

Simone Aranha Nouér

**Estudo clínico-epidemiológico da paracoccidioidomicose associada
ou não à síndrome da imunodeficiência humana adquirida**

Tese de Mestrado apresentada ao Curso e Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica, na área de Moléstias Infecciosas e Parasitárias.

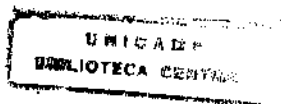
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Priscila Maria de Oliveira Papaiordanou

FCM-UNICAMP

Campinas, outubro de 1999.

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica área de concentração: Clínica Médica, da médica Simone Aranha Nouér.

Profa.Dra.Priscila Maria de Oliveira Papaiordanou
Orientadora



N858e

Nouér, Simone Aranha

Estudo clínico-epidemiológico da paracoccidioidomicose associada ou não ao vírus da imunodeficiência humana / Simone Aranha Nouér. Campinas, SP : [s.n.], 1999.

Orientador : Priscila Maria de Oliveira Papaiordanou
Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

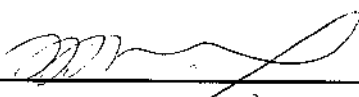
1. Micoses. 2. Imunossupressão. 3. AIDS (Doença). I. Priscila Maria de Oliveira Papaiordanou. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	I/UNICAMP
	N858
V.	Ex.
TELEFONE	40245
PROD.	278/00
C	D ☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	01/02/00
N.º CPD	

CM-00130631-4

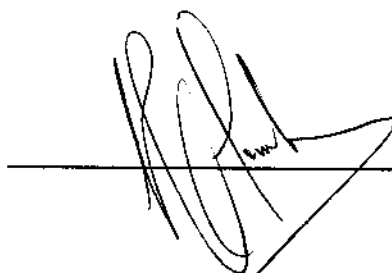
Banca examinadora

Orientadora

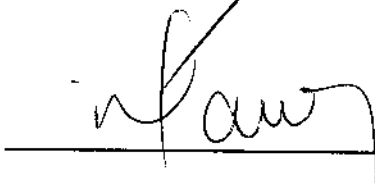


Prof. Priscila Maria de Oliveira Papaiordanou

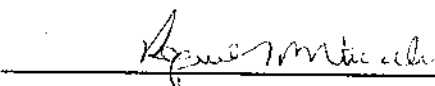
Membro 1



Membro 2



Membro 3



Campinas, ____ de _____ de 1999.

As pessoas que vivem com o vírus da AIDS.

Agradecimentos

À Prof^a. Priscila, que me orientou nesse trabalho com dedicação e paciência.

À Prof^a. Heloísa Blotta, pelo estímulo à pesquisa em paracoccidiodomicose.

À equipe do Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HC-Unicamp (Verônica, Olívia, Eliane, Márcia, Seila) pela amizade. Ao Laboratório de Pesquisa em AIDS e ao Dame, pela disponibilidade de sempre. Ao Serviço de Apoio Didático da FCM-Unicamp, pelas revisões e sugestões.

Aos médicos, residentes e alunos da Disciplina de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, pela receptividade e participação na etapa de coleta de dados.

À equipe de enfermagem do 6º andar (enfermaria de MI e Leito-dia), pela dedicação aos pacientes.

Aos amigos Mariângela e Plínio, pela atenção e carinho.

Às ‘meninas’ da INFECTO (Bebel, Lourdes, Marisa, Márcia), pelo apoio e liberação das atividades no período de redação.

Ao Márcio e à minha família ‘campineira’, pelo amor e incentivo.

Aos pacientes com paracoccidiodomicose e AIDS.

Sumário

Lista de Tabelas	viii
Lista de Figuras	ix
Resumo	1
1. Introdução	2
1.1 Etiologia da paracoccidiodomicose	3
1.2 Epidemiologia da paracoccidiodomicose	4
1.3 Patogenia da paracoccidiodomicose	5
1.4 Clínica	6
1.5 Tratamento	7
1.6 Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (AIDS)	8
1.7 Infecções fúngicas e AIDS	9
2. Objetivos	13
3. Casuística e Métodos	14
3.1 Local de estudo	14
3.2 Pacientes do estudo	14
3.3 Diagnóstico de paracoccidiodomicose	15
3.4 Rotina de atendimento	15
3.4 1 - Pacientes com paracoccidiodomicose	15
3.4 2 - Pacientes co-infectados com paracoccidiodomicose e AIDS	16
3.5 Técnicas sorológicas	16
3.6 Classificação clínica	17
3.6 1 - Paracoccidiodomicose	17
3.6 2 - Infecção pelo HIV	17
3.7 Definição de variáveis	17
3.8 Análise estatística	19
4. Resultados	20
4.1 Pacientes com paracoccidiodomicose	20
4.2 Sorologia para HIV nos pacientes com paracoccidiodomicose	20
4.3 Características dos pacientes com paracoccidiodomicose e sem infecção pelo	21

HIV	
4.4 Características dos 11 pacientes com paracoccidioidomicose e infecção pelo HIV	24
4.5 Comparação entre os pacientes com paracoccidioidomicose infectados ou não pelo HIV	34
5. Discussão	41
6. Conclusões	52
7. Recomendações	53
8. Summary	54
9. Referências bibliográficas	55
10. Anexo	74
Anexo I	74

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Comparação entre os pacientes com forma aguda e crônica, segundo sinais/sintomas de paracoccidioidomicose	22
Tabela 2 – Comparação entre os pacientes com forma aguda e crônica, segundo os órgãos/sistemas acometidos pela paracoccidioidomicose	23
Tabela 3 – Sexo, idade, ano do diagnóstico da AIDS e da paracoccidioidomicose e antecedente de risco para infecção pelo HIV dos pacientes co-infectados paracoccidioidomicose-AIDS	25
Tabela 4 – Doenças observadas ao diagnóstico da AIDS, 1ª doença diagnosticada e intervalo de tempo entre o diagnóstico da paracoccidioidomicose e da AIDS dos pacientes co-infectados com paracoccidioidomicose-AIDS	26
Tabela 5 - Sinais e sintomas observados, quando do diagnóstico de paracoccidioidomicose nos pacientes co-infectados com paracoccidioidomicose-AIDS	27
Tabela 6 - Órgãos/sistemas acometidos e modo diagnóstico dos pacientes com co-infecção paracoccidioidomicose-AIDS	28
Tabela 7 – Classificação da AIDS no seu diagnóstico, valores de contagem de CD ₄ , título de anticorpos e forma clínica da paracoccidioidomicose nos pacientes co-infectados paracoccidioidomicose-AIDS	30
Tabela 8 – Profilaxia para doenças oportunistas da AIDS, terapêutica antimicótica utilizada e evolução da paracoccidioidomicose nos pacientes com co-infecção paracoccidioidomicose-AIDS	31
Tabela 9 – Curso da AIDS, tratamento anti-retroviral, evolução, causa do óbito e sobrevida dos pacientes com co-infecção paracoccidioidomicose-AIDS	33
Tabela 10 – Comparação entre os pacientes co-infectados ou não pelo vírus HIV, em relação a antecedentes, tempo de sintomas e formas clínicas de paracoccidioidomicose	35

Tabela 11 – Comparação entre os pacientes co-infectados ou não pelo vírus HIV, em relação aos sinais e sintomas observados	36
Tabela 12 – Comparação entre os pacientes co-infectados ou não pelo vírus HIV, em relação ao envolvimento de órgãos e sistemas na paracoccidioidomicose	37
Tabela 13 – Comparação entre os pacientes co-infectados ou não pelo vírus HIV, em relação aos títulos de anticorpos contra <i>P. brasiliensis</i>	38

Lista de Figuras

Figura 1 – Curva de sobrevida atuarial de pacientes com paracoccidioidomicose, com e sem infecção pelo HIV	39
Figura 2 – Curva de sobrevida atuarial de pacientes com paracoccidioidomicose e forma crônica, com e sem infecção pelo HIV	40
Figura 3 – Curva de sobrevida atuarial de pacientes com paracoccidioidomicose e forma aguda, com e sem infecção pelo HIV	40

Resumo

A paracoccidioidomicose é a micose sistêmica mais freqüente no Brasil. A associação entre a paracoccidioidomicose e a síndrome da imunodeficiência humana adquirida (AIDS) é particularmente importante por causa da disseminação progressiva da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em pequenos e médios centros urbanos, áreas de alta prevalência da paracoccidioidomicose. Entretanto, pouco se sabe sobre a associação entre as duas doenças. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência da infecção pelo HIV entre os pacientes com paracoccidioidomicose e comparar os achados clínicos, epidemiológicos e evolutivos da paracoccidioidomicose entre os pacientes com e sem AIDS.

A sorologia para HIV foi realizada em pacientes com paracoccidioidomicose acompanhados entre 1995 e 1998. As características clínicas e epidemiológicas de todos os pacientes com paracoccidioidomicose e AIDS entre 1987 e 1998 também foram revisadas e comparadas às dos sem AIDS.

A prevalência de HIV entre os 122 pacientes com paracoccidioidomicose foi de 1,64%. Onze pacientes com AIDS foram comparados a 120 sem AIDS. Não houve diferenças entre os grupos quanto à idade, sexo, presença de tosse, perda de peso ou adenopatias. Febre foi mais freqüente nos pacientes com AIDS (54% contra 24%, $p=0,07$). Nos homens com AIDS, a forma clínica aguda da micose foi mais freqüente (62% contra 20%, $p=0,02$). Acometimento cutâneo predominou nos pacientes com AIDS ($p=0,001$), enquanto o de mucosa foi mais freqüente nos sem AIDS ($p=0,02$). Nos pacientes com forma aguda, a mediana dos títulos de anticorpos séricos para paracoccidioidomicose foi menor ($p=0,004$). A sobrevida atuarial dos HIV-positivos foi menor do que a dos HIV-negativos ($p<0,0001$), sendo esta diferença na sobrevida observada na forma aguda ($p<0,0001$), mas não na forma crônica ($p>0,05$).

A associação entre paracoccidioidomicose e AIDS é rara e a forma aguda é mais freqüente entre os pacientes co-infectados. Esta observação sugere uma maior gravidade da micose nesta população.

1- Introdução

Vários fatores têm contribuído para o aumento no número de pacientes imunodeprimidos, motivando um interesse crescente no desenvolvimento de métodos diagnósticos e novas modalidades terapêuticas das micoses oportunistas. Entretanto, nos últimos dez anos, nenhum destes fatores teve o impacto tão dramático quanto a epidemia da síndrome da imunodeficiência humana adquirida (AIDS) nos últimos dez anos (FERREIRA, 1996).

A epidemia de AIDS, em nosso meio, assumiu números preocupantes. No Brasil, a disseminação progressiva da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV) para pequenos e médios centros urbanos, áreas onde algumas doenças como a paracoccidiodomicose, são endêmicas, despertou expectativa quanto ao comportamento das endemias brasileiras. Este fato foi enfatizado em recente revisão da classificação da AIDS pelo Ministério da Saúde (MS, 1998a).

Algumas micoses são comuns e causam grande morbidade em pacientes com AIDS que viveram em áreas onde estas micoses são endêmicas. A incidência e gravidade destas micoses aumenta com a progressão da AIDS e redução da contagem de CD₄. O diagnóstico destas micoses sistêmicas requer o conhecimento de suas síndromes clínicas, um alto índice de suspeita/desconfiança, e o conhecimento da exatidão ou limitações dos testes usados no diagnóstico das infecções fúngicas (WHEAT, 1995).

No Brasil, a paracoccidiodomicose é a micose sistêmica mais prevalente, sendo que, aproximadamente, 10% da população é infectada pelo agente desta doença (WANKE & LONDERO, 1994).

Considerando que há poucos relatos na literatura sobre a associação entre paracoccidiodomicose e AIDS, esta situação precisa ser melhor esclarecida.

1.1 Etiologia da paracoccidioidomicose

A paracoccidioidomicose, termo reconhecido oficialmente durante encontro de micologistas das Américas em 1971 (Medellin, Colômbia), foi relatada pela primeira vez por um médico brasileiro, Adolpho Lutz, no início do século. Acompanhando dois pacientes com lesões orais, ele identificou o agente, estudou a morfologia da nova doença e descreveu certas diferenças com o *Coccidioides immitis* (LUTZ, 1908). Eram os primeiros casos clínicos de paracoccidioidomicose, enfermidade que passou a ser relevante em nosso meio, pelas repercussões sobre o estado de saúde e atividades econômico-produtivas dos pacientes.

O *Paracoccidioides brasiliensis*, fungo dimórfico, foi primeiramente isolado pelo próprio LUTZ (1908) no início do século, na cidade de São Paulo. Os extremos morfológicos são caracterizados pelas fases leveduriforme e miceliana. Em meio de ágar Sabouraud, em temperatura ambiente (menor que 25°C), desenvolve colônia filamentosa, algodoadada, com aspecto de ‘pele de rato’ (LUTZ, 1908), de cor branca; apresenta crescimento após 20 a 30 dias de incubação (forma miceliana ou filamentosa). A 37°C em placa de cultura ou em tecidos, as colônias podem apresentar tubos germinativos ou células arredondadas (formas cerebriformes ou leveduriformes). Sabe-se apenas de sua fase assexuada (LACAZ, 1994a), enquanto a fase sexuada permanece desconhecida. Habitualmente, este fungo apresenta aspecto bastante característico ao exame a fresco: formas abundantes, células arredondadas, com dupla parede refringente, com ou sem gemulação, podendo atingir 5 a 25µm no seu maior diâmetro. Em algumas situações especiais, como em pacientes imunodeprimidos (SEVERO *et al.*, 1979; LONDERO, SEVERO, RAMOS, 1980), formas completamente diferentes das encontradas em outros materiais, como raspado de lesão bucal, podem ser observadas - as formas ditas ‘pequenas’ do fungo, medindo cerca de 5µm. A menos que formas com gemulação características sejam visualizadas na histologia, pode ser difícil distinguir esta infecção de outras doenças fúngicas, como as causadas por *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum* e *Cryptococcus neoformans*. A imunoistoquímica do tecido ou a cultura do espécime podem ser úteis (BACCHI, GOWN, BACCHI, 1994).

O hábitat natural do *P. brasiliensis* ainda é desconhecido, mas sabe-se que o fungo

sobrevive no solo úmido, onde cresce na forma miceliana. O tamanho do conídio produzido pelo micélio permite sua dispersão (RESTREPO, 1985) e, uma vez inalado, atinge os alvéolos pulmonares. Estes propágulos podem induzir infecção em animais por via respiratória (McEWEN *et al.*, 1987).

1.2 Epidemiologia da paracoccidioidomicose

Os aspectos epidemiológicos da paracoccidioidomicose são menos conhecidos do que aqueles de outras micoses sistêmicas. Apesar de ter sido isolado em solo e em tatus (NAIFF *et al.*, 1986), algumas questões não foram esclarecidas na cadeia de transmissão do fungo. A solução destes enigmas que envolvem aspectos imunológicos e epidemiológicos, provavelmente estabelecerá os meios necessários para a prevenção e controle de doença.

A paracoccidioidomicose não é doença de notificação compulsória, não sendo possível estabelecer com precisão sua prevalência e incidência. O conhecimento de áreas endêmicas, sua distribuição e ocorrência têm sido baseadas em inquéritos com testes cutâneos ou em relatos de casos (WANKE & LONDERO, 1994). Como estes últimos refletem interesses pontuais de investigadores, as informações disponíveis não abrangem todas as regiões das Américas ou restringem-se a intervalos de tempo reduzido.

Apesar destas limitações nos dados disponíveis, a paracoccidioidomicose é a micose sistêmica mais comum nos países da América Latina. Está restrita ao Continente Americano, estando circunscrita aos países latino-americanos (do México à Argentina) e às ilhas caribenhas. Na América do Sul, o Brasil é responsável por 80% dos casos relatados, seguido da Colômbia e Venezuela; na América Central, a Guatemala apresenta a maior incidência (RESTREPO, 1985; BETHLEM *et al.*, 1991). Sua distribuição é heterogênea entre os vários países, assim como entre diferentes regiões de um mesmo país. Assim, áreas de alta endemicidade localizam-se perto de áreas onde a endemicidade é baixa. Casos de paracoccidioidomicose diagnosticados nos diversos continentes (WASHBURN & BENNETT, 1986; MANNS *et al.*, 1996), referem-se a pacientes que residiram em áreas endêmicas em alguma época de suas vidas.

No Brasil, os dados disponíveis apontam para uma endemia desta doença, que atinge predominantemente indivíduos com atividades que os expõem à natureza, em pleno

período de produção e atividade (FAVA *et al.*, 1987). A doença tem ocorrência mais freqüente nos estados das regiões Sudeste, Sul e Centro-oeste do país (ANDRADE, 1983; MARQUES *et al.*, 1983; LONDERO & RAMOS, 1990; VALLE *et al.*, 1992). Em áreas de maior ocorrência de casos, a incidência anual estimada é de 0,9 a 3 por 100.000 habitantes (LONDERO & RAMOS, 1990). Um levantamento realizado no Rio de Janeiro mostrou que 14,6% de 500 adultos internados em diversos hospitais tinham paracoccidioidomicose (FERREIRA-DA-CRUZ, WANKE, GALVÃO-CASTRO, 1987).

A paracoccidioidomicose acomete primariamente o ser humano, onde desenvolve curso variável e, freqüentemente, com períodos prolongados de incubação (latência). A grande freqüência de positividade nos testes cutâneos com paracoccidioidina, realizados em populações de áreas endêmicas, sustenta a afirmação de que grande parte dos indivíduos expostos ao fungo desenvolvem infecção assintomática (LACAZ, 1959; PEDROSA, 1976; WANKE, 1976; BAGATIN, 1986). Estes testes revelaram ainda que, em áreas de maior registro de casos, os maiores índices de reatividade foram achados em pessoas habitando as zonas rurais.

1.3 Patogenia da paracoccidioidomicose

Assim como outras micoses sistêmicas, a paracoccidioidomicose pode apresentar-se como infecção ou doença (MONTENEGRO & FRANCO, 1994). Em hospedeiro imunocompetente, o crescimento do fungo é bloqueado, não ocorrendo lesão (infecção). Usualmente, a primoinfecção é assintomática ou oligossintomática, com poucas alterações radiológicas pulmonares (LACAZ, 1959). Se o equilíbrio entre parasita-hospedeiro é rompido, por imunossupressão ou outras causas, a infecção progride para a paracoccidioidomicose-doença. A infecção pulmonar localizada é freqüentemente seguida por disseminação extra-pulmonar (LONDERO, 1986), com envolvimento de qualquer órgão ou sistema. Em virtude desta característica, manifestações polimórficas são freqüentemente observadas, o que pode atrasar o diagnóstico, principalmente em mulheres e jovens.

Apesar dos neutrófilos participarem da reação inflamatória inicial ao *P. brasiliensis*, a resposta predominante é granulomatosa. As interações precisas entre o

hospedeiro e o *P. brasiliensis* não são completamente conhecidas e têm sido alvo de muita atenção. O predomínio de linfócitos T CD₄ nos granulomas de pacientes com paracoccidioidomicose apontam para a importância destas células na imunorregulação (MOSCARDI-BACCHI, SOARES, MENDES, 1989). A depressão da resposta imune mediada por células é associada com a paracoccidioidomicose e relaciona-se fortemente com a forma aguda da doença (LACAZ, 1991). A alteração da resposta imune celular tem sido atribuída, hipoteticamente, à própria infecção, contribuindo na patogênese desta doença. Esta alteração é reversível, após terapêutica antifúngica de sucesso (RESTREPO *et al.*, 1978).

1.4 Clínica

A paracoccidioidomicose-doença é classificada em forma regressiva, progressiva ou seqüelar (FRANCO *et al.*, 1987). As formas progressivas da doença dividem-se em aguda (ou subaguda) e crônica, segundo a idade, a duração da doença, as manifestações clínicas, a resposta ao teste cutâneo da paracoccidioidina e os níveis de anticorpos séricos contra o *P. brasiliensis*. As formas agudas representam apenas 3 a 5% do total dos casos (DEL NEGRO *et al.*, 1994). São caracterizadas por curso rápido, envolvimento do sistema retículo-endotelial e imunidade celular gravemente alterada. Esta forma é mais grave, com pior prognóstico, e de acometimento preferencial em crianças e adultos jovens. As formas crônicas ocorrem em mais de 90% dos pacientes, com progressão lenta, manifestação pulmonar freqüente e preferencial em adultos do sexo masculino. As formas clínicas (aguda e crônica) podem ainda ser sub-divididas em leves, moderadas ou graves, segundo os órgãos acometidos, alteração das condições nutricionais, resultado do teste de paracoccidioidina e o título de anticorpos séricos pela técnica de imunodifusão.

Variações nas freqüências das formas clínicas têm sido observadas em diferentes regiões do mesmo país ou entre países. Este fato sugere a presença de cepas distintas de *P. brasiliensis* (MONTENEGRO & FRANCO, 1994). Variações na intensidade, extensão, disseminação e características das lesões podem ocorrer, dependendo da virulência do fungo, assim como de flutuações da imunidade do hospedeiro.

Obtém-se diagnóstico definitivo por meio da demonstração do agente etiológico

em fluidos biológicos ou tecidos. A identificação do agente em material biológico pode ser obtido por exame microscópico a fresco, cultura ou histopatologia (LACAZ, 1994b). Entretanto, o material para exame micológico nem sempre está disponível, como nos casos de pacientes com comprometimento apenas de órgãos profundos. Nestas situações, a pesquisa de anticorpos específicos, no soro, assume grande importância, resultando, por vezes, na primeira indicação da natureza micótica da doença que aflige o paciente (MENDES-GIANNINI, DEL NEGRO, SIQUEIRA, 1994), fornecendo evidências indiretas de infecção. Provavelmente não existe outra doença fúngica que tenha procedimentos sorológicos de maior valia no diagnóstico e monitoramento da resposta ao tratamento que a paracoccidiodomicose. A sorologia é útil no acompanhamento do tratamento, sendo que, para a maioria dos pacientes, a melhora clínica é acompanhada pela queda nos títulos de anticorpos. A negatificação ou estabilização em baixos níveis constituem critério de cura. Nos casos de abandono do tratamento, pode-se observar um aumento no nível de anticorpos que, muitas vezes, antecede às manifestações clínicas.

1.5 Tratamento

O tratamento da paracoccidiodomicose iniciou-se com o uso da sulfadiazina (RIBEIRO, 1940). Boa resposta clínica é evidente, após o início de tratamento regular, porém recidivas são frequentes, quando a suspensão da medicação é realizada precocemente. Posteriormente, outros agentes se mostraram eficazes contra o fungo: derivados sulfamídicos associados ou não ao trimetoprim, derivados azólicos (cetoconazol, itraconazol, fluconazol) e anfotericina B (RESTREPO *et al.*, 1980; RESTREPO *et al.*, 1987; NARANJO *et al.*, 1990; DIAZ *et al.*, 1992; MENDES, NEGRONI, ARECHAVALA, 1994). O baixo custo e boa tolerabilidade têm feito do sulfametoxazol-trimetoprim, a droga mais utilizada em nosso meio. Entretanto, a ausência de estudos randomizados comparando diferentes drogas limita a definição de qual seja a droga de escolha para o tratamento da paracoccidiodomicose. Em estudo comparativo não randomizado, QUEIROZ-TELLES, COLOMBO, NUCCI (1998) mostraram igual eficácia entre o sulfametoxazol-trimetoprim e o itraconazol, com vantagens do último, por necessitar de tempo mais curto de tratamento e consequentemente, diminuir a taxa de

abandono ao tratamento.

1.6 Síndrome da imunodeficiência humana adquirida (AIDS)

A AIDS tem-se expandido nos últimos anos, tornando-se um sério problema de saúde pública, em certas áreas da América do Sul. A epidemia no Brasil tem crescido rapidamente, com 155.590 casos acumulados (até fevereiro de 1999), predominando na região Sudeste (70%) e, dentro desta região, no Estado de São Paulo - 49% dos casos notificados (MS, 1999). Os primeiros casos de AIDS, no Brasil, ocorreram na cidade de São Paulo, e logo a seguir na cidade do Rio de Janeiro. Nas regiões Norte e Nordeste poucos casos foram registrados nos primeiros anos da epidemia, confirmando a forte concentração de casos em regiões metropolitanas do Sul e Sudeste do país. No final da década de 80, eram notificados casos em praticamente todo o conjunto do território nacional, com taxas de incidência crescentes em quase todas as Unidades da Federação. Apesar da maioria dos casos serem notificados nos grandes centros urbanos, a doença tem-se expandido para os pequenos centros e áreas rurais. Desde o início da epidemia de AIDS no Brasil, 2814 municípios já notificaram, pelo menos um caso, à Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis, até maio de 1998 (MS, 1998b). De 1980 a 1986, 78% dos casos foram registrados por municípios com mais de um milhão de habitantes. Esta proporção reduziu-se para 52%, após 1992. O maior crescimento no número de casos notificados foi observado entre os anos de 1980 a 1986 e 1987 a 1989 e nos municípios com população entre 200 a 500 mil habitantes. Nos períodos de 1990-1992 a 1993-1998, o maior crescimento no número de casos foi observado para os municípios com até 50.000 habitantes. Oliveira *et al.* (1992), avaliando especificamente trabalhadores rurais no interior do Estado de São Paulo, concluíram que estes desconhecem a importância da epidemia de AIDS, assim como desconhecem os fatores de risco associados à sua transmissão. FANN *et al.* (1998) entrevistaram 608 voluntários com AIDS, provenientes de áreas rurais ou de cidade com menos de 250.000 habitantes da região Sudeste dos Estados Unidos da América, e observaram que o comportamento sexual foi o principal risco para aquisição de AIDS, nesta população. Antes do conhecimento de sua infecção, a maioria destes

indivíduos desconhecia os modos de transmissão da doença ou não sabia que seus parceiros eram de risco para a infecção.

Na atual fase da epidemia, observa-se tendência de disseminação do HIV e da AIDS entre os heterossexuais, principalmente as mulheres, com um avanço espacial da epidemia para municípios novos, e um aumento percentual de pacientes entre pessoas de escolaridade mais elementar (MS, 1998c). A distribuição entre os sexos, que era de mais de 15 homens para cada mulher até 1986, vem-se reduzindo gradativamente, registrando, uma década depois, menos de três homens para uma mulher.

1.7 Infecções fúngicas e AIDS

Nas últimas duas décadas, ocorreram grandes avanços na terapêutica, particularmente das doenças que eram consideradas intratáveis. Como resultado, um número crescente de pacientes com algum grau de imunossupressão, seja secundário pela doença de base ou pelo tratamento, pacientes com insuficiência renal, câncer, anemia aplástica, doenças do colágeno, sobrevivem e têm uma possibilidade de vida potencialmente produtiva. Entretanto, a alteração importante nos seus mecanismos de defesa natural impõe um risco de infecções oportunistas que são as principais causas de morbidade e mortalidade nesta população (YOUNG & RUBIN, 1994).

Nos pacientes imunodeprimidos, as infecções relacionam-se a dois fatores principais: tipo de alteração imunológica e intensidade da imunodepressão. A caracterização clínica destes fatores facilita o reconhecimento dos possíveis agentes patogênicos relacionados com cada defeito específico e a introdução de medidas profiláticas e terapêuticas mais adequadas (WADE, 1994). O diagnóstico precoce é muitas vezes difícil, porque os agentes patogênicos são, em geral, pouco comuns e a apresentação clínica, atípica. Organismos ubíquos tornam-se oportunistas (*Aspergillus* sp., *Candida* sp.) ou há reativação de formas latentes (*Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Strongyloides stercoralis*). Apesar destas características, as infecções surgem de forma previsível, dependendo do tipo de lesão imunológica apresentada.

Apesar se esperar uma elevada frequência das doenças fúngicas por causa da supressão imune, não há dados definitivos que demonstrem a real incidência em pacientes

imunocomprometidos. Ainda assim, estes indivíduos, tais como os pacientes com câncer, são de alto risco para desenvolver doença disseminada, o que está usualmente associado com pior resultado quando *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum* estão envolvidos (CHRISTIN & SUGAR, 1996).

A persistente disfunção do sistema imune na AIDS, predispõe a uma série de infecções já bem definidas na literatura. Estas infecções oportunistas, marcam a progressão da doença. Na última década, o aumento na incidência de infecção fúngica foi relacionado à epidemia pelo HIV (AMPEL, 1996). Infecções por *Candida* sp. e *Cryptococcus neoformans* são mais freqüentes. A incidência e gravidade de infecções fúngicas sistêmicas aumentam com a progressão da imunodeficiência e a redução na contagem de linfócitos CD₄. Enquanto a candidíase muco-cutânea pode se desenvolver com contagem de CD₄ normal, a candidíase esofágica ocorre após queda na contagem de linfócitos CD₄ (abaixo de 100/mm³). Assim como descrito em outros países, no Brasil as infecções fúngicas destacam-se entre as doenças oportunistas observadas em pacientes com AIDS. Segundo os dados de casos notificados ao Ministério da Saúde, a análise da distribuição de doenças associadas em pacientes com idade superior a 12 anos, entre os anos de 1980 a 1998, confirma a importância das doenças fúngicas nestes pacientes, pois ocupam os primeiros lugares em freqüência de acometimento: a pneumonia por *P. carinii*, a candidíase (esofágica, traqueal, brônquica e pulmonar) e a criptococose extra-pulmonar, com 24,6%, 23,5% e 4,8%, respectivamente (MS, 1998d).

Infecções por *Histoplasma* e *Coccidioidis* são adquiridas em regiões geográficas específicas. Estas infecções não foram inicialmente associadas à infecção pelo HIV, visto que a epidemia de AIDS iniciou-se nos grandes centros urbanos das costas oeste e leste dos Estados Unidos da América, regiões não endêmicas para estas micoses (WHEAT, 1995). Com a disseminação para o meio-oeste e sudoeste deste país, estes fungos começaram a ser reconhecidos como agentes oportunistas. Outra infecção fúngica, causada por *Penicillium marneffei*, tornou-se um problema crescente após o surgimento da epidemia de AIDS. Esta micose é prevalente no sudeste da Ásia (SUPPARATPINYO *et al.*, 1992).

A característica comum entre estas micoses é a habilidade de alterar a resposta imune mediada por células. Outras micoses presumidas de terem a imunidade celular como

mecanismo básico de defesa, têm sido descritas em pacientes com AIDS, mas as incidências destas aparentemente não têm crescido nas proporções das citadas anteriormente (AMPEL, 1996). Em revisão da literatura, realizada por CUNLIFFE & DENNING (1995), sobre microrganismos causadores de micoses sistêmicas raras (menos que 1%) em pacientes em AIDS, destacaram-se *Blastomyces dermatidis* (22 casos), *Mucor* (16 casos), *Sporothrix schenckii* (9 casos), *Scedosporium* sp. (5 casos), e entre estes, *Paracoccidioides brasiliensis* (13 casos).

A escassez de relatos de casos de paracoccidioidomicose associados à AIDS permanece inexplicada mas é consoante com observações de similar baixa incidência de paracoccidioidomicose entre pacientes com outras causas de imunossupressão. A micose foi descrita em pacientes submetidos a transplante de rim (SUGAR, RESTREPO, STEVENS, 1984; SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 1995), pacientes com doenças hematológicas e câncer (SEVERO *et al.*, 1979; LEÃO & MENDES, 1980; SEVERO *et al.*, 1980; SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 1992; CONCEIÇÃO, 1998), pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LONDERO *et al.*, 1988) e pacientes que receberam drogas imunossupressoras (MARQUES & SHIKANAI-YASUDA, 1994). Aparentemente, a doença não é mais prevalente nesta população, apesar das informações relacionadas a esta questão estarem limitadas a relatos de casos.

A sobreposição da paracoccidioidomicose com a epidemia pelo HIV pode ocorrer com a disseminação da AIDS no país, particularmente em regiões onde observa-se elevada prevalência de paracoccidioidomicose, como Campinas. Sabendo do papel da imunidade celular no mecanismo de defesa contra o *P. brasiliensis*, a infecção pelo HIV e conseqüente ocorrência da AIDS pressupõe um aumento na associação destas doenças em áreas endêmicas para ambas. Entretanto, até o presente não está claro se a AIDS é um fator predisponente para a reativação da paracoccidioidomicose latente, ou para aquisição da doença primária. Além disso, pouco se sabe sobre a influência da imunodeficiência induzida pela AIDS e o comportamento clínico da paracoccidioidomicose nesta associação. PEDRO *et al.* (1989) relataram dois casos de co-infecção entre paracoccidioidomicose e HIV acompanhados pela Disciplina de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Unicamp entre 1986 e 1987. Sugeriram que a paracoccidioidomicose fosse

incluída como infecção oportunística potencial em pacientes HIV-positivos, procedentes de áreas endêmicas para a micose. Desde então, a investigação epidemiológica e laboratorial para infecção pelo HIV foi incluída na rotina de acompanhamento de pacientes com paracoccidioidomicose do Ambulatório Geral de Moléstias Infecciosas deste hospital. Do mesmo modo, a investigação para paracoccidioidomicose tornou-se rotineira em todos os pacientes acompanhados pelo ambulatório de AIDS da disciplina.

Em virtude da grande demanda de pacientes com paracoccidioidomicose na região, pelo fato do Hospital de Clínicas da Unicamp ser um centro de referência para atendimento desta patologia e pelo Estado de São Paulo ser responsável por 49% dos casos notificados de AIDS do país, a localização do hospital fez com que fosse possível a observação da superposição de ambas doenças.

2 - Objetivos

- a) Avaliar a prevalência de infecção pelo HIV na população de pacientes com paracoccidioidomicose, atendidos no Ambulatório Geral de Moléstias Infecciosas do Hospital de Clínicas da Unicamp.
- b) Identificar as possíveis diferenças de características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e evolutivas da paracoccidioidomicose em pacientes com e sem infecção pelo HIV.

3 - Casuística e Métodos

3.1 Local de estudo

O Hospital de Clínicas (HC) faz parte do complexo assistencial da área de saúde da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), sendo centro de referência terciária da região, com área de abrangência que corresponde à macro-região 4 do Estado de São Paulo. Os Ambulatórios Gerais de Moléstias Infecciosas (AGMI) funcionam regularmente neste hospital, atendendo demanda referenciada da rede pública e encaminhamentos internos de outras especialidades. Estas solicitações, muitas vezes, ultrapassam a região de abrangência do hospital.

Desde o início de suas atividades, o AGMI atua como referência para atendimento e acompanhamento de pacientes com paracoccidiodomicose. A partir de 1995, estes pacientes passaram a receber atendimento em ambulatório específico, supervisionado pela mesma equipe de profissionais, seguindo protocolo de avaliação.

Além dos ambulatórios gerais, a disciplina de Moléstias Infecciosas e Parasitárias realiza regularmente, desde 1984, atendimento ambulatorial para pacientes portadores de HIV e com AIDS.

3.2 Pacientes do estudo

Todos os pacientes com diagnóstico de paracoccidiodomicose atendidos no AGMI, no período de janeiro de 1995 a julho de 1998, foram avaliados pelo mesmo observador. Estes pacientes foram convidados a realizar pesquisa de anticorpos para HIV_{1e2}, independente dos antecedentes pessoais de risco para a infecção.

Grupo 1: incluíram-se os pacientes com diagnóstico de paracoccidiodomicose e com sorologia negativa para HIV_{1e2}, realizadas no HC. Excluíram-se os pacientes com menos de 14 anos de idade, com forma seqüelar da paracoccidiodomicose e aqueles que não realizaram a sorologia para HIV.

Grupo 2: incluíram-se os pacientes com paracoccidiodomicose e sorologia positiva para HIV_{1e2} acompanhados nos ambulatórios de Moléstias Infecciosas.

Todos os pacientes seguidos nos ambulatórios de Moléstias Infecciosas com diagnóstico de co-infecção paracoccidioidomicose-AIDS, anterior ao ano de 1995, foram incluídos no grupo 2. Os dados referentes a estes pacientes foram obtidos por meio de revisão dos prontuários médicos.

3.3 Diagnóstico de paracoccidioidomicose

O diagnóstico de paracoccidioidomicose realizou-se, mediante:

- a) Demonstração do *P. brasiliensis* em exame a fresco de material biológico, com auxílio de microscopia ótica comum.
- b) Isolamento e identificação do *P. brasiliensis* em cultura de material biológico.

Estes exames foram realizados pelo Laboratório de Microbiologia do Departamento de Patologia Clínica do HC.

- c) Presença do *P. brasiliensis* em espécimes, obtidas através de biópsia (exame anatomopatológico). Estes exames foram realizados pelo Departamento de Anatomia Patológica do HC.

3.4 Rotina de atendimento

3.4.1 – Pacientes com paracoccidioidomicose

Todos os pacientes com paracoccidioidomicose atendidos no AGMI, durante o período do estudo, foram avaliados segundo um protocolo (Anexo 1). Este grupo foi acompanhado mensalmente nos primeiros três meses e, trimestralmente em seguida. Além disso, os pacientes tinham livre acesso ao AGMI para avaliação de intercorrências.

Avaliaram-se todos os pacientes, independentemente da sintomatologia, com relação ao acometimento pulmonar (radiografia de tórax e pesquisa direta/cultura de fungo no escarro), de pele e mucosas (pesquisa direta/cultura de fungo em raspado de lesões) e de cadeias ganglionares superficiais (aspirado ganglionar para pesquisa direta/cultura de fungo e biópsia ganglionar). Os outros órgãos e sistemas foram avaliados de acordo com os sintomas referidos ou sinais clínicos apresentados.

3.4.2 - Pacientes co-infectados com paracoccidioidomicose e AIDS

O seguimento ambulatorial dos pacientes co-infectados variou segundo a gravidade da doença e a presença de complicações clínicas ou medicamentosas, sendo, geralmente, proposto retornos mensais. Investigação epidemiológica das infecções relacionadas à infecção pelo HIV e das endemias prevalentes na região (toxoplasmose, citomegalovirose, doença de Chagas, tuberculose) foi realizada rotineiramente. Desde a identificação dos primeiros casos de paracoccidioidomicose associados à AIDS no AGMI, dada a alta prevalência da paracoccidioidomicose na região de abrangência do HC, a investigação epidemiológica para esta micose foi realizada rotineiramente.

O estadiamento da infecção pelo HIV foi realizado através da quantificação de linfócitos T CD₄ quando disponível no HC, acompanhando os avanços dos métodos de monitorização da doença com o passar dos anos. Na impossibilidade da realização destes exames, parâmetros clínicos tais como candidíase oral, leucoplasia pilosa e dermatite seborréica, entre outros, foram utilizados para definir a progressão da infecção pelo HIV. O momento de início da terapia, o esquema antiviral utilizado e as profilaxias para infecções oportunistas seguiram as propostas pelo Ministério da Saúde e acompanharam a disponibilidade de novos medicamentos e novas padronizações. Assim, estas práticas variaram de nenhuma medicação anti-retroviral até terapia combinada.

3.5 Técnicas sorológicas

A detecção de anticorpos séricos contra antígenos do *P. brasiliensis* realizou-se no diagnóstico e durante o acompanhamento dos pacientes. A técnica adotada foi a imunodifusão dupla em gel de agarose, utilizando-se o exoantígeno bruto de *P. brasiliensis* (CAMARGO *et al.*, 1988). Os exames foram realizados no Laboratório de Imunologia Clínica do Departamento de Patologia Clínica do HC e solicitados com a mesma periodicidade das consultas ambulatoriais.

A detecção de anticorpos séricos contra antígenos do HIV_{1e2} foi feita por teste imunoenzimático (ELISA – Roche 3a geração). O exame de Western Blot foi realizado para confirmação diagnóstica. Assim, um paciente foi considerado soro-positivo quando apresentou pelo menos dois testes de ELISA positivos e um teste de Western Blot positivo

com reação ou formação de bandas de pelo menos duas proteínas do vírus: p24, gp41 e gp120/160 (MS, 1996). Realizaram-se os exames no Laboratório de Pesquisa em Aids, da Disciplina de Moléstias Infecciosas e Parasitárias.

A contagem de linfócitos T CD₄/CD₈ foi realizada no mesmo laboratório, por citometria de fluxo com reagente monoclonal de três cores (Orthodiagnostics System, Johnson & Johnson). Este exame foi considerado quando sua colheita foi feita com intervalo de até dois meses do diagnóstico da paracoccidioidomicose.

3.6 Classificação clínica

3.6.1 - Paracoccidioidomicose

Classificaram-se a paracoccidioidomicose, segundo o *International Colloquium on Paracoccidioidomycosis* (FRANCO *et al.*, 1987) em:

- a) Paracoccidioidomicose - infecção
- b) Paracoccidioidomicose - doença
 - b. 1- Forma regressiva
 - b. 2- Forma aguda ou subaguda (moderada ou grave)
 - b. 3- Forma crônica (leve, moderada ou grave)
 - b. 4- Forma residual (ou seqüelar)

3.6.2. Infecção pelo HIV

Classificou-se a infecção pelo HIV segundo os critérios do CDC modificado (1987).

3.7 Definição de variáveis

Os pacientes foram entrevistados, considerando-se as informações sobre a idade no diagnóstico da paracoccidioidomicose, sexo e comportamento de risco para exposição ao HIV. Quando não foi possível realizar entrevista, as informações foram obtidas em prontuários médicos.

Outras variáveis avaliadas:

- Naturalidade, o município de nascimento do paciente.
- Procedência, o município de residência atual do paciente.
- Atividade ocupacional, anterior ou presente no momento diagnóstico da paracoccidiodomicose foi investigada. Atividade rural, atividades relacionadas com contato do solo, em áreas externas, como agricultor, jardineiro, tratorista, cortador de cana, criador de animais.
- Sinais de paracoccidiodomicose, aqueles presentes no momento do diagnóstico da micose.
- Sintomas de paracoccidiodomicose, aqueles relatados ao diagnóstico da micose.
- Cura da paracoccidiodomicose, quando a droga anti-fúngica foi suspensa e foi observado: desaparecimento de sinais e sintomas atribuídos à paracoccidiodomicose (cura clínica); erradicação do *P. brasiliensis* daqueles materiais nos quais havia sido previamente isolado (cura micológica); negatização ou estabilização em títulos baixos dos anticorpos séricos contra *P. brasiliensis* (cura imunológica); normalização ou manutenção das alterações radiológicas pulmonares, em período de pelo menos um ano (cura radiológica).
- Remissão clínica (ou melhora clínica), quando houve normalização dos exames laboratoriais e desaparecimento das lesões observadas inicialmente, após início da terapia específica.
- Recidiva, quando houve reaparecimento de lesões ou elevação em 2 vezes no título de anticorpos, considerando-se o paciente curado.
- Resistência ao tratamento, quando, em vigência de uso regular de medicação, por pelo menos dois meses, os pacientes apresentaram piora clínica ou elevação de mais de dois títulos de anticorpos.
- Atividade de doença, quando se observou presença de lesão ativa ou manutenção de títulos de anticorpos séricos.
- Reagudização, quando, após remissão clínica, houve novo aparecimento de lesões, em vigência de tratamento específico.
- Abandono, quando o paciente deixou de comparecer ao AGMI ou quando parou de usar antifúngico por período maior que 6 meses.

- Tratamento irregular, quando o paciente fez uso da medicação em dose, tempo ou forma intermitente.

Para o cálculo da sobrevida excluíram-se os pacientes que abandonaram o tratamento ou que realizaram o restante do acompanhamento em outros serviços. A sobrevida dos pacientes foi calculada a partir do momento diagnóstico até óbito, cura ou última avaliação pelos observadores, até julho de 1998.

3.8 Análise estatística

Criou-se um banco de dados para análise destas informações, utilizando o programa EPI-INFO, versão 6,04 ('Centers for Disease Control and Prevention', outubro 1997).

Para determinar a prevalência da associação paracoccidiodomicose-AIDS, realizou um estudo transversal no grupo de pacientes com paracoccidiodomicose, acompanhados no período de janeiro de 1995 a julho de 1998.

Os pacientes com paracoccidiodomicose e HIV-negativos foram comparados aos co-infectados, para analisarmos as possíveis diferenças clínicas e epidemiológicas. Para comparar variáveis dicotômicas, utilizaram-se os testes de chi quadrado (não corrigido) ou teste de Fisher (bicaudal), quando apropriado. O teste de Wilcoxon foi utilizado para variáveis contínuas. Os valores de p foram considerados estatisticamente significantes, quando seu valor foi inferior a 0,05. Valores entre 0,05 e 0,10 foram interpretados como exibindo uma tendência de associação entre as variáveis testadas. Os intervalos de confiança a 95% para as diferenças entre proporções foram também calculados, utilizando-se o programa CIA – 'Statistics with Confidence' (GARDNER & ALTMAN, London, 1989) ou segundo DAWSON-SAUNDERS & TRAPP (1990).

Fez-se análise da sobrevida dos pacientes, utilizando-se curvas atuariais, pelo método de KAPLAN & MEIER (1958) e a comparação entre as curvas foi feita pelo teste de Logrank. Os dados referentes às curvas de sobrevida e as comparações entre elas foram gerados, utilizando-se o programa GraphPad Prism (Version 1.03, September 1984, GraphPad Software Incorporated).

4 - Resultados

4.1 Pacientes com paracoccidioidomicose

Duzentos e vinte e oito pacientes preencheram os critérios de definição e foram avaliados durante o período analisado. Destes, 106 foram excluídos pelos seguintes motivos:

- Treze pacientes (12%) foram excluídos por terem idade inferior a 14 anos;
- Quatro (4%), foram excluídos por terem forma clínica seqüelar. Estes pacientes foram encaminhados ao AGMI para avaliação de recidiva de paracoccidioidomicose, tendo sido, anteriormente, tratados em outros hospitais. As seqüelas observadas foram fibrose pulmonar, fibrose oral, de laringe e linfangectasia intestinal.
- Oitenta e nove (84%), foram excluídos por não terem realizado pesquisa de anticorpos anti-HIV_{1e2}.

4.2 Sorologia para HIV nos pacientes com paracoccidioidomicose

Dentre os 122 pacientes acompanhados no AGMI com paracoccidioidomicose, a pesquisa de anticorpos contra HIV_{1e2} foi positiva em dois pacientes e falso-positiva em um paciente. A prevalência de positividade para o HIV entre os avaliados no período foi de 1,64%. O paciente com sorologia para anti-HIV_{1e2} falso-positiva foi acompanhado por cinco anos. Referia comportamento homossexual com parceiro único e, no acompanhamento sorológico seqüencial, apresentou repetidamente pesquisas de anticorpos negativas pelas técnicas de Elisa e Western Blott. Este paciente com sorologia falso-positiva foi incluído no grupo de pacientes que não apresentaram associação das doenças.

Em relação à presença de comportamento de risco para exposição ao HIV dos 122 pacientes acompanhados no AGMI, observamos que nenhum paciente sem comportamento de risco teve sorologia positiva, comparado com dois soro-positivos em 15 pacientes com comportamento de risco ($p=0,01$ - risco relativo de 9,23).

Além dos dois casos supracitados, o diagnóstico de co-infecção entre

paracoccidioidomicose e AIDS foi realizado em outros nove pacientes no ambulatório de AIDS, durante o período de 1986 a 1997, totalizando 11 pacientes acompanhados com associação destas doenças.

4.3 Características dos pacientes com paracoccidioidomicose e sem infecção pelo HIV

Cento e vinte pacientes foram acompanhados com paracoccidioidomicose e pesquisa de anticorpos contra HIV_{1e2} negativa. Cem (83,3%), eram do sexo masculino. A relação homem/mulher foi de 5:1. A idade variou de 15 a 78 anos (mediana de 40 anos), com maior frequência nas faixas etárias entre 36 e 55 anos (58 pacientes – 48,3%). A mediana das idades foi de 41,5 anos para os homens e 26,5 anos para as mulheres ($p=0,002$).

Cinquenta e quatro pacientes (45%) eram naturais da região Sudeste, sendo 68,3% do Estado de São Paulo. Na região Sul, 11 (9,2%), eram naturais do Estado do Paraná. Os pacientes eram procedentes apenas dos Estados de São Paulo (90,8%), Minas Gerais (7,5%) e Rondônia (1,7%).

Treze pacientes (10,8%) referiam comportamento de risco para exposição ao HIV, sendo um já referido por ter tido, inicialmente, sorologia falso-positiva e comportamento homossexual. Os outros 12 pacientes apresentavam os seguintes riscos: sexual (7 pacientes), transfusão de sangue (2 pacientes), sexual e uso de drogas endovenosas (2 pacientes), sexual e transfusão de sangue (1 paciente).

Noventa e três pacientes informaram antecedente de atividades rurais. Entre estes, 48,4% mantinham estas atividades profissionais até o momento do diagnóstico da micose.

O tempo entre o início de sintomas e o diagnóstico variou de um mês a sete anos. A mediana do tempo para o diagnóstico foi menor na forma aguda (4 meses) do que na forma crônica (6,5 meses – $p=0,09$).

As queixas mais frequentes que levaram os pacientes a buscar atenção médica estão apresentadas na Tabela 1. Emagrecimento (63,3%), adenomegalias (38,3%), tosse (35%), lesões em mucosas (28,3%), disfonia (26,6%), febre (23,3%) e lesões no tegumento (13,3%) foram as mais comuns. Outros sintomas ou sinais observados foram disfagia, dispnéia, dor abdominal, alterações no sistema nervoso central (convulsões, alteração da

consciência), icterícia e diarreia. O título de anticorpos contra o *P. brasiliensis* no diagnóstico (n=107) variou de negativo a 1/1024. Os títulos foram mais altos na forma aguda do que na forma crônica (mediana de 1/32 versus 1/4, p=0,0004).

Tabela 1 – Comparação entre os pacientes com forma aguda e crônica, segundo sinais/sintomas de paracoccidioidomicose

Sinais/Sintomas	Forma aguda n=32 (%)	Forma crônica n=88 (%)	p	IC 95%*
Emagrecimento	26 (81)	50 (57)	0,01	7 – 41
Adenomegalia	22 (69)	24 (27)	0,00003	23 – 60
Febre	13 (41)	15 (17)	0,007	5 – 42
Lesão de pele	7 (22)	9 (10)	0,13	-4 – 27
Tosse	5 (16)	37 (42)	0,007	10 – 43
Lesão de mucosa	3 (9)	31 (35)	0,005	12 – 40
Disfonia	2 (6)	30 (34)	0,002	15 – 41

* Intervalo de confiança a 95% para as diferenças entre proporções.

Trinta e dois pacientes (26,7%) apresentaram a forma aguda e 88 pacientes (73,3%) a crônica. Entre as mulheres observou-se com maior frequência a forma aguda da doença, enquanto que, entre os homens a crônica foi mais frequente (p=0,0002). A idade mediana dos pacientes com a forma aguda foi de 22,5 anos e a dos que apresentaram a crônica foi de 44,5 anos (p<0,0001). Não houve, porém, diferença entre as medianas das idades e o sexo, quando analisadas as formas clínicas separadamente.

Os órgãos e sistemas acometidos na forma aguda (n=32) foram: linfonodos (32 pacientes), pele (10 pacientes), mucosa de naso ou orofaringe (7 pacientes), trato gastrointestinal (3 pacientes), sistema ósteoarticular (3 pacientes), pulmão (2 pacientes), sistema nervoso central (1 paciente) e mama (1 paciente).

Dezoito pacientes apresentaram forma crônica unifocal, com envolvimento de

orofaringe em cinco pacientes, pulmões em sete e gânglios em um. A forma crônica multifocal ocorreu em 70 pacientes. Assim como o observado na forma unifocal, ocorreu acometimento predominante de naso ou orofaringe (70 pacientes), pulmões (60 pacientes) e linfonodos (30 pacientes). Observaram-se ainda, com menor frequência, envolvimento de tegumento em 9 pacientes, de sistema nervoso central em 6, de sistema ósteoarticular em 5, de genitais em 2, de trato gastrointestinal em 1 e de adrenais em 1.

A Tabela 2 mostra a frequência de acometimento de órgãos e sistemas segundo a forma clínica.

Tabela 2 – Comparação entre os pacientes com forma aguda e crônica, segundo os órgãos/sistemas acometidos pela paracoccidioidomicose

Órgãos envolvidos	Forma aguda	Forma crônica	p	IC 95*
	n=31 (%)	n=88 (%)		
Pulmões	2 (6)	67 (76)	p<0,0001	57 – 82
Linfonodos	32 (100)	31 (35)	p<0,0001	55 – 75
Mucosa naso-orofaringe	7 (22)	75 (85)	p<0,0001	47 – 79
Sistema nervoso central	1 (3)	6 (7)	p= 0,67	-12 – 4
Trato gastrointestinal	3 (9)	1 (1)	p= 0,06	-2 – 19
Sistema ósteoarticular	3 (9)	5 (6)	p=0,44	-7 – 15
Pele	10 (31)	10 (11)	p=0,01	2 – 37

* Intervalo de confiança a 95% para as diferenças entre proporções.

Quando do encerramento da coleta de dados deste trabalho, 5 pacientes haviam sido transferidos para outros serviços e 43 ainda estavam em acompanhamento. A taxa de abandono de tratamento foi de 20,8%.

Cinco pacientes morreram (4,2%). As causas de óbito não foram relacionadas à paracoccidioidomicose em 2 pacientes com forma crônica, sendo identificadas como complicações relacionadas à insuficiência renal e cirrose hepática. Três pacientes tiveram o óbito relacionado à paracoccidioidomicose, ou seja:

- fungemia grave com embolizações múltiplas, em paciente com forma crônica;
- desnutrição, em 2 pacientes com forma aguda;

A cura ocorreu em 35% dos casos, com a duração mediana do tratamento de 28 meses. Não houve diferença no tempo de tratamento, entre as formas clínicas aguda ou crônica ($p=0,25$).

4. 4 Características dos 11 pacientes com paracoccidioidomicose e infectados pelo HIV

As características gerais dos 11 casos de paracoccidioidomicose-AIDS estão demonstrada na Tabela 3. A relação masculino/feminino foi de 8:3 e a idade mediana foi de 36 anos, variando de 19 a 49 anos. Sete pacientes tinham antecedente de trabalho rural, sendo que apenas dois mantinham atividade rural no momento do diagnóstico de paracoccidioidomicose. Todos eram procedentes de pequenos centros urbanos no interior dos Estados de São Paulo e Minas Gerais.

Todos os pacientes contavam alguma exposição de risco para aquisição de infecção pelo HIV: entre os homens, quatro relatavam práticas homossexuais, dois contavam antecedente de relações sexuais com múltiplas parceiras e dois eram usuários de drogas ilícitas endovenosas. Entre as mulheres, duas eram parceiras de pacientes sabidamente HIV-positivos e a terceira contava relacionamento sexual com diversos parceiros. Deste modo, a principal forma de exposição destes pacientes foi sexual (9 em 11 pacientes).

Tabela 3 – Sexo, idade, ano do diagnóstico da AIDS e da paracoccidioidomicose e antecedente de risco para infecção pelo HIV dos pacientes co-infectados paracoccidioidomicose-AIDS

Caso	Sexo	Idade	HIV*	PCM**	Comportamento de risco para o HIV
1	M	36	1986	1987	Homossexual com parceiro soropositivo
2	M	29	1987	1987	Homossexual com múltiplos parceiros
3	F	33	1991	1996	Heterossexual com parceiro único e soropositivo
4	M	23	1993	1993	Usuário de drogas endovenosas ilícitas
5	M	43	1994	1994	Heterossexual com múltiplos parceiros
6	M	37	1994	1994	Homossexual com múltiplos parceiros
7	M	33	1995	1995	Heterossexual com múltiplos parceiros
8	M	49	1996	1996	Bissexual
9	F	47	1996	1996	Heterossexual com múltiplos parceiros
10	F	43	1997	1998	Heterossexual com parceiro único e soropositivo
11	M	19	1997	1997	Usuário de drogas endovenosas ilícitas

* Ano do diagnóstico da infecção pelo HIV

** Ano do diagnóstico da paracoccidioidomicose

O diagnóstico de infecção pelo HIV precedeu o diagnóstico da paracoccidioidomicose em sete pacientes, em três a micose antecedeu e em um paciente os diagnósticos foram simultâneos. O intervalo de tempo decorrido entre os diagnósticos das duas doenças foi curto, sendo menor do que seis meses em oito casos (73%). Dez pacientes já haviam apresentado algum sinal de imunossupressão, conforme ilustrado no Tabela 4, sendo a candidíase oral a mais freqüente. Um paciente (caso 9) que apresentava apenas onicomicose, evoluiu com candidíase oral e herpes zoster um mês após o diagnóstico da paracoccidioidomicose.

Tabela 4 – Doenças observadas ao diagnóstico da AIDS, 1ª doença diagnosticada e intervalo de tempo entre o diagnóstico da paracoccidiodomicose e da AIDS dos pacientes co-infectados com paracoccidiodomicose-AIDS

Caso	Diagnósticos observados*	1ª doença**	Tempo***
1	Candidíase oral, esofagiana	Infecção pelo HIV	14 meses
2	Candidíase oral, doença de Hodgkin (celularidade mista), giardíase	Infecção pelo HIV	1 mês
3	Leucoplasia pilosa	Infecção pelo HIV	66 meses
4	Candidíase oral	Paracoccidiodomicose	2 meses
5	Herpes zoster, candidíase oral, tuberculose cutânea	Simultâneas	-
6	Micobacteriose extra-pulmonar	Infecção pelo HIV	4 meses
7	Candidíase oral, dermatite seborréica	Paracoccidiodomicose	6 meses
8	Candidíase oral, onicomicose	Infecção pelo HIV	4 meses
9	Onicomicose, sífilis secundária	Paracoccidiodomicose	4 meses
10	Candidíase oral, dermatite seborréica, herpes zoster	Infecção pelo HIV	10 meses
11	Candidíase oral e esofagiana, estrongiloidíase	Infecção pelo HIV	2 meses

* Doenças observadas ao diagnóstico da AIDS; **1º diagnóstico realizado no serviço;

*** Intervalo de tempo entre o diagnóstico das duas doenças.

A queixa mais freqüente, no momento do diagnóstico da paracoccidiodomicose, foi perda de peso, referida por nove dos 11 pacientes. Febre, relatada por seis pacientes, foi outro sintoma comum. Dentre as queixas que direcionaram para o diagnóstico de paracoccidiodomicose, observaram-se: lesões de pele (n=5), mucosa (n=1), adenomegalias (n=3) e sintomas respiratórios (n=5). Um paciente apresentou quadro de alteração na consciência, evoluindo com convulsões e coma. Os sinais e sintomas observados, com os respectivos tempos de duração, estão demonstrados na Tabela 5.

Tabela 5 – Sinais e sintomas observados, quando do diagnóstico de paracoccidioidomicose nos pacientes co-infectados com paracoccidioidomicose-AIDS

Caso	Duração*	Sinais e sintomas
1	2	Perda de peso, febre, adenomegalia, hepato-esplenomegalia, tosse.
2	6	Perda de peso, hepatomegalia e massa inguinal.
3	1	Febre, lesões de pele, tosse, expectoração.
4	3	Perda de peso, febre, adenomegalia generalizada.
5	3	Perda de peso, febre, adenomegalia generalizada e lesões de pele.
6	3	Perda de peso, febre, tosse, lesão de mucosa nasal.
7	3	Perda de peso, dispnéia, tosse, anorexia.
8	4	Perda de peso, lesões de pele.
9	84	Perda de peso, massa abdominal.
10	12	Febre, tosse, disfonia, lesões de pele.
11	1	Perda de peso, lesões no couro cabeludo, alteração do nível de consciência

* Tempo (meses) entre o início dos sintomas e o diagnóstico.

O intervalo de tempo entre o início de sintomas e a confirmação diagnóstica da paracoccidioidomicose foi menor do que seis meses, em nove pacientes.

Os órgãos e sistemas acometidos e a forma do diagnóstico da paracoccidioidomicose são apresentados na Tabela 6. Observaram-se lesões cutâneas em sete pacientes; em cinco as lesões eram ulceradas e múltiplas, com distribuição disseminada em três pacientes.

Acometimento pulmonar foi confirmado, por evidência do agente etiológico em dois dos três casos. As radiografias de tórax evidenciaram infiltrados pulmonares difusos alvéolo-intersticiais, semelhantes aos encontrados em pacientes com paracoccidioidomicose sem infecção pelo HIV. Os sintomas relacionados ao acometimento pulmonar foram tosse, expectoração e dispnéia.

Tabela 6 – Órgãos/sistemas acometidos e modo diagnóstico dos pacientes com co-infecção paracoccidioidomicose-AIDS

Caso	Órgãos e sistemas acometidos	Exame	Material*
1	Fígado, baço, medula óssea, linfonodos superficiais	ED / C	Medula óssea
2	Fígado, baço, linfonodos inguinais	ED/AP	Linfonodos
3	Pulmões, pele	AP	Fragmento pulmonar, pele
4	Linfonodos superficiais, pele	ED/AP	Linfonodos, pele
5	Linfonodos superficiais e profundos, pele	ED/AP	Linfonodos, pele
6	Mucosas nasal e oral	AP	Mucosa nasal
7	Pulmões, mucosa oral, linfonodos cervicais	ED	Escarro
8	Pulmões, pele	ED/AP	Pele
9	Massa abdominal, pele	AP	Massa abdominal
10	Mucosa oral, pele	ED/C/AP	Pele
11	Ossos, pele	AP	Óssea, couro cabeludo

ED = exame direto; AP = anatomopatológico; C = cultura.

* Espécime clínico diagnóstico de paracoccidioidomicose.

Uma paciente (caso 3) apresentou quadro pulmonar, diagnosticado por radiologia de tórax, como pneumonia por *P. carinii* e foi tratada com sulfametoxazol-trimetoprim por 21 dias. Após 8 meses, apresentou novamente sintomas respiratórios (tosse e expectoração) e, simultaneamente, lesões de pele (verrucosas, múltiplas, em face). O diagnóstico de paracoccidioidomicose cutânea e pulmonar foi realizado por meio de biópsia. Em função desta sequência de eventos, levantou-se a hipótese de que a micose já estivesse presente no primeiro episódio de manifestação pulmonar.

Dois pacientes apresentaram alterações neurológicas. Em ambos, a tomografia computadorizada de crânio revelou lesões tumorais. Um dos pacientes (caso 11) apresentou também lesões líticas múltiplas na calota craniana, com fistulização para o couro cabeludo. A biópsia óssea confirmou o diagnóstico de paracoccidioidomicose. As lesões neurológicas

ocorreram concomitantemente à doença em atividade em outros órgãos ou sistemas onde a micose pôde ser confirmada. Porém, não foi possível a comprovação histológica do envolvimento do sistema nervoso central devido à rápida evolução para óbito. O outro paciente (caso 4) apresentou lesão única, hipodensa, frontoparietal, concomitantemente ao reaparecimento de lesões de pele, mas não foi possível a realização de biópsia confirmatória.

Em cinco pacientes, a forma clínica da paracoccidioidomicose foi classificada como aguda e, em seis, como crônica, sendo multifocal em quatro e unifocal em dois casos. Como mostra a Tabela 7, três dos cinco pacientes com forma aguda apresentaram sorologia para paracoccidioidomicose negativa e, em um, o título de anticorpo foi 1:1. Contagens de linfócitos T CD₄ foram realizadas em seis pacientes (dois na forma aguda e quatro na forma crônica), variando de 22 a 539 células/mm³. No caso 1, apesar do valor absoluto da linfócitos T CD₄ não estar disponível, o resultado da relação entre CD₄/CD₈ foi de 0,7.

Tabela 7 – Classificação da AIDS no seu diagnóstico, valores de contagem de CD₄, título de anticorpos e forma clínica da paracoccidioidomicose nos pacientes co-infectados paracoccidioidomicose-AIDS

Caso	Classificação clínica*	CD₄**	Sorologia***	Forma clínica da paracoccidioidomicose
1	IV C	NR	Neg	Aguda
2	IV A	NR	Neg	Aguda
3	IV A	NR	1/8	Crônica multifocal
4	IV A	NR	Neg	Aguda
5	IV C	539	1/1	Aguda
6	IV C	Nr	1/32	Crônica unifocal
7	IV A	78	1/128	Crônica multifocal
8	IV A	153	1/8	Crônica multifocal
9	II	192	Neg	Crônica unifocal
10	IV A	120	1/8	Crônica multifocal
11	IV C	22	1/8	Aguda

Nr = não realizado; Neg = negativo; *Classificação clínica da AIDS ao diagnóstico; ** Células por mm³; *** Sorologia por imunodifusão dupla.

A paracoccidioidomicose desenvolveu-se em três pacientes que faziam uso irregular de drogas para profilaxia de doenças oportunistas da AIDS e com atividade contra o *P. brasiliensis*: cetoconazol (n=1) e sulfametoxazol-trimetoprim (n=2). Sulfametoxazol-trimetoprim foi usado no tratamento inicial da paracoccidioidomicose em 10 pacientes. O outro paciente recebeu anfotericina B, pois apresentava manifestações neurológicas. Todos os pacientes apresentaram boa resposta inicial, com melhora significativa dos sintomas e desaparecimento de lesões. Dois pacientes evoluíram com sinais de farmacodermia, sendo necessária a substituição do sulfametoxazol-trimetoprim por cetoconazol. Dois pacientes (casos 6 e 8) completaram o tratamento após 19 e 13 meses, e continuavam em acompanhamento ambulatorial até a época da coleta dos dados

(14 e 24 meses), fazendo uso de dapsona/cetoconazol para profilaxia secundária de doenças oportunistas da AIDS. Quatro pacientes continuavam em tratamento, apresentando boa evolução (casos 3, 7, 9 e 10). Estes dados são mostrados na Tabela 8.

Tabela 8 – Profilaxia para doenças oportunistas da AIDS, terapêutica antimicótica utilizada e evolução da paracoccidioidomicose nos pacientes com co-infecção paracoccidioidomicose-AIDS

Caso	Antimicótico		Evolução*
	Profilaxia	Terapia	
1	Cetoconazol	SMX-TMP, cetoconazol e Anfotericina B	Melhora clínica
2	Não usou	SMX-TMP	Melhora clínica
3	Não usou	SMX-TMP	Melhora clínica
4	Não usou	SMX-TMP	Melhora clínica e reagudização
5	Não usou	SMX-TMP e itraconazol	Melhora clínica e reagudização
6	SMX-TMP	SMX-TMP e cetoconazol	Cura
7	Não usou	SMX-TMP	Melhora clínica
8	SMX-TMP	SMX-TMP e cetoconazol	Cura
9	Não usou	SMX-TMP	Melhora clínica
10	Não usou	SMX-TMP	Melhora clínica
11	Não usou	Anfotericina B e SMX-TMP	Melhora clínica

SMX-TMP: sulfametoxazol-trimetoprim

* Evolução da paracoccidioidomicose até o final do acompanhamento

Observação: nos casos com mais de um anti-fúngico nenhum paciente recebeu terapia combinada.

Conforme mostrado na Tabela 9, três pacientes não receberam terapia antiviral (casos 1, 2 e 4). Em seis foi usada monoterapia ou terapia combinada com análogos de nucleosídeos (casos 3, 5, 6, 7, 8, 9) e dois pacientes receberam terapia combinada de

análogos de nucleosídeos e inibidores de protease (casos 10 e 11).

Cinco pacientes morreram durante o tratamento. Três deles (casos 1, 2 e 11) apresentavam melhora clínica das lesões de paracoccidioidomicose, quando morreram. No caso 1, a terapia antimicótica foi modificada, mas os exames direto e cultura da medula óssea, líquido pleural e sangue não evidenciaram a presença do *P. brasiliensis*, assim como biópsias de medula óssea, lesões orais e do trato intestinal. Na época do óbito, o paciente 2 não apresentava lesões ativas, sintomas ou sinais de paracoccidioidomicose, após tratamento realizado por 24 meses, sendo a reativação do linfoma considerada causa do óbito. O caso 11 também não apresentava lesões ativas, sintomas ou sinais de paracoccidioidomicose, quando evoluiu com infecção de partes moles, seguido de sepse por germe hospitalar.

Dois pacientes apresentaram reagudização das lesões de paracoccidioidomicose durante o tratamento (casos 4 e 5), após 3 e 24 meses do início da terapia. Um, morreu uma semana após a reativação. No outro caso (paciente 5), a terapia antifúngica foi trocada para itraconazol, porém o paciente morreu 3 meses após esta troca. Nenhum deles foi submetido à necrópsia.

Com relação à causa de óbito (Tabela 9), dividimos os pacientes em 2 grupos:

- Óbitos provavelmente não relacionados à paracoccidioidomicose:

Caso 1: Choque hipovolêmico, após sangramento de lesões de sarcoma de Kaposi. O paciente estava em remissão da paracoccidioidomicose.

Caso 2: Sepse em paciente, em vigência de quimioterapia por linfoma. Culturas e exames histológicos (sangue, medula e massa tumoral) não evidenciaram reativação da paracoccidioidomicose. O paciente estava em remissão da paracoccidioidomicose.

Caso 11: Complicações relacionadas à hospitalização (sepse por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente).

- Óbitos possivelmente relacionados à paracoccidioidomicose:

Caso 4: Após melhora inicial, o paciente apresentou quadro neurológico e aparecimento de novas lesões cutâneas com pesquisa direta positiva para o fungo. Evoluiu com insuficiência respiratória, enterorragia e óbito.

Caso 5: Três meses antes do óbito, apresentou reaparecimento de lesões com

pesquisa de fungo positiva, tendo a medicação anti-fúngica alterada. Apresentou melhora clínica inicial. Abandonou a terapia antiviral, evoluindo com caquexia e óbito.

Tabela 9 – Curso da AIDS, tratamento anti-retroviral, evolução, causa do óbito e sobrevida dos pacientes com co-infecção paracoccidioidomicose-AIDS

Caso	Curso de AIDS*	Anti-viral	Evolução#	T**	Causa de óbito
1	Sarcoma de Kaposi	NR	Óbito	3 m	Choque hipovolêmico
2	Recidiva do linfoma	NR	Óbito	24 m	Sepse pós QTX
3	Assintomático, câncer de colo do útero	AZT + DDI	ES	21 m	--
4	Alteração neurológica, infecção respiratória e enterorragia	NR	Óbito	3 m	Insuficiência respiratória
5	Micobacteriose cutânea	AZT	Óbito	27 m	Caquexia
6	CMV intestinal	AZT	ES	19 m	--
7	Assintomático	AZT + DDI	ES	38 m	--
8	Assintomático	AZT + DDI	ES	13 m	--
9	Pancitopenia	AZT + DDI	ES	24 m	--
10	Assintomático	AZT+3TC+IND	ES	1 m	--
11	Herpes simplex, estafilococcia hospitalar	D4T+DDI+IND	Óbito	3 m	Sepse hospitalar

NR = não realizada; ES = em seguimento; AZT = zidovudine; DDI = didanosina; 3TC = lamivudina; D4T = estavudina; IND = indinavir; QTX = quimioterapia; CMV = citomegalovírus.

* Curso da AIDS após o diagnóstico da paracoccidioidomicose.

** T = duração de tratamento até o término da coleta de dados ou óbito.

Evolução do paciente até o final da coleta de dados.

4.5 Comparação entre os pacientes com paracoccidioidomicose infectados ou não pelo HIV

Os grupos constituíram-se de pacientes com paracoccidioidomicose (n=131), distribuídos em: pacientes com infecção pelo HIV (n=11) e sem infecção pelo HIV (n=120).

Os pacientes dos 2 grupos apresentaram distribuição semelhante em relação ao sexo e à idade, conforme ilustrado na Tabela 10. Entretanto, entre os homens, a idade mediana foi maior nos pacientes sem HIV que nos co-infectados paracoccidioidomicose-AIDS (41,5 anos versus 34,5 anos; $p=0,09$). Atividade rural, anterior ao diagnóstico de paracoccidioidomicose, foi menor nos pacientes com infecção pelo HIV ($p=0,04$).

Não houve diferença entre o tempo de sintomas ao diagnóstico da paracoccidioidomicose, mesmo analisando as formas clínicas separadamente (Tabela 10). Considerando as formas clínicas da paracoccidioidomicose, os pacientes com co-infecção paracoccidioidomicose-AIDS apresentaram com maior frequência formas agudas que os pacientes sem co-infecção (45% versus 27%), mas a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,29$). Entretanto, analisando-se apenas os pacientes do sexo masculino, a frequência de forma aguda foi maior nos pacientes HIV-positivos (62% versus 20%, $p=0,02$). Entre as mulheres, nenhuma paciente com AIDS apresentou a forma aguda da doença, comparado com 60% das pacientes sem AIDS ($p=0,09$).

Tabela 10 – Comparação entre os pacientes co-infectados ou não pelo vírus HIV, em relação a antecedentes, tempo de sintomas e formas clínicas de paracoccidioidomicose

Variáveis	Anti-HIV		p	IC 95%*
	Positivo (n=11)	Negativo (n=120)		
Sexo (masculino/feminino)	8 / 3	100 / 20	0,41	-38 – 16
Idade (anos), mediana (variação)	36 (19 – 49)	40 (15 – 78)	0,37	-
Idade na mulheres (anos), mediana (variação)	43 (33 – 47)	26,5 (18 – 78)	0,13	-
Idade nos homens (anos), mediana (variação)	34,5 (19 – 49)	41,5 (15 – 71)	0,09	-
Antecedente rural (%)	7 em 11 (64)	93 em 105 (89)	0,04	3 – 45
Tempo de sinais e sintomas (meses), mediana (variação)	4 (1 – 72)	6 (1 – 84)	0,40	-
Tempo de sinais e sintomas – forma aguda (meses), mediana (variação)	4 (1 – 7)	4 (1 – 30)	0,76	-
Tempo de sinais e sintomas – forma crônica (meses), mediana (variação)	4 (2 – 72)	6,5 (1 – 84)	0,95	-
Forma clínica aguda (%)	5 (45)	32 (27)	0,29	-12 – 49
Forma clínica aguda, homens (%)	5 em 8 (62)	20 em 100 (20)	0,02	8 – 77
Forma clínica aguda, mulheres (%)	0 em 3	12 em 20 (60)	0,09	**

* IC 95% = intervalo de confiança a 95% para as diferenças entre as proporções.

** O intervalo de confiança a 95% não foi calculado, pois a proporção de um dos grupos foi zero.

As queixas que motivaram o diagnóstico de paracoccidioidomicose nos pacientes

com ou sem infecção pelo HIV foram muito semelhantes. Com exceção de lesões cutâneas ($p=0,02$) e febre ($p=0,07$), mais comuns nos pacientes com infecção pelo HIV, não se observaram diferenças nos outros sinais e sintomas ao diagnóstico de paracoccidiodomicose (Tabela 11).

Tabela 11 – Comparação entre os pacientes co-infectados ou não pelo vírus HIV, em relação aos sinais e sintomas observados

Sinais e sintomas	Anti-HIV*		p	IC 95%**
	Positivo	Negativo		
Febre	6 em 11 (54)	28 em 115 (24)	0,07	-0,2 – 61
Emagrecimento	9 em 11 (82)	76 em 115 (66)	0,50	-9 – 40
Tosse	5 em 11 (45)	42 em 115 (36)	0,74	-22 – 40
Adenomegalias	3 em 11 (27)	46 em 115 (40)	0,53	-40 – 15
Disfonia	1 em 11 (9)	32 em 115 (28)	0,28	-38 – 0,1
Lesões cutâneas	5 em 11 (45)	16 em 115 (14)	0,02	1 – 62
Lesões mucosas	1 em 11 (9)	34 em 116 (29)	0,29	-7 – 47

* Número de pacientes (%)

** IC 95% = intervalo de confiança a 95% para as diferenças entre as proporções.

O acometimento do tegumento foi significativamente maior nos pacientes com AIDS ($p=0,001$). Por outro lado, o acometimento pulmonar ($p=0,06$) e de mucosas ($p=0,02$) foram observados mais frequentemente nos pacientes sem AIDS. A Tabela 12 mostra a distribuição do envolvimento de órgãos e sistemas.

Considerando as formas clínicas separadamente, nas formas crônicas, as manifestações cutâneas ocorreram com maior frequência em pacientes com AIDS (50% versus 11%, $p=0,03$) enquanto que o envolvimento de mucosas foi mais frequente nos pacientes sem AIDS (85% versus 50%, $p=0,05$). Nas formas agudas não houve diferenças entre os dois grupos no que se refere aos órgãos e sistemas envolvidos.

Tabela 12 – Comparação entre os pacientes co-infectados ou não pelo vírus HIV, em relação ao envolvimento de órgãos e sistemas na paracoccidiodomicose

Órgãos e sistemas	Anti-HIV *		p	IC 95%**
	Positivo (n=11)	Negativo (n=120)		
Pulmonar	3 (27)	69 (57)	0,06	2 – 58
Ganglionar	5 (45)	63 (52)	0,65	-38 – 24
Mucosa naso/orofaringe	3 (27)	82 (68)	0,02	13 – 69
Tegumentar	7 (64)	20 (17)	0,001	18 – 76
Ósteoarticular	1 (9)	8 (7)	0,6	-16 – 19

* N^o de pacientes (%)

** IC 95% = intervalo de confiança a 95% para as diferenças entre as proporções.

Os pacientes co-infectados com a forma clínica aguda apresentaram uma porcentagem maior de resultados de sorologia para paracoccidiodomicose negativa quando comparados aos HIV-negativos, com a mesma forma clínica (Tabela 13), apesar desta diferença não ter tido significância estatística. Os títulos medianos de anticorpos foram significativamente mais baixos neste grupo. Os pacientes co-infectados com forma clínica crônica apresentaram títulos medianos de anticorpos discretamente superiores aos HIV-negativos, apesar dos resultados negativos de sorologia para paracoccidiodomicose não terem diferido entre os grupos. De uma maneira geral, sem levarmos em consideração a forma clínica, não houve diferenças nos títulos de anticorpos entre os dois grupos.

Tabela 13 – Comparação entre os pacientes co-infectados ou não pelo vírus HIV, em relação aos títulos de anticorpos contra *P. brasiliensis*

Variáveis	Anti-HIV		p	IC 95%*
	Positivo	Negativo		
Título de anticorpos, mediana (variação)	1/8 (0–1/128)	1/8 (0 – 1/1024)	0,41	-
Título de anticorpos, mediana (variação), forma aguda	0 (0 – 1/8)	1/32 (0– 1/1024)	0,004	-
Título de anticorpos, mediana (variação), forma crônica	1/8 (1/8 – 1/128)	1/4 (0–1/256)	0,04	-
Nº de pacientes com sorologia negativa (%), total	4 em 11 (36)	29 em 107 (27)	0,5	-20 – 39
Nº pacientes com sorologia negativa (%), forma aguda	3 em 5 (60)	6 em 27 (22)	0,12	-8 – 83
Nº pacientes com sorologia negativa (%), forma crônica	1 em 6 (17)	23 em 80 (29)	1,0	-43 – 19

* IC 95% = intervalo de confiança a 95% para as diferenças entre as proporções.

Com relação à evolução dos pacientes, 18% dos pacientes co-infectados foram considerados curados da paracoccidiodomicose, comparado com 35% dos pacientes sem AIDS ($p=0,34$). A taxa de abandono de tratamento da paracoccidiodomicose não diferiu entre os grupos ($p=0,12$). Entretanto, 45% dos pacientes com AIDS morreram, comparado com 4% dos pacientes sem AIDS ($p=0,003$).

A sobrevida atuarial dos 11 pacientes co-infectados em 42 meses de acompanhamento foi de 37%, com sobrevida mediana de 37 meses. A sobrevida atuarial dos pacientes sem AIDS em 216 meses foi de 88%. A sobrevida mediana não foi atingida neste grupo, conforme ilustrado na Figura 1. A comparação entre as curvas de sobrevida

mostrou uma diferença significativa ($p<0,0001$), sendo que os pacientes co-infectados apresentaram 13 vezes mais chance de óbito do que os pacientes sem AIDS.

Analizando, separadamente, as formas clínicas de apresentação da paracoccidiodomicose, observamos que as curvas de sobrevida dos pacientes com forma clínica crônica (Figura 2) não apresentaram diferenças ($p>0,05$). A sobrevida atuarial dos pacientes sem AIDS após 216 meses de acompanhamento foi de 89% e a dos pacientes co-infectados após 42 meses de acompanhamento foi de 100%. Entretanto, nos pacientes com forma clínica aguda da paracoccidiodomicose, a sobrevida atuarial dos pacientes co-infectados em 37 meses de acompanhamento foi de 0%, com sobrevida mediana de 4 meses. A sobrevida atuarial dos pacientes sem AIDS em 114 meses foi de 84% (Figura 3). A comparação entre as curvas de sobrevida mostrou uma diferença significativa ($p<0,0001$), sendo que os pacientes co-infectados apresentaram 20,5 vezes mais chance de óbito do que os pacientes sem AIDS.

Figura 1 – Curva de sobrevida atuarial de pacientes com paracoccidiodomicose, com e sem infecção pelo HIV

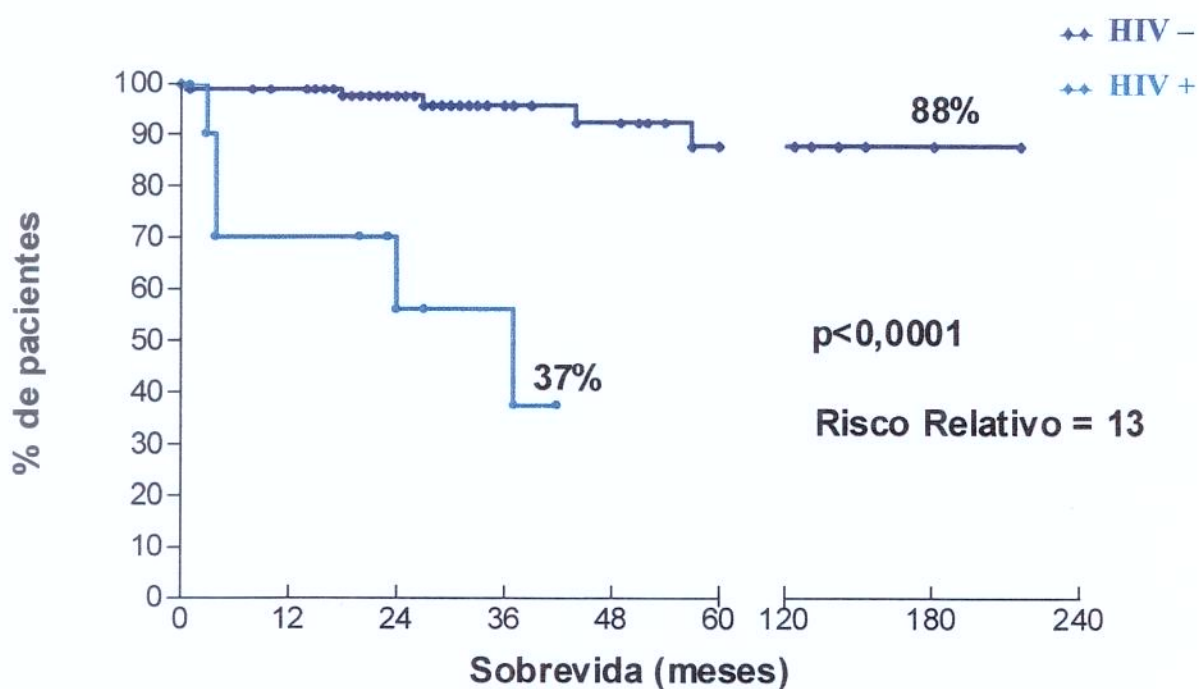


Figura 2 – Curva de sobrevida atuarial de pacientes com paracoccidioidomicose e forma crônica, com e sem infecção pelo HIV

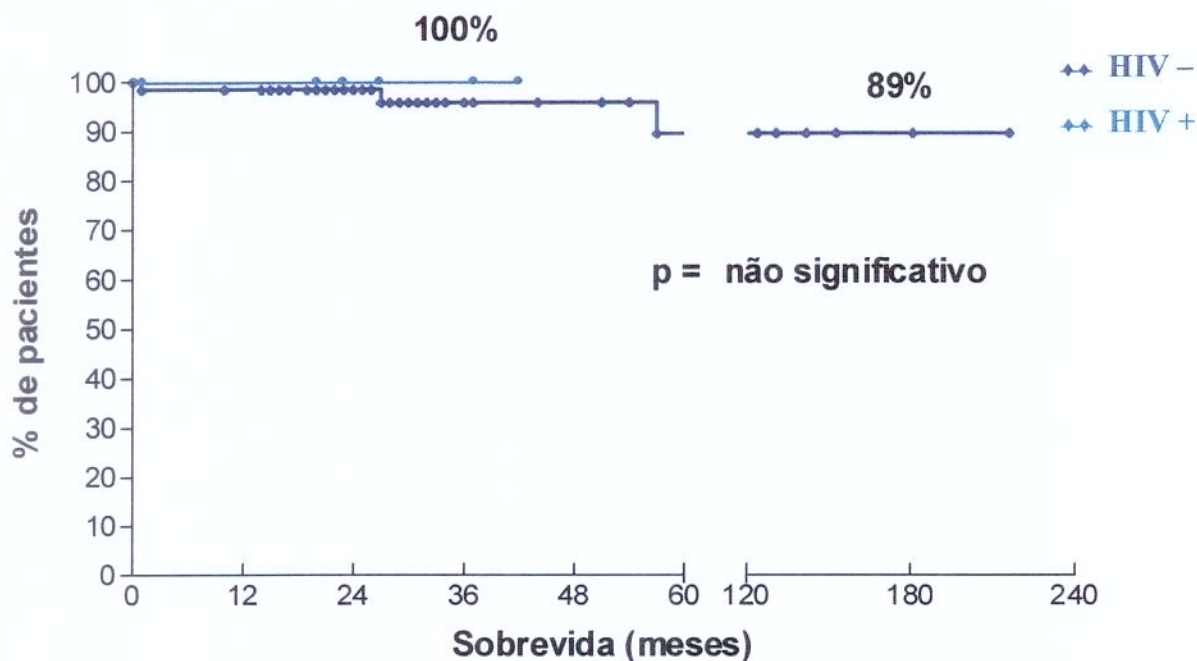
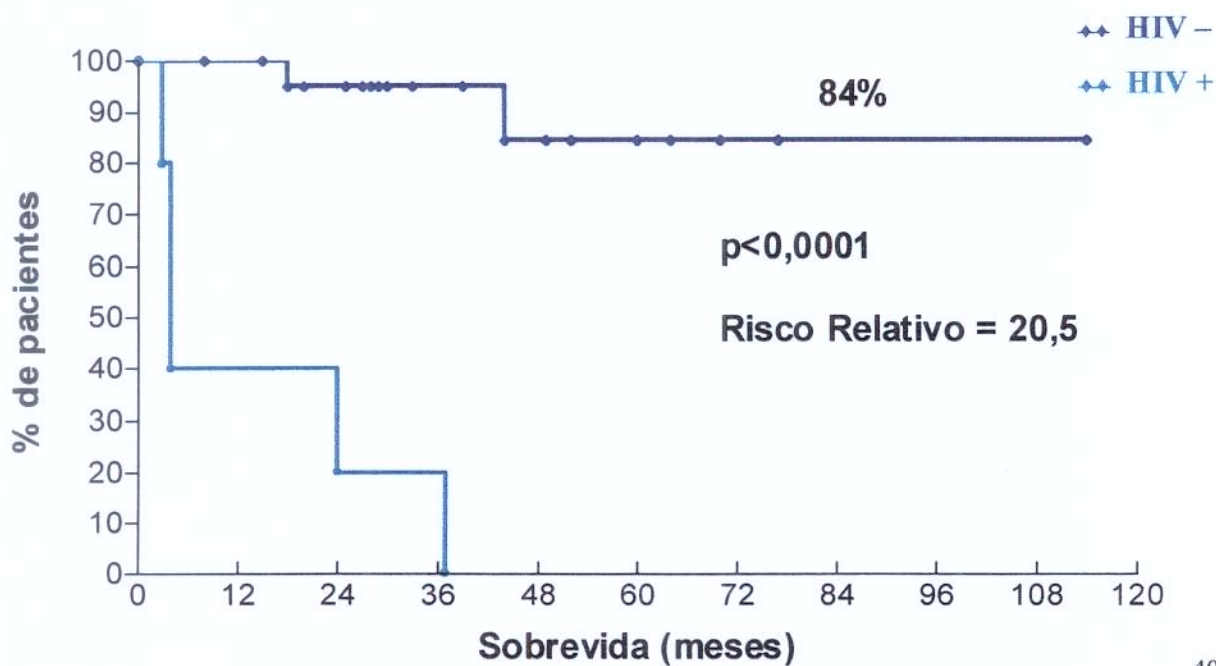


Figura 3 – Curva de sobrevida atuarial de pacientes com paracoccidioidomicose e forma aguda, com e sem infecção pelo HIV



5 - Discussão

O aumento da população de pacientes imunodeprimidos ocorrido nos últimos anos, acarretou um enorme avanço na micologia médica, traduzido no desenvolvimento de novas ferramentas diagnósticas, testes de susceptibilidade *in vitro* e drogas antifúngicas. Entre as diferentes situações associadas à imunodepressão, a AIDS foi uma das que mais colaborou para este avanço (ARMSTRONG, 1988; LIFSON, RUTHERFORD, JAFFE, 1988). Infecções que, classicamente, ocorriam em indivíduos imunodeprimidos, tais como candidíase, aspergilose, criptococose e pneumocistose, passaram a ocorrer com frequência maior (WHEAT, 1994). Além disso, novas síndromes causadas por estes patógenos foram descritas, como por exemplo, a candidíase disseminada crônica (THALER *et al.*, 1988). Finalmente, fungos que eram considerados não patogênicos passaram a fazer parte da lista de fungos oportunistas (CUNLIFFE & DENNING, 1995; AMPEL, 1996).

Neste universo situam-se as micoses endêmicas. Com a expansão da epidemia da AIDS em todos os continentes, houve um aumento na frequência de certas micoses endêmicas, como a coccidioidomicose (FISH *et al.*, 1990), a histoplasmose (WHEAT *et al.*, 1990; SAROSI & JOHNSON, 1992) e a infecção pelo *Penicillium marneffei* (penicilíase) (SUPPARATPINYO *et al.*, 1992; SIVAYATHORN, 1996). Além do aumento na frequência, observou-se que muitos dos casos evoluíam de forma mais grave, comparado à população de pacientes sem AIDS, acometidos por estas doenças.

No Brasil, sendo a paracoccidioidomicose a principal micose endêmica, houve uma expectativa de que seu comportamento perante a epidemia de AIDS seria semelhante ao ocorrido nas outras micoses. Entretanto, a associação entre a paracoccidioidomicose e a AIDS não tem sido descrita com a frequência esperada. Entre as razões apontadas para o pequeno número de casos relatados incluem-se: uso de sulfametoxazol-trimetoprim para profilaxia de doenças oportunistas; uso de cetoconazol para terapia de candidíase; diagnóstico equivocado entre a paracoccidioidomicose pulmonar e a pneumocistose, com boa resposta à sulfametoxazol-trimetoprim como terapêutica empírica e a falta de diagnóstico da micose (GOLDANI & SUGAR, 1995; NISHIOKA & GOLDANI, 1996;

SILLETTI, GLEZEROV, SCHWARTZ, 1996).

Os primeiros relatos da associação entre AIDS e paracoccidioidomicose datam de 1989. Entre estes, PEDRO *et al.* (1989) descreveram dois casos, chamando a atenção para a possibilidade da superposição destas infecções em regiões onde a incidência da micose é alta, particularmente na região Sudeste, com aumento expressivo de casos de infecção pelo HIV. Os casos relatados por PEDRO *et al.* (1989) fazem parte deste trabalho (casos 1 e 2).

Desde então, pelo menos 30 casos de paracoccidioidomicose e AIDS foram publicados na literatura médica (BAKOS *et al.*, 1989; GOLDANI *et al.*, 1989; BERNARD *et al.*, 1990; GOLDANI *et al.*, 1991; BAGATIN *et al.*, 1992; HADAD *et al.*, 1992; LOTTEMBERG *et al.*, 1992; MARQUES & SHIKANAI-YASUDA, 1994; DE LIMA *et al.*, 1995; MARQUES *et al.*, 1995; SANTANA *et al.*, 1995; AIRES *et al.*, 1997; CIMERMAN *et al.*, 1997; LAGUNA-TORRES *et al.*, 1998; NOGUEIRA *et al.*, 1998; SANTOS *et al.*, 1998; TOBON *et al.*, 1998). Além destes, outros 45 casos foram apresentados em congressos (CARNAÚBA, DEL BIANCO, GREJER, 1989; GUIMARÃES *et al.*, 1991; COLOMBO *et al.*, 1992; FIGUEIREDO *et al.*, 1992; BOFIL *et al.*, 1993; HADAD *et al.*, 1993; NINOMYIA *et al.*, 1993; ROCHA *et al.*, 1994; GABELINI *et al.*, 1996; GRYSCHKEK *et al.*, 1996; MORAES *et al.*, 1996; SILVESTRE *et al.*, 1996; MARTINEZ *et al.*, 1997; NUNES *et al.*, 1997; SILVESTRE *et al.*, 1998; ALBUQUERQUE NETO *et al.*, 1999; ALVES, LEWI, COLOMBO, 1999; ANDRADE *et al.*, 1999; GERALDES *et al.*, 1999; JACQUES, ANJOS, MARINE NETO, 1999; MACATTI, E.F. *et al.*, 1999; MAFFEI *et al.*, 1999; OLIVEIRA *et al.*, 1999).

Além destes casos apresentados ou publicados, outros evidenciaram a presença de associação entre paracoccidioidomicose e AIDS: LAGUNA-TORRES *et al.* (1998) observaram alterações anatomopatológicas renais em 119 indivíduos com AIDS e encontraram dois pacientes com *P. brasiliensis*, como agente etiológico das nefrites túbulo-intersticiais. ZANELLA *et al.* (1998) diagnosticaram quatro casos de paracoccidioidomicose pulmonar em pacientes com AIDS, através de exames micológicos de secreções do trato respiratório. BAMMANN *et al.* (1999) realizaram 634 biópsias de linfonodos periféricos, no período de 1992 a 1998 e diagnosticaram em 1,7% dos pacientes, a presença do fungo.

Este número, cerca de 75 casos, está muito aquém do esperado para a co-infecção, considerando o número de indivíduos HIV-positivos notificados e a prevalência estimada da paracoccidiodomicose no Brasil. Entretanto, como a maioria dos casos publicados ou apresentados em congressos consiste em relato de casos isolados, poderiam não refletir adequadamente a real prevalência da co-infecção. Os resultados deste estudo puderam confirmar a raridade da associação paracoccidiodomicose e AIDS. Durante período de 12 anos, foram sequencialmente diagnosticados 11 casos de co-infecção em serviço de referência para as duas doenças, localizados em área de elevada prevalência de paracoccidiodomicose e de AIDS.

A prevalência da infecção pelo HIV nos pacientes com paracoccidiodomicose foi de 1,64%. Estes pacientes foram acompanhados, prospectivamente, pelos mesmos observadores, seguindo protocolo de acompanhamento pré-definido, tornando a amostra homogênea no que diz respeito a características clínicas e demográficas, bem como a intervenções diagnósticas e terapêuticas. O número de pacientes com sorologia realizada foi considerável (122 pacientes).

A infecção pelo HIV não foi mais prevalente em pacientes com paracoccidiodomicose do que na população em geral. Os dados do banco de sangue do Hemocentro-HC mostram uma prevalência de sorologia positiva para o HIV, variando entre 0,13% e 1,22% no mesmo período do presente estudo (comunicação pessoal). Deve-se ressaltar que é realizada triagem clínica, anterior à doação de sangue, por profissional especializado, em que se orienta a exclusão de indivíduos com antecedentes de exposição de risco ao HIV, o que pode justificar a diferença entre as duas prevalências.

Outros estudos que buscaram estabelecer a prevalência da associação da paracoccidiodomicose-AIDS encontraram resultados bastante diversos, porém as metodologias utilizadas variaram amplamente. FIGUEIREDO *et al.* (1992) encontraram seis casos de pacientes com associação paracoccidiodomicose-AIDS no período de 1987 a 1991, o que representou 1,65% dos pacientes com AIDS, atendidos no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. MARQUES & SHIKANAI-YASUDA (1994) encontraram uma prevalência de 0,09%. Este valor foi obtido indiretamente, a partir dos casos de AIDS no Brasil até 1992 (28.585 casos) e de casos de paracoccidiodomicose-

AIDS relatados até então (26 casos). LACAZ *et al.* (1990) realizaram pesquisa de anticorpos para HIV em 50 soros de pacientes com paracoccidiodomicose, acompanhados no Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo e encontraram apenas um positivo para o HIV (2%). Em outra investigação sorológica, RAMOS *et al.* (1993), no Estado do Rio Grande do Sul, estudaram a presença de anticorpos para *P. brasiliensis* em 125 pacientes com AIDS e nenhum foi positivo. A principal limitação destes estudos é que eles tiveram caráter retrospectivo ou foram estudos transversais. Assim, dadas as diferenças nas metodologias empregadas entre estes estudos, fica difícil uma comparação. De uma maneira geral, a prevalência da associação parece ser baixa, sendo que a encontrada no presente estudo é uma das maiores. Por outro lado, considerando a metodologia empregada neste estudo, acreditamos que este representa a melhor estimativa da prevalência da associação paracoccidiodomicose-AIDS publicada até o presente momento.

Os achados por nós encontrados devem ser interpretados com cautela, considerando as várias limitações presentes: a população submetida à pesquisa de anticorpos para HIV_{1e2} foi selecionada conforme a decisão do paciente em realizar a sorologia. É possível que pacientes de grupo de risco para a infecção pelo HIV tenham se recusado a fazer o exame. Conseqüentemente, isso poderia ter diminuído a chance de se detectar o número exato de casos de co-infecção. Por outro lado, todos os 89 pacientes que recusaram o teste para o HIV também foram acompanhados pelo mesmo período de tempo, e nenhum deles apresentou qualquer sinal ou sintoma que justificasse suspeita de infecção pelo HIV.

Observamos que a distribuição entre os sexos, idade e comportamento de risco dos pacientes co-infectados refletiu os diferentes padrões que foram sendo registrados do comportamento da epidemia de AIDS no país (MS, 1998c) e dos pacientes acompanhados no ambulatório de AIDS (Boletim Epidemiológico do Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HC-Unicamp, 1998 – dados não publicados). É interessante observar que, durante o período de estudo, o perfil de comportamento de risco para infecção pelo HIV acompanhou as tendências relatadas no país, como a diminuição de casos entre homossexuais, o predomínio de usuários de drogas endovenosas e o aumento de casos entre heterossexuais e, entre estes, as mulheres com parceiros únicos. Durante o período

avaliado, a presença de antecedente de risco na população de pacientes com paracoccidiodomicose relacionou-se à positividade da sorologia para HIV. Entretanto, em razão do caráter dinâmico da epidemia de AIDS, com prevalência crescente entre heterossexuais, é possível que esta afirmação não se aplique num futuro próximo.

A distribuição entre os sexos dos grupos estudados reflete as características dos pacientes atendidos na região. No grupo de pacientes sem AIDS, a relação foi de 5:1. Esta frequência alta de mulheres também foi observada por BLOTTA (1993) na região de Campinas (relação 5,4:1), e não tem uma explicação clara.

Entre os pacientes acompanhados com HIV positivo, sete tinham antecedente de atividades relacionadas com o solo, sendo que apenas dois mantinham esta atividade até o momento do diagnóstico da paracoccidiodomicose, sugerindo reativação da doença em consequência à imunossupressão induzida pela AIDS nestes pacientes. Mesmo com o rigor na aplicação do questionário utilizado, quatro pacientes co-infectados negaram ter ocupação rural. Entretanto, não se pode descartar com segurança a possibilidade destes indivíduos terem esporádicas manipulações da terra. No grupo de pacientes sem AIDS, 11,4% deles também negaram atividades rurais. Porém, esta diferença foi estatisticamente significativa, sugerindo que a imunossupressão possa ter facilitado a reativação da doença nos pacientes HIV-positivos. Outra questão a ser colocada, a partir destes dados, é que a falta de antecedente de atividade rural não exclui a possibilidade do diagnóstico de paracoccidiodomicose.

O diagnóstico de infecção pelo HIV e de paracoccidiodomicose foi praticamente simultâneo na grande maioria dos pacientes, o que respalda a afirmação anterior de reativação da micose pela imunossupressão. Cinco pacientes tiveram evidências laboratoriais de alteração significativa na imunidade celular, no momento do diagnóstico da paracoccidiodomicose, com contagens de células T CD₄ inferiores a 200 células/mm³. Um paciente com contagem de células CD₄ superior a 500 células/mm³ teve o diagnóstico das duas doenças feito concomitantemente. O número reduzido de casos não permite estabelecer correlações entre o grau de imunossupressão e o aparecimento da paracoccidiodomicose, porém todos os pacientes tiveram o diagnóstico de paracoccidiodomicose próximo ao início das manifestações clínicas da AIDS, o que

reforça a hipótese de que seja necessário algum grau de imunossupressão para que a paracoccidiodomicose se manifeste. Entre os casos de co-infecção relatados na literatura ou em congressos, o resultado do CD₄ variou de 29 a 291 células/mm³. A correlação entre o valor do CD₄ e a reativação de micoses endêmicas tem sido documentada. McKINSEY *et al.* (1996) observaram que contagens inferiores a 150 células/mm³ estavam relacionados a aumento no risco de histoplasmose, PAPPAS *et al.* (1992) demonstraram que contagens inferiores a 200 células/mm³ relacionavam-se com o aparecimento de blastomicose e FISH *et al.* (1990) mostraram que contagens inferiores a 250 células/mm³ estavam relacionadas ao aparecimento de coccidiodomicose.

No presente estudo, os pacientes com paracoccidiodomicose e AIDS apresentaram inúmeras manifestações clínicas de paracoccidiodomicose, com vários órgãos acometidos. Febre, perda de peso e tosse foram os sintomas mais frequentes. Tais sintomas são inespecíficos, podendo ocorrer em outras situações relacionadas com a AIDS. Assim, em áreas endêmicas para a paracoccidiodomicose, é necessário manter um alto índice de suspeita clínica e incluir a paracoccidiodomicose no diagnóstico diferencial. Além destes sintomas, lesões cutâneas ocorreram com frequência. A facilidade de visualização do fungo no exame microscópico direto facilitou o diagnóstico da micose em seis pacientes co-infectados, sendo que o estudo micológico das lesões cutâneas constituiu ferramenta importante para o diagnóstico. O significado clínico das lesões cutâneas depende do número, tipo e localização das mesmas. A ocorrência de lesões múltiplas sugere disseminação hematogênica do *P. brasiliensis* e reflete maior severidade da doença, assim como lesões próximas a mucosas sugerem acometimento por contigüidade (MARQUES, 1994).

Houve maior acometimento do tegumento nos pacientes com AIDS, principalmente naqueles com as formas crônicas da micose. Considerando apenas os pacientes com lesões resultantes de disseminação hematogênica, também houve diferenças entre os dois grupos. Estes dados sugerem que a disseminação hematogênica foi mais frequente em pacientes com AIDS. Outras micoses endêmicas, como a histoplasmose e a penicilinoze, têm apresentado comportamento semelhante às manifestações cutâneas, quando da associação com HIV (CHIEWCHANVIT *et al.*, 1991; ALVES, 1998).

Assim como no paciente imunocompetente, os pacientes com AIDS apresentaram as duas formas clínicas da paracoccidioidomicose: seis apresentaram doença com curso clínico prolongado, com acometimento de pulmão ou mucosas (forma crônica) e cinco tiveram doença disseminada, com envolvimento do sistema retículo-endotelial (forma aguda).

Diferentes alterações radiológicas podem ser observadas nos pacientes com paracoccidioidomicose, entre elas infiltrados micronodulares, lesões nodulares, cavitárias, fibróticas (SEVERO *et al.*, 1979). As radiografias de tórax dos pacientes co-infectados acompanhados no estudo, evidenciaram infiltrados difusos, simétrico e bilaterais, semelhantes ao observado nos HIV-negativos, achados também relatados por GOLDANI & SUGAR (1995), MARQUES *et al.* (1995), NOGUEIRA *et al.* (1998), entre outros. SANTANA *et al.* (1995) apresentaram caso de um paciente com AIDS que teve acometimento pulmonar com múltiplas cavitações, algumas delas com conteúdo necrótico rico em fungos (abscesso).

O acometimento mais freqüente dos pulmões e de mucosas nos pacientes sem AIDS pode refletir a maior quantidade de pacientes com formas crônicas, neste grupo. O envolvimento dos pulmões, clinicamente ou radiologicamente, em formas agudas é pouco freqüente, ocorrendo, aproximadamente, em 5% dos casos (MENDES, 1994). No presente estudo, dois pacientes apresentaram manifestações pulmonares que foram consideradas como envolvimento pulmonar da paracoccidioidomicose. Esta interpretação foi baseada na evolução favorável de infiltrados pulmonares após o tratamento da paracoccidioidomicose, sem nenhuma comprovação micológica ou histo-patológica. Portanto, estes dados devem ser interpretados à luz destas limitações.

A apresentação clínica da infecção pelo *P. brasiliensis* nos pacientes co-infectados pelo HIV pode ser similar à de outras doenças oportunistas pulmonares (tuberculose, pneumonia por *P. carinii*), cutâneas (histoplasmose, linfoma) e do sistema nervoso central (neurotoxoplasmose). Considerando o fato de que, muitas vezes, as infecções associadas à AIDS são tratadas empiricamente e que alguns dos tratamentos utilizam drogas com ação sobre o *P. brasiliensis*, a paracoccidioidomicose pode estar sendo subestimada (NISHIOKA & GOLDANI, 1996). Nota-se ainda a coexistência de doenças diversas no mesmo órgão,

como encontrado em linfonodos do caso 2 (*P. brasiliensis* e doença de Hodgkin) e do caso 5 (*P. brasiliensis* e micobactérias). Esta observação foi anteriormente citada por NUNES *et al.* (1997) e NOGUEIRA *et al.* (1998). Deste modo, é de fundamental importância a busca do agente etiológico, utilizando as diversas ferramentas diagnósticas, no intuito de confirmar ou descartar as diversas etiologias. Deve-se salientar que em pacientes imunossuprimidos o diagnóstico de paracoccidiodomicose pode estar dificultado por uma apresentação de formas não usuais do fungo, que podem ser pequenas ou bizarras. Por vezes, estas formas pequenas do fungo podem ser diferenciadas de outros fungos como o *H. capsulatum* apenas por imunoistoquímica ou cultura, o que também pode contribuir para um diagnóstico equivocado (LACAZ, 1994b).

Uma das hipóteses levantadas para a baixa ocorrência de paracoccidiodomicose em pacientes com AIDS é o fato destes pacientes utilizarem cronicamente drogas com atividade contra o *P. brasiliensis* para profilaxia de infecções oportunistas (MARQUES & SHIKANAI-YASUDA, 1994; GOLDANI & SUGAR, 1995). Porém alguns autores descreveram a ocorrência de paracoccidiodomicose em pacientes que estão em uso de drogas ativas contra o *P. brasiliensis* (BAKOS *et al.*, 1989; HADAD *et al.*, 1992; MARQUES *et al.*, 1995; MORAES *et al.*, 1996; SILVESTRE *et al.*, 1996; NOGUEIRA *et al.*, 1998; SANTOS *et al.*, 1998). No presente estudo, três pacientes com AIDS desenvolveram paracoccidiodomicose em uso de sulfametoxazol-trimetoprim ou cetoconazol. Como não foi descartado completamente o uso irregular destas medicações, elas foram mantidas como terapia específica para paracoccidiodomicose, com boa resposta, não sendo observada resistência ao tratamento.

Apesar de não ter atingido significância estatística, a forma aguda foi mais frequente nos pacientes com AIDS. Este achado apresenta uma importância clínica, uma vez que, como foi discutido anteriormente, traduz maior severidade da doença. A proporção de homens co-infectados que apresentaram forma aguda foi maior. O fato de não observarmos mulheres com forma aguda pode ser explicado pela faixa etária mais alta das mulheres (mediana de 43 anos), quando é incomum o acometimento de formas agudas da paracoccidiodomicose. Entre 12 casos de paracoccidiodomicose-AIDS em mulheres, apresentados na literatura ou em congressos médicos, a faixa etária variou de 19 a 52 anos e

três apresentavam a forma aguda. Estes dados mostram que, devido ao pequeno número de casos acompanhados no estudo, as informações sobre a associação paracoccidioidomicose-AIDS nas mulheres é ainda limitada.

Analisando os pacientes com as formas agudas, observamos que a mediana dos títulos de anticorpos contra o *P. brasiliensis*, à época do diagnóstico, foi significativamente menor nos pacientes com AIDS. Além disso, a proporção de pacientes com títulos indetectáveis também foi maior nestes pacientes, apesar de não ter sido estatisticamente significante. Estes dados foram igualmente observados por outros autores (MARQUES & SHIKANAI-YASUDA, 1994), e poderiam ser explicados pela incompetência dos linfócitos B dos pacientes com infecção pelo HIV que, apesar de proliferarem e mostrarem ativação policlonal, possuem um defeito na sua habilidade de secretar imunoglobulinas antígeno-específicas (EDELMAN & ZOLLA-PAZNER, 1990). Por outro lado, em pacientes com a forma crônica, os títulos de anticorpos foram significativamente maiores nos pacientes com AIDS. A análise de um número maior de casos, utilizando a mesma metodologia, poderia definir melhor os padrões sorológicos em pacientes com paracoccidioidomicose e AIDS. Contudo, ficou claramente demonstrado que a sorologia para paracoccidioidomicose negativa não exclui a doença em pacientes com AIDS.

Os pacientes com paracoccidioidomicose-AIDS apresentaram mortalidade significativamente maior e o tempo de sobrevida mais curto. Naqueles casos sem AIDS, a paracoccidioidomicose foi relacionada diretamente com o óbito em três pacientes: dois com a forma aguda e um com a forma crônica disseminada. Os outros morreram em razão de complicações relacionadas à insuficiência renal e cirrose hepática. Não foi possível determinar a causa do óbito em todos os co-infectados. Em três pacientes (casos 1, 2 e 11), a paracoccidioidomicose possivelmente não estava relacionada com o óbito. Todavia, nos outros dois casos (casos 4 e 5), não foi possível garantir que a paracoccidioidomicose não tenha contribuído direta ou indiretamente para o óbito.

Apesar da sobrevida dos pacientes HIV-positivos ter sido significativamente mais curta que os HIV-negativos, outros fatores distintos da evolução da paracoccidioidomicose poderiam explicar esta observação. Primeiro, os cinco pacientes que morreram não puderam se beneficiar da terapia antiviral, segundo os conceitos vigentes atualmente: três

sequer fizeram uso de um antiviral e o outro iniciou o tratamento tardiamente. Considerando ainda que não foi feita necrópsia, a interpretação da causa dos óbitos é bastante limitada. Em apenas três casos pudemos supor que o envolvimento da paracoccidiodomicose não se relacionava com o óbito. Outra explicação para a diferença entre os grupos com relação à sobrevida poderia ser o fato de que, como proporcionalmente houve mais casos de formas crônicas nos pacientes sem AIDS, a sobrevida deste grupo foi maior.

Para melhor avaliar esta questão, comparamos a evolução de acordo com a presença da infecção pelo HIV e a forma clínica. Em pacientes com a forma aguda, a sobrevida dos pacientes com AIDS foi significativamente menor. Não é claro, pelos dados do presente estudo, se a forma aguda da paracoccidiodomicose em pacientes com AIDS tem uma evolução mais grave pois a causa de morte destes pacientes não foi documentada. Entretanto, podemos afirmar que a associação entre a forma aguda da paracoccidiodomicose e a AIDS é um marcador indireto de mortalidade. Esses achados podem ter importância prática. Outros estudos são necessários para se avaliar o impacto da instituição de tratamento mais agressivo na sobrevida. As curvas de sobrevida dos pacientes na forma crônica não foram diferentes entre os grupos. A análise do comportamento desta forma clínica ficou limitada devido ao pequeno número de pacientes e ao curto tempo de observação.

A evolução desfavorável dos pacientes com AIDS e forma aguda da paracoccidiodomicose traz algumas questões interessantes. Qual seria a participação da paracoccidiodomicose na evolução da AIDS e vice-versa? Não tivemos a oportunidade de analisar outros fatores associados à AIDS que têm merecido grande destaque atualmente e que poderiam ter interferido na evolução, entre eles, a replicação viral e o *status* imune.

Na paracoccidiodomicose, assim como em outras micoses sistêmicas, a evolução da infecção e a gravidade da doença são determinadas principalmente pela interação e equilíbrio entre o fungo e vários mecanismos de defesa do hospedeiro. A correlação direta entre a severidade da doença e a extensão da alteração da imunidade celular tem sido observada; formas disseminadas ou agudas da paracoccidiodomicose têm sido encontradas em associação com resposta deprimida da imunidade celular e alto níveis de anticorpos

específicos (MUSATTI *et al.*, 1994). Portanto, seria esperado que, nas situações em que a imunidade celular encontra-se alterada, como na infecção pelo HIV, a gravidade da paracoccidioidomicose fosse maior.

O comportamento das micoses endêmicas frente à AIDS mostra padrões distintos. Na histoplasmose ocorreu um aumento na prevalência após a epidemia de AIDS, com quadros clínicos mais graves (SAROSI & JOHNSON, 1992). Na coccidioidomicose, apesar dos casos serem esporádicos, casos com maior gravidade foram observados (FISH *et al.*, 1990). Na penicilinoze, doença rara nos indivíduos sem imunossupressão, a prevalência aumentou consideravelmente após a AIDS chegando às centenas, porém com gravidade semelhante à observada em pacientes HIV-negativos (SUPPARATPINYO *et al.*, 1992). Na blastomicose não houve aumento da prevalência e a apresentação clínica variou entre dois quadros clínicos definidos: pulmonar e disseminado, este último com pior evolução (PAPPAS *et al.*, 1992). O que se poderia dizer da paracoccidioidomicose? Os dados do presente estudo mostram que a prevalência da paracoccidioidomicose não é maior nos pacientes com AIDS. Por outro lado, a associação entre estas doenças parece conferir um caráter mais agressivo para a micose, pois houve mais formas agudas, com mortalidade maior.

6 - Conclusões

- a) No período do estudo, a prevalência de infecção pelo HIV no grupo de pacientes com paracoccidioidomicose foi de 1,64%.
- b) No grupo de pacientes co-infectados, o antecedente de exposição rural anterior ao diagnóstico de paracoccidioidomicose foi menor, sugerindo reativação da doença pela imunossupressão.
- c) Nos pacientes com AIDS, a paracoccidioidomicose pode assumir duas formas clínicas polares: aguda e crônica. A aguda foi mais freqüente entre estes pacientes. Esta observação sugere maior gravidade da micose nesta população.
- d) O acometimento cutâneo foi mais freqüentemente observado nos pacientes co-infectados.
- e) Na forma clínica aguda da paracoccidioidomicose, a sobrevida dos pacientes co-infectados foi significativamente menor. No entanto, na forma crônica, a sobrevida parece ser semelhante à dos HIV-negativos.

7 - Recomendações

Baseado nos dados deste estudo, recomendamos a realização de sorologia para HIV nos pacientes com a forma aguda da paracoccidiodomicose. Nestes pacientes, deve-se considerar um tratamento inicial mais agressivo.

Além disso, em regiões endêmicas para ambas as doenças, sugerimos que a paracoccidiodomicose seja incluída no diagnóstico diferencial de síndromes febris, infiltrados pulmonares ou lesões cutâneas, em pacientes com AIDS.

8 - Summary

Paracoccidioidomycosis is the most frequent endemic mycosis in Brazil. The association between paracoccidioidomycosis and AIDS is particularly important because of the progressive dissemination of HIV to small and medium urban centers, areas of high prevalence of paracoccidioidomycosis. Nevertheless, little is known about this association. The aim of this study was to assess the prevalence of HIV infection among patients with paracoccidioidomycosis and to compare the clinical findings and the outcome of paracoccidioidomycosis in AIDS and in non-AIDS patients.

Consecutive patients with paracoccidioidomycosis were followed between 1995 and 1998 and HIV tests were performed. The clinical charts of all patients with paracoccidioidomycosis between 1987 and 1998 were also reviewed and HIV-positive patients were compared to HIV-negative patients.

The prevalence of HIV among 123 patients was 1.64%. Eleven HIV-positive patients were compared to 120 HIV-negative patients. There were no differences regarding gender, age, the presence of cough, weight loss or adenopathy. Fever was more frequent in HIV patients (54% vs. 24%, $p=0.07$). In HIV-positive males, the acute form was more frequent (62% vs. 20%, $p=0.02$). Cutaneous involvement was more frequent in AIDS patients ($p=0.001$) whereas mucosal involvement was more frequent in HIV-negative patients ($p=0.02$). In patients with the acute form, the median serum antibody titer was lower in AIDS patients ($p=0.004$). The actuarial survival of HIV-positive and negative patients were 37% and 88%, respectively ($p<0.0001$). This difference in survival was observed in the acute form ($p<0.0001$) but not in the chronic form ($p>0.05$).

The prevalence of HIV infection in patients with paracoccidioidomycosis was similar to that in the general population. The acute form of paracoccidioidomycosis was more frequent in HIV-positive patients. HIV-positive patients with the acute form seem to have a more-aggressive clinical course.

9 - Referências Bibliográficas

1. AIRES, E.M.; ALVES, C.A.C.; FERREIRA, A.V.; MOREIRA, I.M.; PAPPALARDO, M.C.S.M.; PELUSO, D.; SILVA, R.J.C. - Bone and paracoccidioidomycosis in an HIV-positive patient. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 1: 260-5, 1997.
2. ALBUQUERQUE NETO, L.L.; EULÁLIO, K.D.; DANTAS, L.F.S.; AITA, G.A.; ARAÚJO, R.M.; SILVA, D.M.B. - Paracoccidioidomycose simulando mal de Pott em portador de SIDA. **Revista da Sociedade de Medicina Tropical**, 32 (suppl.1): 485, 1999.
3. ALVES, J.R.; LEWI, D.S.; COLOMBO, A.L. - Paracoccidioidomycose e SIDA: relato de 2 casos com 6 meses de seguimento. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 3 (suppl.2): S63, 1999.
4. ALVES, K.S. - Histoplasmose disseminada e síndrome de imunodeficiência adquirida. Estudo clínico e laboratorial de 28 casos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 31 (5): 505, 1998.
5. AMPEL, N.M. - Emerging disease issues and fungal pathogens associated with HIV infection. **Emerging Infectious Diseases**, 2 (2): 109-16, 1996.
6. ANDRADE, A.L.S.S. - Paracoccidioidomycose linfático-abdominal. Contribuição ao seu estudo. **Rev. Patol. Trop.**, 12 (2): 165-256, 1983.
7. ANDRADE, M.O.S.R.; VISO, A.T.R.; BERNARD, G.; DELLA NEGRA, M. - Relato de dois casos de paracoccidioidomycose em pacientes com AIDS. In: Encontro Internacional sobre Paracoccidioidomycose, 7, Campos do Jordão, 1999. **Abstracts**. p.100. (Abstract, C-10)

8. ARMSTRONG, D. - Life-threatening opportunistic fungal infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. **Ann.N.Y. Acad. Sci.**, **544**: 443-50, 1988.
9. BACCHI, C.E.; GOWN, A.M.; BACCHI, M.M. - Detection of infectious disease agents in tissue by immunocytochemistry. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, **27**: 2803-20, 1994.
10. BAGATIN, E. - Inquérito epidemiológico com a paracoccidioidina na região de Sorocaba, estado de São Paulo. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, **61** (1): 5-8, 1986.
11. BAGATIN, E.; GONÇALVES, V.L.C.; SABONGI, V.P.G.; SOTTO, M.N. - Paracoccidioidomycosis in a patient with HIV-1 infection. **Revista Paulista de Medicina**, **110** (5): 193-4, 1992.
12. BAKOS, L.; KRONFELD, M.; HAMPE, S.; CASTRO, I.; ZAMPESE, M. - Disseminated paracoccidioidomycosis with skin lesions in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. **Journal of the American Academy of Dermatology**, **20** (5): 854-5, 1989.
13. BAMMANN, R.H.; FRIGUGLIETTI, C.U.M.; SALOMÃO, J.P.; NEVES, C.K.; RENESTO, B.R.; OLIVEIRA, A.M.; VAZQUEZ, C.M.P.; CURTI, R. - Biópsia de linfonodos periféricos nos pacientes HIV-positivos. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, **3** (S2): S59, 1999.
14. BERNARD, G.; BUENO, J.P.; YAMASHIRO-KANASHIRO, E.H.; SHIKANAI-YASUDA, M.A.; DEL NEGRO, G.M.B.; MELO, N.T.; SATO, M.N.; AMATO NETO, V.; SHIROMA, M.; DUARTE, A.J.S. - Paracoccidioidomycosis in a patient with HIV infection: immunological study. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, **84**: 151-2, 1990.

15. BETHLEM, N.M.; LEMLE, A.; BETHLEM, E.; WANKE, B. - Paracoccidioidomycosis. **Seminars in Respiratory Medicine**, 12: 81-6, 1991.
16. BLOTTA, M.H.S.L. Paracoccidioidomicose na região de Campinas – Avaliação das técnicas de imunodifusão, ELISA e Western Blot frente a diferentes preparações antigênicas, para diagnóstico e acompanhamento sorológico. São Paulo, 1993. [Tese - Doutorado - Universidade Federal de São Paulo].
17. BOFIL, L.; SILVA, J.R.; ARNAL, E.L.; ALBORNOZ, M.B. - Infeccion por *Paracoccidioides brasiliensis* (PB) asociado a infeccion por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). In: PAN AMERICAN CONGRESS OF INFECTIOUS DISEASES, 6, Santiago/Chile, 1993. Abstracts. p.243.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Dst/Aids. **Boletim Epidemiológico** Ano IX, n.2, Semana Epidemiológica 06 a 22/96. Brasília, Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1996.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Dst/Aids. **Boletim Epidemiológico** Ano XI, n.1, Semana Epidemiológica 49/97 a 8/98. Brasília, Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1998a.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Dst/Aids. **Boletim Epidemiológico** Ano XI, n.2, Semana Epidemiológica 09 a 12/98. Brasília, Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1998b.
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Dst/Aids. **Boletim Epidemiológico** Ano XI, n.3, Semana Epidemiológica 22 a 34/98. Brasília, Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1998c.

22. BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Dst/Aids. **Boletim Epidemiológico** Ano XI, n.4, Semana Epidemiológica 35 a 47/98. Brasília, Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1998d.
23. BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Dst/Aids. **Boletim Epidemiológico** Ano XII, n.1, Semana Epidemiológica 48/98 a 08/99. Brasília, Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1999.
24. CAMARGO, Z.P.; UNTERKIRCHER, C.; CAMPOY, S.P; TRAVASSOS, L.R. - Production of *Paracoccidioides brasiliensis* exoantigen for immunodiffusion tests. **Journal of Clinical Microbiology**, 26: 2147-51, 1988.
25. CARNAÚBA, D.J.; DEL BIANCO, R.; GREJER, M. - Paracoccidioidomycose em pacientes portadores de vírus da imunodeficiência humana (HIV). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 22: 163-4, 1989.
26. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. **MMWR**, 36: S1-5, 1987.
27. CIMERMAN, S.; BACHA, H.A.; LADEIRA, M.C.T.; SILVEIRA, O.S.; COLOMBO, A.L. - Paracoccidioidomycosis in a boy infected with HIV. **Mycoses**, 40: 343-4, 1997.
28. CHIEWCHANVIT, S.; MAHANUPAB, P.; HIRUNSRI, P.; VANITTANAKOM, N. - Cutaneous manifestations of disseminated *Penicillium marneffe* mycosis in five HIV-infected patients. **Mycoses**, 34: 245-9, 1991.

29. CHRISTIN, L.; SUGAR, A.M. - Endemic fungal infections in patients with cancer. **Infect. Med.**, 13 (8): 693-7, 1996.

30. COLOMBO, A.L.; NETO, A.; CAMARGO, L.F.; CAMARGO, Z.P.; FISHMAN, O. - Paracoccidioidomycose em paciente com sorologia positiva para HIV. Apresentação de um caso. **Revista Argentina de Micologia**, 15: 69, 1992.

31. CONCEIÇÃO, Y.T.M. - Paracoccidioidomycose e câncer. Frequência da associação em estudos de necrópsias. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 31 (6): 591-2, 1998.

32. CUNLIFFE, N.A.; DENNING, D.W. - Uncommon invasive mycosis in AIDS. **AIDS**, 9 (5): 411-20, 1995.

33. DAWSON-SAUNDERS, B.; TRAPP, R.G. - Estimating and comparing proportions. In: _____ - **Basic and clinical biostatistics**. Appleton & Lange, Norwalk Connecticut, 1990. p.143-60.

34. DEL NEGRO, G.; LACAZ, C.S.; ZAMITH, V.A.; SIQUEIRA, A.M. - General clinical aspects: polar forms of paracoccidioidomycosis, the disease in childhood. In: FRANCO M, LACAZ CS, MORENO-RESTREPO A, DEL NEGRO G. - **Paracoccidioidomycosis**. 1a Ed. CRC Press Inc., Boca-Ratton Florida, 1994. p.225-32.

35. DIAZ, M.; NEGRONI, R.; MONTERO-GEI, F.; CASTRO, L.G.M.; SAMPAIO, S.A.P.; BORELLI, D.; RESTREPO, A.; FRANCO, L.; BRAN, J.L.; ARATHOON, E.G.; STEVENS, D.A. AND OTHER INVESTIGATORS OF THE FLUCONAZOLE PAN-AMERICAN STUDY GROUP - A pan-american 5-year study of fluconazole therapy for deep mycosis in the immunocompetent host. **Clinical Infectious Diseases**, 14 (suppl.1): S68-76, 1992.

36. EDELMAN, A.S.; ZOLLA-PAZNER, S. - Response of mononuclear cells from HIV-infected patients to B-cells mitogens: Correlation with immunological and clinical features of disease progression. **AIDS**, 4: 859-64, 1990.
37. FANN, S.A.; CONTI, L.; SMITH, D.; HERR, M. - Risks for HIV infection among persons residing in rural areas and small cities – Selected sites, southern United States, 1995-1996. **MMWR**, 47 (45): 974-9, 1998.
38. FAVA, S.C.; FAVA NETO, C.; COSTA, E.O. - Distribuição geográfica e morbidade da paracoccidiodomicose no estado de São Paulo. **Rev. Microbiol.**, 18 (4): 349-56, 1987.
39. FERREIRA, M.S. - A síndrome da imunodeficiência adquirida e as doenças endêmicas no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 29 (6): 531-5, 1996. [Editorial]
40. FERREIRA-DA-CRUZ, M.F.; WANKE, B.; GALVÃO-CASTRO, B. - Prevalence of paracoccidiodomycosis hospitalized adults in Rio de Janeiro, Brazil. **Mycopathologia**, 97: 61-4, 1987.
41. FIGUEIREDO, J.F.C.; MARTINEZ, R.; SILVA, G.; GABELLINI, G.C.; SILVEIRA, S. - Paracoccidiodomicose e Aids: características gerais dos casos ocorridos em Ribeirão Preto, SP, Brasil, no período de 1987 a 1991. **Revista Argentina de Micologia**, 15: 63, 1992.
42. FISH, D.G.; AMPEL, N.M.; GALGIANI, J.N.; DOLS, C.L.; KELLY, P.C.; JOHNSON, C.H.; PAPPAGIANIS, D.; EDWARDS, J.E.; WASSERMAN, R.B.; CLARK, R.J.; ANTONISKIS, D.; LARSEN, R.A.; ENGLENDER, S.J.; PETERSEN, E.A. - Coccidiodomycosis during human immunodeficiency virus infection. A review of 77 patients. **Medicine**, 69: 384-91, 1990.

43. FRANCO, M.; MONTENEGRO, M.R.; MENDES, R.P.; MARQUES, S.A.; DILLON, N.L.; MOTA, N.G.S. - Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 20: 129-32, 1987.
44. GABELLINI, G.C.; MACHADO, A.A.; COLARES, J.K.B.; SA, R.T.; MARTINEZ, R. - Paracoccidioidomicose disseminada em paciente com síndrome da imunodeficiência adquirida com intenso comprometimento ósseo. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE INFECTOLOGIA, 9, Recife, 1996. **Abstracts**. p.87. (Abstract, PP33)
45. GERALDES, S.M.; MIGLIORATI, C.A.; BORGES, L.H.B.; ATOMIYA, A.N.; ALMEIDA, M.C.S.; MIGLIORATI, E. - Apresentação pouco freqüente e paracoccidioidomicose em cavidade oral em paciente coinfetado pelo HIV. In: Encontro Internacional de Paracoccidioidomicose, 7, Campos do Jordão, 1999. **Abstracts**. p.112. (Abstract, C-22)
46. GOLDANI, L.Z.; COELHO, I.C.B.; MACHADO, A.A.; MARTINEZ, R. - Paracoccidioidomycosis and AIDS. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, 23: 393, 1991.
47. GOLDANI, L.Z.; MARTINEZ, R.; LANDELL, G.A.M.; MACHADO, A.A.; COUTINHO, V. - Paracoccidioidomycosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. **Mycopathologia**, 105: 71-4, 1989.
48. GOLDANI, L.Z.; SUGAR, A. - Paracoccidioidomycosis and AIDS. **Clinical Infectious Diseases**, 21: 1275-81, 1995.

49. GRYSCHK, R.C.B.; CORRÊA, M.C.J.M.; FRANÇA, F.O.S.; BERNARD, G.; DUARTE, M.I.S.; SHIKANAI-YASUDA, M.A. - Paracoccidioidomicose com fistula oro-maxilar e comprometimento pulmonar, em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 29 (suppl.1): 21, 1996.
50. GUIMARÃES, J.C.A.; BORTOLIERO, A.I.; BONAMETTI, A.M.; PAULI, D.S.; BALDY, J.L.S.; PASSOS, J.N.; TAKATA, P.K. - Infecção oportunística do sistema nervoso central por *Paracoccidioides brasiliensis* - Relato de caso. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 24 (suppl.2): 30-1, 1991.
51. HADAD, D.J.; KARHAWI, A.S.K.; FERREIRA, P.R.A.; COLOMBO, A.L.; CAMARGO, Z.P.; MOURA, L.A.R.; PIRES, M.F.C.; OROZCO, S.F.B.; MELHEM, M.S.C.; PAES, R.A.C.; GIANINI, M.J.S.M. - *Paracoccidioides brasiliensis* and HIV-1 infection; a report of six cases. In: TRENDS IN INVASIVE FUNGAL INFECTIONS, 2, Manchester/England, 1993. **Abstracts**. p.58. (Abstract, PP50)
52. HADAD, D.J.; PIRES, M.F.C.; PETRY, T.C.; OROZCO, S.F.B.; MELHEM, M.S.C.; PAES, R.A.C.; GIANINI, M.J.S.M. - *Paracoccidioides brasiliensis* (Lutz, 1908) isolado por meio de hemocultura em um paciente portador de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 34 (6): 565-7, 1992.
53. JACQUES, A.C.A.; ANJOS, W.C.; MARINE NETO, J. - Associação entre paracoccidioidomicose e AIDS: relato de caso. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 3 (suppl.2): S66, 1999.
54. KAPLAN, E.S.; MEIER, P. - Non-parametric estimation from incomplete observations. **J. Am. Stat. Assoc**, 53: 457-80, 1958.

55. LACAZ, C.S. - Paracoccidioidomicose. In: LACAZ CS; PORTO E; MARTINS JEC. - **Micologia Médica**. 8th ed. São Paulo, Brazil. Sarvier editora, 1991, p.248-61.
56. LACAZ, C.S. - *Paracoccidioides brasiliensis*: morphology; evolutionary cycle; maintenance during saprophytic life; biology, virulence, taxonomy. In: FRANCO, M; LACAZ, CS; RESTREPO-MORENO, A.; DEL NEGRO, G. - **Paracoccidioidomycosis**. 1st Ed. Boca Raton, Florida, 1994a. p.13-25.
57. LACAZ, C.S. - Mycological diagnosis. In: FRANCO M, LACAZ CS, MORENO-RESTREPO A, DEL NEGRO G. - **Paracoccidioidomycosis**. 1a Ed. CRC Press Inc., Boca-Ratoon Florida, 1994b. p.339-344.
58. LACAZ, C.S.; PASSOS FILHO, M.C.R.; FAVA NETO, C.; MACARRON, B. - Contribuição para o estudo da blastomicose-infecção. Inquérito com a paracoccidioidina. Estudo sorológico e clínico-radiológico dos paracoccidioidinopositivos. **Revista do Instituto Medicina Tropical de São Paulo**, 1 (4): 245-50, 1959.
59. LACAZ, C.S.; UEDA, M.; DEL NEGRO, G.M.B.; SOUZA, A.M.C. GARCIA, N.M.; RODRIGUES, E.G.; LÍRIO, V.S.; DEL NEGRO, G. - Pesquisa de anticorpos HIV-1 em pacientes com paracoccidioidomicose ativa. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 65 (3): 105-10, 1990.
60. LAGUNA-TORRES, V.R.; REIS, M.A.; MENEGAZ, R.A.; PELÁ, G.A.; PRATA, A. - Alterações anatomopatológicas renais em indivíduos com a síndrome da imunodeficiência adquirida. **Revista da Sociedade Brasileira Medicina Tropical**, 31 (5): 465-72, 1998.
61. LEÃO, R.C.; MENDES, E. - Paracoccidioidomycosis, neoplasia and associated infections. **Allergologia et Immunopathologia**, 8 (3): 185-8, 1980.

62. LIFSON, A.R.; RUTHERFORD, G.W.; JAFFE, H.W. - The natural history of human immunodeficiency virus infection. **Journal of Infectious Diseases**, **158**: 1360-7, 1988.
63. LIMA, M.A.; SILVA-VERGARA, M.L.; DEMACHKI, S.; SANTOS, J.A.M. - Paracoccidioidomicose em paciente com a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Relato de necrópsia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **28** (3): 279-84, 1995.
64. LONDERO, A.T. - Paracoccidioidomicoses. Patogenia, formas clínicas, manifestações pulmonares e diagnóstico. **Jornal de Pneumologia**, **12** (1): 41-57, 1986.
65. LONDERO, A.T.; RAMOS, C.D. - Paracoccidioidomicose. Estudo clínico e micológico de 260 casos observados no interior do estado do Rio Grande do Sul. **Jornal de Pneumologia**, **16** (3): 129-32, 1990.
66. LONDERO, A.T.; SANTOS, J.W.; SILVA, L.A.; RAMOS, C.D. - Paracoccidioidomicose induzida por droga imunossupressora em paciente com lúpus eritematoso sistêmico. **Arquivos Brasileiros de Medicina**, **62** (3): 185-7, 1988.
67. LONDERO, A.T.; SEVERO, L.C.; RAMOS, C.D. - Small forms and hyphae of *Paracoccidioides brasiliensis* human tissue. **Mycopathologia**, **72** (1): 17-9, 1980.
68. LOTTEMBERG, C.; NEVES, R.A.; BELFORT JR., R.; LOWEN, M.S.; COLOMBO, A.L.; REHDER, J.R.; BURNIER JR., M. - Paracoccidioidomycosis chorioretinitis in a patient with Aids. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, **55** (1): 13-4, 1992.

69. LUTZ, A. - Uma mycose pseudococcidica localisada na bocca e observada no Brazil. Contribuição ao conhecimento das hyphoblastomycoses americanas. **Bras-méd**, 22: 121-4, 1908.
70. MACATTI, E.F.; PENTEADO, S.M.R.S.; ASSIS, D.B.; MENEGUELLEO, M.A.; ROCHA, M.D.C.; PEDRO, R.J.; LIMA, M.P.J.S. - Paracoccidioidomicose disseminada aguda em paciente HIV positivo. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 3 (suppl.2): S88, 1999.
71. MAFFEI, F.; IBRAHIM, K.Y.; LITVOC, M.N.; SEGURADO, A.; GRYSCHÉ, R.C.B.; BOULOS, M. - Paracoccidioidomicose pulmonar e adrenal em paciente infectado pelo vírus HIV: relato de caso. **Revista da Sociedade de Medicina Tropical**, 32 (suppl.1): 347, 1999.
72. MANNS, B.J.; BAYLIS, B.W.; URBANSKY, S.J.; GIBB, A.P.; RABIN, H.R. - Paracoccidioidomycosis: case report and review. **Clinical Infectious Diseases**, 23 (5): 1026-32, 1996.
73. MARQUES, S.A. - Cutaneous lesions. In: FRANCO M, LACAZ CS, MORENO-RESTREPO A, DEL NEGRO G. - **Paracoccidioidomycosis**. 1a Ed. CRC Press Inc., Boca-Ratton Florida, 1994. p.259-66.
74. MARQUES, S.A.; CONTERNO, L.O.; SGARBI, L.P.; VILLAGRA, A.M.P.C.; SABONGI, V.P.G.; BAGATIN, E.; GONÇALVES, V.L.C. - Paracoccidioidomycosis associated with acquired immunodeficiency syndrome. Report of seven cases. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 37 (3): 261-5, 1995.

75. MARQUES, S.A.; FRANCO, M.F.; MENDES, R.P.; SILVA, N.C.A.; BACCILI, C.; CURCELLI, E.D.; FERACIN A.C.M.; OLIVEIRA, C.S.; TAGLIARINI, J.V.; DILLON, N.L. - Aspectos epidemiológicos da paracoccidioidomicose na área endêmica de Botucatu (São Paulo - Brasil). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, **25** (2): 87-92, 1983.

76. MARQUES, S.A.; SHIKANAI-YASUDA, M.A. - Paracoccidioidomycosis associated with immunosuppression, AIDS and cancer. In: FRANCO M, LACAZ CS, MORENO-RESTREPO A, DEL NEGRO G. **Paracoccidioidomycosis**. 1a Ed. CRC Press Inc., Boca-Ratton Florida, 1994. p.399-405.

77. MARTINEZ, R.; FIGUEIREDO, J.F.C.; MACHADO, N.A.; FIGUEIREDO, L.T.M.; CASTRO, G.; MOYA, M.J. - Paracoccidioidomicose oportunística em pacientes com infecção pelo HIV e SIDA. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE INFECTOLOGIA, 10, Salvador, 1997. **Temas Livres**. S18. (Resumo, 54)

78. McEWEN, J.G.; BEDOYA, V.; PATIÑO, M.M.; SALAZAR, M.A.; RESTREPO, A. - Experimental murine paracoccidioidomycosis induced by the inhalation of conidia. **J. Med. Vet. Mycol.**, **25** (3): 165-75, 1987.

79. McKINSEY, D.S.; SPIEGEL, R.A.; HUTWAGNER, L.; STANFORD, J.; DRIKS, M.R.; BREWER, J.; GUPTA, M.R.; SMITH, D.L.; O'CONOOR, M.C.; DALL, L. - Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factors, and pathophysiology. **Clinical Infectious Diseases**, **24** (6): 1195-203, 1996.

80. MENDES, R.P. - The gamut of clinical manifestations. In: FRANCO M, LACAZ CS, MORENO-RESTREPO A, DEL NEGRO G. **Paracoccidioidomycosis**. 1a Ed. CRC Press Inc., Boca-Ratton Florida, 1994. p.233-58.

81. MENDES, R.P; NEGRONI, R.; ARECHAVALA, A. - Treatment and control of cure.
In: FRANCO M, LACAZ CS, MORENO-RESTREPO A, DEL NEGRO G.
Paracoccidioidomycosis. 1a Ed. CRC Press Inc., Boca-Ratton Florida, 1994.
p.373-92.
82. MENDES-GIANNINI, M.J.S.; DEL NEGRO, G.B.; SIQUEIRA, A.M. - Serodiagnosis.
In: FRANCO M, LACAZ CS, MORENO-RESTREPO A, DEL NEGRO G.
Paracoccidioidomycosis. 1a Ed. CRC Press Inc., Boca-Ratton Florida, 1994.
p.345-64.
83. MONTENEGRO, M.R.; FRANCO, M. - Pathology. In: FRANCO, M.; LACAZ, C.S.;
RESTREPO-MORENO, A.; DEL NEGRO, G. - **Paracoccidioidomycosis**. 1st
ed. Boca Raton, Florida, 1994. p.131-150.
84. MOSCARDI-BACCHI, M.; SOARES, A.; MENDES, R.; MARQUES, S.; FRANCO,
M. - "In situ" localization of T lymphocyte subsets in human
paracoccidioidomycosis. **J. Med. Vet. Mycol.**, 27: 149-58, 1989.
85. MORAES, H.A.B; MARQUES, M.E.B.; ALMEIDA, O.P.; JORGE JR., J.; ELIAS,
R.A. - Micoses sistêmicas em pacientes com Aids: relato de 4 casos. In:
CONGRESSO BRASILEIRO DE INFECTOLOGIA, 9, Recife, 1996.
Abstracts. p.110. (Abstract, PP125)
86. MUSATTI, C.C.; PERAÇOLI, M.T.S.; SOARES, A.M.V.C.; REZKALLAH-IWASSO.
Cell-mediated immunity in patients with paracoccidioidomycosis. In:
FRANCO, M.; LACAZ, C.S.; RESTREPO-MORENO, A.; DEL NEGRO, G. -
Paracoccidioidomycosis. 1st ed. Boca Raton, Florida, 1994. p.175-186.

87. NAIFF, R.D.; FERREIRA, L.C.L.; BARRET, T.B.; NAIFF, M.F.; ARIAS, J.R. - Paracoccidioidomicose enzoótica em tatus (*Dasyurus novemcinctus*) no estado do Pará. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 28 (1): 19-27, 1986.
88. NARANJO, M.S.; TRUJILLO, M.; MUNERA, M.I.; GÓMEZ, I.; RESTREPO, A. - Treatment of paracoccidioidomycosis with itraconazole. **J. Med. Vet. Mycol.**, 28 (1): 67-76, 1990.
89. NINOMYIA, A.; MOURIZ, E.S.M.; ELEOTERIO, M.J.; PALHARES, M.C.A.; CAIUBY, M.J.; MELHEM, M.S.C. - Ocurrence of fungemia in AIDS patients. In: TRENDS IN INVASIVE FUNGAL INFECTIONS, 2, Manchester/England, 1993. **Abstracts**. p.56. (Abstract, PP48).
90. NISHIOKA, S.A.; GOLDANI, L.Z. - Paracoccidioidomycosis and AIDS [letter]. **Clinical Infectious Diseases**, 22 (6): 1132-3, 1996.
91. NOGUEIRA, S.A.; CAIUBY, M.J.; VASCONCELOS, V.; HALPERN, M.; GOUVEIA, C.; THORPE, B.; RAMPARINI, C.; MACIEIRA, J.M.P.; LAMBERT, J.S. - Paracoccidioidomycosis and tuberculosis in AIDS patients: report of two cases in Brazil. **International Journal of Infectious Diseases**, 2 (3): 168-72, 1998.
92. NUNES, C.C.; CHUNG, J.E.; DOSSIN, T.J.; Rocha, M.M.; GIACOMINI, M.L. - Paracoccidioidomicose e criptococose em um paciente com SIDA: relato de caso. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 1 (suppl.1), S110, 1997.
93. OLIVEIRA, M.H.; GIR, E.; MORIYA, T.M.; BUENO, S.M.V.; BORELLI, O.C. - Knowledge about AIDS among rural workers. **Revista Paulista Enfermagem**, 11 (2): 77-80, 1992.

94. OLIVEIRA, S.R.; MENDES, R.P. - A case report of paracoccidioidomycosis (PBM) in an AIDS patient. A 18-month follow-up. **Revista da Sociedade de Medicina Tropical**, 32 (suppl.1): 483; 1999.
95. PAPPAS, P.G.; POTTAGE, J.C.; POWDERLY, W.G.; FRASER, V.J.; STRATTON, C.W.; McKENZIE, S.; TAPPER, M.L.; CHMEL, H.; BONEBRAKE, F.C.; BLUM, R.; SHAFER, R.W.; KING, C.; DISMUKES, W.E. - Blastomycosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. **Annals of Internal Medicine**, 116: 847-53, 1992.
96. PEDRO, R.J.; AOKI, F.H.; BOCCATO, R.S.B.S.; BRANCHINI, M.L.M.; GONÇALES JUNIOR, F.L.; PAPAIOORDANOU, P.M.O.; RAMOS, M.C. - Paracoccidioidomicose e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 31 (2): 119-25, 1989.
97. PEDROSA, P.N. - **Paracoccidioidomicose. Inquérito intradérmico com paracoccidioidina em zona rural do estado do Rio de Janeiro.** Rio de Janeiro, 1976. [Tese - Universidade Federal do Rio de Janeiro].
98. QUEIROZ-TELLES, F.; COLOMBO, A.L.; NUCCI, M. - Comparative efficacy of cotrimoxazole and itraconazole in the treatment of paracoccidioidomycosis. In: INTERSCIENCE CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 38, San Diego/United States, 1998. **Abstracts**. p.492. (Abstract, J-142)

99. RAMOS, M.; WILLERS, D.; SANTOS, B.R.; SEVERO, L.C.; ROESH, E.W.; REINGOLD, A.L.; RUTHERFORD, G.W.; MARTINI, S.; ESCOBAR, L.; MONDINI, L. - Exploratory study on the prevalence of *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum* and *Cryptococcus neoformans* among AIDS patients, HIV infected patients and patients in risk for HIV infection in Porto Alegre, Brazil. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON AIDS, 8, Amsterdam/Netherlands, 1993. Abstracts. p.372. (Abstract, B09-1418)

100. RESTREPO, A. - The ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*: a puzzle still unsolved. **Journal of Medical and Veterinary Mycology**, 23: 323-34, 1985.

101. RESTREPO, A.; GOMEZ, I.; ROBLEDO, J.; PATINO, M.M.; CANO, L.E. - Itraconazole in the treatment of paracoccidioidomycosis: a preliminary report. **Reviews of Infectious Diseases**, 9 (suppl.1): S51-6, 1987.

102. RESTREPO, A.; RESTREPO, M.; RESTREPO, F.; ARISTIZ'ABAL, L.H.; MONCADA, L.H.; VELEZ, H. - Immune responses in paracoccidioidomycosis. A controlled study of 16 patients before and after treatment. **Sabouraudia**, 16: 151-63, 1978.

103. RESTREPO, A.; STEVENS, D.A.; LEIDERMAN, E.; FUENTES, J.; ARANA, A.,; ANGEL, R.; MEJIA, G.; GOMEZ, I. - Ketoconazole in paracoccidioidomycosis: efficacy of prolonged oral therapy. **Mycopathologia**, 72: 35-45, 1980.

104. RIBEIRO, D.O. - Nova terapêutica para a blastomicose. **Publ. Med.**, 12: 35-54, 1940.

105. ROCHA, M.M.; FREITAS O.I.; PEREIRA, S.A.; GIACOMINI, M.L.; OLIVEIRA, M.T. - Paracoccidioidomicose muco-cutânea em paciente com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE INFECTOLOGIA, 8, Porto Alegre, 1994. Abstracts. p.103. (Abstract, PP170)
106. SANTANA, J.H.; VERGARA, M.L.S.; LIMA, M.A.; DEMACHI, S. - Paracoccidioidomicose disseminada em paciente com síndrome de imunodeficiência adquirida. *Jornal de Pneumologia*, **21** (6): 307-10, 1995.
107. SANTOS, J.W.; COSTA, J.M.; CECHELLA, M.; MICHEL, G.T.; FIGUEIREDO, C.W.C.; LONDERO, A.T. - An unusual presentation of paracoccidioidomycosis in a AIDS patient: a case report. *Mycopathologia*, **142**: 139-42, 1998.
108. SAROSI, G.A.; JOHNSON, P.C. - Disseminated histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clinical Infectious Diseases*, **14** (suppl.1): S60-7, 1992.
109. SEVERO, L.C.; LONDERO, A.T.; GEYER, G.R.; PORTO, N.S. - Acute pulmonary paracoccidioidomycosis in an immunosuppressed patient. *Mycopathologia*, **68** (3): 171-4, 1979.
110. SEVERO, L.C.; PALOMBINI, B.C.; UTZ E.; BRAUN, S.N. - Paracoccidioidomicose pulmonar resultante de reativação de lesão quiescente, em paciente imunossuprimido. *Jornal de Pneumologia*, **6** (1): 21-2, 1980.
111. SHIKANAI-YASUDA, M.A.; ANTEGHINI, H.J.; ARRUDA, E.A.G.; BERNARD, G.; DUARTE, M.I.S.; BARONE, A.A.; AMATO NETO, V. - Adenocarcinoma e paracoccidioidomicose. *Revista Argentina de Micologia*, **15**: 67, 1992.

112. SHIKANAI-YASUDA, M.A.; DUARTE, M.I.S.; NUNES, D.F.; LACAZ, C.S.; SABAGGA, E.; ABDALA, E. DUARTE, A.J.S. LOPES, M.H. - Paracoccidioidomycosis in a renal transplant recipient. **Journal of Medical & Veterinary Mycology**, **33**: 411-4, 1995.

113. SILLETTI, R.P.; GLEZEROV, V.; SCHWARTZ, I.S. - Pulmonary paracoccidioidomycosis misdiagnosed as *Pneumocystis* pneumonia in a immunocompromised host. **Journal of Clinical Microbiology**, **34** (9): 2328-30, 1996.

114. SILVESTRE, M.T.S.; BORGES, A.S.; FERREIRA, M.S.; ROCHA, A.; NISHIOKA, S.A.; SANTOS, T.L.; ARAÚJO, F.R.F.N.; SOARES, E.C.G. - Paracoccidioidomicose e síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS): estudo de 2 casos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **31** (suppl.1): 35, 1998.

115. SILVESTRE, M.T.S.; FERREIRA, M.S.; BORGES, A.S.; BURGARELLI, M.K.N.; SOARES, E.C.G.; ROCHA, A.; TELLES FILHO, F.Q. - Paracoccidioidomicose e histoplasmoses em uma paciente com síndrome da imunodeficiência humana adquirida. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **29** (suppl.1): 21, 1996.

116. SIVAYATHORN, A.- *Penicillium marneffei* infection in Aids patients. **The Aids Reader**, **6** (4): 132-6, 1996.

117. SUGAR, A.; RESTREPO, A.; STEVENS, D.A. - Paracoccidioidomycosis in the immunosuppressed host: report of a case and review of the literature. **Amer. Rev. Resp. Dis.**, **129**: 340-2, 1984.

118. SUPPARATPINYO, K.; CHIEWCHANVIT, S.; HIRUNSRI, P.; UTHAMMACHAI, C.; NELSON, K.E.; SIRISANTHANA, T. - *Penicillium marneffei* infection in patients infected with human immunodeficiency syndrome. **Clinical Infectious Diseases**, 14: 871-4, 1992.
119. THALER, M.; PASTAKIA, B.; SHAWKER, T.H.; O'LEARY, T.; PIZZO, P.A. - Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. **Annals of Internal Medicine**, 108: 88-100, 1988.
120. TOBON, A.M.; OROZCO, B.; ESTRADA, S.; JARAMILLO, E.; BEDOUT, C.; ARANGO, M.; RESTREPO, A. - Paracoccidioidomycosis and Aids: report of the first two colombian cases. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 40 (6): 377-81, 1998.
121. VALLE, A.C.F.; WANKE, B.; WANKE, N.; LIMA, N.S.; PEREZ, M. - Tratamento da paracoccidioidomicose, estudo retrospectivo de 500 casos. Análise clínica, laboratorial e epidemiológica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 68 (1): 65-70, 1993.
122. WADE, A.C. - Epidemiology and prevention of infection in the compromised host. In: YOUNG LS, RUBIN RH. - **Clinical approach to infection in the compromised host**. 3a Ed. Plenum Medical, New York, 1994. p.5-32.
123. WANKE, B. - **Paracoccidioidomicose, inquérito intradérmico com paracoccidioidina em zona urbana do município do Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro, 1976. [Tese - Universidade Federal do Rio de Janeiro].

124. WANKE, B.; LONDERO, A. T. - Epidemiology and paracoccidioidomycosis infection. In: FRANCO M, LACAZ CS, MORENO-RESTREPO A, DEL NEGRO G - **Paracoccidioidomycosis**. 1a Ed. CRC Press Inc., Boca-Ratton Florida, 1994. p.109-20.
125. WHEAT, L.J. - Fungal infections in the immunocompromised host. In: RUBIN RH, YOUNG LS. - **Clinical Approach to infection in the compromised host**. 3ª ed. New York, Plenum Medical, 1994. p.211-37.
126. WHEAT, L.J. - Endemic mycoses in AIDS: a clinical review. **Clinical Microbiology Reviews**, 8 (1): 146-59, 1995.
127. WHEAT, L.J.; CONNOLLY-STRINGFIELD, P.A.; BAKER, R.L.; CURFMAN, M.F.; EADS, M.E.; ISRAEL, K.S.; NORRIS, S.A.; WEBB, ZECKEL, M.L. - Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment and review of the literature. **Medicine**, 69: 361-74, 1990.
128. YOUNG, L.S.; RUBIN, R.H. - Introduction. In: _____ - **Clinical approach to infection in the compromised host**. 3a Ed. Plenum Medical, New York, 1994. p.1-4.
129. ZANELLA, A.; SANT'ANNA, J.V.; SZESZS, M.W.; PALHARES, M.C.A.; SILVA, R.; SANTOS, D. - Diagnóstico de micoses pulmonares em pacientes com Sida. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MICOLOGIA, 2, Rio de Janeiro, 1998. **Abstract**. p.106 (Abstract, A128).

10 – ANEXOS

ANEXO I - Ficha de acompanhamento de pacientes com paracoccidioidomicose

Ficha Número: _____

Data do preenchimento: ____/____/____ Data do diagnóstico atual: ____/____/____

Caso novo: Sim() Não()

Recidiva: Sim() Não() Nº de recidivas: _____

Tempo de tratamento: _____

I. Identificação

Nome: _____

Hc: _____ / _____ Natural de: _____

Endereço atual: _____

Município: _____ Telefone: (____) _____

Zona rural: Sim() Não()

Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____ Sexo: F() M()

Cor: B() M() P() A() O()

Profissão atual: _____

Profissão anterior: _____

Trabalhou em zona rural: Sim() Não() Tempo: _____ Local: _____

Parou: Sim() Não() Há: _____

Contato com zona rural: Sim() Não()

1 - Esporádico 2 - Frequente recente 3 - Frequente pregresso

1º Atendimento: ____/____/____ Local: No Hc () _____

Fora do Hc () Município: _____

Feito diagnóstico:

Tempo de doença ao diagnóstico: _____

Clínica pré-diagnóstico:

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| - Emagrecimento () Há _____ | - Lesão De Pele () Há _____ |
| - Febre () Há _____ | - Lesão Mucosa () Há _____ |
| - Tosse () Há _____ | - Adenomegalia () Há _____ |
| - Disfonia () Há _____ | - Outro () Há _____ |
- Especificar: _____

II. Diagnóstico

A - Microbiologia (vide tabela de localizações)

Bacterioscopia: 1-() 2-() 3-() 4-() Nr()

Cultura: 1-() 2-() 3-() 4-() Nr()

Pesquisa de fungo: _____ Data: ____/____/____

B - Histologia

Biópsia: Sim() Nr() Local: _____

Descrição: _____

C - Imunologia

Data	Teste	Resultados
1. ____/____/____	_____	_____
2. ____/____/____	_____	_____
3. ____/____/____	_____	_____
4. ____/____/____	_____	_____
5. ____/____/____	_____	_____
6. ____/____/____	_____	_____

III Forma Clínica

A - Localização:

1. Pulmão() / Típica() / Atípica() / Descrição: _____ Data: ____/____/____

2. Mucosa oral: Data: ___/___/___ 3. Outra mucosa: Data: ___/___/___
4. Oral + outra: Data: ___/___/___ Qual: _____
5. Tegumento () Data: ___/___/___
 Tipo de lesão: () Única () Múltipla
 Aspecto da lesão () Verrucosa () Infiltrativa () Ulcerada Local: _____
6. Linfonodo() Fistulizado() Não fistulizado() Local: _____ Data: ___/___/___
 Cadeias: () Superficiais () Sup. + Profundas () Profundas
7. Supra-Renal () Data: ___/___/___ 8. Laringe () Data: ___/___/___
9. TGI () Data: ___/___/___ 10. Genital () Data: ___/___/___
11. SNC () Data: ___/___/___ 12. Óssea () Data: ___/___/___
13. Articular () Data: ___/___/___ 14. Serosa () Data: ___/___/___
15. Hepatomegalia() Data: ___/___/___ 17. Esplenomegalia() Data: ___/___/___
16. Outra () Data: ___/___/___ Qual: _____

B - Classificação Clínica:

- Quando do diagnóstico ()
- Quando do preenchimento da ficha: ()
- Mudança após o seguimento 1a () 2b ()
- Forma Juvenil
- Forma Adulto Localizada
- Forma Adulto Disseminada
- Residual

IV. Doença Associada: Quais: A) _____
 B) _____

V. Tratamento:

A - Droga:

SXM + TMP () ___/___/___ À ___/___/___ Dose: _____

Cetoconazol () ___/___/___ À ___/___/___ Dose: _____

Anfotericina B () ____/____/____ À ____/____/____ Dose: _____

Outro () ____/____/____ À ____/____/____ Dose: _____

B - Periodicidade: Uso Regular: Sim() Não()
Tratamento Irregular: Sim() Não()
Recidiva: Sim() Não()
Abandono: Sim() Não()

C - Resposta Terapêutica

Melhora() Piora() Inalterada() Consolidada()

D - Mudança do Esquema:

Motivo: Tratamento Irregular() Falha() Suspeita Resistência()

VI. Exames Laboratoriais

Exames / Data	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____
Gamaglobulina					
Albumina					
Hematócrito					
Leucócitos					
Linfócitos					
Monócitos					