

LUCIANO CORRÊA RIBEIRO

FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR MICOSES
SISTÊMICAS EM PACIENTES ACOMPANHADOS NAS UNIDADES
ESPECIALIZADAS PARA ASSISTÊNCIA AO PORTADOR DE
HIV/Aids DE CUIABÁ, 2005-2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COORDENAÇÃO DE PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Cuiabá, Mato Grosso
Dezembro de 2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COORDENAÇÃO DE PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR MICOSES
SISTÊMICAS EM PACIENTES ACOMPANHADOS NAS UNIDADES
ESPECIALIZADAS PARA ASSISTÊNCIA AO PORTADOR DE
HIV/Aids DE CUIABÁ, 2005-2008

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal do Mato Grosso, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Luciano Corrêa Ribeiro

Orientador: Prof Dr COR JÉSUS FERNANDES FONTES

Cuiabá, Mato Grosso
Dezembro de 2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COORDENAÇÃO DE PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA

MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Reitor: PROF^a. DR^a. MARIA LÚCIA CAVALLI NEDER

Pró-Reitoria de Pós-Graduação:

PROF^a. Dra. MARINEZ ISAAC MARQUES

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Diretor: PROF. DR DOMINGOS TABAJARA DE O. MARTINS

Coordenador dos Programas Pós-Graduação em Medicina

PROF. DR. COR JÉSUS FERNANDES FONTES

COLEGIADO DO MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. Cor Jésus Fernandes Fontes

Prof. Dr. Francisco José Dutra Souto

Prof. Dr. José Eduardo Aguilár Nascimento

Prof. Dr. Sebastião de Freitas Medeiros

Prof^a. Dr^a. Regilane Matos Silva

Mestranda Suélen Iara Guirra

FICHA CATALOGRÁFICA.

Ribeiro, Luciano Corrêa

Fatores associados ao óbito por micoses sistêmicas em pacientes acompanhados nas unidades especializadas para assistência ao portador de hiv/aids de cuiabá, 2005-2008/ Luciano Corrêa Ribeiro - Cuiabá, 2008.

Orientador: Prof. Dr. Cor Jésus Fernandes Fontes

Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Mato Grosso.

Faculdade de Ciências Médicas. Mestrado em Ciências da Saúde. Campus Cuiabá.

*“A alma da educação esta
na educação da alma.”*

Dedicatória

Ao meu pai, Marcel Corrêa Ribeiro, que enquanto presente em vida me ensinou a maior virtude que um ser humano pode ter: caráter e honestidade

A minha mãe Vera Miranda Aquino Ribeiro que na ausência prematura de nosso pai soube ser digna e honrosa de seu dever em nosso lar, superando todas as dificuldades de uma caminhada solitária no seio familiar para nos permitir sonhar e conquistar os nossos sonhos.

Aos meus irmãos Douglas Corrêa Ribeiro e Gustavo Corrêa Ribeiro que na ausência carnal do nosso pai foram dignos e exemplares na caminhada da vida estando sempre ao meu lado.

A minha esposa Zamara Brandão que sempre esteve ao meu lado incentivando e entendendo todos os desafios por mim enfrentados até este momento e conquista.

Agradecimentos especiais

Ao professor Doutor Cor Jéus Fernandes Fontes, que me ensinou desde muito cedo na vida acadêmica o senso crítico, amor e dedicação à pesquisa científica, sempre com muita paciência e dedicação, digna de um verdadeiro educador.

À Professora Doutora Rosane Christine Hahn, que com muito afinho e dedicação, tem me ensinado micologia médica, despertando em mim grande interesse científico pelo assunto ainda muito pouco explorado em nosso Estado.

Agradecimentos

Ao Professor Francisco José Dutra Souto que também sempre esteve ao meu lado em todos os momentos da vida acadêmica, permitindo assim que eu pudesse participar de forma ativa das etapas do processo de iniciação científica, sempre visando o domínio do

método científico, estimulando a todo o momento vocação para a ciência, através de publicações.

Às professoras Márcia Hueb e Yvelise Terezinha Moratto, com quem aprendi a tomar gosto pelas Doenças Infecciosas e Tropicais, e acima de tudo a ter responsabilidade com esta camada da população tão à margem da sociedade.

À professora Margareth Dioz Silva com quem também aprendi a ter calma e paciência mesmo nas situações de extrema tensão vivenciados pelos pacientes críticos internados nas enfermarias do HUJM.

Ao professor Fenelon Oscar Muller Pereira da Silva que com sua sabedoria quase oriental me ensinou fora do ambiente hospitalar a aprender o "*caminho da suavidade*" e assim poder vencer de "Ippon" todos os obstáculos da vida.

A minha colega de Pós Graduação Olívia Cometti Favalessa que pode dividir comigo todas as dificuldades enfrentadas na busca ativa dos pacientes do nosso estudo, me ajudando de forma direta na coleta das amostras.

Aos colegas do Cermac que também contribuíram na identificação dos pacientes e coleta dos espécimes clínicos dos pacientes que freqüentavam aquele serviço.

A Biomédica Luíza Marques Rossi que me com toda sua paciência me ajudou de forma direta na coleta das amostras das micoses no HPSC e no Hospital Santa Rosa.

Aos meus amigos Marcus Antonio Godoy e Fábio Liberali Weissheimer, que sempre estiveram comigo na dura caminhada do ensino e assistência da Clínica Médica, muitas vezes cobrindo a minha ausência.

Aos pacientes e todas as pessoas que de forma direta ou indiretamente tornaram possível a realização desta pesquisa.

A todos, minha gratidão.

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

°C: grau Celsius

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência adquirida (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*)

ALT: Alanina-aminotransferase sérica

AST: Aspartato-aminotransferase sérica

CD4⁺: Linfócitos T CD4⁺

CDC: Center of Disease Control

CERMAC: Centro de referência em média e Alta complexidade

DHL: Desidrogenase láctica

DP: Desvio padrão

DST: Doença sexualmente transmissível

FCM: Faculdade de Ciências Médicas

g/dl: grama/decilitro

HBV: Vírus da hepatite B

HCV: Vírus da hepatite C

HGU: Hospital Geral Universitário

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

HPMVG: Hospital Pronto Socorro Municipal de Várzea Grande

HPSMC: Hospital Pronto Socorro Municipal de Cuiabá

HUJM: Hospital Universitário Júlio Muller

IC 95%: Intervalo de confiança de 95%

mEq/L: miliequivalente/litro

mg/dl: miligrama/decilitro

MT: Mato Grosso

OR: *Odds Ratio*

TARV-P: Terapia anti-retoviral potente

U/L: Unidade por litro

UFMT: Universidade Federal do Mato Grosso

UFMT: Universidade Federal do Mato Grosso

VHS: Velocidade de hemossedimentação

LISTA DE TABELAS

		pág
Tabela 1	Características clínico-demográficas dos pacientes portadores de HIV e co-infectados por fungos causadores de micose sistêmica, em acompanhamento nas unidades especializadas para a assistência ao portador de HIV/Aids, Mato Grosso, 2005-2008	22
Tabela 2	Sinais e sintomas registrados de 56 pacientes portadores de HIV e co-infectados por fungos causadores de micose sistêmica, em acompanhamento nas unidades especializadas para a assistência ao portador de HIV/Aids, Mato Grosso, 2005-2008	23
Tabela 3	Características laboratoriais dos pacientes portadores de HIV e co-infectados por fungos causadores de micose sistêmica, em acompanhamento nas unidades especializadas para a assistência ao portador de HIV/Aids, Mato Grosso, 2005-2008	24
Tabela 4	Sítios de identificação fúngica dos pacientes portadores de HIV e micose sistêmica, em acompanhamento nas unidades especializadas para a assistência ao portador de HIV/Aids, Mato Grosso, 2005-2008	25
Tabela 5	Principais técnicas de exame micológico e agentes fúngicos isolados dos pacientes portadores de HIV/Aids e micose sistêmica, em acompanhamento nas unidades especializadas para a assistência ao portador de HIV/Aids, Mato Grosso, 2005-2008	26
Tabela 6	Evolução clínica dos pacientes de HIV e co-infectados por fungos causadores de micose sistêmica, em acompanhamento nas unidades especializadas para a assistência ao portador de HIV/Aids, Mato Grosso, 2005-2008.	28
Tabela 7	Fatores clínicos e demográficos associados ao óbito dos pacientes portadores de HIV e co-infectados por fungos causadores de micose sistêmica, em acompanhamento nas unidades especializadas para a assistência ao portador de HIV/Aids, Mato Grosso, 2005-2008	29
Tabela 8	Fatores laboratoriais associados ao óbito de pacientes portadores de HIV e fungos causadores de micose sistêmica, em acompanhamento nas unidades especializadas para a assistência ao portador de HIV/Aids, Mato Grosso, 2005-2008	31
Tabela 9	Resultado da análise multivariada da associação de fatores clínico-laboratoriais associados ao óbito de pacientes portadores de HIV e fungos causadores de infecção sistêmica, em acompanhamento nas unidades especializadas para a assistência ao portador de HIV/Aids, Mato Grosso, 2005-2008	32

SUMÁRIO

	página
AGRADECIMENTOS ESPECIAIS.....	vii
AGRADECIMENTOS.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	x
LISTA DE TABELAS.....	xi
SUMÁRIO.....	xii
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xv
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 O vírus HIV.....	2
1.2 A Síndrome da Imunodeficiência adquirida (Aids).....	2
1.3 A Aids no Brasil.....	3
1.4 HIV/Aids em Mato Grosso.....	5
1.5 Infecções fúngicas sistêmicas nos pacientes com HIV/Aids.....	6
2. OBJETIVO.....	12
2.1 Objetivo geral.....	13
2.2 Objetivos específicos.....	13
3. PACIENTES E MÉTODOS.....	14
3.1 Tipo de estudo.....	15
3.2 Local do estudo.....	15
3.3 Informações demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes.....	15
3.4 Confirmação laboratorial da micose.....	17
3.5 Procedimentos de análise dos resultados.....	18
3.6 Considerações éticas.....	18
3.7 Apresentação e redação do texto.....	19
4. RESULTADOS.....	20
4.1 Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes.....	21
4.2 Fatores associados ao óbito dos pacientes portadores de HIV/Aids e micoses sistêmicas.....	27
5. DISCUSSÃO.....	33
6. CONCLUSÕES.....	40
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
8. ANEXOS.....	53

RESUMO

O estudo teve como objetivo descrever e analisar fatores associados ao óbito causado por micoses sistêmicas em pacientes com HIV/Aids, que receberam tratamento nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids de Cuiabá, Mato Grosso. Foram avaliados os prontuários de 1300 pacientes portadores de HIV/Aids cadastrados nessas unidades no período de 2005-2008. O diagnóstico micológico foi realizado pelo exame micológico direto, coloração pela Tinta da China, isolamento do fungo em cultura com meios de Sabouraud Dextrose Ágar, Mycosel e Fava-Netto. Além disso, foram feitas provas específicas para a distinção entre as espécies *Cryptococcus neoformans* e *C. gattii*. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller, da Universidade Federal do Mato Grosso. Micose sistêmica foi constatada em 60 pacientes, sendo demonstrada em 56 (93,3%) exames micológicos diretos, 53 (88,3%) culturas e 7 (11,6%) exames anátomo-patológicos. As espécies de fungos isoladas foram o *Cryptococcus neoformans* (50%), *Cryptococcus gattii* (1,6%), *Cryptococcus* spp (6,6%), *Histoplasma capsulatum* (38,3%) e *Paracoccidioides brasiliensis* (3,3%). Identificação do fungo foi feita em líquido cefalorraquidiano (56,7%) e medula óssea (30,0%). A hemocultura e a urinocultura foram úteis para a confirmação da infecção fúngica em 8 (13,3%) e 4 (6,7%) dos 53 pacientes com cultura positiva, respectivamente. Dos fungos isolados no sangue, dois foram agentes causadores de histoplasmose e seis de criptococose. A prevalência (IC95%) de micoses sistêmicas entre os pacientes estudados foi de 4,6% (3,6%-5,9%). Evolução para alta ou óbito foi registrada em 24 (40,0%) e 32 (53,3%) pacientes, respectivamente. A criptococose foi a principal micose sistêmica relacionada ao óbito desses pacientes. O nível de depressão imunológica dos pacientes, avaliado pela contagem de linfócitos T CD4+, foi baixo e semelhante nos dois grupos de pacientes (que sobreviveram ou evoluíram para óbito). Entre os fatores analisados, permaneceram independentemente associados ao óbito o etilismo (OR:8,2; IC95%: 1,4-62,1; p=0,005) e o nível médio de desidrogenase láctica [758 (182) U/L vs 416 (268) U/L; p<0,001]. Os achados do presente estudo mostram alta letalidade das micoses sistêmicas em pacientes portadores de HIV/Aids e que características clínico-laboratoriais tais como o etilismo e a elevação precoce da DHL podem ser fatores relacionados ao pior prognóstico dos pacientes.

Palavras chave: HIV/Aids, Micoses sistêmicas, Letalidade

ABSTRACT

This study aimed to describe and analyze factors associated to death by systemic mycoses in patients with HIV/Aids, who received treatment in specialized Health Units to assist HIV/AIDS in Cuiaba, Mato Grosso, Brazil. The records of 1300 patients attended in these Units during the period 2005-2008 were analysed. Fungal infection was confirmed by direct microscopic examination, Indian ink stain, culture in Sabouraud Dextrose Agar, Mycosel and Fava-Netto media. Specific tests were done to identify *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii*. The study protocol was approved by the Ethical Committee of the Julio Müller University Hospital. Systemic mycosis was detected in 60 patients, being 56 (93.3%) by direct microscopic exam, 53 (88.3%) by culture and 7 (11.6%) by histopathological examination. *C. neoformans* was isolated in 50%, *C. gattii* in 1.6%, *Cryptococcus* spp in 6.6%. *Histoplasma capsulatum* and *Paracoccidioides brasiliensis* were found in 38.3% and 3.3%, respectively. Fungal agents were isolated in cerebrospinal fluid (56.7%) and bone marrow (30.0%). The blood and urine were useful to confirm fungal infection in 8 (13.3%) and 4 (6.7%) of 53 patients with positive culture, respectively. Blood culture was useful to confirm 2 patients with histoplasmosis and 6 with cryptococcosis. The prevalence (95% CI) of systemic mycoses among the studied patients was 4.6% (3.6% -5.9%). Hospital discharge or death was recorded in 24 (40.0%) and 32 (53.3%) patients, respectively. The cryptococcosis was the most lethal systemic mycosis of these patients. The level of immune depression estimated by CD4+ lymphocytes counting was low and similar in both groups of patients (who survived or dead). Factors independently associated with the death in these patients were alcoholism (OR: 8.2, 95% CI: 1,4-62,1 p = 0005) and the average level of lactate dehydrogenase [758 (182) U / L vs 416 (268) U / L, p <0001]. The findings of these study showed a high lethality of systemic mycoses in patients with HIV/Aids and suggest that alcoholism and increase of serum lactic dehydrogenase are factors related to the poor prognosis of these patients.

Key words : AIV/Aids, Systemic mycosis, Lethality

1. INTRODUÇÃO

1.1. O vírus HIV

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus com genoma RNA, família *Retroviridae*, que por sua vez é composta de três outras subfamílias: *Lentivirinae* (vírus HIV 1 e 2), *Oncovirinae* (vírus HTLV 1 e 2) e a *Spumavirinae* (potencial patogênico desconhecida para o homem). Embora a origem desses vírus não seja plenamente conhecida, sabe-se que uma grande família de retrovírus relacionada a eles está presente em primatas não humanos na África subsaariana. Acredita-se que o vírus da imunodeficiência *Simian* dos chimpanzés seja o precursor imediato do HIV1 (Gallo & Montagnier, 2003).

Em todo o mundo são identificados dois tipos de HIV: o HIV 1, isolado em 1983, que é o causador da epidemia mundial e o HIV 2, isolado em 1985, mais restrito ao Continente Africano. No Brasil, predomina o HIV 1, que tem se mostrado mais virulento e com período médio de incubação mais curto que o HIV 2 (Cortes *et al.*, 1989; Sekigawa *et al.*, 1998; Lemey *et al.*, 2003; Stebbing *et al.*, 2004).

1.2. A síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids)

A síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) foi relatada pela primeira vez em 1981, em homens homossexuais e, posteriormente, em outros grupos com comportamentos de risco específicos. Após a infecção humana, o HIV invade monócitos ativados, com particular afinidade pelos linfócitos T helper (Gallo & Montagneir, 2003; Nakashima & Fleming, 2003). Conseqüentemente, o processo de replicação viral nessas células leva à redução do seu número e da sua função, em

especial dos linfócitos com receptores T CD4⁺. Defeitos nas células natural killer (NK) e monócitos também estão presentes nos pacientes infectados.

A patogênese da infecção pelo HIV/Aids envolve dois momentos evolutivos distintos: a fase de infecção aguda, com destruição maciça de células T de memória e que portam receptores CD4⁺ CCR5⁺ nos tecidos linfóides, levando a um dano irreversível da função imune mediada pelas células T CD4⁺; a fase de infecção crônica, caracterizada pela luta do sistema imune em recuperar o dano inicial., porém sendo marcada pela grande habilidade do HIV em escapar deste sistema de defesa e provocando declínio progressivo do *pool* de células T de memória e das células T CD4⁺ (Derdeyn & Silvestre, 2005; Lederman *et al.*, 2007). Como resultado, observa-se no paciente infectado uma progressiva depressão da imunidade mediada por células, favorecendo a reativação e disseminação de microorganismos latentes no organismo, sejam eles originalmente patogênicos ou não em condição de imunocompetência (McCune, 2001).

1.3. A Aids no Brasil

No Brasil, o primeiro caso de AIDS foi diagnosticado retrospectivamente na cidade de São Paulo, em 1980 (Brasil, 1999). A partir desse caso, surgiram outros inicialmente restritos aos grandes centros e a determinados grupos populacionais, como homens que fazem sexo com homens, bissexuais, hemofílicos e outras pessoas que receberam transfusão de sangue. No entanto, em meados da década de 80, outro seguimento populacional., constituído pelos usuários de drogas injetáveis, passou a

ocupar lugar de destaque entre os casos secundários à transmissão sanguínea, perfazendo 20% dos casos registrados (Fonseca & Castilho, 1997).

Em geral., no início da epidemia, os pacientes com Aids no Brasil eram pessoas com alto nível de escolaridade e com ocupações “técnico-científicas” bem definidas (Bastos *et al.*, 1995; Fonseca *et al.*, 2002). Atualmente, o grau de escolaridade dos pacientes com Aids tem sido bastante utilizado como indicador do nível socioeconômico desses indivíduos e seu impacto sobre a saúde. Nesse sentido é notório que a epidemia da AIDS em nosso país vem atingindo paulatinamente populações em desvantagem socioeconômica, passando a acometer pessoas pertencentes a seguimentos populacionais menos favorecidos (Fonseca *et al.*, 2000).

Do ponto de vista de distribuição espacial., a epidemia da AIDS no Brasil experimentou modificações profundas no seu escopo: de marcadamente regional e basicamente restrita a determinados segmentos populacionais em seu início, passou a crescentemente nacional e pandêmica ao longo das três últimas décadas (Fonseca *et al.*, 2002). Embora a região Sudeste ainda exerça papel de relevância na epidemia nacional., por ser a mais populosa (Barcelos & Bastos, 1996) e onde a epidemia é mais antiga (Brasil, 1999), é também nessa região em que se concentra maior parcela de recursos preventivos, o que tem provocado uma fase de estabilidade e mesmo de declínio da disseminação ao longo dos anos (Szwarcwald *et al.*, 2000). Contrariamente à redução da incidência de Aids nos grandes centros urbanos, observa-se que a epidemia vem se expandindo para municípios menores de diferentes regiões. Desde o ano 2000, já se constata que mais de 50% das cidades brasileiras já haviam registrado mais de um caso da AIDS, caracterizando assim a disseminação e

interiorização da epidemia no território nacional (Szwarcwald *et al.*, 2000; Sampaio-Sá *et al.*, 2007).

No âmbito da transmissão sexual., no início da epidemia brasileira, o seguimento composto por homens que fazem sexo com homens foi o mais afetado. No entanto, com o passar dos anos houve certa estabilização, principalmente entre aqueles pertencentes às camadas médias urbanas, em decorrência do melhor nível de escolaridade e a mudanças de comportamento como práticas de sexo mais seguro (Parker, 1994).

De 1980 até junho de 2007 foram notificados 474.273 casos de Aids no Brasil. O total de óbitos por Aids registrado até 2006 foi de 192.709 (Brasil, 2007, www.aids.gov.br). Na última década, a epidemia da AIDS tem atingido vigorosamente as mulheres, com taxas de incidência anuais crescentes, tornando-se o segmento populacional mais vulnerável à infecção pelo HIV. Razões biológicas e, principalmente, desigualdade política, cultural e socioeconômica são explicações para esse incremento de incidência neste grupo populacional. (Takahashi *et al.*, 1998).

1.4. HIV/Aids em Mato Grosso

No Estado de Mato Grosso, a Aids foi identificada pela primeira vez em 1984. A partir da década de 90, observou-se disseminação da doença para o interior o Estado. Porém, a capital Cuiabá concentra ainda a grande maioria (cerca de 70%) dos casos. No período de 1984 a junho de 2007, foram notificados no Estado 5.669 casos de AIDS, observando-se aumento progressivo do número de casos, assim como da

razão de gênero (masculino/feminino). Desses casos, 66% foram no sexo masculino e 34% no sexo feminino. Porém, observa-se que a incidência no sexo feminino vem aumentando consideravelmente, à semelhança de outras regiões do país. Em 1984 a razão masculino/feminino era de 32:1, passando para 1,4:1 em 2003 em Mato Grosso (SES-MT, 2008). A epidemia da AIDS no momento encontra-se em disseminação mais lenta, porém mais extensa, atingindo crescentemente novos segmentos populacionais, com comportamentos ditos de “baixo risco” (www.datasus.gov.br).

Em Cuiabá, existem três unidades públicas de saúde especializadas no atendimento aos portadores de HIV/Aids, isto é, dois Serviços de Atendimento Especializado em DST/Aids (um da Secretaria Estadual de Saúde e o outro da Secretaria Municipal de Saúde de Cuiabá) e um ambulatório de referência no Hospital Universitário Júlio Muller, da Universidade Federal de Mato Grosso. Existem hoje, em acompanhamento nessas Unidades de Saúde, cerca de 2.400 pacientes com AIDS, além de indivíduos portadores de infecção pelo HIV, ainda não classificados como AIDS. Estima-se que cerca de 80% dos portadores de AIDS estejam registrados nesses serviços, em virtude da confirmação de infecção, acompanhamento de carga viral e linfócitos CD4 e tratamento anti-retroviral (Marlene Lopes Plaster, Coordenação Estadual do Programa de DST/Aids, *comunicação pessoal*).

1.5 Infecções fúngicas sistêmicas no paciente com HIV/Aids

Infecções oportunistas representam a principal causa de morbimortalidade na Aids. Santo *et al.*, 2000, avaliando causas básicas e associadas à morte por Aids em

São Paulo, em 1998, documentaram que 57,7% (2.667/4619) desses óbitos foram decorrentes de infecções oportunistas. Por sua vez, Nobre *et al.* (2003), revendo prontuários de pacientes em Belo Horizonte, documentaram uma mortalidade associada à infecção oportunista na era pré-TARV-P de 42%, caindo para 16,9% na era pós TARV-P.

Mesmo com a queda progressiva da incidência de infecções oportunistas após o advento da moderna terapia anti-retroviral potente (TARV-P) ou “*high activity antiretroviral therapy*” (HAART) (Kaplan *et al.*, 2000), essas complicações ainda constituem a principal causa de morbidade e mortalidade para a população portadora do HIV/Aids, resultando muitas vezes em hospitalização, e requerendo em algumas situações, tratamentos caros e muito tóxicos, chegando em algumas localidades a uma mortalidade de 80%, com grande impacto socioeconômico. (Chaisson *et al.*, 1998; Piot *et al.*, 2001; Sharma *et al.*, 2004; Wadhwa *et al.*, 2007).

Apesar da tuberculose representar ainda a principal infecção oportunista na Aids, com crescimento exponencial significativo nos últimos anos, chegando a 71% em determinadas regiões da Índia (Sharma *et al.*, 2004; Chakravarty *et al.*, 2006), também é crescente a incidência de infecção fúngica sistêmica em determinadas populações, como no sudoeste asiático e outros países em desenvolvimento, em decorrência do elevado grau de imunossupressão, constituindo-se nas últimas duas décadas na principal causa de morbimortalidade nesta população. (Walsh & Groll, 1999; Clark & Hajjeh, 2002).

Micoses sistêmicas e oportunistas são infecções causadas por uma grande variedade de espécies fúngicas e transmitidas ao hospedeiro humano primariamente por meio da inalação de propágulos infecciosos. Tais infecções têm mostrado

ocorrência crescente nos últimos anos em virtude da confluência de vários fatores. Dentre estes, destacam-se as condições que provocam imunossupressão, particularmente a AIDS (Azulay *et al.*, 1989).

A incidência de infecção fúngica sistêmica tem aumentado significativamente na Aids em decorrência de imunodeficiência grave (Shen *et al.*, 2007), tornando-se em algumas regiões um importante problema de saúde e relacionando-se com elevada morbimortalidade mesmo com o advento da moderna TARV-P (McNeil *et al.*, 2001; Ruhnke, 2004; Mora *et al.*, 2007).

Portadores do HIV podem apresentar uma variedade de infecções fúngicas no decorrer de sua trajetória. A maioria das micoses sistêmicas que ocorre na população de portadores da Aids são infecções por espécies de *Candida* spp e *Cryptococcus neoformans* Var *neoformans* comuns no mundo inteiro (Shen *et al.*, 2007). Infecções por *Histoplasma capsulatum* e *Coccidioidis immitis* também são importantes causas de mortalidade em regiões endêmicas (Tóbon *et al.*, 2005). Já a associação com o *Paracoccidioides brasiliensis*, ocorre principalmente na América do Sul, mas mesmo com o aumento na sua importância, ainda são infreqüentes nesta população em especial. (Rinaldi, 1996; Marques *et al.*, 2000, Paniago *et al.*, 2005; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006).

Kontoyiannis *et al.*, 2003 relacionam três fatores que podem contribuir para a elevada mortalidade associada às micoses: primeiro, a falta de um diagnóstico precoce confiável; segundo, os achados dos sinais e sintomas das micoses podem estar ausentes até estágios avançados da doença pela ausência de uma resposta inflamatória adequada; terceiro, as opções de tratamento dependem da inter-relação

com o sistema imune que por sua vez encontra-se deficiente e, por isso, tornam-se pouco eficazes.

Em termos etiológicos, destacam-se como causadores de micoses invasivas as leveduras do gênero *Candida* spp, costuma limitar-se à mucosa esôfago-gastro-intestinal., sendo raros os casos de disseminação. A candidíase oral é considerada um fator independente de imunodeficiência avançada (Ruhnke, 2004).

As leveduras do gênero *Cryptococcus* spp, apesar de serem de baixa incidência e prevalência na população em geral (Severo, 1993), apresentam distribuição cosmopolita mundial., sendo o *Cryptococcus neoformans* a causa mais comum de criptococose (Enoch *et al.* 2002), constituindo-se na principal infecção fúngica oportunista relacionada à morte na população de HIV/Aids (Metta *et al.*, 2002; Jarvis & Harrison, 2007). A forma sistêmica pode ocorrer em até 10% da população com HIV/Aids (Powderly,1993), podendo chegar até a 84,5% em algumas localidades do Brasil, como no Mato Grosso do Sul (Lindenberg *et al.*, 2008). Apresenta tropismo para o sistema nervoso central (SNC), sendo a apresentação clínica mais freqüente a menigo-encefalite, responsável por sua elevada letalidade (Harrison 2000; Osuna *et al.*, 2008).

O *Histoplasma* spp ocorre com maior freqüência em regiões endêmicas da África, EUA, América Central e do Sul, tendo comportamento subagudo e disseminado, associado na grande maioria das vezes à reativação da doença face à imunossupressão (Hernandes *et al.*, 2006; Kauffman, 2007). Histoplasmosose é considerada a micose endêmica mais comum em pacientes com Aids, ocorrendo entre 22 a 25% da população em áreas endêmicas (Wheat & Kauffman, 2003; Borges *et al.*, 1999). Embora na história natural a micose tenha um comportamento

geralmente subclínico, limitada ao pulmão quando acomete indivíduos saudáveis, pode ter comprometimento invasivo em até 85% dos casos, quando ocorre em pacientes com HIV/Aids (McKinsey *et al.*, 1997; Pietrobon *et al.*, 2004).

A paracoccidioidomicose, apesar de ser a micose sistêmica mais freqüente na América Latina, endêmica em áreas rurais do Brasil, é menos comum nos pacientes infectados com o HIV, com uma incidência estimada em 0,02%, provavelmente devido ao uso em larga escala do sulfametoxazol/trimetopim para profilaxia da pneumocistose, que por sua vez é ativo contra o *P.brasiliensis* (Marques *et al.*, 2000; Paniago *et al.*, 2005). Outra explicação seria ainda a maior concentração de portadores HIV nas cidades (Marques *et al.*, 2000; Paniago *et al.*, 2005), embora já se constate importante expansão dessa retrovírose para várias áreas rurais do país (Bernard & Duarte, 2000). Supõe-se que nesses pacientes ocorra a reativação endógena do *P. brasiliensis* em virtude da imunossupressão, apresentando uma forma clínica mais agressiva, semelhante a quadros agudos e subagudos da paracoccidioidomicose (Bernard & Duarte, 2000).

Menos freqüente ainda é a presença de infecção fúngica invasiva por fungos filamentosos, tais como os agentes causadores da aspergilose, zigomicose e fusariose, que vêm apresentando aumento significativo na população de imunossuprimidos submetidos a transplantes e re-transplantes tanto de órgão sólido quanto de medula óssea, neutropênicos por longo período após uso de quimioterápicos, diabéticos e usuários crônicos de corticóides, desnutridos, cardiopatas, usuários de antibióticos de amplo espectro de ação (Clark & Hajjeh, 2002; Munksgaard, 2004). Nestas infecções, está bem definido o papel da fagocitose, estando a imunidade celular mediada por células T em segundo plano, com a

presença da infecção apenas na presença dos fatores acima citados (Klapholz *et al.*, 1991; Lacaz, 2002).

Nos últimos anos tem ocorrido grande aumento na incidência das mais variadas infecções micóticas em portadores de HIV/Aids, associado a um aumento na mortalidade relacionada a essas co-infecções (Hajjeh *et al.*,1999). Nos Estados Unidos, Pinner *et al.* (1996) demonstraram que a mortalidade proporcional por infecções fúngicas na população geral passaram da décima para a sétima posição no período compreendido entre 1980-1992. Selik *et al.* (1997), também demonstraram que a epidemia da Aids tem gerado um significativo aumento da mortalidade por micoses sistêmicas com comportamento oportunista, principalmente por criptococose e histoplasnose. McNeil *et al.*(2001) observaram significativo aumento da mortalidade de pacientes com HIV/Aids, especialmente quando apresentam micoses endêmicas. Em Cuba, um estudo de 211 autópsias de pacientes com HIV/Aids também mostrou uma frequência de micose invasiva em 44,1% dos pacientes (Hernandez *et al.*, 1998).

Informações sobre infecções fúngicas acometendo pacientes com HIV/Aids do Estado de Mato Grosso são escassas na literatura e restringem-se a relatos de casos (Philippi, 2002). Para preencher essa lacuna, idealizou-se o presente estudo que teve como objetivo descrever as características clínicas e epidemiológicas da evolução fatal dos pacientes com HIV/Aids e infecção fúngica sistêmica confirmada, acompanhados em serviços de referencia de Cuiabá.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Identificar fatores associados ao óbito causado por micoses sistêmicas em pacientes com HIV/Aids, que receberam tratamento nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids de Cuiabá, Mato Grosso, 2005-2008.

2.2. Objetivos específicos

- Levantar dados clínicos e epidemiológicos de todos os pacientes portadores de HIV/Aids e com diagnóstico de micoses sistêmicas no registro de pacientes acompanhados nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids de Cuiabá, Mato Grosso, 2005-2008;

- Descrever a evolução clínica inicial da micose sistêmica diagnosticada em pacientes portadores de HIV/Aids acompanhados nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids de Cuiabá, Mato Grosso, 2005-2008;

- Analisar os fatores associados ao óbito de pacientes portadores de HIV/Aids e com diagnóstico de micose sistêmica no registro de pacientes acompanhados nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids de Cuiabá, Mato Grosso, 2005-2008.

3. PACIENTES E MÉTODO

3.1. Tipo de estudo

Trata-se de estudo epidemiológico de corte transversal., cujas informações foram obtidas a partir da análise de prontuários de pacientes acompanhados nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids de Cuiabá, Mato Grosso, 2005-2008.

3.2. Locais do estudo

O estudo foi realizado nas três unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids de Cuiabá (MT), isto é, nos dois Serviços de Atendimento Especializado em DST/Aids e no ambulatório de referência no Hospital Universitário Júlio Muller, da Universidade Federal de Mato Grosso. Nessas unidades de saúde, foram feitos o levantamento de dados dos prontuários que continham as informações sobre o acompanhamento clínico do paciente, tanto em sua fase hospitalar quanto ambulatorial de assistência. As informações obtidas durante o período de internação do paciente foram realizadas nos seguintes hospitais: Hospital Pronto Socorro Municipal de Cuiabá, Santa Casa de Misericórdia de Cuiabá, Hospital Geral Universitário e Hospital Universitário Júlio Muller.

3.3. Informações demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes

Para a identificação de pacientes portadores da co-infecção HIV/Aids e micoses sistêmicas foram avaliados os prontuários de todos os 1300 pacientes

portadores de HIV/Aids cadastrados nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids de Cuiabá, Mato Grosso, no período de 2005-2008. O diagnóstico de micose sistêmica foi baseado nas definições de Ascioğlu *et al.*, 2002, sendo excluídos os casos de pneumocistose, cuja comprovação diagnóstica nem sempre é possível e de candidíase sistêmica, pela sua infreqüência de comportamento invasivo, exceto na fase terminal da Aids (Calderoni & Fonzi, 2001). Para o presente estudo, informações detalhadas foram obtidas apenas do período em que o paciente permaneceu hospitalizado. Com o objetivo de se determinar fatores associados ao óbito dos pacientes com micose sistêmica associada ao HIV/Aids, foram coletados dados clínicos (principais sinais e sintomas, registro ou evidência, no prontuário, de infecção fúngica prévia ou de uso prévio de anti-fúngicos, após o diagnóstico de Aids e presença de outras infecções oportunistas associadas), epidemiológicos e demográficos (escolaridade, idade, sexo e hábito de usar fumo e álcool). Foram classificados como etilistas e tabagistas os pacientes cujos registros de prontuários constavam qualquer menção a esses hábitos.

Na avaliação laboratorial foram coletados dados hematológicos, bioquímicos e imunológicos (contagem de linfócitos CD4 e carga viral no momento da internação. Para a análise de fatores laboratoriais associados ao óbito, definiram-se as seguintes variáveis categóricas relacionadas aos resultados observados nos exames: *anemia*, se a concentração de hemoglobina foi inferior a 10 g/dL; *insuficiência renal aguda*, se o nível sérico de uréia foi superior a 50 mg/dL; *hipoalbuminemia*, se a albumina sérica foi inferior a 3 g/dL; *aspartato-aminotransferase elevada*, se o valor da AST foi superior a 40 U/L; *desidrogenase lática elevada*, se a DHL foi superior a

400 U/L. A carga viral do HIV foi avaliada pelo logaritmo (base 10) do número de cópias de DNA constatado.

Informações dos laudos das radiografias de tórax também foram obtidas de todos os pacientes. Toda informação relacionada ao tratamento, seja da terapia anti-retroviral ou dos agravos associados e da evolução clínica foi obtida das anotações dos prontuários e, em raros casos, pelo relato do paciente. Informações sobre o óbito somente foi obtida da análise dos prontuários dos pacientes (Anexo 1).

3.4. Confirmação laboratorial da micose sistêmica

O diagnóstico da infecção fúngica de todos os pacientes do estudo foi feito no laboratório de microbiologia da instituição onde esteve hospitalizado. Essa informação foi obtida do prontuário do paciente, juntamente com outros dados laboratoriais inespecíficos, incluídos na presente avaliação. A discriminação específica dos microorganismos de interesse no estudo foi realizada no Laboratório de Micologia da FCM/UFMT, o qual está devidamente equipado para realizar todas as técnicas previstas para a determinação de gênero e espécies de fungos causadores de micoses humanas. As técnicas utilizadas para essa identificação foram o exame micológico direto, a coloração pela Tinta da China para identificação de *Cryptococcus* sp, o isolamento do fungo em cultura com meios de Sabouraud Dextrose Ágar, Mycosel, Fava-Netto, a realização de provas específicas objetivando a distinção entre as espécies *Cryptococcus neoformans* e *C. gattii*.

3.5. Procedimentos de análise dos resultados

Todos os dados obtidos no estudo foram codificados e digitados em microcomputador, utilizando o programa *EpiData Enter*, versão 3.1 e analisados no programa *EpiData Analysis*, versão 2.0.3.129. As características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes foram descritas em tabelas de distribuição de frequência e posteriormente analisadas quanto à associação com o óbito causado pela micose sistêmica.

Para avaliar a força de associação entre variáveis categóricas associadas ao óbito, foi determinada a razão de chances (*Odds Ratio*) e respectivo IC95%. Diferenças observadas entre proporções foram analisadas pelo teste de qui-quadrado com correção de Yates ou pelo teste de Fisher. Para análise das variáveis contínuas associadas ao óbito valeu-se da comparação da média e o desvio padrão de cada grupo, utilizando-se o teste *t* de Student. Para todas essas análises foi considerado o nível de significância de 95%.

Todas as variáveis que mostraram associação com óbito em análise univariada, com probabilidade de erro alfa inferior 0,1 foram posteriormente incluídas em modelo de regressão logística multivariada, para determinar os fatores independentemente associados ao óbito, utilizando o programa *Stata*, versão 8.0.

3.6. Considerações éticas

O protocolo deste estudo foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller, da Universidade Federal do Mato

Grosso, pelo Parecer nº 231/CEP/HUJM/2006 (Anexo 2). O acesso aos prontuários dos pacientes foi devidamente autorizado pelos diretores das unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids. De todos os pacientes avaliados na etapa concorrente do estudo foi obtido o consentimento livre e esclarecido (A 3).

A assistência médica especializada, assim como os medicamentos e todos os exames necessários para o acompanhamento dos pacientes foram garantidos pela equipe de assistência das unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids, da qual o autor faz parte. Aos pacientes que apresentaram evolução clínica desfavorável foi garantida a internação na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital onde fora admitido.

3.7. Apresentação e redação do texto

A presente dissertação foi digitada em editor de texto MS-Word de acordo com as normas de apresentação de texto da ABNT (ABNT, 2007).

As referências bibliográficas estão apresentadas de acordo com o estilo Vancouver (Munhoz, 2006).

4. RESULTADOS

4.1. Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes

Do levantamento dos prontuários realizado foram avaliados os 1300 pacientes inscritos nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids de Cuiabá, Mato Grosso, no período de 2005-2008, sendo possível identificar infecção fúngica em 175 (13,5 %; IC95%: 11,7%-15,5%) pacientes. Infecção fúngica sistêmica foi constatada em 60 (34,3%; IC95%: 27,4%-41,9%) desses pacientes, sendo 37 (61,7%) do sexo masculino e 23 (38,3%) do sexo feminino, numa razão masculino:feminino de 1,6:1. A idade desses pacientes variou de 11 a 59 anos, com média (DP) de 36,5 (9,7) anos. Destacaram-se pacientes com mais de 30 dias de início de sintomas (67,2%), baixo nível de escolaridade (85,6%), referindo uso freqüente de bebidas alcoólicas (67,3%) e hábito de fumar cigarros (74,5%). Infecção fúngica progressiva e uso anterior de medicamentos com ação anti-fúngica foram encontrados nos prontuários 17 (30,4%) e 16 (28,6%) pacientes, respectivamente. Diagnóstico concomitante de pneumocistose, tuberculose, neurotoxoplasmose foram feitos em 17 (29,8%), 15 (26,3%) e 8 (14,0%) pacientes, respectivamente (Tabela 1). Todos os pacientes analisados preenchem os critérios de definição da Aids do *Center of Disease Control*, Atlanta, Estados Unidos (Brasil, 2004).

Dados clínicos de interesse para o estudo foram anotados de 56 prontuários dos 60 pacientes com micose sistêmica. Os principais sinais e sintomas referidos por esses pacientes, quando do diagnóstico da micose sistêmica foram, em geral, inespecíficos e estão apresentados na Tabela 2. Todos eles relataram fraqueza geral e febre. Predominaram ainda relatos de emagrecimento (93,0%) e cefaléia (58,0%). Ao exame clínico os sinais mais freqüentemente constatados foram palidez cutânea-

mucosa (94,7%), adenomegalia (87,7%), confusão mental (56,0%), hepatomegalia (49,1%) e rigidez de nuca (49,1%).

Tabela 1 – Características clínico-demográficos dos pacientes portadores de HIV e co-infectados por fungos causadores de micose sistêmica, em acompanhamento nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids, Mato Grosso, 2005-2008.

Característica	n	%
Idade (anos) (média ± DP)	36,5 (9,7)	
Tempo de sintomas (dias) (n=57)	= 30 > 30	18 37 32,7 67,2
Sexo	<i>Masculino</i> <i>Feminino</i>	37 23 61,7 38,3
Escolaridade (n=56)	<i>Nenhuma</i> <i>Fundamental</i> <i>Média e superior</i>	24 24 8 42,8 42,8 14,4
Etilismo (n=55)		37 67,3
Tabagismo (n=55)		41 74,5
Infecção fúngica prévia (n=56)		17 30,4
Uso prévio de antifúngico (n=56)		16 28,6
Uso prévio de TARV-P (n=52)		22 42,3
Pneumocistos e associada (n=57)		17 29,8
Tuberculose associada (n=57)		15 26,3
Neurotoxoplasmose associada (n=57)		8 14,0

Obs: variação do n deveu-se à falta de informações da variável no prontuário do paciente TARV-P: terapia anti-retroviral potente

Tabela 2 – Sinais e sintomas referidos no momento da internação por 56 pacientes portadores de HIV e co-infectados por fungos causadores de micose sistêmica, em acompanhamento nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids, Mato Grosso, 2005-2008.

Características	n	%	
Sinais e sintomas na admissão	<i>Fraqueza muscular</i>	56	100,0
	<i>Febre</i>	56	100,0
	<i>Palidez cutânea</i>	54	94,7
	<i>Emagrecimento</i>	53	93,0
	<i>Adenomegalia</i>	50	87,7
	<i>Cefaléia</i>	33	58,0
	<i>Confusão mental</i>	32	56,0
	<i>Hepatomegalia</i>	28	49,1
	<i>Rigidez de nuca</i>	28	49,1
	<i>Esplenomegalia</i>	23	40,3
	<i>Tosse seca</i>	21	36,8
	<i>Dispnéia</i>	17	29,8
	<i>Diarréia</i>	11	19,0
	<i>Convulsões</i>	9	15,8
	<i>Icterícia</i>	5	8,8

As alterações laboratoriais encontradas por ocasião do diagnóstico da micose sistêmica confirmaram anemia, plaquetopenia e hipoalbuminemia, atestadas pelos achados (média± DP) de hemoglobina de 9,3±2,6 g/dL, hematócrito de 27,5%±7,1%, contagem de plaquetas de 170.145±117.602/mm³ e albumina sérica de 2,8±0,7 g/dL. Os níveis séricos médios (DP) das enzimas aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, desidrogenase láctica e fosfatase alcalina foram 101,7 (122,3) U/L, 50,4 (39,4) U/L, 560,3 (287,9) U/L e 232,5 (218,1) U/L, respectivamente. Evidência importante de imunodepressão foi constatada pelo baixo nível de linfócitos T CD4 (media±DP de 82,3±85,2 células) e alta carga viral (média±DP de 1.054.016±1.787.576 cópias/mL) (Tabela 3).

Tabela 3 – Características laboratoriais dos 60 pacientes portadores de HIV e micose sistêmica, em acompanhamento nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids, Mato Grosso, 2005-2008.

Característica	Média	Desvio padrão
Hemoglobina (g/dL)	9,3	2,6
Hematócrito (%)	27,5	7,1
Leucócitos/mm ³	4902	3800
Linfócitos/mm ³	800	831
Plaquetas/mm ³	170.145	117.602
Albumina (g/dL)	2,8	0,7
Uréia (g/dL)	46,6	31,4
Creatinina (g/dL)	1,2	0,6
AST (U/L)	101,7	122,3
ALT (U/L)	50,4	39,4
DHL (U/L)	560,3	287,9
Fosfatase alcalina (U/L)	232,5	218,1
Potássio sérico (mEq/L)	3,76	0,8
VHS 1ª hora (mm)	66,2	41,0
CD4 (células/mm ³)	82,3	85,2
Carga Viral (cópias/mL)	1.054.016	1.787.576
Raio-X de tórax alterado (n - %)	33	55,0%

A positividade da investigação micológica nos 60 pacientes do estudo foi demonstrada em espécimes clínicos de 56 (93,3%) exames micológicos diretos, 53 (88,3%) culturas e 7 (11,6%) exames anátomo-patológicos. Em vários deles a micose foi confirmada em mais de um sítio anatômico. Os principais sítios anatômicos onde foram isolados os fungos causadores da micose sistêmica diagnosticada nesses pacientes são apresentados na Tabela 4. Predominaram os diagnósticos micológicos realizados em líquido cefalorraquidiano (56,7%) e medula óssea (30,0%). A hemocultura e a urinocultura foram úteis para a confirmação da infecção fúngica em 8 (13,3%) e 4 (6,7%) dos 53 pacientes com cultura positiva, respectivamente. Dos fungos isolados no sangue, dois foram agentes causadores de histoplasmose e seis de criptococose.

Tabela 4 – Sítios de identificação fúngica dos 60 pacientes portadores de HIV e micose sistêmica, em acompanhamento nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids, Mato Grosso, 2005-2008.

Sítio	n	%
Líquido cefalorraquidiano	34	56,7
Medula óssea	18	30,0
Pulmão	8	13,3
Corrente sanguínea	8	13,3
Boca	7	11,7
Linfonodo	5	8,3
Urina	4	6,7
Pele	1	1,7
Intestino	1	1,7

Obs: em alguns pacientes a identificação fúngica foi feita em mais de um sítio

As espécies de fungos isoladas desses diferentes sítios anatômicos foram o *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, *Cryptococcus* spp, *Histoplasma capsulatum* e *Paracoccidioides brasiliensis*, cujas frequências estão apresentadas na (Tabela 5).

Tabela 5 – Principais agentes fúngicos isolados dos 60 pacientes portadores de HIV/Aids e micose sistêmica, em acompanhamento nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids, Mato Grosso, 2005-2008.

Agente	Principais sítios de isolamento	n	%
<i>Cryptococcus neoformans</i> (n=30)	Líquor	29	96,7
	Pulmão	4	13,3
	Corrente sanguínea	3	10,0
	Urina	3	10,0
	Linfonodo	2	6,7
	Medula óssea	1	3,3
<i>Cryptococcus gattii</i> (n=1)	Líquor	1	100,0
	Pele	1	100,0
	Sangue	1	100,0
<i>Cryptococcus</i> spp (n=4)	Líquor	3	75,0
	Sangue	2	66,7
<i>Histoplasma capsulatum</i> (n=23)	Medula óssea	17	73,9
	Boca	5	21,7
	Corrente sanguínea	2	8,7
	Pulmao	2	8,7
	Linfonodos	1	4,3
	Corrente sanguínea	1	4,3
	Líquor	1	4,3
	Intestino	1	4,3
	urina	1	4,3
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> (n=2)	Pulmão	2	100,0

Obs: alguns pacientes tiveram o agente fúngico isolado de vários sítios.

4.2. Fatores associados ao óbito dos pacientes portadores de HIV/Aids e micose sistêmica

Evolução para alta ou óbito foi registrada em 24 (40,0%) e 32 (53,3%) pacientes, respectivamente. De quatro (6,7%) pacientes não foi possível levantar observação quando ao desfecho evolutivo da micose sistêmica (Tabela 6). Entre 37 pacientes que tinham informação sobre etilismo referida no prontuário, 20 (54,1%) evoluíram para óbito durante o tratamento da micose sistêmica. Entre 16 pacientes que não referiram uso de bebidas alcoólicas, apenas 2 (12,5%) foram a óbito. A probabilidade de etilismo foi maior e estatisticamente significativa entre os pacientes que evoluíram para óbito (OR:8,2; IC95%: 1,4-62,1; $p=0,005$). Outras infecções concomitantes, tais como a tuberculose ($p=0,47$), a pneumocistose ($p=0,08$) e a neurotoxoplasmose ($p=0,78$), não se associaram à evolução letal desses pacientes. Da mesma forma, as demais variáveis clínicas e demográficas levantadas dos pacientes também não apresentaram associação com o óbito causado por micose sistêmica nesses pacientes (Tabela 7).

Algumas características laboratoriais se destacaram entre os pacientes que evoluíram para o óbito. Nível médio (DP) de albumina sérica foi menor e estatisticamente significativa entre os pacientes que faleceram, quando comparado com os sobreviventes [2,5 (0,6) g/dL vs 3,1 (0,6) g/dL; $p < 0,001$]. A concentração média (DP) da uréia foi de 60,1 (42,1) mg/dL no soro dos pacientes que faleceram e de 36,8 (15,5) mg/dL ($p=0,006$). Maior nível médio de DHL foi observado no grupo dos pacientes que evoluíram para o óbito [758 (182) U/L vs 416 (268) U/L; $p<0,001$]. Embora a proporção de isolamento de fungos em hemocultura tenha sido

maior (5/32 x 3/24) entre os pacientes que evoluíram para óbito, a diferença observada não foi estatisticamente significativa.

Tabela 6 – Evolução clínica dos 60 pacientes portadores de HIV e co-infectados por fungos causadores de micoses sistêmicas, em acompanhamento nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids, Mato Grosso, 2005-2008.

Evolução	n	%
Alta	24	40,0
Evolução para óbito	32	53,3
Sem informação	4	6,7
Causa do óbito		
- <i>Criptococose</i>	18	56,3
- <i>Histoplasmose</i>	13	40,6
- <i>Paracoccidioidomicose</i>	1	3,1

Tabela 7 – Fatores clínicos e demográficos associados ao óbito dos pacientes portadores de HIV e co-infectados por fungos causadores de micose sistêmica, em acompanhamento nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids, Mato Grosso, 2005-2008.

Fatores	Óbito		OR	IC95%	p	
	Sim n (%)	Não n (%)				
Sexo	<i>Masculino</i>	15 (42,9)	20 (57,1)	1,00	0,29-3,47	1,00
	<i>Feminino</i>	9 (42,9)	12 (57,1)			
Escolaridade	<i>Nenhuma</i>	12 (50,0)	12 (50,0)	2,00	0,66-6,03	0,83
	<i>Fundamental</i>	7 (31,8)	15 (68,2)	0,53	0,17-1,64	0,86
	<i>Média</i>	3 (37,5)	5 (62,5)	0,85	0,18-4,01	0,84
Etilismo	<i>Sim</i>	20 (54,1)	17 (45,9)	8,24	1,42-62,1	0,005
	<i>Não</i>	2 (12,5)	14 (87,5)			
Tabagismo	<i>Sim</i>	18 (45,0)	22 (55,0)	1,84	0,71-8,73	0,37
	<i>Não</i>	4 (30,8)	9 (69,2)			
Infecção fúngica prévia	<i>Sim</i>	7 (41,2)	10 (58,8)	1,03	0,27-3,88	0,97
	<i>Não</i>	15 (40,5)	22 (59,5)			
Uso prévio de antifúngico	<i>Sim</i>	7 (3,8)	9 (56,3)	1,19	0,31-4,60	0,77
	<i>Não</i>	15 (39,5)	23 (60,5)			
Tuberculose associada	<i>Sim</i>	7 (50,0)	7 (50,0)	1,56	0,39-6,34	0,47
	<i>Não</i>	16 (39,0)	25 (61,0)			
Neuro-toxoplasmose associada	<i>Sim</i>	3 (37,5)	5 (62,5)	0,81	0,13-4,66	0,78
	<i>Não</i>	20 (42,6)	27(57,4)			
Pneumocistose associada	<i>Sim</i>	10 (58,8)	7 (41,2)	2,74	0,73-10,68	0,08
	<i>Não</i>	13 (34,2)	25 (65,8)			
Uso prévio de TARV-P	<i>Sim</i>	9 (42,9)	12 (57,1)	0,94	0,26-3,43	0,91
	<i>Não</i>	12 (41,4)	17 (58,6)			
Dias de sintomas	<i>0-30</i>	6 (33,3)	12 (66,7)	0,67	0,17-2,53	0,50
	<i>>30</i>	15 (42,9)	20 (57,1)			
Idade (média±DP)		36,3±7,8	36,0±11,8	1,00	0,95-1,06	0,91

Obs: variação do n deveu-se à falta de informações da variável no prontuário do paciente
TARV-P: terapia anti-retroviral potente

Os dois parâmetros laboratoriais que são indicadores da agressão ao sistema imune pelo HIV, isto é, a carga viral e a contagem de linfócitos T CD4⁺ mostraram comportamento de doença avançada tanto no grupo sobrevivente quanto no grupo que evoluiu para o óbito. No entanto, entre os pacientes que faleceram, a carga viral do HIV (média: 12,4 *log*; DP: 3,6 *log* cópias/mL) foi maior ($p=0,01$), quando comparada aos valores observados entre os sobreviventes (média: 9,3 *log*; DP: 3,7 *log* cópias/mL). Para a contagem dos linfócitos T CD4⁺, a diferença observada entre os grupos não foi estatisticamente significativa ($p=0,71$). Os demais parâmetros laboratoriais avaliados, tais como a hemoglobina, hematócrito, leucócitos, linfócitos totais, plaquetas, AST, ALT, relação AST/ALT, creatinina, glicose, potássio, fosfatase alcalina e velocidade de hemossedimentação não apresentaram associação com a evolução da micose sistêmica para o óbito (Tabela 8).

Para avaliar possível efeito de confundimento na associação observada entre a evolução letal da micose e relato de etilismo, a concomitância de pneumocistose na ocasião do diagnóstico da micose sistêmica, anemia (hemoglobina < 10 g/dL), hipoalbuminemia (albumina sérica < 3 g/dL), insuficiência renal (uréia sérica > 50 mg/dL), elevação da DHL sérica (> 400 U/L) e AST elevada (> 40 U/L), um modelo de regressão logística multivariada foi construído, incluindo-se manualmente as variáveis que apresentaram associação com o desfecho letal da doença, na análise univariada, considerando-se a probabilidade de erro alfa de 0,10. Em virtude do baixo número de pacientes com informação disponível no prontuário, sobre a carga viral de HIV no momento da admissão, essa variável não pode ser incluída no modelo de regressão logística multivariada. Além das variáveis acima, incluíram-se também no modelo a idade e a contagem de linfócitos T CD4⁺ dos pacientes, em

virtude de estarem relacionadas à pior evolução clínica. Permaneceram independentemente associadas ao óbito apenas o relato de etilismo e a DHL elevada, acima de 400 U/L (Tabela 9).

Tabela 8 – Fatores laboratoriais associados ao óbito de pacientes portadores de HIV e fungos causadores de infecção sistêmica, em acompanhamento nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids, Mato Grosso, 2005-2008.

Fatores	Óbito		p
	Sim	Não	
Hemoglobina em g/dL (média±DP)	9,9 (2,7)	9,9 (2,6)	0,06
Hematócrito (%)	25,8 (7,1)	28,7 (7,1)	0,15
Leucócitos/mm ³	5.756 (5.141)	4.917 (4.374)	0,52
Linfócitos/mm ³	889 (1088)	947 (1314)	0,86
CD4/mm ³	90 (98)	82 (80)	0,71
Plaquetas/ mm ³	149.957(117.101)	193.378 (114.559)	0,13
Albumina (g/dL)	2,5 (0,59)	3,1 (0,62)	<0,001
Uréia (g/dL)	60,1 (42,1)	36,8 (15,5)	0,006
AST (g/dL)	138,9 (165,9)	77 (69,0)	0,07
ALT (g/dL)	58,2 (48,9)	46,0 (30,2)	0,26
Relação AST/ALT	1,9 (1,4)	2,3 (1,6)	0,34
Creatinina (g/dL)	1,4 (0,8)	1,2 (0,4)	0,11
Glicose (g/dL)	93 (22)	98 (18)	0,40
Desidrogenase láctica (U/L)	758 (182)	416 (268)	< 0,001
Potássio sérico (mEq/L)	3,9 (0,9)	3,8 (0,7)	0,64
Carga viral (cópias/mL) Log	12,4 (3,6)	9,3 (3,7)	0,01
Fosfatase alcalina	280 (247)	198 (189)	0,19
VHS (primeira hora)	71 (41)	63 (48)	0,50

Obs: variação do n deveu-se à falta de informações da variável no prontuário do paciente
VHS: velocidade de hemossedimentação; AST: aspartato-aminotransferase; ALT: alanina-aminotransferase; DP: desvio padrão

Tabela 9 – Resultado da análise multivariada da associação de fatores clínico-laboratoriais associados ao óbito de pacientes portadores de HIV e fungos causadores de infecção sistêmica, em acompanhamento nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids, Mato Grosso, 2005-2008.

Fatores	Óbito		OR	OR	IC95%	p
	Sim	Não	bruto	Ajustado		
Etilismo	20 (54,1)	17 (45,9)	8,2	10,8	1,12-104,12	0,04
Idade (média ± DP)	36 (7,7)	36 (11,2)	1,0	0,98	0,88 -1,09	0,76
Anemia	18 (56,2)	14 (43,8)	4,4	2,96	0,44 - 20,11	0,44
DHL > 400 U/L	21 (61,8)	13 (38,2)	13,7	20,7	1,42-303,59	0,02
CD4 (média ± DP)	90 (97,7)	82 (79,8)	0,9	0,99	0,98 -1,00	0,55
Albumina < 3 g/dL	13 (72,2)	5 (27,8)	3,4	1,68	0,28 -10,18	0,57
AST > 40 U/L	16 (42,1)	22 (57,9)	0,9	0,33	0,03-3,57	0,36
Uréia > 50 mg/dL	13 (65,0)	7 (35,0)	4,4	1,25	0,20-7,57	0,80
Pneumocistose associada	10 (58,8)	7 (41,2)	2,74	2,67	0,31-22,6	0,36

Obs: 51 pacientes foram analisados no modelo.

DHL: desidrogenase láctica; AST: aspartato-aminotransferase; DP: desvio padrão

5. DISCUSSÃO

No presente estudo, a prevalência (IC95%) encontrada de micose sistêmica entre pacientes com HIV/Aids acompanhados nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids de Cuiabá, Mato Grosso, no período de 2005-2008, foi de 4,6% (3,6%-5,9%), excluindo-se o diagnóstico de pneumocistose, causada por *Pneumocystis jiroveci*, recentemente classificado como fungo (Stringer *et al.*, 2002). Essa exclusão foi necessária, em virtude da dificuldade de confirmação diagnóstica da pneumocistose em nosso meio.

Em geral, foram pacientes que procuraram o serviço de saúde com mais de 30 dias de sintomas, adultos jovens e com maior proporção do sexo masculino, provavelmente explicada pela ainda maior proporção de Aids entre homens no Estado de Mato Grosso (www.datasus.gov.br), quando comparada à relatada para o Brasil, hoje com razão de sexo próxima de 1:1 (Bastos & Szwarcwald, 2000; Brasil 2007; Morales & Barreda, 2008). Destacou-se o baixo nível de escolaridade desses pacientes, o que certamente está relacionado à presença da doença nas camadas menos favorecidas da população. Esse perfil, contudo, não é diferente da distribuição da Aids observada no Brasil, que vem mostrando progressiva tendência à pauperização da epidemia na última década (Bastos & Szwarcwald, 2000; Brasil 2007). Ainda como reflexos da pauperização da epidemia, encontrou-se alta proporção de pacientes com relato de etilismo e/ou tabagismo na amostra estudada, já descrita para a população brasileira de classe menos favorecida economicamente (Nascimento & Justo, 2000; Galduróz & Caetano, 2004).

A evolução letal nesse grupo de pacientes deve ser considerada elevada (40%) e pode ter sido consequência de diversos fatores. Por exemplo, o relato de infecção fúngica no passado foi constatado para importante parcela dos pacientes, o que motivou uso prévio de anti-fúngico sistêmico e suas consequências. Essa pressão

exercida pela droga sobre o fungo poderia explicar a ocorrência de quadros mais graves da micose sistêmica, como já demonstraram outros autores, que observaram pacientes com candidíase oral e criptococose resistente ao fluconazol (Mitchell & Perfect, 1995; Sant'Ana *et al.* 2002). Além disso, no momento do diagnóstico da micose sistêmica dos pacientes do estudo, outras infecções oportunistas e potencialmente graves também foram diagnosticadas nesse grupo de pacientes, tais como a pneumocistose, a tuberculose e a neurotoxoplasmose. Jain *et al.* (2003), relataram que, apesar da queda progressiva do número de mortes devido à Aids na era pós-TARV-P, a pneumocistose ainda permanece como a principal causa de mortalidade. Por sua vez, Santo *et al.* (2003), avaliando causas de morte relacionadas à tuberculose no sistema de informação de mortalidade de São Paulo, concluíram que menções ao termo tuberculose praticamente dobram o coeficiente de mortalidade proporcional por essa causa e são diretamente relacionadas à epidemia do HIV/Aids daquele Estado.

Não se pode afastar a influência dessas infecções (tuberculose, pneumocistose, neurotoxoplasmose) na evolução fatal dos pacientes deste estudo. No entanto, o achado de alta letalidade (40%) das micoses sistêmicas não é inconsistente com a literatura. Em Cuba, por exemplo, de 211 autópsias realizadas em pacientes que faleceram de Hiv/Aids, a *causa mortis* foi atribuída às infecções fúngicas em 44,1% deles (Hernandez *et al.*, 1998).

Os principais sinais e sintomas apresentados pelos pacientes do estudo foram compatíveis com as micoses sistêmicas diagnosticadas e estão de acordo com os observados por outros autores (Rozenbaum & Gonçalves, 1994; Guitierrez *et al.*, 2005; Wadhwa *et al.*, 2007, Mora *et al.*, 2007). Alguns dos sinais e sintomas observados no estudo reforçam a hipótese de outras infecções oportunistas em

concomitância com a micose sistêmica, tais como as convulsões na neurotoxoplasmose/neurocriptococose e a tosse seca e dispnéia na pneumocistose. Lamentavelmente, a confirmação etiológica dessas infecções não pôde ser documentada neste estudo, impedindo a mensuração de seu impacto nos resultados observados.

Os achados laboratoriais de anemia, hipoalbuminemia, insuficiência renal e elevação de várias enzimas tais como a AST, a fosfatase alcalina e a DHL estão de acordo com os descritos por outros autores (Wheat *et al.*, 2000; Sharma *et al.*, 2004; Daher *et al.*, 2006; Daher *et al.*, 2007) que também descreveram quadro laboratorial semelhante e indicam fase avançada da imunossupressão, que predispõe à evolução mais agressiva da infecção. De fato, todos os pacientes do estudo encontravam-se em fase avançada da doença, atestada pela baixa contagem de linfócitos T CD4⁺.

Observou-se excelente performance das técnicas laboratoriais empregadas para a confirmação diagnóstica da micose sistêmica, principalmente do exame micológico direto e da cultura para fungos. Pappalardo (2002), avaliando 35 pacientes com Aids e Criptococose, demonstrou alta sensibilidade (90%) do exame direto. Sensibilidade de 100% dessa técnica também foi registrada por Goldani & Sugar (1995), em revisão de 27 casos de paracoccidioidomicose na Aids. Aspecto curioso do presente estudo foi o achado de hemoculturas positivas em 8 (13,3%) pacientes com micose sistêmica. Esse aspecto tem sido associado a pior prognóstico da criptococose (Pasqualotto *et al.*, 2004; Sivasangeetha *et al.*, 2007) e histoplasmose (Oliveira *et al.*, 2007). Também para a paracoccidioidomicose, há relato de sepse grave seguida de morte, na qual o fungo foi isolado de hemocultura (Caseiro *et al.*, 2005).

Criptococose foi a micose sistêmica mais frequentemente identificada nos pacientes deste estudo e também a responsável pela maior proporção de óbitos. Esse

achado já foi observado por diferentes autores que encontraram letalidade variando de 10%-73% e atestam que essa micose sistêmica é a causa mais comum de meningite grave em pacientes com AIDS, principalmente em países em desenvolvimento (Moreira *et al.*, 2006; Jarvis & Harrison, 2007; Pappalardo *et al.*, 2007).

Analisadas isoladamente, as características dos pacientes aqui estudados que se associaram ao óbito causado pela micose sistêmica foram o etilismo, a hipoalbuminemia, a insuficiência renal, a elevação da DHL e a carga viral do HIV. Seria de esperar uma associação inversa entre a contagem de linfócitos CD4+, demonstrativa do nível de imunodepressão do paciente, com a evolução fatal da micose. No entanto, essa associação não foi observada no estudo e pode ser explicada pela baixa contagem inicial e pequena variabilidade dessa contagem em toda a amostra de pacientes. Com exceção do hábito etílico, todas as variáveis laboratoriais associadas com o óbito são demonstrativas de fase avançada da doença no momento da admissão do paciente e, portanto, é esperado que se relacionem ao pior prognóstico da micose no paciente com HIV/Aids. De fato, após análise ajustada, apenas o nível sérico de DHL e o etilismo permaneceram independente associado ao óbito dos pacientes.

Embora estudo recente não tenha demonstrado impacto do abuso de álcool na mortalidade por HIV/Aids (Walley *et al.*, 2008), é sabido que o uso recente de drogas ilícitas e de álcool é importante modificador prognóstico de pacientes com essa infecção (Petry, 1999; CDC, 2004; Samet *et al.*, 2004; Lewden *et al.*, 2005). No entanto, é possível que a influência do alcoolismo na evolução fatal aqui observada seja devida à associação com outras complicações do abuso do álcool no organismo, tais como esteato-hepatite alcoólica, cirrose hepática e câncer (Jain *et al.*, 2003;

Lewden *et al.*, 2005), as quais não foram abordadas no desenho deste estudo. Outra dificuldade encontrada para explicar essa associação foi a não utilização de recurso mais preciso para mensurar a variável etilismo entre os pacientes estudados, o que pode ter resultado em erro classificatório e tendenciosidade na análise. Dessa forma, é fundamental prosseguir na investigação dessa relação entre etilismo e prognóstico das micoses sistêmicas no paciente com HIV/Aids, utilizando metodologia e ferramentas diagnósticas mais robustas.

Achado relevante foi a evidente e independente associação entre o nível sérico aumentado de DHL e o óbito causado pela micose sistêmica nos pacientes estudados. Esta enzima é encontrada em todas as células dos vertebrados, ocupando importante posição no metabolismo celular fora da via glicolítica. Na fase anaeróbica, o piruvato é convertido a lactato pela ação da DHL, com oxidação simultânea da coenzima NADH, a qual é essencial para a complementação de um passo anterior da glicólise, ou seja, na passagem de gliceraldeído-3-fostato para 1,3-difosfoglicerato. Isto possibilita a continuidade da glicólise na ausência de oxigênio. Quando o oxigênio se torna novamente disponível, o lactato reoxidado e o piruvato são levados, via acetilcoenzima A, para o ciclo de Krebs, com conseqüente fosforilação oxidativa e formação de gás carbônico e água (Guyton, 2006). Além de funcionar como enzima de ligação entre o metabolismo de proteínas e carboidratos, também serve como indicadora de condições fisiológicas ou estruturais alteradas, desempenhando um papel importante em condições de estresse, tais como a inflamação, a hipóxia e/ou choque prolongados (Isaias *et al.*, 2006; Kolev *atal.*, 2008, Hsu *et al.*, 2008).

Outros autores também têm observado associação entre elevação da DHL e pior prognóstico de infecções fúngicas sistêmicas (Montaner *et al.*, 1992; Koduri *et*

al., 1995; Vaccher *et al.*, 1996 ; Visnargarwala *et al.*, 1998; Benfield *et al.*, 2001; Butt *et al.*, 2002 ; Couppie *et al.*, 2004; Daher *et al.*, 2007). Possíveis explicações para a elevação da DHL em quadros infecciosos, micóticos ou não, associados à Aids são relacionadas à disfunção orgânica múltipla associada à disseminação do processo infeccioso (Montaner *et al.*, 1992) e/ou à síndrome reativa hemofagocítica, que é conseqüente à ativação inapropriada de monócitos, presente nas infecções graves, principalmente em estágios avançados da Aids (Risdall *et al.*, 1979; Favara, 1992, Koduri *et al.*, 1995; Corcoran *et al.*, 1997; Couppié *et al.*, 2004). Baseado nessa já conhecida associação, tem sido aventado que o nível da DHL pode ser útil no diagnóstico diferencial entre pneumocistose e histoplasmose, uma vez que o nível dessa enzima é geralmente maior que 600 U/L na histoplasmose, diferente do encontrado em outros pacientes com HIV/Aids e infiltrado pulmonar (Corcoran *et al.*, 1997; Butt *et al.*, 2002, Daher *et al.*, 2007).

Assim sendo, é plausível concluir que o nível sérico da DHL parece ser mais um marcador prognóstico de pacientes com HIV/Aids e com diagnóstico concomitante de micose sistêmica.

6. CONCLUSÕES

- A prevalência (IC95%) de micoses sistêmicas entre os pacientes portadores de HIV/Aids acompanhados nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids de Cuiabá, Mato Grosso foi de 4,6% (3,6%-5,9%);

- Pacientes portadores de HIV/Aids e com diagnóstico de micose sistêmica acompanhados nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids de Cuiabá, Mato Grosso são, em sua maioria, homens adultos jovens de baixo nível de escolaridade e com história de etilismo e tabagismo;

- Os achados clínico-laboratoriais presentes em pacientes portadores de HIV/Aids e com diagnóstico de micose sistêmica acompanhados nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids de Cuiabá, Mato Grosso são inespecíficos e sugestivos de doença avançada e disseminada;

- A letalidade por micose sistêmica entre pacientes portadores de HIV/Aids e com diagnóstico de micose sistêmica acompanhados nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids de Cuiabá, Mato Grosso foi elevada (53,3%);

- Criptococose foi a principal micose sistêmica relacionada ao óbito de pacientes portadores de HIV/Aids e com diagnóstico de micose sistêmica acompanhados nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids de Cuiabá, Mato Grosso;

- Etilismo e elevação do nível sérico de DHL foram as características clínico-laboratoriais que se associaram independentemente ao óbito causado por micoses sistêmicas de pacientes portadores de HIV/Aids e com diagnóstico de micose sistêmica acompanhados nas unidades especializadas para assistência ao portador de HIV/Aids de Cuiabá, Mato Grosso.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABNT- Associação Brasileira de Normas Técnicas. Diretiva ABNT, parte 2:2007 – Regras para a estrutura e redação de Documentos Técnicos ABNT. ABNT ISSO/IEC Diretiva – Parte 3 2007
- Ascioglu S, Rex JH, Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Meis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DA, Walsh TJ. Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections In Immunocompromised Patients With Câncer and Haematopoietic Stem Cell Transplants: An Internal Consensus. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 7-14.
- Azulay MM, Oliveira MALS, Assis TL, Pereira Júnior AC. Micose oportunistica na Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 1989; 64 (5): 253-255.
- Bastos FI, Szwarcwald CL. AIDS e pauperização: principais conceitos e evidências empíricas. *Caderno de Saúde Pública* 2000; 16(1): 65-76.
- Bava A.J.; Robles A.M.; Negroni R.; Arechavala A.; Bianchi M. Estudio de algunos aspectos epidemiológicos de 253 casos de criptococosis. *Revista Iberoamericana Micología* 1997; 14: 111-114.
- Benfield TL, Larsen-Helweg J, Bang D, Junge J, Lundgren JD. Prognostic Markers of short-term mortality in AIDS-associated *Pneumocystis carinii* Pneumonia. *CHEST* 2001;119: 844-851.
- Bernard G, Duarte AJS. Paracoccidioidomycosis: A model for evaluation of the effects of Human Immunodeficiency Virus infection on the natural history of Endemic Tropical Diseases. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31: 1032-9.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico –AIDS, XIII, semana Epidemiológica 09 a 21, março/ abril.1999.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Boletim Epidemiológico – AIDS e DST, ANO IV, 27° a 52° Semana Epidemiológica julho/dezembro de 2006 e 01° a 26° Semana Epidemiológica janeiro/julho de 2007.*
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Crítérios de definição de casos de Aids em adultos e crianças.* Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Programa Nacional de DST /Aids, 2004.

- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Curso básico de vigilância epidemiológica em HIV e AIDS. Caderno do aluno – Unidade I*. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Programa Nacional de DST /AIDS, 2005.
- Brecht JR, Patrick PA, Visintainer P, Brand DA. Predictors of Death within six months in patients with advanced AIDS. *Palliative and Supportive Care* 2005; 3: 265-272.
- Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald CL. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2000; 34 (2): 207-217.
- Butt AA, Michaels S, Kissinger P. the association of serum lactate dehydrogenase level with selected opportunistic infections and HIV progression. *International Journal of Infectious Diseases* 2002; 6: 178-181.
- Caseiro MM, Etzel A, Soares MCB, Costa SOP. Septicemia caused by *Paracoccidioides brasiliensis* (LUTZ, 1908) as the cause of death of an AIDS patient from Santos, São Paulo State, Brazil – A nonendemic area. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 2005; 47(4): 209-211.
- CDC - Center for Disease Control and prevention – Update. Alcohol Use Among Adolescents and Adults --- New Hampshire, 1991—200. *MMWR* 2004; 53(08):174-175.
- Chaisson RE, Gallant JE, Keruly JC, Moore RD. Impact of opportunistic disease on survival in patients with HIV infection. *AIDS* 1998;12:29-33.
- Chakravarty J, Mehta H, Parekh A, Attili SVS, Agrawal NR, Singh SP, Sundar S. Study on Clinico-epidemiological Profile of HIV Patients in Eastern India. *Journal of Association of Physicians of India* 2006; 54:854-857.
- Chor D, Lima CRA. Aspecto epidemiológico das desigualdades raciais em saúde no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2005; 21(5): 1586-1594.
- Clark TA, Hajjeh RA. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2002; 15: 569-574.
- Constantino R, Castilho Z, Anunziato MA, Carreño AM, Yibirin G, Castilho JM. Micosis sistêmica en pacientes con síndrome de Immunodeficiencia Adquirida (SIDA). *Antibióticos e Infecion* 2000; 8(4): 163-166.
- Corcoran GR, Hail A-A, Flanders CleD, Geimer J, Patterson T. Markedly elevated serum lactate dehydrogenase levels are a clue to the diagnosis of Disseminated

- histoplasmosis in patients with AIDS. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 24: 942-4.
- Cortes E, Detels R, Aboulafia D, Li XL, Moudgil T, Alam M, Bonecker C, Gonzaga A, Oyafuso L, Tondo M. HIV-1, HIV-2, and HTLV-I Infection in high-risk groups in Brazil. *The New England Journal of Medicine* 1989; 320(15): 953-958.
- Couppié P, Sobosky M, Aznar C, Bichat S, Clyti E, Bissuel F, Guedj ME, Alvarez Fernand, Demar M, Louvel D, Pradinuad R, Carne B,. Histoplasmosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome. A study of prognostic factors. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38: 134-8.
- Daher EF, Barros FAS, Júnior GBS, Takeda CFV, Mota RMS, Ferreira MT, Martins JC, Oliveira SAJ, Gutiérrez-Adrianzén. Risk factors for death in acquired immunodeficiency syndrome-associated disseminated histoplasmosis. *The American Journal of Tropical Medicine Hygiene* 2006; 74(4): 600-603.
- Daher EF, Silva JR GB, Barros FAS, Takeda CFV, Mota RMS, Ferreira MT, Oliveira AS, Martins JC, Araújo SMHA, Gutiérrez-Andrianzén OA. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis in HIV patients from Brazil. *Tropical Medicine and International Health* 2007; 12(9): 1108-1115.
- Derdeyn CA, Silvestre G. Viral and host factors in the pathogenesis of HIV infection. *Current Opinion in Immunology* 2005; 17: 366- 373.
- Dourado I, Veras MASM, Barreira D, Brito AM. Tendências da epidemia de Aids no Brasil após a terapia anti-retroviral. *Revista de Saúde Pública* 2006; 40(1): 9-17.
- Dupont B, Brown HHC, Westermann K, Martins MD, Rex JH, Lortholary O, Kauffmann CA. Mycoses in AIDS. *Medical Mycology* 2000; 38(1): 259-267.
- Enoch DA, Ludlan HA, Brown NM. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. *Journal of Medical Microbiology* 2006; 55: 809-818.
- Favara BE. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: a hemophagocytic syndrome. *Seminars in diagnostic Pathology* 1992; 9: 63-74.
- Fonseca MG, Bastos FI, Derrico M, Andrade CLT, Travassos C, Szwarcwald CL. AIDS e grau de escolaridade no Brasil: evolução temporal de 1986 a 1996. *Cadernos de Saúde Pública* 2000; 16(1): 77-87.
- Fonseca MG, Szwarcwald CL, Bastos FI. Análise sociodemográfica da epidemia de AIDS no Brasil, 1989-1997. *Revista Saúde Pública* 2002; 36(6): 678-85.

- Fonseca MGP, Castilho EA. Os casos de AIDS entre os usuários de drogas injetáveis. Brasil, 1980-1997. Boletim epidemiológico – AIDS 1997; X: 6-14.
- Galduróz JC, Caetano R. Epidemiologia do uso de álcool no Brasil. Revista Brasileira de Psiquiatria 2004; 26(1): 3-6.
- Galduróz JCF & Caetano R. Epidemiologia do uso de álcool no Brasil. Revista Brasileira de Psiquiatria 2004; 26(1): 3-6.
- Gallo RC, Montagnier L. The Discovery of HIV as the cause of AIDS. The New England Journal of Medicine 2003; 349(24): 2283- 2285.
- Goldani LZ & Sugar AM. Paracoccidioidomycosis and AIDS: an overview. Clinical Infectious Diseases 1995; 21:1275-81.
- Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, Puga E, Talavera L,. Disseminated Histoplasmosis in Patients with Aids in Panama: a Review of 104 cases. Clinical Infectious Diseases 2005; 40: 1199- 202.
- Guyton A.C. Metabolismo dos Carboidratos e formação de Trifosfato de Adenosina. In: Guyton AC, Tratado de Fisiologia Médica, Rio de Janeiro 11ª Ed. Guanabara Koogan; 2006.p.654-661.
- Hernández EA, Paz VC, Fernández-Terán MLP,. Micosis oportunistas invasivas en el sida. Un estudio de 211 autopsias. Revista Iberoamericana de Micología 1998; 15: 33-35.
- Hsu YC, Chou TY, Chen CF, Wang D, Su CL, Hu RT. Rat liver ischemia/reperfusion induced proinflammatory mediator and antioxidant expressions analyzed by gene chips and real- time polymerase chain reactions. Transplantation proceedings 2008; 40(7): 2156-8.
- Isaias AC, Fiorini MP, Girardini L, Silva MRA. Estudo eletroforético de lactato desidrogenase (DHL) em *Astyanax bimaculatus* provenientes de lagoas de mineração/ São José dos Campos-SP. Anais do X Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e VI Encontro Latino Americano de Pós-Graduação – Universidade do Vale do Paraíba 2006: 2213-16.
- Jain MK, Skiest DJ, Cloud JW, Jain CL, Burns D, Berggren RE. Changes in mortality related to human immunodeficiency virus infection: comparative analysis of inpatient death in 1995 and in 1999-2000. Clinical Infectious Diseases 2003; 36:1030-8.

- Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 2007; 21: 2119-2129.
- Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, Holmberg S, Jones JL. Epidemiology of Human Immunodeficiency Virus-Associated Opportunistic Infections in the United States in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 30: 5-14.
- Koduri PR, Chundi V, DeMaria P, Mizock BA, Patel AR, Weinstein RA. Reactive Hemophagocytic Syndrome: A new presentation of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *Clinical Infectious Diseases* 1995; 21: 1463-5.
- Kolev Y, Uetake H, Takagi Y, Sugihara K. Lactate dehydrogenase-5 (DHL-5) expression in human gastric cancer: association with hypoxia-inducible factor (HIF-1 alpha) pathway, angiogenic factors production and poor prognosis. *Annals of surgical oncology* 2008; 15(8): 2336-44.
- Kontoyiannis DP, Mantadakis E, Samonis G. Systemic mycoses in the immunocompromised host: an update in antifungal therapy. *Journal of Hospital Infection* 2003; 53: 243-258.
- Lederman MM, King E, Obholz K, Seeskin EP, Tanzola M. Mechanisms of Immune Deficiency in HIV infection. *Clinical Care Options* 2007: 1-23.
- Lemey P, Pybus OG, Wang B, Saksena N, Salemi M, Vandamme A-M. Tracing the origin and history of the HIV-2 epidemic. *Proceedings the of National Academy of Sciences of the United States of America* 2003; 100(11): 5688-6592.
- Lewden C, Salmon D, Morlat P, Bévilacqua S, Eric J, Bonnet F, Héripret L, Costagliola D, May T, Chêne G, Mortality 2000 study group. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *International Journal of Epidemiology* 2005; 34: 121-130.
- Marques SA, Robles AM, Tortorano AM, Tuculet MA, Negroni R, Mendes RP. Mycoses associated with AIDS in the Third World. *Medical Mycology* 2000;1: 269-79.
- McCune J. The dynamics of CD4⁺ T-cell depletion in HIV disease. *Nature* 2001; 410: 974-979.
- McKinsey DS, Spiegel RA, Hutwagner L, Stanford J, Driks MR, Brewer J, Gupta MR, Smith DL, O'Connor MC, Dall L. Prospective Study of Histoplasmosis in

- Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus: Incidence, Risk Factors, and Pathophysiology. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 24: 1195-1203.
- Mcneil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, Conn LA, Plikaytis BD, Warnock DW. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1908-1997. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33(5): 641-7.
- Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS -100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clinical Microbiology Reviews* 1995; 8(4): 515-548.
- Montaner JS, Hawley PH, Ronco JJ, Russel JA, Quieffin J, Lawson LM, Schechter MT. Multisystemic organ failure predicts mortality of ICU patients with acute respiratory failure secondary to AIDS-related PCP. *CHEST* 1992; 102: 1823-1828.
- Mora DJ, Santos CTB, Silva-Vergara ML. Disseminated histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome patients in Uberaba, MG, Brazil. *Mycosis* 2007; 51: 136-140.
- Morales AU, Barreda PZ. Vulnerabilidade al VIH en mujeres en riesgo social. *Revista de Saúde Pública* 2008; 24(5): 822-9.
- Munhoz Junior E. Requisitos uniformes para manuscritos submetidos a periódicos biomédicos: escrevendo e editando para publicações biomédicas. *Epidemiologia e serviços de Saúde* 2006; 15(1): 7-34.
- Nakashima AK, Fleming PL. HIV/AIDS surveillance in the United States, 1981-2001. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* 2003; 32: 68-85.
- Nascimento EC, Justo JS. Vidas errantes e alcoolismo: uma questão social. *Psicologia: reflexão e crítica* 2000; 13(3): 529-538.
- Nobre V, Braga E, Rayes A, Serufo JC, Godoy P, Nunes N, Antunes CM, Lambertucci JR. Opportunistic infections in the patients with aids admitted to an University Hospital of the Southeast of Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 2003; 45(2): 69-74.
- Oliveira FM, Fernandes SS, Severo CB, Guazzelli LS, Severo LC. *Histoplasma capsulatum* fungemia in the patients with acquired immunodeficiency syndrome: detection by lysis-centrifugation blood-culturing technique. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 2007; 49(3): 135-138.

- Paniago AMM, Freitas ACC, Aguiar ESA, Aguiar JIA, Cunha RV, Castro ARCM, Wanke B. Paracoccidioidomycosis in patients with human immunodeficiency virus: review of 12 cases observed in an edemic region in Brazil. *Journal of Infection* 2005; 51: 248-252.
- Pappalardo MCSM, Paschoal RC, Melhem MSC. AIDS-associated central nervous system cryptococcosis: a Brazilian case study. *AIDS* 2007; 21: 1971-1983.
- Pappalardo MCSM. Criptococose em AIDS: estudo clínico e microbiológico em 35 pacientes acompanhados no “Instituto de Infectologia Emílio Ribas”, São Paulo, de 1995 a 1997. [Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em infecções e Saúde da coordenadoria dos Institutos de Pesquisa da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo para obtenção de título de Mestre, 2002].
- Pasqualotto AC, Severo AB, Oliveira FM, Severo LC. Cryptococemia. An analysis of 28 cases with emphasis on the clinical outcome and its etiologic agent. *Revista Iberoamericana de Micología* 2004; 21: 143-146.
- Petry NM. Alcohol use in HIV patients: what we Don't Know may hurt us. *International Journal of STD & AIDS* 10: 561-570, 1999.
- Philippi JC. Histoplasmose associada à Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. Um estudo descritivo de 13 anos de experiência no Hospital Universitário Júlio Muller, Mato Grosso. [Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica do Hospital Universitário Júlio Muller para obtenção de Título de Clínica Médica, 2004].
- Pietrobon D, Marquínez-Negro L, Kilstein J, J Galindez, Greca A, Battagliotti C. Disseminated histoplasmosis and AIDS in an Argentine hospital: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica* 2004; 22: 156-159.
- Piot P, Bartos M, Ghys PD, Walker N, Schwartzlander. The global impact of HIV/AIDS. *Nature* 2001; 410: 968-973.
- Powderly WG. Cryptococcal meningitis and AIDS. *Clinical Infectious Diseases* 1993; 17:837-842.
- Ravel R. Cardiopatias. In: Aplicações clínicas dos dados laboratoriais. Rio de Janeiro 6th Ed. Guanabara Koogan; 1995.p.291-300.
- Rinaldi MG. Epidemiology of mycoses in the HIV-infected patient: clinical aspects. *International Journal of Antimicrobial Agents* 1996; 6: 131-134.

- Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour HH. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979; 44: 993-1002.
- Rozenbaum R, Gonçalves AJR. Clinical Epidemiological Study of 171 cases of Cryptococcosis. *Clinical Infectious Diseases* 1994;18: 369-80.
- Ruhnke M. Mucosal and systemic fungal infections in patients with AIDS prophylaxis and treatment. *Drugs* 2004; 64(11): 1163-1180.
- Sá MS, Sampaio J, Haguilhara T, Ventin FO, Brites C. Clinical and Laboratory Profile of HIV-Positive Patients at the Moment of Diagnosis in Bahia, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2007; 11(4): 395-398.
- Samet JH, Nicholas HJ, Meli, S, Freedberg KA, Palepu A. Alcohol consumption and antiretroviral adherence among HIV-Infected persons with alcohol problems. Neurological, behavioral and environmental relations to drinking. *Alcoholism: clinical & Experimental Research* 2004; 28(4): 572-577.
- Sant'Ana PL, Milan EP, Martinez R, Telles FQ, Ferreira MS, Alcântara AP, Carvalho MT, Colombo AL. Multicenter Brazilian Study of Oral Candida Species Isolated from Aids Patients. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 2002;97(2):253-257.
- Santo AH, Pinheiro CE, Jordani MS. Causas básicas e associadas de morte por Aids, Estado de São Paulo, Brasil, 1998. *Revista de Saúde Pública* 2000; 34(6): 581-8.
- Santo AH, Pinheiro CE, Jordani MS. Causas múltiplas de morte associado a tuberculose no Estado de São Paulo, 1998. *Revista de Saúde Pública* 2003; 37(6): 714-721.
- Sekigawa I, Kaneko H, Neoh LP, Takeda-Hirokawa N, Akimoto H, Hishikawa T, Hashimoto H, Hirose S, Yamamoto N, Kaneko Y. Differences of HIV envelope protein between HIV-1 and HIV-2: possible relation to the lower virulence of HIV-2. *Viral Immunology* 1998; 11(1): 1-8.
- Sharma SK, Kadiravan T, Banga A, Goyal T, Bathia I, Saha PK. Spectrum of clinical disease in a series of 135 hospitalised HIV-infection patients from North India. *BMC Infectious Diseases* 2004; 4:52.
- Shen Y.Z., Qi T.K., Ma J.X., Jiang X.Y., Wang J.R., Xu Q.N., Huang Q., Liu X.N., Sun H. Q., and Lu H. Z. Invasive fungal infections among in patients with acquired immune deficiency syndrome at a Chinese university hospital. *Mycoses* 2007; 50: 475-480.

- Shikanai-Yasuda M.A., Filho F.Q.T., Mendes R.P., Colombo A.L., Moretti M.L., e Grupo de consultores do Consenso em Paracoccidiodomicose. Consenso em paracoccidiodomicose. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2006; 39 (3): 297-310.
- Sivasangeetha k., Harish B.N., Sujatha S., Parija S.C., Dutta T.K. Cryptococcal meningoencephalitis diagnosed by blood culture. *Indian Journal of Medical Microbiology* 2007; 25(3): 282-4.
- Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield. A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from Humans. *Emerging Infectious Diseases* 2002; 8(9): 891-6.
- Szwarcwald CL, Bastos FI, Esteves MAP, Andrade CLT. A disseminação da epidemia da AIDS no Brasil, no período de 1987-1996: uma análise espacial. *Caderno de Saúde Pública* 2000; 16(1): 7-19.
- Szwarcwald CL, Castilho EA, Júnior AB, Gomes MRO, Costa EAMM, Maletta BV, Carvalho RFM, Oliveira SR, Chequer P. Comportamento de risco dos conscritos do Exército Brasileiro, 1998: uma apreciação da infecção pelo HIV segundo diferenciais sócio-econômicos. *Cad. Saúde Pública* 2000; 16(1): 113-128.
- Takahashi RF, Shima H, Souza M. Mulher e AIDS: perfil de uma população infectada e reflexões sobre suas implicações sociais. *Revista latino-americana de enfermagem* 1998; 6(5): 59-65.
- Tebbing J, Gazzard B, Douek DC. Mechanisms of Disease: Where does HIV live. *The New England Journal of Medicine* 2004; 350(18): 1872-1880.
- Tobón AM, Agudelo CA, Rosero DS, Ochoa JE, De Bedout C, Zuluaga A, Arango M, Cano LE, Sampedro J, Restrepo A. Disseminated Histoplasmosis: a comparative study between patients with acquired immunodeficiency syndrome and non-human immunodeficiency virus-infected individuals. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2005; 73(3): 576-582.
- Vaccher E, Tirelli U, Spina M, Talamini R, Errante D, Simonelli C, Carbone A. Age and Serum Lactate Dehydrogenase Level Are Independent Prognostic factor in Human Immunodeficiency Virus-Related Non-Hodgkin's Lymphomas: A single-Institute Study of 96 Patients. *Journal of Clinical Oncology* 1996; 14(8): 2217-2223.

- Visnegarwala F, Graviss EA, Lacke CE, Dural AT, Johnson PC, Atmar RL, Hamill RJ. Acute Respiratory Failure Associated with Cryptococcosis in Patients with AIDS: Analysis of Predictive Factors. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 27: 1231-7.
- Wadhwa A, Kaur R, Agarwal SK, Jain S, Bhalla P. AIDS- related opportunistic mycoses seen in a tertiary care hospital in North India. *Journal of Medical Microbiology* 2007; 56: 1101-1106.
- Warnock D.W. Trends in the Epidemiology of Invasive Fungal Infections. *Japanese journal of medical Mycology* 48:1-12; 2007.
- Wheat LJ, Chetchotiaskd P, Willians B, Connolly P, Shutt K, Hajjeh R. Factors associated with severe manifestations of Histoplasmosis in AIDS. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 30: 877-81.
- Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infectious Diseases Clinics of North America* 2003; 17: 1-19.

8. ANEXOS

ANEXO 1

Ficha de coleta de dados

Projeto de Pesquisa:			
Fatores associados ao óbito por infecções fúngicas sistêmicas em pacientes com HIV/Aids, Cuiabá, Mato Grosso, 2005-2008			
DADOS DEMOGRAFICOS			Código
Nome:	Origem:	Registro:	
Idade :	Sexo: [] 1: Masc [] 2:Fem		
Estado civil: () casado(a) () solteiro(a) () união estável	Gestante: () sim () não		
Cor da pele: branca() negra() amarela() Pardo()			
Profissão: () trabalhador rural () profissional do sexo () autônomo () profissional liberal () estudante () desempregado () trabalhador braçal () Caminhoneiro.Outras.....			
Naturalidade:	Procedência:		
Endereço com telefone:			
Origem do paciente:			
Local do atendimento: () UTI () enfermaria () ambulatório			
Nível de instrução: () analfabeto () sabe ler e escrever () 1º grau () 2º grau () superior			
DADOS COMPORTAMENTAIS			
Atividade sexual: () heterossexual () homossexual () bissexual			
Nº de parceiros sexuais na vida: () 0 () 1-4 () 5-10 () 11-15 () > 15 () não declarado			
Uso de preservativos: () sim () não () às vezes			
Uso de drogas injetáveis: () sim () não () às vezes			
Transfusão de sangue na vida: () sim () não () Ignorado			
Tatuagem: () sim () não			
Etilismo: () sim () não () às vezes			
Tabagismo: () sim () não			
DADOS CLINICOS			
Data do diagnóstico do HIV:			
Fase da doença: () HIV () AIDS			
Infecção fúngica prévia: () sim não () () Ignorado			
Uso prévio de anti-fúngico: () sim não () () Ignorado			
Fungo isolado:			
Local da infecção:			
Tempo de início sintomas antes procurar assistência médica devido à infecção fúngica: () 0-15dias () 16-30 dias () 31- 45dias () > 45dias			
Sintomas apresentado na entrevista: febre() diarréia() cefaléia() disfagia() odinofagia() emagrecimento() fraqueza muscular() melena() confusão mental() convulsão() dispnéia() tosse seca() tosse produtiva() disúria() piúria() prurido vaginal() leucorréia() hemoptise() constipação intestinal() hematúria() Diplopia() disartria() Outros:.....			
Dados do exame físico: cianose() dispnéia() taquipnéia() adenomegalias() hepatomegalia() esplenomegalia() estomatite() anisocoria() icterícia() rigidez de nuca() ascite:() mucosite() ataxia() plegia() Lesões de pele: mácula() pápula() placa() nódulo() vesícula() úlcera() Onicomocise() leucorréia() Outros:.....			
Outras co-infecções: pneumocistose() hepatite B() hepatic C() tuberculose() neoplasias() toxoplasmose() criptosporidiose() isosporíase() CMV() herpes() salmonelose() malária() sífilis() outro() Quais?.....			
Co-morbidades: diabetes melitus() hipertensão arterial sistêmica() cirrose hepática() Dislipidemia() lúpus eritematoso sistêmico() artrite reumatóide() insuficiência cardíaca() Outras:.....			
DADOS LABORATORIAIS			
Valor do CD4 inicial:	Data:		
Valor da carga viral inicial:	Data:		
Esta em uso de HAART no momento do diagnóstico: () sim não ()			
Data do diagnóstico da Micose:			
Hemograma do diagnóstico: Hb: Ht: VCM: HCM:			
Leucograma: leucócitos: Neutr.: Llinf.: Eo.: Plaq.:			
Bioquímica: TGO: TGP: FAL: GAMA GT: Uréia: Creat.: K: VHS: PCR: Mucoproteína: BT: BD: BI: DHL: Albumina: glicose:			
Raio X de tórax: () normal () infiltrado miliar () infiltrado reticular () infiltrado micronodular () lobar			

Tomografia: () sim () não Resultado:		Local da TC:	
Ultrassonografia: () sim () não Resultado:		Local do USG:	
Sítio do diagnóstico: Líquor() esôfago() pele() urina() fezes() pulmão() unha() secreção vaginal() cavidade abdominal() mucosa oral() linfonodo() Outros quais?:.....			
Agente isolado: () sim () não		Qual:	
Método diagnóstico utilizado: ()hemocultura ()exame direto ()necropsia ()sorologia ()látex em sangue ()látex em Líquor : ()urocultura : ()cultura da Medula óssea () empírico () anatomopatológico ()endoscopia			
Teste de sensibilidade: () sim () não ()NR		Antifúngico sensível:	
Antifúngico utilizado: anfotericina B deoxicolato() anfotericina B lipossomal() cetoconazol() fluconazol() caspofungina() itraconazol() nistatina() Anf. B + fluco() Anf. B + itra() SMX+TMP() voriconazol()			
Indicação de uso: melhor opção() menor toxicidade() disponibilidade oral() Menor custo() () sensível Outra() Qual:.....			
Efeito adverso do antifúngico: hipocalcemia() Ins. Renal() hepatite() rush cutâneo() náuseas() vômitos() diarreia() anemia() Outro() qual:.....			
Tempo de tratamento:			
MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA O HIV			
Anti-retroviral utilizado no momento do diagnóstico da infecção fúngica:			
Primeiro esquema: () sim () não		Data de início:	
Resgate: () sim () não		Data de início:	
Desfecho do tratamento: cura:() óbito:() perda:()			
Data da alta:		Data do óbito:	
Entrevistador:			

ANEXO 2

TERMO DE AUTORIZAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

ANEXO 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo clínico-epidemiológico de infecções por fungos em pacientes portadores do HIV, que demandam os serviços de saúde de Mato Grosso

Os responsáveis por esta pesquisa esclareceram-me que a mesma tem a finalidade de melhorar o conhecimento sobre as micoses que adoecem as pessoas positivas para o HIV em Mato Grosso e os fatores relacionados a mim que podem contribuir para a piora ou a não cura dessa micose.

Além dos exames médicos que venho recebendo do meu médico, estou ciente de que a equipe de pesquisa poderá me examinar também, fazer perguntas sobre a minha vida e a minha doença e, posteriormente, irá colher material para exame, que pode ser sangue, escarro, urina, fragmento de pele, cabelo, unha, para futuros exames, que serão realizados em Cuiabá. Também me explicaram que irão buscar informações médicas do meu prontuário que se encontra na Unidade de Saúde. A equipe deixou claro que os procedimentos de coleta de material para exame serão realizados por médico ou bioquímico devidamente treinados e que não oferecem risco. Além disso, os pesquisadores comprometem-se em entregar o resultado do exame ao meu médico, tão logo esteja pronto.

Foi também esclarecido que todas as informações obtidas nesta pesquisa serão utilizadas exclusivamente para atender aos objetivos da mesma. As informações serão confidenciais, ficando sob o poder da equipe responsável pela pesquisa, a qual garantirá o sigilo do meu nome.

Foi também informado que qualquer informação adicional que eu queira saber sobre o estudo pode ser solicitada por mim a qualquer momento. E que a minha participação é voluntária. Isto quer dizer que tenho todo o direito de não participar da pesquisa, e que isto não acarretará em qualquer tipo de penalidade, e que terei garantido o meu tratamento, conforme a rotina do serviço.

Eu, _____,

entendi o que me foi explicado sobre o estudo e concordo em participar do mesmo.

(paciente)

Assinaturas: do participante (ou responsável, caso seja menor de idade; ou sua impressão digital, caso não saiba assinar o nome)

(pesquisador)

**Artigo submetido à Revista da Sociedade Brasileira
de Medicina Tropical em 11/12/2008**

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)