pela produção elevada de citocinas Th1 como IFN- γ e TNF- α , assim como uma intensa resposta de proliferação de linfócitos a antígenos derivados do fungo (OLIVEIRA *et al.*, 2002).

Apesar de aproximadamente de 10 a 50% dos habitantes de zonas endêmicas terem sido expostos ao agente da paracoccidioidomicose (FAVA; FAVA-NETTO, 1998), apenas uma pequena parte desenvolve alguma manifestação clínica da doença. Sendo mais predominante a forma crônica em adultos do sexo masculino.

Contrariando estudos que tratam o homem como o único hospedeiro, e recentemente os tatus, principalmente da espécie *Dasypus novemcinctus* (BAGAGLI, 1998), já existe descrição da ampliação da percepção da existência de outros hospedeiros do *P. brasiliensis*, além do homem, entre eles os felinos, quatis, morcegos, símios, pingüins e cães (MARQUES, 2003; NEVES *et al.*, 2006).

Levando-se em consideração a importância da paracoccidioidomicose no Brasil e os dados atuais do Ministério da Saúde, que estimam que aproximadamente 600 mil pessoas sejam portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) no Brasil, a co-infecção paracoccidioidomicose/HIV tem sido pouco observada, em

contraste com as demais micoses sistêmicas, como pneumocistose, candidíase, criptococcose e histoplasmose (GODOY; LELIS; RESENDE, 2006).

Dois fatores contribuem para o registro da baixa incidência desta co-infecção: instauração do tratamento profilático para a pneumocistose com sulfametoxazol + trimetoprim, medicamento também eficiente para o *P. brasiliensis* e o fato de que cepas de baixa virulência do *P. brasiliensis* não se comportam como oportunistas em indivíduos com deficiência de células CD4 (LACAZ *et al.*, 2002; GODOY; LELIS; RESENDE, 2006).

Sabe-se, entretanto que, fatores desencadeantes desta baixa incidência estão em mudança. A epidemia de aids no Brasil tem sofrido constantes reformulações no que diz respeito à população atingida. Hoje cada vez mais, a aids atinge populações de baixo nível sócio-econômico e se faz presentes em regiões antes não registradas. A partir da década de 1990, iniciou-se um período de transição de perfil epidemiológico, caracterizado, entre outros, pelo fenômeno de “interiorização” (RODRIGUES-JUNIOR; CASTILHO, 2004; SANTOS *et al.*, 2002).

Segundo o Ministério da Saúde, em seu boletim epidemiológico AIDS/DST, de 1980 a junho de 2007 foram registrados um total 407.211 casos de aids. No ano de 2005, computou-se uma incidência anual de 35.965 casos, representando uma taxa de incidência de 19,5/100.000 habitantes. No Estado de Mato Grosso do Sul, a incidência vem aumentando, em 2001 era de 14,0 por 100 mil habitantes, subindo para 18,5 por 100 mil em 2005 (BRASILb, 2007).

A imunodeficiência provocada pelo HIV tem modificado a história natural de diversas doenças causadas por agentes patogênicos que passam a se comportar como oportunista. O exemplo clássico é a tuberculose que, quando associada à aids, apresenta maiores incidência, gravidade, dificuldade terapêutica e letalidade. A proposta de inclusão da paracoccidioidomicose como doença oportunista potencial em pacientes com aids, que residem em áreas endêmicas, vem lentamente sendo reconhecida entre os pesquisadores, fato este decorrente da estimativa de que mais casos venham a ser relatados nesses indivíduos ao longo dos anos (PEDRO *et al.*, 1989).

Paniago *et al.* (2005) estudaram 12 pacientes com a co-morbidade e observaram que a paracoccidioidomicose quando associada com a aids tende a se comportar como doença oportunista.

A existência de apenas um pouco mais de uma centena de casos de paracoccidiodomicose associada à aids (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2006) incentiva a realização de estudos prospectivos, a fim de levantar indicadores epidemiológicos atuais, que sirvam de subsídio para a prevenção e controle desta co-infecção negligenciada. Além disso, nas áreas endêmicas essa doença deve ser levada em consideração no diagnóstico diferencial de todo paciente com infecção respiratória HIV positivo ou não (MALUF *et al.*, 2003).

A prevalência de infecção paracoccidíidica no Brasil varia entre regiões e populações estudadas, sendo de 5,6% a 87% (FAVA, FAVA-NETTO, 1998; DIÓGENES *et al.*, 1990; BAGATIN, 1986; MALUF *et al.*, 2003; FORNAJEIRO, 2005), porém, não há estudos que demonstrem a prevalência de infecção pelo *P. brasiliensis* em pacientes HIV/aids, importante para a compreensão do risco de adoecimento por reativação endógena nos casos de aids.

Frente ao exposto, este estudo visa determinar a prevalência de infecção por *Paracoccidioides brasiliensis* nos indivíduos HIV positivos que se encontram em tratamento/acompanhamento no Hospital-Dia do Hospital Universitário – HU/UFMS.

2 CONTEXTUALIZAÇÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Aspectos históricos, ecológicos e epidemiológicos da paracoccidioidomicose

A paracoccidioidomicose foi descrita inicialmente no Brasil, por Adolpho Lutz (1855-1940) pesquisador brasileiro, diplomado em Berna (Suíça), no ano de 1908, quando analisava lesões bucais em seus pacientes, entretanto foi Alfonso Splendore (1909-1912) que se dedicou à descrição das características morfológicas do parasito, denominando em 1912 de *Zymonema brasiliense* o agente causador desta micose profunda (MARTINEZ, 2004; LACAZ *et al.*, 2002).

Florianio Paulo de Almeida, em 1930 revalidou e redescreveu a espécie *brasiliense* de Splendore classificando o microrganismo em um novo gênero o *Paracoccidioides*. Durante vários anos outros pesquisadores tentaram de forma ilegítima denominar e reclassificar a espécie, entretanto permaneceram as classificações e denominações dos três pesquisadores que contribuíram fundamentalmente com trabalhos sobre esta infecção – Adolpho Lutz (1855-1940), Alfonso Splendore (1871-1953) e Florianio Paulo de Almeida (1898-1977) (LACAZ *et al.*, 2002).

A paracoccidioidomicose ocorre como doença endêmica em regiões das Américas, desde o México (20°N) até a Argentina (35°S) sendo, Brasil, Colômbia, Venezuela, Argentina, Peru e Equador os países com maior número de casos registrados. Existem casos registrados da doença em áreas não endêmicas, como Estados Unidos, Europa e Ásia, entretanto todos os pacientes com diagnóstico de paracoccidioidomicose eram provenientes de áreas endêmicas (WANKE, 2002).

Em áreas endêmicas como no Brasil, estima-se a incidência anual de 1 a 3 casos novos por 100.000 habitantes. Inquéritos populacionais com testes cutâneos com paracoccidioidina demonstraram que a infecção é adquirida na infância até meados de segunda década de vida. Através destes inquéritos pode-se observar uma porcentagem de 2% a 60% de indivíduos normais que apresentaram positividade no teste, evidenciando a forma latente sem desenvolvimento da doença (MARTINEZ, 2004).

Apesar de ter sido observada em todas as faixas etárias, a população mais acometida está entre trabalhadores rurais do sexo masculino com idade entre 30 e 50 anos. Estudos mostram que até a puberdade a incidência da doença é igual entre os sexos, distanciando na fase adulta, na qual a mulher, pela presença de estrogênio, consegue inibir a transformação do micélio-a-levedura do microrganismo (DISMUKES, 1997; WANKE, 2002; RESTREPO, 2002; MARTINEZ, 2004; VERLI *et al.*, 2005).

Não é conhecida a transmissão inter-humana da paracoccidioidomicose. A contaminação ocorre pela inalação de conídios infectantes da fase saprofítica do *P. brasiliensis*. O habitat do fungo parece ser o solo rico em detritos orgânicos e úmido ou na superfície de vegetais, geralmente em áreas de clima temperado ou quente (média de 10°C a 28°C), úmido, com pluviosidade de 500 mm a 3.500 mm, com verões chuvosos e invernos secos, altitude entre 50 e 1.700m, solo geralmente ácido, presença de rios, floresta tropicais e sub-tropicais ou de transição para o cerrado (MARTINEZ, 2004; BITTENCOURT; OLIVEIRA; COUTINHO, 2005).

A paracoccidioidomicose até recentemente tinha o homem como único hospedeiro, entretanto novas pesquisas demonstraram que animais como o tatu, eram portadores da infecção. O panorama atual da paracoccidioidomicose se deve as alterações na frequência, na distribuição geográfica e nas características demográficas da doença, principalmente com relação a fatores ambientais, como abertura de novas fronteiras agrícolas e derrubadas de florestas, sobretudo na região Centro-Oeste (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2006).

A recente descoberta no que diz respeito ao habitat do fungo, foi o isolamento do *Paracoccidioides brasiliensis* em uma plantação de café em Ibiá-Minas Gerais (SILVA-VERGARA *et al.*, 1998).

No Estado de Mato Grosso do Sul, as condições climáticas e fisiográficas, são compatíveis com descrições de *reservareas* do *P. brasiliensis*. Apresenta um clima tropical úmido, com o verão chuvoso, inverno seco e estiagem com clima mesotérmico úmido. A temperatura média do mês mais quente é de 22° C e a pluviosidade média do mês mais seco é de 30 mm. Ao leste do estado está a bacia hidrográfica do rio Paraná e a oeste a bacia do rio Paraguai. Tem sua vegetação primitiva constituída de savana (cerrado) e floresta semidecidual com planaltos rampeados e basálticos (IBGE, 2007).

2.2 Imunopatogênese

A forma de penetração *Paracoccidioides brasiliensis* no organismo pela via inalatória é cada vez mais certa e comprovada por estudos clínicos e modelos experimentais, como o realizado por Mc Ewen, em 1987 em camundongos. A penetração via cutânea não acontece, ou só acontece, em casos excepcionais, como na esporotricose, na qual a implantação traumática do *S. schenkii* constitui a forma mais grave da infecção, por desenvolver a síndrome cancriforme típica (MARTINEZ, 2004).

As vias de disseminação são basicamente: linfática, hematogênica e canicular. A disseminação linfática é constante, podendo ser observada na infecção primária. O padrão tipo “asa de borboleta” observado ao Raio X de tórax de pacientes com comprometimento pulmonar, se dá através de um fluxo retrógrado da linfa, dos hilos pulmonares para periferia do pulmão. A via hematogênica é uma importante via de disseminação para órgãos e sistemas do corpo (RAMOS-SILVA, 2000).

Matheus *et al.* (2005) esquematizaram o mecanismo de infecção da paracoccidioidomicose conforme figura 1.

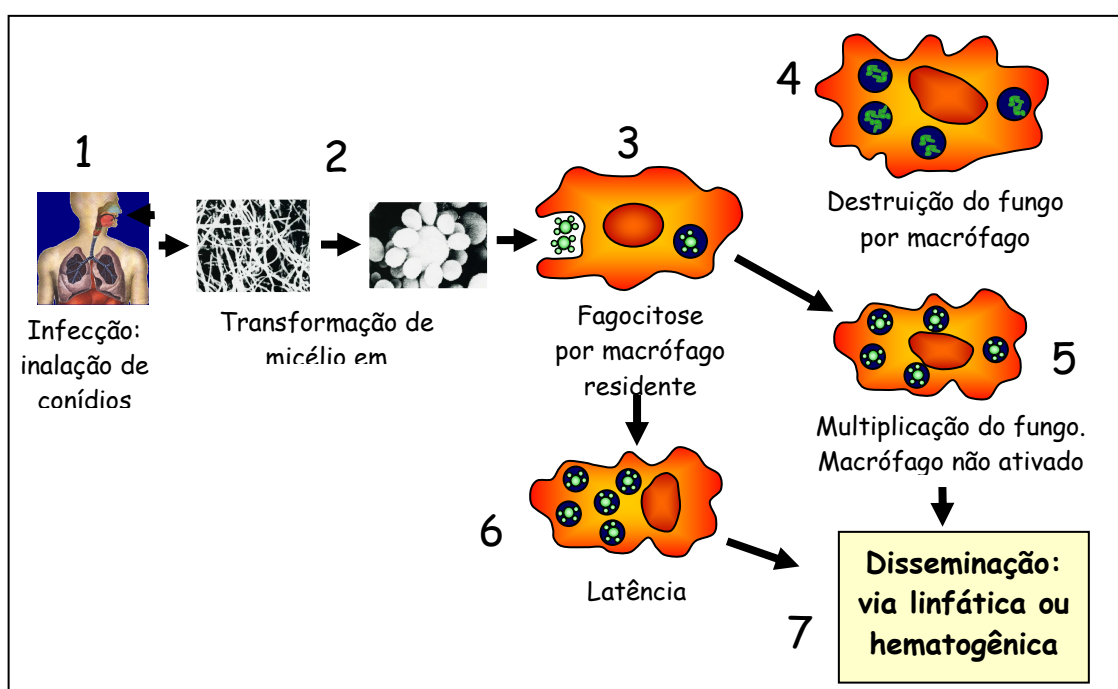


Figura 1 - Representação esquemática do possível mecanismo de infecção da paracoccidioidomicose (MATHEUS *et al.*, 2005).

Como em toda infecção, o estabelecimento da doença está ligado a dois fatores fundamentais – a virulência do agente e a capacidade de resposta imunológica do hospedeiro. A resposta imunológica está ligada a dois mecanismos básicos de defesa, a imunidade mediada por células e fagocitose por neutrófilos ou células do sistema fagocítico-mononuclear. O controle da infecção pela resposta imune celular efetiva, geralmente está associado à síntese de citocinas que ativam macrófagos e linfócitos T CD4+ e CD8+, resultando na formação de granulomas compactos. Nas formas mais graves, ocorre maior ativação de linfócitos B, hipergamaglobulinemia e altos níveis de anticorpos específicos (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2006).

Os diversos tipos de leucócitos envolvidos na resposta imunológica são apresentados na figura 2.

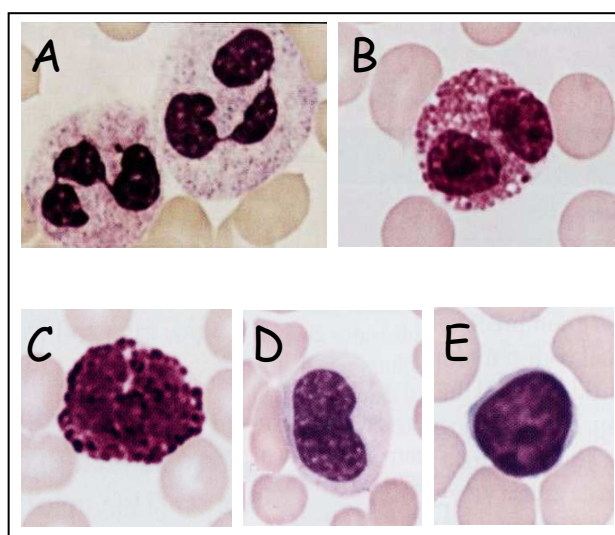


Figura 2 - Tipos de leucócitos encontrados no sangue periférico. A) neutrófilo (fagocitose); B) eosinófilo (liberação de grânulos tóxicos); C) basófilo (liberação de grânulos tóxicos); D) monócito (fagocitose); E) linfócito (produção de anticorpos e ativação de outras células) (MATHEUS *et al.*, 2005)

A resposta imunológica efetiva para o controle da infecção pelo *P. brasiliensis*, é mediada por células, com a participação efetiva de macrófagos ativados (CALICH *et al.*, 1998). Os linfócitos produtores de citocinas que caracterizam a resposta imunológica denominada de T helper 1 (Th1), são determinantes na ativação dos macrófagos, destacando o IFN- γ , o TNF- α e a IL-2 como as principais citocinas (MOSMANN *et al.*, 1986; MA *et al.*, 2002).

Segundo Mamoni (2004) conforme figura 3, após a infecção, macrófagos ou células dendríticas apresentariam antígenos do fungo para linfócitos T CD4⁺ produzindo IL-12 e IL-18, dessa forma dirigindo a diferenciação dos linfócitos para T “helper” 1 (Th1). Esses linfócitos por sua vez produziram IFN- γ que aumentaria a expressão de moléculas co-estimulatórias, de adesão e de apresentação de antígeno nos macrófagos, tornando-os mais eficientes na apresentação de antígenos, assim como induziria a secreção de quimiocinas como a CXCL9 (Mig) e CXCL10 (IP-10) que atrairiam outras células Th1 (que apresentam o receptor para quimiocinas CXCR3).

A atuação conjunta do IFN- γ com o TNF- α , levaria a ativação do metabolismo oxidativo de macrófagos aumentando a produção de H₂O₂ (peróxido de hidrogênio) e NO (óxido nítrico), importantes para a destruição do fungo. A secreção de IFN- γ e IL-2 pelos linfócitos Th1 também agiria na ativação de linfócitos T CD8⁺ que por sua vez representariam uma importante fonte de IFN- γ , além de serem responsáveis pela destruição de células infectadas liberando leveduras para serem destruídas por macrófagos ativados.

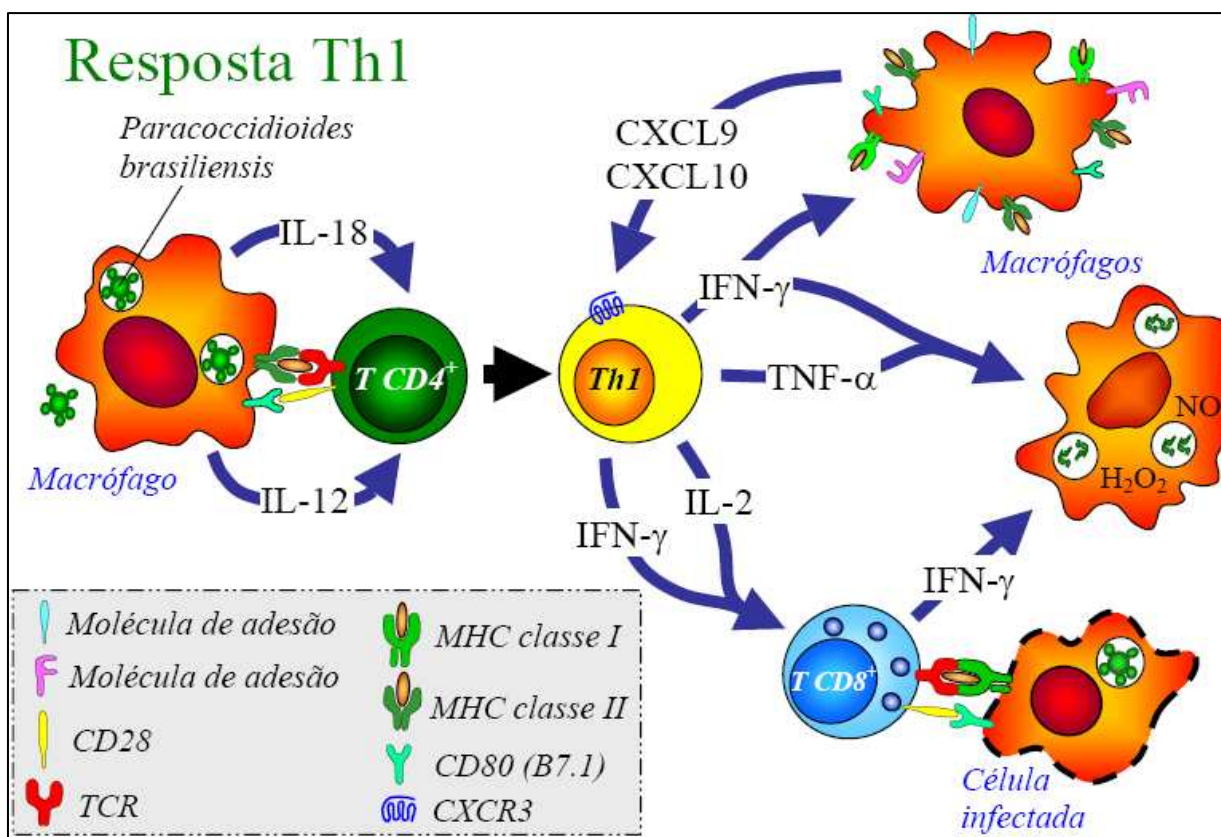


Figura 3 – Representação esquemática da resposta imunológica que confere resistência à infecção pelo *P. brasiliensis* (MAMONI, 2004).

2.3 Formas clínicas e suas manifestações

A classificação da paracoccidioidomicose, aqui descrita, leva em consideração a interação entre o *P. brasiliensis* e o homem, determinando infecção e doença e suas formas clínicas (FRANCO *et al.*, 1987; SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2006).

2.3.1 Infecção Paracoccidióidica

2.3.2 Paracoccidioidomicose (doença)

2.3.2.1 Forma Regressiva

2.3.2.2 Forma Progressiva

2.3.2.2 a) Forma aguda ou subaguda (tipo juvenil)

2.3.2.2 b) Forma crônica (tipo adulto)

2.3.3 Forma sequelar

2.3.1 Infecção Paracoccidióidica

Na infecção existe apenas o contágio do indivíduo pelo *P. brasiliensis*, não existindo clinicamente nenhuma manifestação da doença. A confirmação é realizada através de teste intradérmico com paracoccidioidina. Afeta indivíduos de ambos os sexos, que residiram ou residem em área endêmicas, e os mesmos não apresentam depressão do sistema imune (LACAZ *et al.*, 2002; MARTINEZ, 2004).

Lacaz *et al.* (2002) apontam inicialmente a utilização de reações intradérmicas com paracoccidioidina por Fonseca Filho e Área Leão em 1927. Posteriormente, em 1941 empregaram em estudos com colaboração de Almeida, antígeno filtrado em Sabouraud-líquido de numerosas amostras de *P. brasiliensis*, cultivadas durante meses à temperatura de 24-28°C.

Já em 1945 Lacaz em colaboração com Almeida e Cardoso da Cunha, prepararam três tipos de Paracoccidioidina - tipo I, II e III. Para os autores o antígeno mais adequado à reação foi a Paracoccidioidina tipo I, caracterizada por

filtrado de numerosas amostras de *P. brasiliensis*, em Sabouraud-líquido, mantidas durante três meses, à temperatura de 24-28°C. Fava Netto em 1990 introduziu, de acordo com a técnica de Nórden (1951), uma prática para intradermorreação com a utilização de um antígeno polissacarídico, obtido da autoclavagem da suspensão de células leveduriformes do fungo e tampão veronal.

Segundo Restrepo (1985) diferentes preparações de antígenos variam grandemente na qualidade, dependendo da linhagem do fungo, da fase morfológica, meio de cultura, tempo de inoculação e técnica desenvolvida.

O exoantígeno, que contém antígenos glicoprotéicos que são reconhecidos pelos soros de pacientes com paracoccidioidomicose, foi introduzido posteriormente (BRUMMER *et al.*, 1984; CAMARGO *et al.*, 1988; MENDES-GIANNINI *et al.*, 1990).

Dentre os antígenos glicoprotéicos com maior utilidade diagnóstica estão as glicoproteínas de peso molecular de 27 kDa, 43 kDa e de 70 kDa, conhecidas como gp27, gp43 e gp70 (PUCCIA *et al.*, 1986; BLOTTA; CAMARGO, 1993).

Atualmente a gp43 é o antígeno considerado específico do *P. brasiliensis*, reconhecida por 100% dos pacientes com paracoccidioidomicose, não apresentando reações cruzadas com outras micoses (SARAIVA *et al.*, 1996; SOUZA *et al.*, 1997).

2.3.2 Paracoccidioidomicose

2.3.2.1) Forma Regressiva

Como na infecção, a forma regressiva também apresenta positividade à intradermorreação com paracoccidioidina. Tem o curso da doença regredido de forma espontânea, independente do tratamento (SHIKANAI-YASSUDA *et al.*, 2006).

2.3.2.2) Forma Progressiva

Na forma aguda/subaguda ou juvenil, a disseminação hematogênica do fungo ocorre a partir de um foco primário pulmonar. É caracterizada por: caquexia, febre

alta, linfadenopatia regional ou generalizada, com amolecimento e até fistulização e lesões cutâneo-mucosas tipo pápulas que podem causar ulcerações. É observada em 3 a 5% dos casos da doença, predominando em crianças e adolescentes ou até mesmo em adultos jovens até 35 anos de idade. Podem também apresentar manifestações digestivas, hepatoesplenomegalia e envolvimento ósteo-articular (SIDRIM; MOREIRA, 1999).

Na forma crônica ou forma do adulto a progressão é mais lenta, com comprometimento da mucosa oral, sendo observada lesões moriformes em gengivas, língua, palato mole, mucosas dos lábios, nasal, faríngea e laríngea. Esta forma corresponde a mais de 90% dos pacientes, e apresenta-se principalmente em adultos entre 30 e 60 anos, predominantemente, do sexo masculino (SHIKANAI-YASSUDA *et al.*, 2006). No caso de evoluções mais graves podem ser observadas ainda, lesões gastrointestinais, supra-renais, hepáticas, vasculares, do trato genitourinário masculino e do sistema nervoso central (RESTREPO, 2002).

As formas agudas e crônicas são classificadas de acordo com gravidade entre, leve, moderada e grave. Para esta classificação leva-se em consideração: comprometimento pulmonar e/ou tegumentar, tipo de linfadenopatia, comprometimento do estado geral e nutritivo, comprometimento clínico de outros órgãos, reação intradérmica a paracoccidioidina, título de anticorpos séricos a imunodifusão, e exclusivamente hepatomegalia e/ou esplenomegalia para a forma aguda. Na forma aguda utiliza-se 2 ou mais parâmetros para classificar como doença grave e na forma crônica três ou mais (MARTINEZ, 2004).

As formas juvenil e adulta são esquematizadas conforme figura 4.

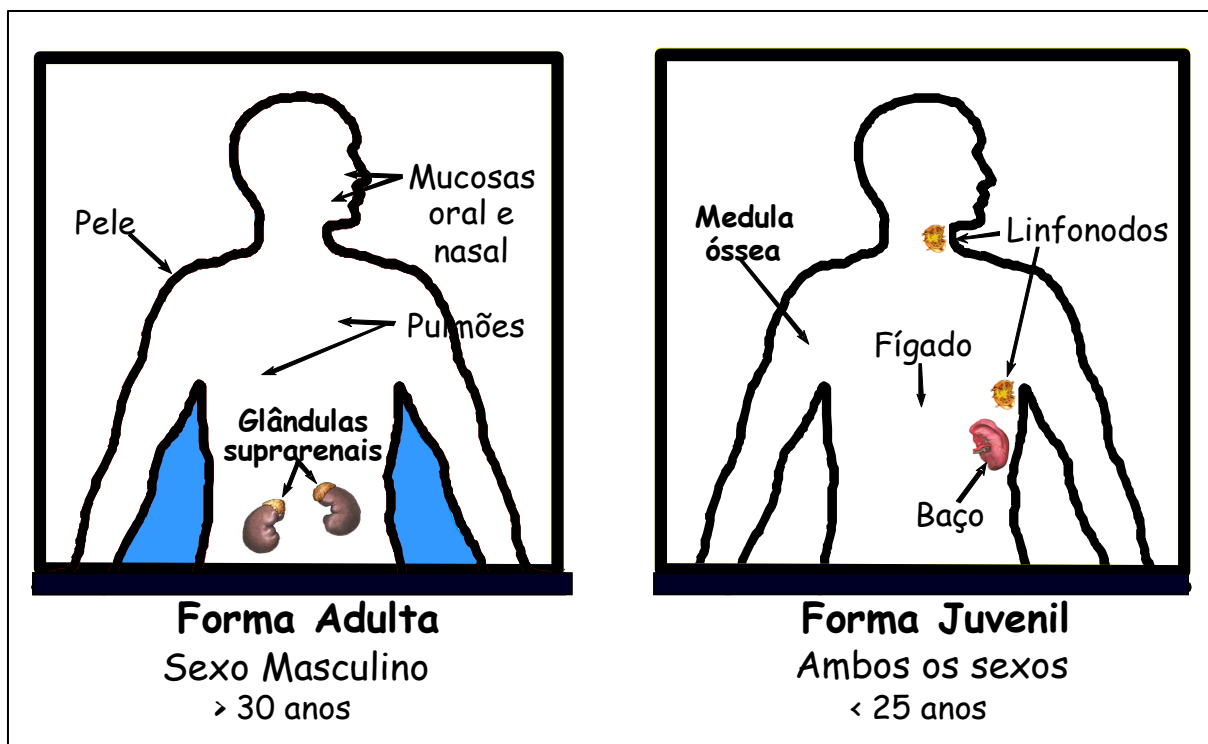


Figura 4 - Características das duas principais formas clínicas da paracoccidioidomicose (MATHEUS *et al.*, 2005).

2.3.3 Forma seqüelar

A forma seqüelar caracteriza-se pela fibrose cicatricial que se segue ao tratamento da doença. Pode-se observar nesta forma, hiperinsuflação pulmonar, acompanhadas de bolhas, bronquiectasias, fibroses pulmonares, doença de Addison, microstomia, estenose de traquéia, síndrome de má absorção e seqüelas neurológicas.

2.4 Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico de processo infeccioso permeia entre a demonstração e o reconhecimento do agente em preparados histológicos, exame a fresco ou em cultivo. Estes são designados de técnicas diretas e aquelas que permitem obter

certo grau de certeza, as indiretas. As reações sorológicas constituem-se, na prática, a mais importante dessas técnicas auxiliares (MARQUES, 2003).

Segundo Lacaz *et al.* (2002) o diagnóstico da paracoccidioidomicose pode ser realizado através de exame: micológico – exame microscópico, cultivo e inoculações; anatomo-patológico; imunológico – reação de fixação de complemento, provas de soro-precipitação (tubos e ágar), outras provas sorológicas; intradermorreação à paracoccidioidina; e exame auxiliares – radiografia, hemograma e hemossedimentação, mielograma, prova de função hepática, exame liquórico, cintilografia e linfografia.

Ao exame micológico apresentam-se como leveduras com brotamentos únicos ou múltiplos (figura 5), conjunto esse denominado, de aspecto em “roda do leme do navio” ou “volante de piloto” (SCHECHTER, 1998; SIDRIN; MOREIRA, 1999; MATHEUS *et al.*, 2005).

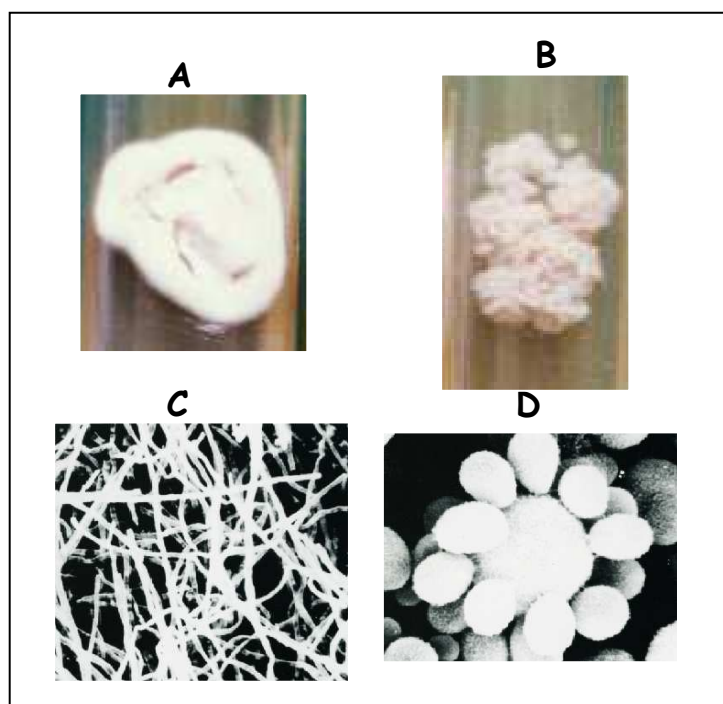


Figura 5 - Aspecto macroscópico do crescimento de culturas de *Paracoccidioides brasiliensis* incubado a 25°C (A) ou a 37 °C (B). Micrografia eletrônica de varredura da fase miceliana (C) ou leveduriforme (D) do *P. brasiliensis* (MATHEUS *et al.*, 2005).

No diagnóstico imunológico da paracoccidioidomicose, a imunodifusão (ID) assume papel importante no pré-tratamento. No estudo de Restrepo (1992, p. 4) utilizando o preparado antigênico denominado Ag7, constituído em torno de 90% pela gp43, observou-se que “a imunodifusão proporcionou resultados de sensibilidade igual a 84,3% e especificidade de 98,9%”. Já Valle *et al.* (2001) utilizando como substrato antigênico filtrado de cultura, em fase leveduriforme, concentrada e dializada de *pool* de cepas do *P. brasiliensis*, obteve 90,2% de sensibilidade diagnóstica no total de 245 pacientes em pré-tratamento. Dos métodos imunoenzimáticos, o *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) possui vantagem sobre outros pela sua sensibilidade em torno de 100% na experiência de diferentes serviços.

Para o tratamento da paracoccidioidomicose dispõe-se de um arsenal clássico e variado de fármacos considerados eficazes, mas com limitações de toxicidade, de interação medicamentosa ou de custo. Especificamente, a combinação sulfametoxazol-trimetoprim, na dose de ataque de 2.400 a 3.200 mg/dia, o itraconazol na dose de ataque de 200mg/dia durante um ou dois meses e manutenção com 100mg/dia por período que pode variar de seis a oito meses, e anfotericina B, para casos graves, na dose de 0,5 a 1mg/kg/dia ou em dias alternados, resumiria a terapêutica para paracoccidioidomicose (MARQUES, 2003).

Segundo o Protocolo Clínico para Diagnóstico, Tratamento e Seguimento de pacientes portadores de paracoccidioidomicose da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), o tempo de tratamento é de 12 meses nas formas leves e de 18 a 24 meses nas formas moderadas a graves. O quadro 1 descreve os esquemas de tratamento da paracoccidioidomicose (formas leves a moderadas), conforme o Consenso Brasileiro.

Quadro 1 – Esquema de Tratamento ambulatorial para formas leves e moderadas de paracoccidioidomicose (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2006)

Medicamentos	Dose	Duração do tratamento
Itraconazol*	Adultos: 200mg/dia, logo após as refeições principais (almoço ou jantar), em uma única tomada. Crianças < 30Kg e > 5 anos: 5 a 10 mg/Kg/dia. Ajustar a dose não abrindo a cápsula **	6 a 9 meses nas formas leves e 12 a 18 meses nas formas moderadas.
Sulfametoxazol /Trimetoprim*	Adultos: Trimetoprim – 160 a 240 mg Sulfametoxazol – 800mg a 1.200 mg. VO 12/12h. Crianças: Trimetoprim – 8 a 10 mg/kg Sulfametoxazol – 40 a 50 mg/Kg. VO 12/12h.	12 meses nas formas leves 18 a 24 meses nas formas moderadas.

* Primeira escolha para adultos, com base na facilidade de administração, melhor aderência e tolerabilidade. Crianças que não deglutem cápsulas de itraconazol podem ser tratadas com a solução de sulfametoxazol/trimetoprim.

** Maior experiência em crianças é com sulfametoxazol/trimetoprim.

Ainda, segundo o Consenso em paracoccidioidomicose, os pacientes com as formas graves da doença, devem preferencialmente ser tratados em ambiente intra-hospitalar, com anfotericina B, 1mg/Kg/dia ou solução intravenosa de sulfametoxazol/trimetoprim, duas ampolas a cada 8h até melhora clínica do paciente (SHIKANAI-YASUDA, 2006).

Seguramente essa terapêutica não deverá se basear exclusivamente em antifúngicos. As medidas gerais que melhoram o estado nutricional e imunológico devem ser tomadas, juntamente com orientações com relação ao tabagismo e etilismo. Deste modo, repouso, a dieta hiperproteica e hipercalórica associada à suplementação vitamínica são fatores importantes para obtenção da cura (MARTINEZ, 2004).

2.5 Paracoccidioidomicose e aids

O primeiro relato da co-infecção na literatura consta no ano de 1989, por Pedro *et al.*, no qual foram identificados dois casos da associação, um paracoccidioidomicose/aids e outro paracoccidioidomicose/HIV.

Ainda pouco relatada, a co-morbidade paracoccidioidomicose/aids, foi identificada em 2,1% dos 422 pacientes com paracoccidioidomicose estudados no estado de Mato Grosso do Sul, por Paniago *et al.* (2003). Este baixo relato pode ser explicado pela utilização de sulfametoxazol/trimetoprim (SMX/TMP) entre os pacientes HIV positivos, profilaxia também muito efetiva no tratamento da paracoccidioidomicose, além das características epidemiológicas distintas entre a população de cada infecção, entre eles sexo, idade, hábitos de vida e procedência.

Em seu estudo de 12 pacientes com paracoccidioidomicose/HIV, Paniago *et al.* (2005) encontraram nesta população dados clínicos e epidemiológicos importantes, caracterizados por uma maior frequência em jovens, na forma clínica de maior gravidade e com maior mortalidade principalmente antes de 1996, ano da introdução da Terapia Antiretroviral – ARV, o que levou a conclusão de que a paracoccidioidomicose apresenta comportamento oportunista da vigência da aids.

Segundo o Consenso em paracoccidioidomicose de 2006, a maioria dos pacientes com co-infecção paracoccidioidomicose /HIV apresenta-se com níveis de linfócitos CD4⁺ inferiores a 200 céls/mm³ e os anticorpos anti-*P.brasiliensis* presentes em apenas 60% dos casos (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2006).

O anergismo encontrado nos pacientes HIV positivos com CD4⁺ em níveis inferiores a 200cel/mm³, ainda é fator de dificuldade na identificação de pacientes com infecção paracoccidióidica através dos testes de HTT positivo à antígenos do fungo, sendo necessário estudos sobre novas formas de identificação desta infecção.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Determinar a prevalência de infecção por *Paracoccidioides brasiliensis* em pacientes HIV positivos em acompanhamento no Hospital-Dia Profª Esterina Corsini.

3.2 Objetivos específicos

- a) Estudar as características epidemiológicas dos pacientes HIV positivos.
- b) Correlacionar a resposta da intradermoreação à gp43 com os níveis de linfócitos T CD4⁺ e a carga viral do HIV.
- c) Comparar as características epidemiológicas dos indivíduos HIV positivos com e sem infecção pelo *P. brasiliensis*.

4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico do tipo transversal, o qual busca determinar a prevalência de infecção *Paracoccidioides brasiliensis* nos indivíduos HIV positivos.

Klein (2004, p. 125-126) ao definir a pesquisa transversal, assim se expressa:

“ estudo seccional ou transversal é aquela estratégia de estudo epidemiológico que se caracteriza pela observação direta de determinada quantidade planejada de indivíduos em uma única oportunidade” “.... está relacionado com a temporalidade, isto é, com a época da coleta de dados do estudo” “..... o termo seccional é mais abrangente, pois tanto pode ser perpendicular ou instantâneo para análise, como transversal ou oblíquo para coleta de dados” “..... todas as informações são coletadas na mesma oportunidade, ou seja, em um único instante de cada indivíduo”.

4.2 Local e período do estudo

A pesquisa foi realizada no 2º semestre de 2007, nos meses de Julho a Dezembro. O local para coleta de dados foi o Hospital-Dia Profª Esterina Corsini do Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul HU/UFMS, em Campo Grande - MS.

O local selecionado é um dos dois centros de referência no atendimento de pacientes com HIV/aids existentes em Campo Grande-MS, e é também o centro de referência estadual no atendimento de pacientes com paracoccidioidomicose.

Ao todo atende a cerca de 600 pacientes com doenças infecciosas ao mês.

4.3 População e amostra

A população foi constituída por 432 indivíduos infectados pelo HIV com mais de 14 anos, que se encontravam em tratamento/acompanhamento no Hospital-dia do HU/UFMS e procuraram o serviço para coleta rotineira de contagem de células CD4+ e Carga Viral do HIV.

Levando em conta uma prevalência esperada de 16% de infecção pelo *P. brasiliensis* para um limite de confiança de 95% a amostra seria de 89 pacientes. Neste estudo a amostra constituiu-se de 90 pacientes.

4.4 Critérios de Inclusão

A inclusão dos participantes se deu através dos seguintes critérios:

- Idade superior a 18 anos.
- Diagnóstico de **HIV**, por método sorológico ELISA e confirmação por Western-blott ou IFI.
- Residência em Campo Grande-MS.
- Aceitação na participação da pesquisa, após leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

4.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos aqueles que tinham idade inferior a 18 anos ou estavam grávidas.

4.6 Aspectos éticos

Atendendo as Diretrizes e Normas de Pesquisa em Seres Humanos, conforme Resolução 196/96, o estudo passou pela apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) (protocolo nº

170/2002) e pela autorização da Pró-reitoria da mesma universidade, direção do Hospital Dia “Profa Esterina Corsini” do HU/UFMS, sendo aprovado em reunião ordinária no dia 15 de março de 2006 (protocolo 064/06) por estar de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.

Para coleta de dados foram realizados esclarecimentos aos participantes sobre a pesquisa, seus objetivos, método de coleta de dados, caráter voluntário da própria participação, o caráter confidencial das informações, o direito de retirar o consentimento dado em qualquer momento da pesquisa sem interferência na atenção à sua saúde e tratamento da sua patologia.

Após o livre aceite em participar da pesquisa, foi solicitada a assinatura de cada paciente, no termo de consentimento livre esclarecido.

4.7 Procedimentos para coleta de dados

A coleta de dados foi desenvolvida em quatro etapas, a saber:

1º etapa: Seleção dos pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV que procuraram o serviço, para identificação dos níveis de CD4⁺ e carga viral, durante o período de julho a dezembro de 2007, que concordaram em participar do estudo, após assinarem TCLE.

2º etapa: Após seleção foram submetidos a:

- Um questionário de dados epidemiológicos direcionados para paracoccidiodomicose (Apêndice B)
- Avaliação clínica direcionada para paracoccidiodomicose, para identificar sintomas da doença.
- Sorologia para paracoccidiodomicose, por imunodifusão de Ouchterlony (LACAZ *et al.*, 2002), cuja positividade está associada a atividade da paracoccidiodomicose-doença.
- **Intradermorreação com paracoccidiodina gp43 – glicoproteína de 43Kd** (SARAIVA *et al.*, 1996), para identificar infectados seguindo os seguintes procedimentos:
 1. Injeção intradérmica na face anterior do antebraço esquerdo, de 0,1 ml da gp43 com seringa tuberculínica descartável, marca BD®.

2. Leitura 48 horas após a injeção do antígeno.
3. Foram considerados infectados pelo *P. brasiliensis* aqueles com área de induração maior ou igual que 5 mm.

3º etapa: Levantamento dos resultados dos exames CD4⁺ e CV que foram realizados por solicitação médica, no Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN) seguindo metodologia preconizada pelo Ministério de Saúde do paciente no serviço. Após esta avaliação foram classificados em relação à paracoccidioidomicose como:

- Infectados com CD4⁺ menor que 200 céls/mm³ (nesta categoria muitos infectados deixaram de ser identificados pois a intradermorreação poderia ser “falso-negativa” por conta da queda de resposta TH1 necessária para a HTT.
- Infectados com CD4⁺ entre 200 e 350 céls/mm³
- Infectados com CD4⁺ maior que 350 céls/mm³
- Não infectados
- Doentes (paracoccidioidomicose)

4º etapa: Armazenamento dos dados em uma planilha Excel, em virtude da facilidade na confecção de gráficos, tabelas, inclusive na conversão com distintos bancos de dados e *softwares* estatísticos.

4.8 Tratamento estatístico e análise dos dados

Os dados obtidos foram analisados pelo programa Epi-info 3.3.2. O teste do χ^2 (*qui-quadrado*) foi utilizado para testar diferenças entre proporções. O teste exato de Fisher foi realizado quando o valor esperado foi menor que 5. O nível de significância foi de 0,05.

5 RESULTADOS

Noventa pacientes com HIV/aids foram testados, sendo avaliados clínica e sorologicamente para paracoccidiodomicose, não sendo identificado nenhum paciente com manifestações clínicas sugestivas da doença e nenhum caso com presença de anticorpos anti-*P. brasiliensis* detectáveis pela imunodifusão, o que caracterizou ausência de doentes de paracoccidiodomicose entre a amostra.

Tabela 1 – Descrição de 90 pacientes HIV/aids segundo características sócio-demográficas. Campo Grande, MS, 2007.

Características sócio-demográficas	N	%
Idade (anos)		
20-30	11	12,2
31-40	35	38,9
41-50	36	40,0
>50	08	8,9
Sexo		
Masculino	55	61,1
Feminino	35	38,9
Estado Civil		
Amasiado	03	3,3
Casado	32	35,6
Divorciado	07	7,8
Solteiro	40	44,4
Viúvo	08	8,9
Cor		
Branco	47	52,2
Preto	07	7,8
Pardo	36	40,0
Instrução		
Analfabeto	04	4,4
Ensino Fundamental 1-8	41	45,6
Ensino Médio	37	41,1
Ensino Superior	08	8,9
Ocupação		
Não manuais*	35	38,9
Manuais**	43	47,8
Não ocupados***	12	13,3

* proprietários rurais; profissionais universitários (enfermeiros, psicólogos e analistas de sistemas); empregadores; empresários por conta própria; dirigentes (diretores); ocupações técnicas e artísticas (professores, práticos de enfermagem e dançarinos).

** trabalhadores rurais; trabalhadores da indústria moderna (técnicos gráficos e encadernadores e da indústria eletrônica); trabalhadores da indústria tradicional (pedreiros, carpinteiros e costureiros); trabalhadores no comércio ambulante (feirantes e vendedores ambulantes); trabalhadores nos serviços pessoais (cabeleireiros, cozinheiros e manicures); trabalhadores nos serviços gerais (faxineiros, seguranças e motoristas); trabalhadores nos serviços domésticos (empregadas domésticas e babás).

*** Desempregados; estudantes; afazeres domésticos; aposentados e ou pensionistas (CASSANO et al., 2000).

As principais características sócio-demográficas dos pacientes selecionados estão relacionadas na tabela 1. Observa-se que nesta amostra há um predomínio de indivíduos do sexo masculino com idade entre 41 e 50 anos (40%), solteiros (44,4%), com status sócio-econômico mais baixo (ocupações manuais – 47,8% e escolaridade compatível com o nível fundamental – 45,6%).

Tabela 2 – Distribuição de 90 pacientes HIV/aids segundo hábitos de vida e categorias de exposição. Campo Grande, MS - 2007.

Variáveis	N	%
Tabagismo		
Atual ou prévio	44	48,9
Nunca	46	51,1
Etilismo		
Atual ou prévio	56	62,2
Nunca	34	37,8
Caça de tatu		
Atual ou prévio	25	27,8
Nunca	65	72,2
Atividade em lavoura		
Atual ou prévio	50	55,6
Nunca	40	44,4
Residência em Zona Rural		
Atual ou prévio	54	60,0
Nunca	36	40,0
Categoria de Exposição		
UDI*	03	3,3
Homossexual	12	13,3
Heterossexual	56	62,3
HT-HM	01	1,1
Transfusão Sanguínea	01	1,1
NSI**	17	18,9

* Usuários de Drogas Injetáveis

** Não souberam informar

Segundo os hábitos de vida descritos na tabela 2, observa-se que os indivíduos HIV/aids apresentam um perfil rural, onde 60% deles residem ou já residiram em área rural, assim como já desempenharam atividades ligadas à lavoura (55,6%). O etilismo foi um hábito presente na vida da maioria destes indivíduos com 62,2% deles, porém em relação ao tabagismo o mesmo não foi observado (48,9%). A caça de tatu não foi citado como um hábito muito freqüente com 27,8% e a maioria se classificou em relação a categoria de exposição, como heterossexual com 62,3%.

Tabela 3 – Distribuição de 16 indivíduos com HIV/aids segundo diâmetro da induração das intradermoreações com gp43. Campo Grande, MS - 2007.

Induração (mm)	N	%
< 05	05	31,2
05-09	07	43,7
10-19	03	18,8
≥ 20	01	6,3
Total	16	100

Tabela 4 – Prevalência de Infecção Paracoccidióidica em 90 indivíduos com HIV/aids Campo Grande, MS - 2007.

Classificação	N	%
Reator*	11	12,2
Não reator*	79	87,8
Total	90	100

*Reator: induração ≥ 5mm

**Não reator: ausência de induração ou induração < 5mm

Como resultado da intradermoreação com gp43, 16 indivíduos apresentaram alguma induração. A tabela 3 demonstra os valores da induração, sendo que 43,7% está entre 05 a 09 mm, seguido de 05 indivíduos (31,2%) com induração < 05 mm. Conforme tabela 4, a prevalência encontrada de infecção paracoccidióidica foi de 12,2%, uma vez que indivíduos que apresentaram induração menor que 5 mm, não foram considerados positivos ao teste.

Tabela 5 – Reatividade à intradermorreação com gp43 em indivíduos com HIV/aids segundo nível de CD4⁺/Carga viral. Campo Grande, MS - 2007.

Variáveis	Teste intradérmico com gp43				P
	Reator* (11)		Não reator** (79)		
	n	%	n	%	
CD4+					
(cels/mm³)					
<200	02	18,2	19	24,1	NS
200-350	03	27,3	17	21,5	
>350	06	54,5	43	54,4	
Carga Viral					
(cópias/ml)					
< 50	05	45,5	43	54,4	NS
50 – 99.999	04	36,3	34	43,1	
>=100.000	02	18,2	02	2,5	

*Reator: induração >= 5mm

**Não reator: ausência de induração ou induração < 5mm

Tabela 6 – Prevalência da Infecção Paracoccidióidica em 90 indivíduos com HIV/aids segundo nível de CD4⁺. Campo Grande, MS - 2007.

CD4 (cels/mm ³)	Teste intradérmico com gp43				P
	Reator*		Não reator**		
	n	%	n	%	
<200 (21)	02	9,5	19	90,5	NS
≥200 (69)	09	13,0	60	87,0	
Total (90)	11	12,2	79	87,8	

*Reator: induração >= 5mm

**Não reator: ausência de induração ou induração < 5mm

Dentre os indivíduos HIV/aids com e sem infecção paracoccidióidica (tabela 5), aqueles que possuem CD4⁺ >350 cels/mm³ e carga viral <50 cópias/ml foram mais frequentes. Não foi observada significância estatística.

Em relação à prevalência da infecção paracoccidióidica por nível de células CD4⁺ (tabela 6), observa-se que indivíduos com células CD4⁺ ≥ 200 apresentam uma prevalência de 13%.

Tabela 7 – Reatividade à intradermorreação com gp43 em 90 indivíduos com HIV/aids segundo variáveis sócio-demográficas e hábitos de vida. Campo Grande, MS – 2007.

Variáveis	Teste Intradérmico				P
	Reator* (11)		Não Reator** (79)		
	N	%	N	%	
Idade					
20-39	06	54,5	34	43,0	NS
40-59	05	45,5	42	53,2	
>60	00	-	03	3,8	
Sexo					
Masculino	04	36,4	51	64,6	NS
Feminino	07	63,6	28	35,4	
Ocupação					
Não manuais*	03	27,3	32	40,5	NS
Manuais**	06	54,5	37	46,8	
Não ocupados***	02	18,2	10	12,7	
Categoria de Exposição					
UDI*	00	-	03	3,8	NS
Homossexual	02	18,2	10	12,7	
Heterossexual	06	54,5	42	53,2	
HT-HM	00	-	01	1,3	
Transfusão Sanguínea	00	-	01	1,3	
NSI**	03	27,3	22	27,8	
Hábitos de Vida					
Caça de Tatu					
Caçador ou Ex	04	36,4	21	26,6	NS
Nunca	07	63,6	58	73,4	
Etilismo					
Etilista ou Ex	05	45,5	51	64,6	NS
Nunca	06	54,5	28	35,4	
Tabagismo					
Tabagista ou Ex	06	54,5	38	48,1	NS
Nunca	05	45,5	41	51,9	
Zona Rural					
Reside ou Já residiu	06	54,5	48	60,8	NS
Nunca residiu	05	45,5	31	39,2	

*Reator: induração $\geq$ 5mm

**Não reator: ausência de induração ou induração $<$ 5mm

Conforme observado na tabela 7, pacientes HIV positivos com e sem infecção paracoccidióidica apresentam perfil epidemiológico semelhantes (heterossexuais, com ocupação manual, residentes atuais ou prévios de zona rural), exceto pela maior frequência de mulheres (63,6%), tabagistas (54,5%) e indivíduos mais jovem (54,5%) entre os pacientes co-infectados.

6 DISCUSSÃO

As características epidemiológicas dos pacientes HIV/aids atendidos no Hospital-Dia são semelhantes à nacional.

Apesar da redução histórica nos casos de aids em relação a razão de sexo (H:M) no Brasil, passando de 15 homens para cada mulher (15,1:1) em 1986 para 15 homens e 10 mulheres (1,5:1) em 2005 (BRASIL, 2007), ainda observa-se uma maior frequência de casos de aids no sexo masculino, atingindo no presente estudo 61,1% dos casos (**tabela 1**), sendo a razão de homens e mulheres igual a (1,6:1).

Este aumento no número de casos entre as mulheres pode estar relacionado a vulnerabilidade biológica das mulheres. Chiriboga (1997) traduz esta vulnerabilidade em maior extensão da mucosa vaginal, maior concentração do HIV no sêmen, tanto livre, quanto no interior das células e a fragilização das barreiras naturais da mucosa vaginal contra o HIV.

Ampliando a visão além dos fatores biológicos, Bastos e Szwarcwald (2000) acreditam que as “regras” de pareamento entre os gêneros de óbvia determinação sócio-econômica e cultural, vigente no Brasil, fazem com que mulheres mais jovens, que pela imaturidade do aparelho genital tem fragilização adicional frente à infecção pelo HIV, mantenham habitualmente relações sexuais sem proteção e estabeleçam parcerias com homens mais velhos. Uma vez que estes homens (mais velhos) apresentam níveis de prevalência para o HIV mais elevado, estas mulheres estariam sob maior risco de se infectarem com o HIV (TAKAHASHI; SHIMA; SOUZA, 1998).

Santos *et al.* (2002) atribuem a maior vulnerabilidade das mulheres, ao fato de elas terem menor escolaridade, entendido como condição sócio-econômica menos privilegiada e a uma maior proporção, entre os homens heterossexuais, de multiplicidade de parceiras.

Com realação a idade, o “**envelhecimento da epidemia da aids**” foi característica observada nos pacientes HIV positivos e é tratado por vários autores (SANTOS *et al.*, 2002; SZWARC WALD; CARVALHO, 2000; FONSECA *et al.*, 2003). O incremento de casos de aids entre os indivíduos acima de 40 anos, foi destaque no Boletim Epidemiológico 2007, observando que nos homens o incremento encontra-se na faixa etária de 30- 49 anos e nas mulheres de 30-39 anos.

Santos *et al.* (2002) analisando os dados de mortalidade por aids no Estado de São Paulo, observaram um deslocamento dos óbitos para faixas etárias mais altas, confirmando a hipótese de “envelhecimento da epidemia” naquele estado.

Fonseca *et al.* (2003) analisando a evolução temporal das taxas de incidência anual de aids, por categoria ocupacional, também observaram a disseminação da epidemia da aids nas populações de menor status sócio-econômico.

Em análise da evolução temporal da aids e grau de escolaridade, Fonseca *et al.* (2000) demonstraram que de 1986 a 1996, houve uma tendência nítida de crescimento da taxa de incidência da aids entre homens com menor grau de escolaridade e para as mulheres estabilidade dos casos, que desde o início da epidemia já atingiam 70% de mulheres que possuíam grau de escolaridade mais baixo.

Santos *et al.* (2002) acreditam que a pauperização da epidemia foi um processo vivenciado somente pelo sexo masculino, uma vez que para as mulheres a epidemia já iniciou pauperizada. A importância deste fato deve ser amplamente discutida e divulgada, evitando assim equívocos, no que diz respeito à falsa sensação das mulheres com maior poder sócio-econômico e escolaridade, de que estariam “protegidas” ou distanciadas da epidemia.

O incremento desta epidemia em estratos de menor escolaridade remete à condição de menor cobertura dos sistemas de vigilância e de assistência à saúde, que necessitam ser mais bem discutidos e investigados (RODRIGUES-JUNIOR; CASTILHO, 2004).

Grangeiro (1994) aponta o uso de drogas injetáveis, de maior importância, no que diz respeito à categoria de exposição entre os pacientes de aids com baixa escolaridade e ocupações menos qualificadas, e a transmissão sexual proporcionalmente mais importante nos indivíduos de escolaridades mais altas.

Entendendo que o uso de drogas injetáveis no Brasil está associado com uma parcela menos privilegiada, do ponto de vista sócio-econômico, Bastos e Barcellos (1995) associaram ao aumento de casos notificados entre homens em meados dos anos 90 que possuíam primeiro grau completo e incompleto, a esta fase em que a categoria de exposição de maior importância foi o uso de drogas injetáveis.

Da presente análise também foi possível constatar que a epidemia pelo HIV/aids entre os pacientes em acompanhamento no hospital-Dia, já atingi populações rural, como demonstrado por Szwarcwald *et al.* (2000) onde

identificaram que a aids ainda é um fenômeno urbano, entretanto apresentando claros sinais de expansão entre os municípios predominantemente rurais.

A prevalência da infecção paracoccidióidica na população de pacientes HIV/aids atendida no Hospital “Esterina Corsini” é similar à observada em estudos epidemiológicos em outras populações.

Por se tratar de um estudo pioneiro sobre a co-infecção paracoccidioidomicose/HIV, não é possível afirmar que a prevalência de 12,2% (**tabela 4**) encontrada no estudo é elevada ou baixa nesta população,

Fava e Fava Netto (1998) descrevem vários trabalhos sobre provas intradérmicas com paracoccidioidina, nos quais apresentam entre diversas populações de 1968 a 1993, prevalências com valores que variaram entre 5,6% a 87%.

Diógenes *et al.* (1990) encontraram uma positividade de 25,9% para intradermorreação com paracoccidioidina nas leituras de 48 horas, em 138 moradores de um sítio, no estado do Ceará. Outros trabalhos com paracoccidioidina em populações saudáveis apresentaram prevalências de 27% a 49,6% (BAGATIN, 1986; MALUF *et al.*, 2003).

Em relação à intradermorreação com gp43, mesmo antígeno utilizado nesta pesquisa, Fornajeiro (2005) encontrou 43% de positividade entre 118 operários residentes no estado do Paraná.

Acredita-se que a grande variedade encontrada entre os resultados, pode estar relacionada à não padronização de antígenos, faixa etárias diversas, tempo de leitura da reação, assim como características endêmicas de cada localidade. Recentemente tem sido descritas diferenças genéticas entre cepas de *P. brasiliensis*, sendo que a cepa Pb01 apresenta menor expressão de gp43. A interferência desta alteração na intradermorreação não está esclarecida, mas é possível que induza menor resposta (PUCCIA *et al.*, 2008).

Características similares às citadas anteriormente foram observadas nos estudos de prevalência de outras co-infecções quando comparadas ao nosso estudo, entretanto apresentaram valores mais próximos ao nosso.

Burgarelli (1996) encontrou uma prevalência de sorologia positiva para doença de Chagas em pacientes com HIV de 9,09%. Rodrigues *et al.* (1997) encontraram uma prevalência de teste de PPD positivo de 22% em pacientes HIV/aids e Souza *et al.* (2006) de 15,1%. Nissapatorn *et al.* (2004) encontraram uma prevalência de sorologia positiva para Toxoplasmose de 44,8%, Uneke *et al.* (2005) de 38,8% e Sukthana, Chintana e Lekkla (2000) de 23,2%.

É importante ressaltar que se esperava uma prevalência menor, dada às características sócio-demográficas conhecida dos pacientes HIV positivos (urbanos, sem atividade rural), entretanto no estudo observa-se que dos 11 pacientes co-infectados 54,5% deles residiam ou já residiram em área rural, o que pode ter sido fator determinante para a prevalência encontrada.

Ao analisar a positividade da intradermorreação por faixa de células CD4+, observa-se maior prevalência (13,0%) entre os pacientes com CD4+ igual ou maior 200 cels/mm³ (**tabela 6**) do que naqueles com CD4+ menor que 200 cels/mm³ (9,5%). A diferença observada não apresentou significância estatística.

Ao considerar o possível anergismo entre os pacientes HIV positivos com níveis de CD4 < 200 cels/mm³, infere-se que a infecção paracoccidióidica em pacientes com esta faixa de CD4+ possa não ter sido detectada em muitos deles, resultando em uma prevalência inferior à real.

Esta possibilidade de maior anergismo em pacientes imunodeprimidos foi confirmada por Maas *et al.* (1999) em seu estudo ao realizarem teste de PPD em pacientes HIV positivos, onde encontraram anergia em 10% dos pacientes com células CD4 ≥ 500 células/mm³ e em 2/3 dos pacientes com células CD4+ < 200 células/mm³.

Souza *et al.* (2006) em seu estudo com teste tuberculínico em pacientes HIV, observaram que 84,9% dos pacientes apresentaram anergia ao teste tuberculínico, evidenciando que grande parte destes indivíduos do estudo não respondem ao teste cutâneo com o PPD e que a intensidade da resposta ao mesmo não tem relação com a contagem de linfócitos T CD4+.

O valor de 5 mm utilizado como corte para classificação de reatores e não reatores utilizados na pesquisa, ainda precisa ser mais bem discutido. O que se preconiza na interpretação da prova tuberculínica é que em pacientes com HIV/aids o valor de corte de 10mm caia para 5mm. Observa-se no estudo que dois pacientes

apresentaram reação de 4mm, podendo ter um significado de infecção na medida que sua imunidade celular está alterada.

Outra indagação é a necessidade ou não da repetição da intradermorreação (efeito *booster*) para confirmação do resultado. No nosso estudo dos 16 indivíduos que apresentaram induração, 31,2% reagiram com diâmetro menor que 5 mm (**tabela 3**), sendo considerados não reatores.

Em um estudo no Hospital-escola no município de Campo Grande, Oliveira *et al.* (2008) encontraram uma taxa de efeito *booster* de 7,8% em 129 servidores do hospital considerados no teste prévio com PPD como não reatores ou fracos reatores. Esta técnica ainda não padronizada para infecção Paracoccidióidica precisa ser desenvolvida, para assim termos uma avaliação da real prevalência desta infecção.

Vale então salientar que a possibilidade de que estes indivíduos possam ser fracos reatores deve ser levada em consideração, assim como o entendimento de que a repetição da intradermorreação poderia ter resultado em um aumento na prevalência encontrada.

Pacientes HIV positivos com e sem infecção pela paracoccidioidomicose apresentam perfil epidemiológico semelhantes, exceto pela maior frequência de mulheres e indivíduos mais jovem entre os pacientes co-infectados.

A maior prevalência entre homens, ainda é freqüente, entretanto a **feminização**, já faz parte no perfil epidemiológico da aids no Brasil e apresenta-se fortemente entre os pacientes co-infectados. A associação do sexo com a positividade da intradermorreação (indivíduos infectados), não apresentou diferença estatística (**tabela 7**), entretanto observa-se que a maioria (63,6%) dos pacientes co-infectados era do sexo feminino.

Ao correlacionar a idade com a positividade da intradermorreação, observa-se que a maior prevalência de pacientes HIV positivos com infecção paracoccidióidica estava na faixa etária mais jovem (**tabela 8**), o que está de acordo com Martinez (2004) e Verli *et al.* (2005) que afirmam que a infecção paracoccidióidica normalmente acomete os indivíduos mais jovens.

Considerando a ocupação e grau de escolaridade como os principais indicadores do nível sócio-econômico, foi observado no estudo, tanto nos pacientes HIV positivos com e sem infecção pelo *P. brasiliensis*, uma maior prevalência entre as categorias consideradas de menor status sócio-econômico, as ditas “manuais”, atingindo 54,5% nos pacientes HIV positivos com infecção paracoccidióidica e 46,8% nos pacientes HIV/positivos sem infecção paracoccidióidica (**tabela 8**). Com relação à escolaridade, observa-se uma menor escolaridade, somados ensino fundamental e médio, com mais de 85% dos casos, conforme **tabela 1**.

Sabe-se que alguns fatores de riscos parecem estar associados à paracoccidioidomicose-doença, entre elas o tabagismo e etilismo (MARTINEZ; MOYA, 1992; SANTOS *et al.*, 2002). No presente estudo observa-se uma inversão na frequência dos hábitos de etilismo e tabagismo, sendo o etilismo mais frequente nos pacientes HIV positivos sem infecção paracoccidióidica (64,6%) e o tabagismo nos pacientes HIV positivos com infecção paracoccidióidica (54,5%).

Acredita-se que os hábitos de vida como o tabagismo e etilismo, atuem como fatores predisponentes para diminuição da capacidade imunológica, com conseqüente reativação do foco latente nos pacientes HIV positivos com infecção paracoccidióidica, tornando-se uma preocupação dentro da saúde pública que necessita de ações preventivas e educativas voltadas para hábitos vida mais saudáveis.

Carandina e Magaldi (1974) sugerem que a ocorrência da infecção paracoccidióidica é maior em indivíduos que residem em zona rural. Neste trabalho também se observa que a maioria dos indivíduos HIV positivos com e sem infecção paracoccidióidica residem ou já residiram em zona rural.

7 CONCLUSÃO

A prevalência da infecção paracoccidióidica em pacientes com HIV/aids atendidos no Hospital-Dia “Esterina Corsini”, foi de 12,2% sendo similar a observada em estudos epidemiológicos de outras co-infecções, uma vez que este estudo foi o primeiro a avaliar a infecção paracoccidióidica nos pacientes HIV/aids.

As características epidemiológicas dos pacientes HIV/aids atendidos no Hospital-Dia são semelhantes à nacional, sendo a maioria homens, porém com aumento no número de casos entre as mulheres, residentes atuais ou prévios de área rural (interiorização), com status sócio-econômico mais baixo (pauperização) e em uma faixa etária mais velha (envelhecimento da epidemia).

A positividade da intradermorreação com gp43 neste estudo não se correlaciona com os níveis de linfócitos T CD4 e a carga viral do HIV. Porém, observa-se maior prevalência entre os pacientes com CD4+ igual ou maior 200 cels/mm³ do que naqueles com CD4+ menor que 200 cels/mm³.

Pacientes HIV positivos com e sem infecção pela paracoccidioidomicose apresentam perfil epidemiológico semelhante (ocupações manuais, heterossexuais, ausência de hábito de caça ao tatu, residentes atuais ou prévios em área rural) exceto pela maior frequência de mulheres, indivíduos mais jovem e tabagistas entre os pacientes co-infectados e etilistas entre os pacientes com HIV/aids.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O extravasamento dos muros da epidemia da aids, observada no estudo, juntando perfis epidemiológicos antes diversos, é uma situação preocupante, que pode levar ao incremento da infecção paracoccidióidica nos pacientes HIV/positivos e conseqüentemente a reativação de um foco latente na identificação de caso de aids, caracterizando-se assim em maior gravidade da doença e mortalidade destes indivíduos.

Os resultados obtidos servem de alerta para a necessidade de novas e contínuas pesquisas envolvendo a co-infecção do HIV e o *P. brasiliensis*, pois a falta de estudos nesta área impossibilitou um melhor comparativo no que diz respeito à epidemiologia da co-infecção. As condições ambientais do Estado de Mato Grosso do Sul aliado à mudança no perfil epidemiológico da aids, também reforçam esta necessidade, entendendo que a associação destas duas graves infecções tem se traduzido em um importante problema de saúde pública para a região.

REFERÊNCIAS

Bagagli E. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from armadillos (*Dasypus novemcinctus*) captured in an area of paracoccidioidomycosis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 1998; 58(4):505-12.

Bagatin E. Inquérito epidemiológico com a paracoccidioidina na região de Sorocaba, Estado de São Paulo. **An Bras Dermatol**. 1986; 61(1):5-8.

Bastos FI, Barcelos C. Geografia Social da Aids no Brasil. **Rev. Saúde Pública**. 1995; 29(1): 52-62.

Bastos FI, Szwarcwald CL. AIDS e pauperização: principais conceitos e evidências empíricas. **Cad Saúde Pública**. 2000; 16(supl 1):65-76.

Bernard G, Duarte AJS. Paracoccidioidomycosis: a model for evaluation of the effects of Human Immunodeficiency Virus infection of the natural history of endemic tropical diseases. **Clin. Infect. Dis**. 2000; 31(4):1032-9.

Benard G, Kavakama J, Mendes-Giannini MJ, Kono A, Duarte AJ, Shikanai-Yasuda MA. Contribution to the natural history of paracoccidioidomycosis: identification of the primary pulmonary infection in the severe acute form of the disease a case report. **Clin Infect Dis**. 2005; 40(1):1-4.

Bittencourt JIM, Oliveira RM, Coutinho ZF. Mortalidade por paracoccidioidomicose no Estado do Paraná, Brasil, 1980/1998. **Cad Saúde Pública**. 2005; 21(6):1856-64.

Blotta MHSL, Camargo ZP. Immunological response to cell-free antigens of *Paracoccidioides brasiliensis*: relationship with clinical forms of paracoccidioidomycosis. **Journal of Clinical Microbiology**. 1993; 31(3):671-76.

Brasil a. Ministério da Saúde - Coordenação Nacional DST/AIDS. **A contribuição dos estudos Multicêntricos frente à epidemia de HIV/Aids entre UDI no Brasil**. Disponível em: www.Aids.gov.br/avalia8/index.htm. Acesso em: 20 julho de 2007.

Brasil b. Ministério da Saúde – Coordenação Nacional DST/AIDS – Vigilância Epidemiológica. **Boletim Epidemiológico de AIDS** ano IV, n. 1, Brasília; julho de 2006 a junho de 2007.

Brasil. Ministério da Saúde – Fundação Oswaldo Cruz – Instituto e Pesquisa Clínica Evandro Chagas. **Protocolo clínico para diagnóstico, tratamento e seguimento de pacientes portadores de Paracoccidioidomicose**, 2005.

Brummer E, Restrepo A, Stevens DA, Azzi R, Gomez A, Hoyos G *et al*. Murine Modelo f paracoccidioidomycosis. Produccion of fatal acute pulmonary or chronic pulmonary and disseminated disease: immunological and pathological observations. **Journal of Experimental Pathology**. 1984; 1(3):241-55.

Burgarelli MKN. Contribuição para o estudo clínico-laboratorial e imunológico da associação entre a doença de Chagas e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. **Rev Patol Trop**. 1996; 25(1):81-167.

Calich VL, Vaz CA, Burger E. Immunity to *Paracoccidioides brasiliensis* infection. **Res Immunol**. 1998; 149:407-17.

Camargo ZP, Unterkircher CS, Campoy SP, Travassos LR. Production of *Paraccidioides brasiliensis* exoantigens for immunodiffusion tests. **Journal of Clinical Microbiology**. 1988; 26(10):2147-51.

Carandina L, Magaldi C. Inquérito sobre blastomicose sul-americana pela intradermo reação em uma comunidade rural do município de Botucatu, SP. **Rev Saúde Pública**. 1974; 8(2):171-80.

Cassano C, Frias LA, Valente JG. Classificação por ocupação dos casos de AIDS no Brasil – 1995. **Cad Saúde Pública**. 2000; 16 (supl 1):53-64.

Chiriboga CR. Introducción. Mujer y SIDA: Conceptos sobre el tema. In: **Situación de las Mujeres y el VIH/SIDA en América Latina**. B. Rico, S. Vandale, B. Allen.; A. L. Liguori (editores), Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública, p. 22, 1997.

Coutinho ZF, Silva D, Lazéra MS, Petri V, Oliveira RM, Sabroza PC, Wanke B. Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). **Cad Saúde Pública**. 2002; 18(5):1441-54.

Diógenes MJN, Gonçalves HMG, Mapurunga ACP, Alencar KF, Andrade FB, Nogueira-Queiroz JA. Reações à Histoplasmina e Paracoccidioidina na Serra de Pereiro. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**. 1990; 32(2):116-20.

Dismukes WE. Paracoccidioidomycosis. In: Bennett, J. C.; Plum, F. **Tratado de Medicina Interna**. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

Fava SDC, Fava-Netto C. Epidemiologic surveys of histoplasmin and paracoccidioidin sensitivity in Brazil. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo.** 1998; 40(3):1-13.

Fonseca MG, Bastos FI, Derrico M, Andrade CLT, Travassos C, Szwarcwald CL. AIDS e grau de escolaridade no Brasil: evolução temporal de 1986 a 1996. **Cad Saúde Pública.** 2000; 16(supl 1):77-87.

Fonseca MG, Travassos C, Bastos FI, Silva NV, Szwarcwald CL. Distribuição social da AIDS no Brasil, segundo participação no mercado de Trabalho, ocupação e *status* sócio-econômico dos casos 1987 a 1998. **Cad Saúde Pública.** 2003; 19(5): 1351-63.

Fornajero N *et al.* Inquérito epidemiológico sobre a paracoccidioidomicose utilizando a gp43 em dois municípios do noroeste do Paraná, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 2005; 38(2):191-3.

Franco M, Montenegro MR, Mendes RP, Marques SA, Dillon NL, Mota NGS. Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 1987; 20(2):129-32.

Grangeiro A. O perfil sócio econômico dos casos de AIDS da cidade de São Paulo. In: Parker, R. et al. (Orgs). **A Aids no Brasil.** Rio de Janeiro: Relume-Dumará,. p. 91-125, 1994.

Godoy P, Lelis SSR, Resende UM. Paracoccidioidomicose e síndrome de imunodeficiência adquirida: relato de necropsia. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 2006; 39(1):79-81.

Hassessian A, Ishikawa EM, Alencar FI, Marcussi G. Estudo da prevalência de lesões bucais em pacientes portadores de paracoccidioidomicose na região de Campo Grande – Mato Grosso do Sul. **Rev Pós-Graduação**. 2000; 7(3):214-18.

IBGE. **Levantamento e informatização de dados sobre recursos naturais** 2005. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>. Acesso em: 15 dez. 2008

Klein CH, Bloch KV. Estudos Seccionais. In: **Epidemiologia**. Roberto A. Medronho (Editor). São Paulo: Atheneu, 2004.

Lacaz CS *et al*. Paracoccidioidomicose. In: (Ed). **Tratado de Micologia Médica Lacaz**. São Paulo: Sarvier, 2002.

Ma LL, Spurrell JC, Wang JF, Neely GG, Epelman S, Krensky AM *et al*. CD8 T cell-mediated killing of *Cryptococcus neoformans* requires granulysin and is dependent on CD4 T cells and IL-15. **J Immunol**. 2002; 169(10): 5787-95.

Maas JJ, Foudraine NA, Schellekens PT, Mensen ME, Veenstra J, Roos MT *et al*. Reliability of tuberculin purified derivative skin testing and delayed-type hypersensitivity skin test anergy in HIV-infected homosexual men, at risk of tuberculosis. **AIDS**. 1999; 13(13):1784-5.

Maluf MLF, Pereira SRC, Takahachi G, Svidzinski TIE. Prevalência de paracoccidioidomicose-infecção determinada através de teste sorológico em doadores de sangue na região Noroeste do Paraná, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**. 2003; 36(1):11-6.

Mamoni RL. **Caracterização da Paracoccidioidomicose-infecção como a forma de resistência da paracoccidioidomicose humana - comparação com as formas juvenil e adulta da doença.** 2004. 218f.. Tese (Doutorado em Ciências Médicas). Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP.

Marques SA. Paracoccidioidomicose: atualização epidemiológica, clínica e terapêutica. **An. Bras. Dermatol.** 2003; 78(2):135-50.

Martinez R, Moya MJ. Associação entre paracoccidioidomicose e alcoolismo. **Revista de Saúde Pública.** 1992; 26(1):12-6.

Martinez R. Blastomicose Sul-Americana (Paracoccidioidomicose). Etioepidemiologia e Ecologia. In: Veronesi, R.; Focaccia, R. **Tratado de Infectologia.** 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2004.

Martinez R *et al.* Inquérito soroepidemiológico para infecções por fungos causadores de micoses sistêmicas na Reserva Indígena Xacriabá, Estado de Minas Gerais. **Revista Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 2002; 35(4):347-50.

Matheus D *et al.* **Conhecendo a imunologia por meio de técnicas empregadas no estudo da paracoccidioidomicose.** Departamento de Patologia Clínica – Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP. 2005.

Mendes-Giannini MJS, Bueno JP, Shikanai-Yasuda MA, Stolf AM. Antibody response to 43KDa glycoprotein of *Paracoccidioides brasiliensis* as a marker for the evaluation of patients under treatment. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.** 1990; 43(2):200-6.

Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. **J Immunol.** 1986; 136(7):348-57.

Neves SL, Petroni TF, Fedatto PF, Ono MA. Paracoccidioidomycose em animais silvestres e domésticos. **Ciências Agrárias.** 2006; 27(3):481-8.

Nissapatorn V, Lee CK, Khairul AA. Seroprevalence of toxoplasmosis among AIDS patients in Hospital Kuala Lumpur, 2001. **Singapore Med J.** 2003; 44(4):194-6.

Oliveira SJ, Mamoni RL, Musatti CC, Papaiordanou PM, Blotta MH. Cytokines and lymphocyte proliferation in juvenile and adult forms of paracoccidioidomycosis: comparison with infected and non-infected controls. **Microbes Infect.** 2002; 4(2):139-44.

Oliveira SMVL, Honer MR, Paniago AMM, Aguiar ES, Cunha RV. Efeito booster na prova tuberculínica em um hospital universitário de Mato Grosso do Sul. **Rev. bras. Saúde ocup.** 2008; 33(117):72-6.

Paniago AMM *et al.* Paracoccidioidomycose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 2003; 36(4):455-9.

Paniago AMM *et al.* Paracoccidioidomycosis in patients with human immunodeficiency virus: review of 12 cases observed in an endemic region in Brazil. **Journal Infection.** 2005; 51:248-52.

Pedro RJ, Aoki FH, Boccato RSBS, Branchini MLM, Gonçalves FLJ, Papaiordanou PMO, Ramos MC. Paracoccidioidomycose e infecção pelo vírus da Imunodeficiência humana. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo.** 1989; 31(2):119-25.

Puccia R, Schenkman S, Gorin PAJ, Travassos LR. Exocellular components of *Paracoccidioides brasiliensis*: identification of a specific antigen. **Infecton Immunology.** 1989; 53(1):199-206.

Puccia R, McEwen JG, Cisalpino PS. Diversity in *Paracoccidioides brasiliensis*. The Pb GP43 gene as a genetic marker. **Mycopathologia.** 2008; 165:275-87.

Ramos-Silva M. Micoses profundas. **Revista Dermatologia Atual.** 2000; 6(3):6-13.

Restrepo A. The ecology of *Paracoccidioides brasiliensis* a puzzle still unsolved. **Sabouraudia.** 1985; 23(5):323-34.

Restrepo A. Report of activities of the committee on paracoccidioidomycosis serodiagnosis. **ISHAM Myc Newsletter.** 1992; 59:4.

Restrepo A. Paracoccidioides brasilienses. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. **Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica**, 5. ed. Montevideo: Uruguay, 2002.

Rodrigues-Junior AL, Castilho EA. A epidemia de AIDS no Brasil, 1991-2000: descrição espaço-temporal. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 2004; 37(4):312-7.

Rodriguez JI *et al.* Tuberculin Skin Test and CD4+/CD8+ T Cell Counts in Adults Infected with the Human Immunodeficiency Virus in Medellín, Colombia. **Mem Inst Oswaldo Cruz.** 1997; 92(2):245-50.

Santos NJS, Tayra T, Silva SR, Buchalla CM, Laurenti R. A Aids no Estado de São Paulo. As mudanças no perfil da epidemia e perspectivas da vigilância epidemiológica. **Rev. Bras. Epidemiologia.** 2002; 2(2):286-310.

Saraiva ECA, Geyer GR *et al.* *Paracoccidioides brasiliensis* – gp43 used as paracoccidioidin. **Journal of Medical and Veterinary Mycology.** 1996; 34 (3):155-61.

Schechter M, Marangoni DV. **Doenças Infecciosas: Conduta diagnóstica e terapêutica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

Severo LC, Geyer GR, Londer AT, Porto NS, Rizzon CF. The primary pulmonary lymph node complex in paracoccidioidomycosis. **Mycopathologia.** 1979; 67(2): 115-8.

Shikanai-Yasuda MA *et al.* Consenso em Paracoccidioidomicose **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 2006; 39(3):297-310.

Sidrin JJC, Moreira JLB. **Fundamentos Clínicos e laboratoriais da micologia Médica.** Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1999.

Silva-Vergara ML, Martinez R, Chadu A, Madeira M, Freitas-Silva G, Leite MCM. Isolation of a *Paracoccidioides brasiliensis* strain from the soil of a coffee plantation in Ibiá, State of Minas Gerais, Brasil. **Med. Mycol.** 1998; 36(1):37-42.

Souza M C, Gesztesl JL, Souza AR, Moraes JZ, Lopes JD, Camargo ZP. Differences in reactivity of paracoccidioidomycosis sera with gp43 isoforms. **Journal of Medical and Veterinary Mycology.** 1997; 35(1):13-8.

Souza LR *et al.* Teste tuberculínico em indivíduos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana: relação com número de linfócitos T periféricos e atividade tuberculosa. **J Bras Pneumol.** 2006; 32(5):438-43.

Sukthana Y, Chintana T, Lekkla A. Toxoplasma gondii antibody in HIV-infected persons. **J Med Assoc Thai.** 2000; 83(6):681-4.

Szwarcwald CL, Bastos FI, Barcellos C, Esteves MA, Andrade CLT. A disseminação da epidemia de AIDS no Brasil, no período de 1987-1996: Uma análise espacial. **Cad Saúde Pública.** 2000; 16(supl 1):7-19.

Takahashi RF, Shima H, Souza M. Mulher e AIDS: perfil de uma população infectadas e reflexões sobre suas implicações sociais. **Revista Latino-Americana de Enfermagem.** 1998; 6(5):59-65.

Uneke CJ *et al.* Seroprevalence of acquired toxoplasmosis in HIV-infected and apparently healthy individuals in Jos, Nigeria. **Parassitologia.** 2005; 47(2):233-6.

Valle ACF, Costa RLB, Fíalo MVHJ, Muñiz MM, Zancopé-Oliveira RM. Interpretation and clinical correlation of serological tests in paracoccidioidomycosis. **Med. Mycol.** 2001; 39(1):373-7.

Verli FD et al. Perfil Clínico-epidemiológico dos pacientes portadores de paracoccidioidomicose no Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da Pontifica Universidade Católica do Rio Grande do Sul. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 2005; 38(3):234-37.

Wanke B. Micoses profundas. In: Spicer WJ. **Bacteriologia, Micologia e Parasitologia Clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Paracoccidioidomicose ou Pbmicose é uma doença não contagiosa, causada pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis*, que penetra no nosso corpo pelos pulmões e pode se espalhar para qualquer lugar do corpo, pelo sangue ou linfa. Este fungo habita o subsolo de algumas áreas da América Latina. A nossa região é considerada hiperendêmica para esta micose. Muitas pessoas respiram este fungo, porém são poucos os que adoecem. A doença é mais freqüente em homens, após os 40 anos, em agricultores e fumantes. Os indivíduos com o sistema imunológico deficiente, como é o caso dos infectados pelo HIV, estão provavelmente mais predispostos a desenvolver esta doença. Ainda não se sabe qual o risco de um indivíduo com HIV/AIDS que foi infectado por este fungo vir a desenvolver esta doença. Também não há conhecimento suficiente sobre qual a melhor maneira de diagnosticar e tratar esta micose nos pacientes com HIV/AIDS. Estaremos desenvolvendo uma pesquisa cujos responsáveis são as Dr.^a Anamaria Paniago, Dr.^a Eliana S. Aguiar e Enf.^a Elaine Cristina Fernandes Baez, tendo como principal objetivo **determinar a prevalência de infecção por *Paracoccidioides brasiliensis* nos indivíduos HIV positivos**. Para isto precisaremos saber detalhes da história da sua doença, fazer um exame clínico minucioso, pedir alguns exames, por exemplo, sangue (inclusive anti-hiv). Alguns destes exames podem causar dor, como por exemplo a picada da agulha para a coleta de sangue. A avaliação de como a doença evolui será feita durante as consultas de rotina, sendo que algumas vezes você poderá ser chamado para reavaliação fora destes dias. A sua responsabilidade neste trabalho consiste em comparecer às consultas agendadas e a se dispor a realizar os exames solicitados. Você poderá deixar de participar a qualquer instante, sem que haja prejuízo no seu atendimento, estando o serviço sempre aberto ao seu retorno quando desejar.

Esperamos com este estudo ampliar os conhecimentos sobre esta doença, não sendo testados novos tratamentos. O tratamento prescrito pelo seu médico é o que atualmente já está estabelecido como o melhor para o seu caso.

A sua participação é voluntária, e os resultados serão confidenciais e aplicados somente à pesquisa, podendo ser publicados em revistas e

congressos científicos. Todos os participantes deste estudo serão mantidos no anonimato, e saberão dos resultados de todos os exames.

Solicitamos, também, sua autorização para utilizar fotografias das lesões de pele, boca, radiografias e de outros exames, esclarecendo que as fotos de rosto terão os olhos mascarados, para que não seja possível ser reconhecido.

O sangue retirado, após a realização dos exames desta pesquisa, será estocado para possíveis posteriores estudos por estes pesquisadores e em pesquisas referentes à esta doença (Paracoccidioidomicose). Não será feito qualquer uso comercial deste material.

Esta pesquisa lhe traz como benefício um melhor acompanhamento de sua doença, diminuindo os riscos de falha no tratamento, de recaídas da doença e de necessidade de internações. Oferecemos, também, um serviço para que consiga abandonar o tabagismo, se o desejar. O atendimento médico que receberá nos próximos anos ajudará no controle e prevenção de outras doenças que porventura apresente, tais como Hipertensão Arterial Sistêmica (Pressão Alta) e Diabetes Mellitus. Se houver necessidade de uma cirurgia plástica reparadora para melhorar as cicatrizes causada pela doença será encaminhado (a) para o serviço de Cirurgia Plástica deste HU.

Esperamos aproximadamente 300 pacientes participando deste estudo.

Consentimento:

Eu, _____, ciente das informações acima, consinto em participar desta pesquisa.

Campo Grande, ____ de _____ de _____.

Assinatura: _____

Assinatura do representante legal (no caso de crianças e incapazes): _____

Impressão digital (no caso de analfabetos):

Testemunha (no caso de analfabetos): _____

APÊNDICE B - PROTOCOLO HIV/P. *brasiliensis*

INICIAIS:_____ RGHU:_____ SEXO:_____

IDADE:_____

DATA NASCIMENTO:_____COR:_____(branco, preto, pardo, amarelo, índio)

PROFISSÃO

ATUAL:_____INSTRUÇÃO:_____

NATURALIDADE:_____UF____PROCEDENCIA:_____UF_

ENDEREÇO:

_____FONE:_____

Tabagismo:_____(Regular; Ocasional; Ex*; Nunca) nº de cigarros/dia: _____

Etilismo:_____(Regular; Ocasional; Ex*; Nunca) quantidade/semana: _____

Caça a tatus:_____(Regular; Ocasional; Ex*; Nunca)

Atividade em lavoura:_____(Regular; Ocasional; Ex*; Nunca)

Zona rural:_____(Regular; Ocasional; Ex*; Nunca)

*ex= se parou há mais de 6 meses

DATA DO DIAGNÓSTICO DO HIV:_____

CASO DE AIDS?_____

Categoria de exposição ao HIV:_____

Tem manifestações clínico-laboratoriais de PARACOCCIDIOIDOMICOSE em atividade?_____

- Cutânea () tipo _____ locais

- Mucosa () orofaringe () _____ nariz () laringe () Anal ()
- SFM() Linfonodos () tipo _____ cadeias _____ Fígado () Baço () intestino ()
- Osteo-articular () Quais
ossos _____
- SNC () tipo _____ TC _____ RNM _____
- pulmões () Tosse () expectoração () dispnéia () ruído adventícios ()

- SSRR () astenia () escurecimento () hipotensão ()
PA_____

- Outros () Quais_____

SOROLOGIA PARACOCCIDIOIDOMICOSE: SNR() positiva() não realizada () título_____

CD4_____

CV_____

INTRADERMORREAÇÃO COM PARACOCCIDIOIDINA:

48h:_____