

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE COMUNITÁRIA
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA

ISADORA CAVALCANTI RAMOS

**ACHADOS CLÍNICOS LABORATORIAIS COMO AUXILIARES NO DIAGNÓSTICO
DE HISTOPLASMOSE DISSEMINADA EM PACIENTES FEBRIS COM AIDS DE
HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO CEARÁ**

FORTALEZA

2008

ISADORA CAVALCANTI RAMOS

**ACHADOS CLÍNICOS LABORATORIAIS COMO AUXILIARES NO
DIAGNÓSTICO DE HISTOPLASMOSE DISSEMINADA EM PACIENTES FEBRIS
COM AIDS DE HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO CEARÁ**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Saúde Pública do Departamento de Saúde Comunitária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde Pública.

Orientadora: Profa. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva
Leitão

FORTALEZA

2008

R143a Ramos, Isadora Cavalcanti

Achados clínicos laboratoriais como auxiliares no diagnóstico de histoplasmose disseminada em pacientes febris com aids de hospital de referência do Ceará/ Isadora Cavalcanti Ramos. – Fortaleza, 2008.

103 f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Mestrado em Saúde Pública.

1. Histoplasmose 2. Histoplasma 3. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida 4. HIV. I. Leitão, Terezinha do Menino Jesus Silva (Orient.) II. Título.

CDD 616.9792

ISADORA CAVALCANTI RAMOS

**ACHADOS CLÍNICOS LABORATORIAIS COMO AUXILIARES NO
DIAGNÓSTICO DE HISTOPLASMOSE DISSEMINADA EM PACIENTES FEBRIS
COM AIDS DE HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO CEARÁ**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Saúde Pública do Departamento de Saúde Comunitária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde Pública.

Orientadora: Profa. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão

Aprovada em ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Jorge Heukelbach
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Roberto da Justa Pires Neto
Universidade de Fortaleza - UNIFOR

Prof. Dr. Aldo Ângelo Moreira Lima
Universidade Federal do Ceará - UFC

A meu esposo, Renato Pierre Lima, grande incentivador da defesa de dissertação do Mestrado em Saúde Pública. A meus pais pela educação e apoio em todos os momentos. A meu filho, Bernardo Ramos Pierre Lima, pelo amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão, orientadora dedicada desta tese.

Ao Prof. Dr. Jorge Heukelbach, pelas importantes sugestões no aprimoramento desta pesquisa, desde o seu início, e pela incansável ajuda com a análise estatística.

Aos médicos, em especial ao Dr. Joseval da Rocha Viana, e demais profissionais da saúde do Hospital São José de Doenças Infecciosas, pela receptividade e colaboração com a realização deste trabalho.

Aos pacientes entrevistados e examinados, pelo tempo concedido e pela esperança depositada nos trabalhos científicos.

Aos colegas e professores do mestrado em Saúde Pública, pelo incentivo, pelas críticas e pelas sugestões realizadas.

Às secretárias do mestrado em Saúde Pública, Zenaide Fernandes de Queiroz e Dominik Garcia Fontes, pelo trabalho prestativo, pelas orientações técnicas e pelas informações acadêmicas.

À colega Liana Moura de Ariza pela ajuda na preparação do banco de dados.

Ao colega Carlos Henrique Morais de Alencar pela confecção dos gráficos.

Ao estudante de medicina Yuri Coelho Soares e aos colegas médicos do Hospital São José: Lisandra Serra Damasceno, Carlos Jaime de Araújo Filho e Eveline Fernandes Nascimento Vale, pela colaboração na coleta dos dados.

À farmacêutica e analista bioquímica Elicélia Alencar de Góes e à técnica de laboratório Maria Vânia de Freitas Gonçalves, responsáveis pelos cultivos e análises de materiais biológicos enviados para o laboratório do Hospital São José de Doenças Infecciosas.

Ao Dr. José Telmo Valença Júnior, patologista responsável pelo laudo anatomopatológico de pele enviado ao Departamento de Patologia e Medicina Legal da Universidade Federal do Ceará.

A Núbia da Silva Melo, Genivaldo Magalhães Cruz, Patrick Hernandes Cardoso Fernandes e Vitor Castelo Branco, do SAME do Hospital São José, pela ajuda durante a revisão de prontuários.

RESUMO

A histoplasmose disseminada (HD) é uma patologia grave cujo retardo na detecção e no início do tratamento associam-se a elevada mortalidade. Desde o advento da - aids, passou a ser freqüente a observação de casos dessa micose em pacientes atendidos em serviço de assistência a HIV de Fortaleza, Ceará. Esse estudo transversal foi conduzido em pacientes com aids com quadro clínico sugestivo de HD à admissão hospitalar e teve como objetivo identificar achados clínico-laboratoriais associados a essa micose em hospital de referência de Fortaleza, Ceará, de janeiro de 2006 a janeiro de 2007. Foram detectados 48 casos de HD, do total de 136 doentes. Indivíduos com HD apresentaram mais temperatura acima de 38,5°C, esplenomegalia, hepatomegalia, lesões de peles papulares múltiplas e sibilos à ausculta pulmonar ($p < 0,05$). Foram manifestações mais freqüentes em outras doenças dor pleurítica e artralgia ($p < 0,05$). Níveis elevados de desidrogenase láctica (LDH), aspartato aminotransferase (AST) e amilase, assim como baixos níveis de hemoglobina (≤ 10 g/dl) e CD4 (≤ 75 cel/mm³) foram mais freqüentes em HD ($p < 0,05$). Análise multivariada demonstrou que temperatura acima de 38,5°C (OR ajustada= 5,9; $p=0,007$; IC 95%= 1,65-21,77), nível de LDH ≥ 5 vezes o normal (OR ajustada= 4,3; $p=0,007$; IC 95%= 1,49-12,55), CD4 ≤ 75 cel/mm³ (OR ajustada= 4,9; $p=0,004$; IC 95%= 1,64-14,88), hepatomegalia (OR ajustada= 3,4; $p=0,01$; IC 95%= 1,33-8,55) e lesões de pele papulares múltiplas (OR ajustada= 5,8; $p=0,016$; IC 95%= 1,50-22,68) foram fatores independentes associados com diagnóstico de HD. Dor pleurítica mostrou associação negativa com o diagnóstico de HD (OR ajustada= 0,2; $p=0,02$; IC 95%= 0,06-0,78). Pacientes sem hepatomegalia e temperatura abaixo de 38,5°C tiveram valor preditivo negativo para HD de 100%. Pacientes sem elevação de LDH tiveram valor preditivo negativo para HD de 74,3%. O diagnóstico de HD pode praticamente ser afastado se o paciente não apresentar hepatomegalia e altas temperaturas, assim como níveis de LDH normais.

Palavras-chave: Histoplasmose. Histoplasma. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. HIV.

ABSTRACT

Disseminated histoplasmosis (DH) is a severe disease that delay in diagnosis and specific treatment is associated with a high mortality. Since the AIDS epidemic, cases of DH are frequently diagnosed in patients with HIV from Fortaleza, a city in Northeastern Brazil. A cross sectional study was conducted on AIDS patients with symptoms suggestive of HD at hospital admission to correlate clinics and laboratory findings with the definitive diagnostic of this mycose, in a reference hospital from January 2006 to January 2007. There were identified 48 DH from 136 subjects. Patients with DH had more temperature higher than 38,5°C, splenomegaly, hepatomegaly, multiple papular skin lesions and sibilant respiratory sound ($p < 0.05$). The more frequent manifestations in other diseases were pleuritic pain and arthralgia ($p < 0.05$). High levels of lactate dhydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST) and amylase as well as lower levels of hemoglobin (≤ 10 g/dl) and CD4 (≤ 75 cel/mm³) were more frequent in DH ($p < 0.05$). Multivariate analysis showed that temperature higher than 38,5°C (adjusted OR, 5.9; $p = 0.007$; 95% CI= 1,62-21,77), LDH level ≥ 5 times normal (adjusted OR, 4.3; $p = 0.007$; 95% CI= 1,49-12,55), CD4 ≤ 75 cel/mm³ (adjusted OR, 4.9; $p = 0.004$; 95% CI= 1,64-14,88), hepatomegaly (adjusted OR, 3.4, $p = 0.01$; 95% CI= 1,33-8,55) and multiple papular skin lesions (adjusted OR, 5.8; $p = 0.01$; 95% CI= 1,50-22,68) were independently associated like the diagnosis of HD. Pleuritic pain was associated negatively with HD diagnosis (adjusted OR 0.2, $p = 0.02$; 95% CI= 0,06-0,78). Suspected DH patients without hepatomegaly and temperature $< 38,5^\circ\text{C}$ have negative predictive value for DH of 100%. Patients without elevated LDH have negative predictive value for HD of 74,3%. We can eliminate most DH in patients without hepatomegaly, temperature $< 38,5^\circ\text{C}$ and normal LDH. This study helped diagnosis of HD among suspected patients.

Keywords: Histoplasmosis. Histoplasma. Acquired Immunodeficiency Syndrome. HIV.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1:	Doenças febris definidoras de aids (Fortaleza, 1983 a 2006).....	17
TABELA 2:	Escore de Karnofsky Performance Status.....	20
TABELA 3:	Características sócio-demográficas da população do estudo. (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	37
TABELA 4:	Análise bivariada de fatores sócio-demográficos associados à histoplasmore disseminada. (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	38
TABELA 5:	Análise bivariada de fatores de procedência e moradia atual associados à histoplasmore disseminada. (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	39
TABELA 6:	Análise bivariada de fatores relacionados com infecção por HIV associados à histoplasmore disseminada. (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	41
TABELA 7:	Análise bivariada de fatores ambientais e comportamentais associados à histoplasmore disseminada. (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	43
TABELA 8:	Análise bivariada dos achados clínicos associados à histoplasmore disseminada, (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	45
TABELA 9:	Peso e sinais vitais dos pacientes com e sem histoplasmore disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	48
TABELA 10:	Análise bivariada dos sinais clínicos associados à histoplasmore disseminada, (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	49
TABELA 11:	Análise bivariada de alteração de ausculta pulmonar associada à histoplasmore disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	50
TABELA 12:	Valores medianos dos exames laboratoriais à admissão de pacientes com e sem histoplasmore disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	51
TABELA 13:	Análise bivariada de exames laboratoriais associados à histoplasmore disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	54
TABELA 14:	Análise bivariada da evolução clínica de pacientes com e sem histoplasmore disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	57
TABELA 15:	Doenças associadas à infecção por HIV diagnosticadas durante internação atual dos pacientes com e sem histoplasmore disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	59
TABELA 16 :	Complicações durante a internação dos pacientes com e sem histoplasmore disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	60
	Causas de UTI dos pacientes com e sem histoplasmore disseminada	

TABELA 17:	(Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	61
TABELA 18 :	Diagnósticos presentes no momento da alta hospitalar dos pacientes com e sem histoplasmosse disseminada, antes de sair a cultura para <i>Histoplasma capsulatum</i> (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	62
TABELA 19:	Modo de diagnóstico de pacientes de histoplasmosse disseminada do Hospital São José de Doenças Infecciosas (janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	63
TABELA 20:	Características do acometimento de pele em pacientes de histoplasmosse disseminada do Hospital São José de Doenças Infecciosas (janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	65
TABELA 21:	Regressão logística: variáveis independentes para histoplasmosse disseminada entre pacientes HIV positivos suspeitos de histoplasmosse disseminada. (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	70
TABELA 22:	Probabilidades de histoplasmosse disseminada para um paciente febril, à admissão hospitalar entre os pacientes com suspeita de histoplasmosse disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	71
TABELA 23:	Testes diagnósticos clínicos para cálculo de valores preditivos a fim de identificar histoplasmosse disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	72
TABELA 24:	Testes diagnósticos laboratoriais (lactato desidrogenase) para cálculo de valores preditivos a fim de identificar histoplasmosse disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	73

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1:	CD4 (células/mm ³) entre os pacientes com e sem histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	52
FIGURA 2:	Aspartato aminotransferase (UI/L) entre os pacientes com e sem histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	52
FIGURA 3:	Alanina aminotransferase (UI/L) entre os pacientes com histoplasmose disseminada e suspeita de histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	53
FIGURA 4:	Lactato desidrogenase (UI/L) entre os pacientes com e sem histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).....	53
FIGURA 5:	Histoplasmose disseminada: Pápulas eritematosas em tronco.....	66
FIGURA 6:	Histoplasmose disseminada: Pápulas eritematosas em dorso de mão direita.....	66
FIGURA 7:	Histoplasmose disseminada: Placa descamativa eritemato-acastanhada e pápulas eritematosas em tórax.....	67
FIGURA 8:	Histoplasmose disseminada: Nódulos e pápulas eritematosas em dorso.....	67
FIGURA 9:	Histoplasmose disseminada: Pápulas eritematosas em abdome.....	68
FIGURA 10:	Histoplasmose disseminada: Rash máculo-papular eritematoso em tronco.....	68
FIGURA 11:	Histoplasmose disseminada: Placa descamativa eritematosa em perna direita.....	69
FIGURA 12:	Histoplasmose disseminada: Úlcera de bordas elevadas e fundo granulomatoso em perna direita.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT - Alanina Aminotransferase

AST - Aspartato Aminotransferase

DST - Doença Sexualmente Transmissível

CDC - Centers for Disease Control and Prevention

CIVD - Coagulação Intravascular Disseminada

HAART - Terapia Antiretroviral de Alta Potência (traduzida do Inglês)

HD - Histoplasrose Disseminada

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana (traduzida do Inglês)

HSJ - Hospital São José de Doenças Infecciosas

HUWC - Hospital Universitário Walter Cantídio

INR - Razão de Normatização Internacional (traduzida do inglês)

LDH - Desidrogenase Láctica

LSN - Limite Superior de Normalidade

PAS - ácido periódico de Schiff (traduzida do Inglês)

SAME - Serviço de Arquivos Médicos e Estatística

UTI- Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

	LISTA DE TABELAS.....	7
	LISTA DE FIGURAS.....	9
	LISTA DE SIGLAS.....	10
1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	Definição de histoplasmose.....	13
1.2	Histórico.....	13
1.3	Patogênese.....	14
1.4	Ecologia.....	14
1.5	Epidemiologia.....	15
1.5.1	Histoplasmose no mundo.....	15
1.5.2	Histoplasmose no Brasil.....	16
1.5.3	Histoplasmose no Ceará.....	16
1.6	Histoplasmose Disseminada e aids.....	18
1.6.1	Fatores de Risco e Prognóstico.....	18
1.6.2	Quadro Clínico e Laboratorial.....	19
1.7	Mecanismos de Infecção.....	22
1.8	Diagnóstico.....	23
1.9	Tratamento.....	23
1.10	Justificativa.....	25
2	OBJETIVOS.....	28
2.1	Objetivo Geral.....	28
2.2	Objetivos Específicos.....	28
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	29
3.1	Tipo de estudo.....	29
3.2	Local do Estudo.....	29
3.3	População do Estudo.....	29
3.4	Amostra do Estudo.....	29
3.4.1	Critérios de Inclusão.....	30
3.4.2	Critérios de Exclusão.....	30
3.5	Pacientes com Histoplasmose Disseminada Confirmada.....	30

3.6	Paciente sem Histoplasrose Disseminada.....	30
3.7	Lesão mucocutânea sugestiva de <i>Histoplasma capsulatum</i>	30
3.8	Desenho do Estudo.....	31
3.9	Variáveis.....	32
3.10	Análise dos Dados.....	34
3.11	Aspectos Éticos.....	35
4	RESULTADOS.....	36
4.1	Descrição de Variáveis Sócio-Demográficas.....	36
4.2	Descrição de Variáveis Relacionadas com a Infecção por HIV.....	39
4.3	Descrição de Fatores Ambientais e Comportamentais Associados à Histoplasrose Disseminada.....	42
4.4	Descrição de Sintomas.....	44
4.5	Descrição de Sinais Clínicos.....	47
4.6	Descrição de Exames Laboratoriais.....	50
4.7	Descrição de Exames de Imagem.....	55
4.8	Evolução Clínica.....	56
4.9	Modo de Diagnóstico do Paciente com Histoplasrose Disseminada.	62
4.10	Descrição do Acometimento de Pele em Pacientes com Histoplasrose Disseminada.....	63
4.11	Variáveis Independentes Associadas à Histoplasrose Disseminada.	70
4.12	Probabilidade de Histoplasrose Disseminada à Internação Hospitalar.....	70
5	DISCUSSÃO.....	74
6	CONCLUSÕES.....	81
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	82
8	ANEXOS.....	89

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição de Histoplasmose

Histoplasmose é uma micose sistêmica causada por *Histoplasma capsulatum*, um fungo dimórfico e geofílico encontrado na forma de micélio a uma temperatura menor que 35°C (saprofitismo) e como levedura à temperatura de 37°C (parasitismo)¹. A histoplasmose humana é causada por duas variedades de histoplasma: *H.capsulatum var. capsulatum*, responsável pela histoplasmose clássica e *H. capsulatum var. duboisii*, causador da histoplasmose africana, menos comum e restrita a esse continente. *H. capsulatum var. farciminosum*, de interesse da medicina veterinária, causa a linfangite epizoótica dos equinos².

1.2 Histórico

A histoplasmose clássica foi descoberta por Samuel Taylor Durling, em 1904, no canal do Panamá, após a morte de um homem proveniente da Martinica.^{2,3} O paciente apresentava comprometimento sistêmico e a autópsia revelou lesões macroscópicas parecidas com as da tuberculose, porém o microrganismo era intracelular, semelhante ao *Plasmodium*, com cápsula ou *Leishmania* sem cinetoplasto. Durling pensou que o agente etiológico da histoplasmose fosse um protozoário e o nomeou de *Histoplasma capsulatum*³. Em 1906, Durling estudou mais dois casos fatais de histoplasmose, de outro homem proveniente da Martinica e um paciente chinês que vivia no Panamá há 15 anos³. O quarto caso de histoplasmose documentado ocorreu em Minnesota, Estados Unidos, em 1926, e foi descrito por Riley e Watson³.

Rocha Lima, estudante brasileiro em Hamburg, na Alemanha, suspeitou da natureza fúngica de *Histoplasma capsulatum* em 1912^{2,3}. Em 1934, Dood e Tompkins fizeram o primeiro diagnóstico de histoplasmose em uma pessoa viva. O fungo foi isolado em meio de cultura e estudado por De Mombrem em 1933^{2,3}.

Histoplasma capsulatum foi isolado pela primeira vez a partir de amostras de terra por Emmons, em 1949; o espécime havia sido obtido do solo de um galinheiro, na entrada de uma toca de ratos^{2,3}.

1.3 Patogênese

O modo de infecção é por via aérea, através da inalação de microconídios da fase filamentosa do fungo. Após a inalação, os mesmos se depositam nos alvéolos e rapidamente são convertidos em leveduras nos tecidos. Conídios e leveduras são ingeridos por macrófagos e pelo sistema fagocítico mononuclear, onde podem sobreviver dentro de fagolisossomas¹.

Uma vez dentro dos macrófagos, as leveduras se multiplicam e se deslocam até os linfonodos hilares e mediastinais, onde ganham acesso à circulação sanguínea e posterior disseminação para vários órgãos¹. A transmissão inter-humana não existe e não há evidência de contágio direto dos animais para os homens¹.

As manifestações clínicas dependem principalmente da magnitude da exposição (números de partículas de fungos inaladas), do estado imunológico do hospedeiro e da virulência da cepa^{1,4}. Na população de pacientes imunocompetentes com inóculos de baixa densidade, a infecção é subclínica na grande maioria das vezes, ou se apresenta com leves sintomas respiratórios semelhantes a um resfriado, com tosse seca, febre e fadiga, semanas após a exposição. Entretanto, dependendo da resposta do hospedeiro e da extensão da inoculação, uma variedade de manifestações clínicas pode ocorrer, causando histoplasmose aguda, crônica ou disseminada^{1,2}.

1.4 Ecologia

O *H.capsulatum* var. *capsulatum* é encontrado em solo com substâncias orgânicas, pH ácido e a uma profundidade de cinco a quinze centímetros da superfície. Estes solos são ricos em fezes de pássaros e de morcegos. Alguns focos de grande densidade de fungos são galinheiros sujos e abandonados, e grutas e cúpulas de prédios habitados por morcegos².

Áreas endêmicas da histoplasmose encontram-se ao longo de grandes vales fluviais ou na vizinhança de lagos, com a temperatura média anual oscilante entre 22 e 29°C, pluviometria entre 800 e 1200mm e umidade relativa do ar entre 67 e 87%^{2,5}.

Os animais têm sido considerados marcadores geográficos da histoplasmose. *Histoplasma capsulatum* causa infecções naturais em várias espécies animais, sendo mais freqüente nos cães, roedores e morcegos. Os últimos podem ter lesões intestinais, excretando

fungos nas fezes e transmitindo a infecção à colônia, gerando aparição de novos focos². As aves não são infectadas pelo fungo, embora o fungo seja isolado em solo de locais com aglomeração das mesmas⁵.

Foram capturados 103 animais no Rio da Prata, região periurbana do município do Rio de Janeiro, e *Histoplasma capsulatum* foi isolado do fígado e do baço de um roedor *Rattus rattus* e de dois marsupiais *Metachirus opossum*. Tais animais não apresentavam sintomas clínicos ou alterações no exame histopatológico⁶.

Na Alemanha, área não endêmica para histoplasmose, casos de comprometimento de pele por *Histoplasma capsulatum* foram relatados em homens e texugos⁷. Grosse e colaboradores fazem comparação entre os casos e sugerem que a contaminação do solo rico em leveduras ocorre através da pele⁷.

1.5 Epidemiologia

1.5.1 Histoplasmose no Mundo

A histoplasmose tem ampla distribuição geográfica, sendo endêmica em áreas da América Latina, América do Norte, Caribe, África e Sudeste da Ásia^{2,3}. Na América, estende-se desde o sul do Canadá até algumas regiões da Argentina. Zonas endêmicas importantes são os vales dos rios Mississipi-Missouri e Ohio, na América do Norte, e a bacia do rio da Prata e a Serra do Mar na América do Sul². Na Europa, têm sido descritos poucos casos autóctones^{2,7,8}. Na Índia, Goswami e colaboradores alertam para o fato de casos de histoplasmose disseminada estarem sendo tratados como calazar, prejudicando o prognóstico dos doentes⁹. Eles relatam cinco casos em um ano, após 20 anos sem casos da doença, e ressaltam o encontro do fungo em solo indiano⁹.

Infecções assintomáticas ou benignas apresentam frequência elevada em áreas endêmicas, tanto em zonas rurais quanto urbanas. Reações à histoplasmina são positivas em 20 a 90% dessas populações, porém não indicam doença. Essa proporção cresce até os 30 anos de idade para, então, estabilizar-se².

A histoplasmose é a micose endêmica mais comum em pacientes com aids nos Estados Unidos¹⁰. Centros urbanos em área hiperendêmica, como Indianápolis, Indiana, Kansas City e Missouri, têm 26% de incidência de histoplasmose em pacientes com aids¹¹. Estudo prospectivo

de 304 pacientes HIV positivos em Kansas City indicou incidência anual de 4,7% de infecção, com 74% de pacientes sintomáticos, todos com doença disseminada¹². Surtos epidêmicos foram relatados em Indianápolis e Indiana durante os anos de 1988 a 1993, com mais da metade das culturas positivas ocorrendo em pacientes com aids¹³. Áreas não endêmicas têm índices de incidência de histoplasmose de 1%, mas esse índice pode indicar uma não-suspeição da histoplasmose como causa dos sintomas infecciosos^{10,14}.

1.5.2 Histoplasmose no Brasil

De acordo com a reatividade intradérmica à histoplasmina, áreas endêmicas são localizadas nas regiões centro-oeste e sudeste do Brasil, onde a prevalência atinge níveis de 4,4 a 63,1% e 3,0 a 93,2%, respectivamente^{15,16}, com a região nordeste apresentando apenas 2,6 a 29,8% de positividade à histoplasmina. No entanto, um inquérito epidemiológico realizado em Pereiro-Ceará encontrou positividade de 61,50% entre 138 moradores¹⁷. Locais de elevada prevalência foram ainda detectados em Ilha Grande-RJ (93,20%) e Cachoeira do Sul-RS (89%)¹⁷.

A presença da doença também tem sido utilizada como forma de documentar a presença do fungo numa região, de modo que em levantamento realizado no Rio Grande do Sul durante um período de 21 anos, foram detectados 156 pacientes com histoplasmose, com 92 deles portadores de histoplasmose disseminada aguda¹⁸. Em dez anos (1985-1995), foram atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia dezoito casos de histoplasmose, dos quais dezessete casos em pacientes com aids¹⁹.

1.5.3 Histoplasmose no Ceará

No ano de 1997, segundo relatos, foram diagnosticados 26 pacientes com aids e histoplasmose no Hospital São José de Doenças Infecciosas, centro de referência para aids do Estado do Ceará²⁰. Acima de 70% desses pacientes apresentaram febre, adinamia, perda de peso, tosse seca e hepatomegalia. A metade dos pacientes com aids estudada teve histoplasmose disseminada como primeira infecção oportunista e 65% evoluíram para o óbito durante um

período médio de 7,2 dias após o diagnóstico²⁰. Cerca de 30% dos pacientes apresentavam lesões de pele²⁰.

Entre janeiro de 1995 a janeiro de 2004, foram detectados 164 pacientes com histoplasmose disseminada nos hospitais São José de Doenças Infecciosas e Hospital Universitário Walter Cantídio²¹. Trinta e dois desses pacientes foram a óbito. Oitenta e um por cento dos casos foram diagnosticados por identificação direta do fungo em aspirado de medula óssea, 79% por identificação do fungo em sangue periférico, através de creme leucocitário, 48% por cultura de aspirado de medula óssea e 58% por exame histopatológico de diferentes tecidos. Anemia (hemoglobina menor que 8,0 mg/dl), aumento de transaminases (TGO maior que 2,5 vezes o normal), insuficiência renal e respiratória foram considerados fatores de risco para óbito²¹.

Segundo dados da coordenação municipal de DST-aids do município de Fortaleza, HD foi a segunda doença febril definidora de aids mais notificada em pacientes com aids entre 1983 e 2006. Nesse período, foram notificados 6.466 casos de aids em Fortaleza. Dentre as doenças febris definidoras de aids em Fortaleza, tuberculose pulmonar contribuiu com 340 casos (5,2%) e HD com 182 casos (2,8%). A partir de 2000, HD contribuiu com 3,7% das doenças febris definidoras de aids, ocorrendo incremento de mais que o dobro de sua notificação (Tabela 1).

TABELA 1: Doenças febris definidoras de aids (Fortaleza, 1983 a 2006)

	<i>1983-1999</i>	<i>2000-2006</i>
Aids	2.656 casos	3.810 casos
Tuberculose	6,9%	4,0%
Histoplasmose disseminada	1,5%	3,7%
Criptococose	0,6%	0,5%
Microbacteriose disseminada	0,6%	0,3%
Linfoma não Hodkin	0,4%	0,3%
Salmonelose	0,3%	0,3%

Fonte: Coordenação municipal de DST- Aids do município de Fortaleza

1.6 Histoplasmose Disseminada e aids

Desde 1987, os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reconhecem a HD como uma das condições definidoras da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - aids²².

Histoplasmose disseminada ou extrapulmonar é uma grave infecção sistêmica. Ela atinge hospedeiros com comprometimento da imunidade mediada por células, como aqueles em uso de drogas imunossupressoras, portadores de leucoses, linfomas, aids e em extremos de idade. Histoplasmose representa a primeira manifestação de aids em 50 a 75% dos pacientes com a micose¹⁰. Noventa e cinco por cento dos casos de histoplasmose em pacientes com aids manifestam a forma disseminada e comumente estão em estado de avançada imunossupressão, com CD4 menor ou igual a 75 células/mm³^{11,23}.

1.6.1 Fatores de Risco e Prognósticos

Fatores de risco ou protetores para histoplasmose são pouco estudados, porém úteis para prevenção da doença e discutível profilaxia primária. Estudo prospectivo de 1990 a 1993, em Kansas City, indicou exposição prévia a galinheiro, CD4 menor que 150/mL e fixação de complemento para anticorpo contra histoplasmina, fatores de risco para histoplasmose¹². Histoplasmina positiva ou calcificações na radiografia de tórax, apesar de indicarem exposição prévia ao fungo, não foram úteis para indicarem pacientes com risco¹². Uso de qualquer antiretroviral e história de pneumonia por *Pneumocistis jiroveci* ou uso de drogas triazólicas durante dois meses prévios ao início de estudo caso-controle foram protetores para a infecção fúngica²³. Esses dados podem indicar melhor acompanhamento médico e acesso a medicamentos, além dos efeitos antifúngicos das drogas.

Estudo tipo coorte retrospectiva com 1551 pacientes alertou para possível aumento de HD após dois meses de início de terapia antiretroviral de alta potência (HAART), porém, após seis meses de medicação, esses pacientes eram menos prováveis de desenvolver histoplasmose em comparação com aqueles que não faziam uso dos antiretrovirais²⁴.

Trabalhos que analisam fatores associados a pior prognóstico têm diferentes desenhos de estudo e definições de prognóstico. Existem dois estudos retrospectivos e dois prospectivos. As condições associadas à admissão em unidade de terapia intensiva ou morte nos primeiros três

meses de diagnóstico em estudo de caso-controle multicêntrico prospectivo de zonas endêmicas da América do Norte, foram: presença de doença crônica (insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes melito, insuficiência renal e hepatite crônica) e infecção por herpes simples, enquanto o uso de sulfametoxazol-trimetoprim foi protetor²³.

Wheat e colaboradores indicaram creatinina elevada (maior que 2,1 mg/dL) e albumina baixa (menor que 3,5 mg/dL) como fatores associados a pior prognóstico²⁵. Definiram como prognóstico ruim choque com necessidade de uso de vasopressores, insuficiência respiratória, em ventilação mecânica, e morte atribuível a histoplasmose²⁵. A variável laboratorial LDH, entretanto, não foi analisada em tal trabalho²⁵. Outro estudo retrospectivo com o fim de identificar fatores de risco para morte em pacientes com aids (durante período de estudo) e HD foi realizado em dois hospitais-referência do Ceará²¹. Fatores independentes para óbito foram hemoglobina menor que 8,0g/dL, aspartato aminotransferase maior que 2,5 vezes o LSN, insuficiência renal aguda (creatinina superior a 1,5 mg/dl ou seu incremento em 50% ou aumento acima de 0,5 mg/dL do valor de base) e insuficiência respiratória²¹. Couppié e colaboradores, em estudo prospectivo, associaram dispnéia, contagem de plaquetas menores que 100.000/mm³ e dosagem de lactato desidrogenase (LDH) maior que duas vezes o normal como fatores independentes para morte, até um mês após introdução de terapia antifúngica²⁶.

1.6.2 Quadro clínico e laboratorial

O início dos sintomas de HD é agudo ou subagudo, com manifestações de um processo infeccioso grave, inespecífico, ocorrendo preferência pelo acometimento do sistema fagocítico mononuclear. Frequentemente, são detectados sintomas como febre, calafrios, tosse, sudorese, adinamia, perda de peso, hepatoesplenomegalia e linfadenopatia^{13,14,27}. Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam sintomas respiratórios²⁸ e em 10 a 20% dos casos há envolvimento do sistema nervoso central, caracterizado por meningite linfocítica, lesões cerebrais focais ou encefalite difusa^{13,28}. Mais raramente também é relatado o comprometimento gastrointestinal^{10,28}.

Aproximadamente 10% dos pacientes que adquirem HD apresentam quadro clínico semelhante à síndrome do choque séptico, com febre, hipotensão, insuficiência renal e hepática, insuficiência respiratória e coagulopatia, associados à alta mortalidade¹¹.

Em 1994, o CDC definiu como casos graves de histoplasmose, em aids, os pacientes com pelo menos um ou mais dos seguintes critérios: temperatura maior que 39°C, pressão arterial sistólica menor que 90mmHg, pO₂ menor que 70 mmHg, perda de peso maior que 5%, escore de Karnofsky abaixo de 70 (Tabela 2)²⁹, hemoglobina abaixo de 10 g/dl, contagem de neutrófilos menor que 1000 células/mm³, contagem de plaquetas menor que 100.000 células/mm³, aminotransferase aspartato maior que dois e meio vezes o normal, bilirrubina ou creatinina maior que duas vezes o normal, albumina menor que 3,5 g/dl, coagulopatia, presença de outra disfunção de órgão ou meningite confirmada³⁰.

TABELA 2: Escore de Karnofsky Performance Status

100	Normal, sem evidência de doença
90	Capaz de atividades normais cotidianas, mínimo sinal ou sintoma de doença
80	Esforço para atividades normais cotidianas, algum sinal ou sintoma de doença
70	Cuida-se sozinho. Incapaz para atividades normais cotidianas ou para atividades no trabalho
60	Requer assistência ocasional, mas é capaz de executar a maioria de suas necessidades
50	Requer considerável assistência e cuidados médicos frequentes
40	Incapaz, requer cuidados e assistência especiais
30	Severamente incapaz, hospitalização é indicada, mas morte não é iminente
20	Hospitalização necessária, muito doente, necessário tratamento de suporte
10	Moribundo, progressão para fatalidade
0	Morte

Achados de exames de imagem e laboratoriais mais comuns foram: infiltrado pulmonar, anemia, leucopenia ou trombocitopenia, anormalidade de função hepática, aumento de LDH e ferritina^{12,14}. O aumento da LDH tem se mostrado como importante achado laboratorial indicador de doença, servindo como importante exame complementar^{31,32} e inversamente proporcional ao CD4³². Outras doenças com elevação significativa de LDH são pneumocistose e toxoplasmose³².

Em estudo retrospectivo no Ceará, de janeiro de 1995 a janeiro de 2004, Francesco e colaboradores compararam manifestações clínicas da histoplasmose com outras doenças

oportunistas³³. Insuficiência renal aguda, insuficiência respiratória e choque séptico foram mais freqüentes em HD. Terapia anti-retroviral foi encontrada em menor proporção em pacientes com histoplasmoses e estes tiveram maior mortalidade. Fatores que tiveram relação independente com diagnóstico de HD foram febre, adinamia, tosse, perda de peso, lesões cutâneas e hepatomegalia. Hipotensão, proteinúria, insuficiência respiratória e insuficiência renal aguda foram complicações significantes associadas à HD³³.

O comprometimento da pele e do tecido celular subcutâneo varia de 1 a 93% dos casos^{4,27,34-36}. Essa freqüência é maior na América Latina do que na América Central. Nos Estados Unidos da América, há uma variação de acometimento de pele na HD entre 10 a 25%³⁷, enquanto que na América do Sul os percentuais ficam entre 7 a 93%³⁵. Em estudo de 12 pacientes em Cuba, o acometimento de pele foi encontrado em 58,3% dos pacientes³⁸.

De modo semelhante, no Brasil, os casos de HD parecem ter maior acometimento de pele, pulmão e maior mortalidade que nos Estados Unidos da América³⁹. Essa diferença pode ser devida a cepas 5 e 6 de *Histoplasma capsulatum* encontradas em pacientes brasileiros, em comparação com cepa 2, referente aos norte-americanos^{4,39}. Acometimento de pele foi encontrado em 66% dos pacientes brasileiros e em apenas 1 a 7% dos norte-americanos, porém o padrão das lesões era semelhante. A manifestação mais comum foi sob a forma pápulo-ulcerativa, crostosa difusa, seguida de lesões pustulares e nodulares. A taxa de mortalidade nos pacientes brasileiros foi de 19% *versus* 1 a 7% dos pacientes americanos⁴.

Em regiões endêmicas, foi descrito um elevado percentual de pacientes com quadro de HD que se manifestava clinicamente como erupção macular ou papular generalizada, vésico-pustulosas, úlceras na orofaringe, placas eritemato-descamativas, dentre outras formas cutâneas mais atípicas, como as semelhantes a abscessos, sarcoma de Kaposi e pápulo-necróticas^{8,38,40-43}. Geralmente, as lesões se localizam na face, tronco e membros superiores^{41,44}. Em alguns casos, as manifestações cutâneas acompanhadas de febre apresentavam-se como quadro clínico inicial dominante e tendiam a desaparecer nas primeiras semanas de terapêutica adequada para a infecção fúngica⁴⁵.

As lesões mucocutâneas constituem meio de diagnóstico fácil nesses pacientes⁴². É recomendada a biópsia dessas lesões com cultura micológica de tecido e avaliação histopatológica através da coloração, segundo o método de Grocott-prata-metanamina, PAS

(Periodic Acid Schiff) ou Giemsa. O exame microscópico corado pelo Giemsa é barato, de fácil execução, rápido e seguro para o diagnóstico⁴⁶.

Segundo análise histológica, as lesões podem ser de quatro tipos distintos: macrofágico difuso; granulomatoso; vasculítico com leucocitoclasia; e com escassa reação inflamatória. A avaliação imuno-histoquímica revelou ser a resposta imunológica a *Histoplasma capsulatum* predominantemente celular nos quatro tipos histológicos, com moderada ou grande quantidade de macrófagos, pequena ou moderada quantidade de linfócitos T e escassez de linfócitos B⁴⁴.

Quando associados os achados histopatológicos com a contagem de linfócitos T CD4+, tem-se observado granulomas com ausência ou presença de necrose e poucos microorganismos intra-histiocitários com CD4 entre 120 e 128 cel/mm³; histiócitos ricamente parasitados localizados difusamente na derme ou no intravascular, quando o CD4 está entre 2 e 72 mm³; além de vasculite, cariorrexis e necrose do colágeno com histiócitos densamente parasitados com CD4 entre 2 e 42 cel/mm³⁴¹.

Estudo comparativo entre pacientes com aids e aqueles com HIV negativo com HD concluiu que acometimento de pele, anemia, leucopenia e elevação da velocidade de hemossedimentação foram significativamente mais comuns em pacientes com aids. *Histoplasma capsulatum* foi isolado com maior freqüência em pacientes HIV negativos; anticorpos foram mais detectados em pacientes HIV negativos; tratamento com itraconazol foi menos efetivo em pacientes com aids; HAART melhorou a resposta terapêutica ao antifúngico quando comparado com pacientes com HIV sem uso de HAART⁴⁷.

1.7 Mecanismos de Infecção

Existem dois grupos de pacientes acometidos em zonas endêmicas segundo o mecanismo de infecção. O primeiro grupo corresponde à infecção primária através da inalação de microconídios e posterior disseminação da doença. No segundo grupo, encontramos pacientes que possuíam infecção latente e por diminuição da imunidade celular desenvolveram reativação e disseminação. O último mecanismo tem predominância em pacientes de zonas não endêmicas¹⁴. Estudos sorológicos (detecção de anticorpos) e radiológicos do pulmão (calcificações) podem indicar a infecção primária^{12,14}.

A importância desses dois mecanismos é debatida, mas inconclusiva^{10,27}. Estudo prospectivo realizado em área endêmica de Kansas City também não distinguiu os dois mecanismos, porém a casuística foi pequena para essa comparação¹². Estudo de pacientes com co-infecção aids/histoplasmose em área não endêmica (Califórnia) e sem evidência de exposição aguda, ou seja portadores de doença reativada, reafirmou a dificuldade no diagnóstico clínico devido aos sintomas serem inespecíficos¹⁴. Esse mesmo estudo não encontrou diferença entre HD por reativação ou infecção primária¹⁴. Alta incidência de linfadenopatia à radiografia de tórax em pacientes de São Francisco (33%) destoou da incidência de 3% dos pacientes de Indianápolis¹¹. Apesar de essa diferença poder resultar de um erro de análise da radiografia de tórax, ela é dez vezes maior em pacientes provenientes de uma área não endêmica.

1.8 Diagnóstico

O diagnóstico de histoplasmose é dado principalmente pelo encontro do fungo no exame microscópico ou cultura de tecidos (sangue, medula óssea, biópsia de linfonodo, de lesão mucocutânea etc.). O diagnóstico definitivo é baseado no isolamento do fungo através de cultura, porém o crescimento de histoplasma pode durar de uma a 12 semanas^{1,10,28}. A cultura de medula óssea tem 75% de positividade, independente das manifestações clínicas⁴⁸. As culturas de sangue através da técnica de lise-centrifugação alcançam taxas de positividade entre 50 a 70%¹. Tais taxas são superiores às técnicas convencionais, com vantagem adicional de requerer menor tempo de crescimento e desenvolvimento do patógeno¹. Culturas de sangue utilizando máquinas BATEC são ainda mais eficientes e apresentam uma positividade ainda maior quando comparadas com a técnica de lise-centrifugação¹.

Biópsias e aspirados são mais úteis do que cultura, pois garantem a possibilidade de diagnóstico mais rápido¹. Estudo da medula óssea tem sido referência na literatura⁴⁹. Biópsia de pele com posterior exame direto, cultura e estudo anatomopatológico é um método simples, prático e econômico de diagnóstico rápido^{46,48}. No Hospital São José, a realização de pesquisa do fungo pelo creme leucocitário revelou uma sensibilidade abaixo de 50%, devendo ser sempre seguida por cultura²⁰.

Testes sorológicos, através de detecção de anticorpos e antígenos trazem o benefício de um diagnóstico mais rápido, tendo razoável sensibilidade e especificidade. Detecção de antígenos

e anticorpos pode indicar doença ativa e ajudar no manejo do paciente. Técnicas de imunodifusão para detecção de duas principais precipitinas de diagnóstico de *Histoplasma capsulatum*, antígenos H e M, têm especificidade de 70 a 100%¹. Teste de fixação de complemento tem sensibilidade de 70-80%, porém menor especificidade que imunodifusão¹. Métodos de detecção de antígenos são utilizados quando não é indicado usar a detecção de anticorpos, como é o caso de pacientes com imunocomprometimento, que falham na manifestação de resposta imunológica. O encontro de antígenos no sangue e urina de pacientes com HD tem 97% de sensibilidade e 85% de especificidade, contribuindo para diagnóstico mais rápido e preciso³⁶. Tais testes também são úteis para monitorar terapêutica, pois se tornam negativos com a eficácia clínica do tratamento⁵⁰. Entretanto, os testes sorológicos, além de caros, não são universalmente acessíveis^{36,48}. A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas recomenda dosagem de antígenos no sangue e urina durante a terapia e até 12 meses após tratamento, para monitorar recaídas da doença, sugeridos por aumento de 90% de seu valor inicial⁵¹. As dosagens devem ser realizadas antes do tratamento, após 2 semanas, após 1 mês e a cada 3 meses durante terapêutica e até 12 meses após o término do tratamento⁵¹.

Técnica de biologia molecular e imunohistoquímica podem facilitar o diagnóstico da histoplasmose, através de detecção do fungo em estado inicial da doença e melhorar a especificidade do diagnóstico, pois o fungo pode ser confundido morfológicamente com *Candida glabrata*, *Penicillium marneffeii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii*, *Leishmania donovani* e *Cryptococcus neoformans*^{16,48}. Essa técnica tem identificado pelo menos seis cepas diferentes de *H.capsulatum* e está ajudando na investigação epidemiológica da histoplasmose¹.

O diagnóstico de histoplasmose em centros de referência para portadores de aids no Ceará - Brasil, foi obtido, em 81% dos casos, através de pesquisa direta de aspirado de medula óssea, 79,5% através de sangue periférico com sistema de centrifugação de células, 47,8% por cultura de medula óssea e 57,9% por exame histopatológico de diferentes tecidos³³.

1.9 Tratamento

O tratamento de pacientes com HD grave e aids, segundo recomendação recente da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, sugere 12 semanas de terapia de indução, inicialmente com anfotericina B lipossomal (3,0 mg/kg/dia) por uma a duas semanas, com

posterior substituição por itraconazol oral (200 mg três vezes ao dia e depois 200 mg duas vezes ao dia)⁵¹. Outras formulações lipídicas (5.0 mg/kg/dia) podem ser preferíveis em alguns pacientes, ponderando-se o custo e a tolerabilidade⁵¹. Anfotericina B deoxicolato é alternativa às preparações lipídicas para pacientes com baixo risco para nefrotoxicidade⁵¹. Para doença leve a moderada, é recomendado itraconazol 200 mg três vezes ao dia e depois duas vezes ao dia⁵¹. A dosagem sérica de itraconazol deve ser monitorada para adequada exposição à droga⁵¹. Fluconazol pode ser alternativa para pacientes com histoplasmose leve a moderada ou para aqueles que não tolerem itraconazol, na dosagem de 800 mg/dia, durante período de indução^{30,52}.

Após indução, pacientes com aids necessitam de terapia de manutenção prolongada com itraconazol para prevenir recaídas^{50,51,53}. Os pacientes que fizeram uso de anfotericina B no período de indução necessitam de 200mg de itraconazol duas vezes ao dia⁴⁹, enquanto os que fizeram uso de itraconazol, pacientes com manifestações clínicas leves a moderadas, podem necessitar somente de 200 mg/dia doazol⁵³. Em base histórica de comparação, fluconazol 400mg/dia foi menos efetivo que itraconazol 200 ou 400 mg/dia ou anfotericina B 50 mg semanalmente para profilaxia secundária⁵².

Estudo prospectivo sobre segurança em suspender a terapia de manutenção (12 meses) para HD em pacientes com aids após resposta imunológica à terapia antiretroviral (HAART) (CD4>150cel/mm³) concluiu ser seguro descontinuar a terapia para esses pacientes⁵⁴. Apesar do pequeno número de casos (21), Negroni e colaboradores também sugeriram ser seguro interromper a terapia de manutenção quando o CD4 estiver acima de 150cel/mm³ e o paciente for assintomático⁵⁵. A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas recomenda profilaxia secundária com itraconazol 200 mg/dia por tempo indeterminado para os pacientes que não podem reverter a imunossupressão ou tiveram recaída da doença, apesar de terapia adequada⁵⁶. Recomenda-se interrupção da profilaxia secundária para aqueles pacientes com hemoculturas negativas, níveis de antígenos séricos e urinários de *histoplasma* menores que 2ng/mL e contagem de CD4 maiores de 150 células/mm³⁵¹.

O papel da profilaxia primária na histoplasmose é desconhecido. Trabalho sobre fatores de risco para histoplasmose sugeriu sua profilaxia em todos os pacientes HIV+ com CD4 < 100 células, residentes ou provenientes de áreas endêmicas, principalmente se trabalhadores em contato com solo contaminado com fezes de aves ou morcegos²⁵. De modo semelhante, a

Sociedade Americana de Doenças Infecciosas recomenda a profilaxia primária para aqueles com $CD4 < 150 \text{ cel/mm}^3$ residentes em área hiperendêmica (> 10 casos/100 pacientes-anos)⁵¹.

Embora a profilaxia com itraconazol 200 mg/dia seja uma estratégia para diminuir a incidência de histoplasmose, não houve redução de mortalidade em estudo duplo-cego e prospectivo⁵⁷. Os CDC recomendam que pacientes que possuam $CD4 < 200 \text{ cel/mm}^3$ evitem atividades reconhecidas de risco, como levantar poeira quando em trabalho no solo, limpar galinheiros, remexer solos com áreas de poleiro, limpar, reformar ou demolir prédios antigos ou explorar cavernas⁵⁶.

Em pacientes grávidas, anfotericina B tem preferência, principalmente no primeiro trimestre. Para aquelas com $CD4 > 100 \text{ cel/mm}^3$ e em uso de antiretrovirais, a profilaxia com azóis deve ser descontinuada, especialmente no primeiro trimestre⁵⁶.

1.10 Justificativa

Apesar da incidência de HD no Brasil ser desconhecida, ela parece ser elevada no Ceará. No município de Pereiro, inquérito epidemiológico com histoplasmina identificou positividade em 61,50% entre 138 moradores. Segundo a Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, no período de 1983 a 2006, HD foi a segunda doença febril definidora de aids notificada no estado, perdendo apenas para tuberculose pulmonar. Essa notificação obteve incremento a partir do ano 2000, quando a percentagem de pacientes com histoplasmose passou de 1,5% para 3,7%.

Dados da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará indicam ser o HSJ responsável por 83% das notificações de aids no estado. Entre janeiro de 1995 e janeiro de 2004, foram detectados 164 casos de HD no HSJ. Comparado com outras doenças oportunistas, esses doentes apresentaram mais insuficiência renal, insuficiência respiratória, choque séptico e óbito.

As lesões de pele são mais freqüentes na América do Sul do que na América do Norte, entretanto, ainda não foi caracterizado o comprometimento cutâneo por histoplasma no HSJ. Em 1997, quando foram estudados 26 pacientes com HD no HSJ, 30% deles apresentaram lesões de pele. Lesão de pele, independente de característica específica, foi ainda fator de risco independente para diagnóstico de HD em estudo no HSJ. Além de pouco caracterizadas em nosso meio, as lesões de pele não são exploradas como meio de diagnóstico, apesar da reconhecida

importância de seu estudo histopatológico, com coloração para Grocott-prata-metanamina, PAS (Periodic Acid Schiff) ou Giemsa.

Em decorrência da frequência de acometimento por HD em pacientes com aids em Fortaleza-Ceará, e de sua gravidade, decidimos melhor caracterizar as suas manifestações clínicas e alterações laboratoriais, descrever aspectos epidemiológicos, evolução clínica até alta hospitalar e as lesões de pele apresentadas por esses pacientes, sendo por muitas vezes indício de suspeita clínica e local ideal para o diagnóstico inicial dessa grave infecção.

Por fim, é comum o médico deparar-se com um doente gravemente comprometido, com sinais e sintomas sistêmicos inespecíficos de uma doença oportunista. É preciso, nesse momento, decidir qual o diagnóstico mais provável e tomar a decisão de iniciar a terapêutica adequada. Geralmente são levantadas as hipóteses de tuberculose, calazar, criptococose, pneumocistose e, no HSJ, também de HD. Não há um estudo entre os pacientes suspeitos de HD que identifique o valor preditivo de certas variáveis em relação ao diagnóstico definitivo da micose, como proposto neste trabalho. Esse estudo busca indicar variáveis clínicas e laboratoriais que possam ser presuntivas de HD entre pacientes suspeitos dessa doença, norteando médicos que atendem pacientes com HIV e febre para um diagnóstico correto e precoce dessa grave infecção sistêmica.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Identificar fatores clínicos laboratoriais associados ao diagnóstico definitivo de HD em pacientes com aids com suspeita de HD à internação em hospital referência de Fortaleza, de janeiro de 2006 a janeiro de 2007.

2.2 Objetivos Específicos

- 2.2.1 Identificar fatores epidemiológicos associados ao diagnóstico de HD;
- 2.2.2 Identificar achados clínicos e laboratoriais presuntivos associados ao diagnóstico de HD;
- 2.2.3 Descrever as complicações clínicas associadas à HD;
- 2.2.4 Descrever os métodos diagnósticos de HD.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Tipo de Estudo

Estudo do tipo transversal, analítico.

3.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado no HSJ, referência para aids de todo o Estado do Ceará, onde se acompanha um número de pacientes que corresponde a 83% da população com aids do Estado (Informação da Secretaria da Saúde do Estado do Ceará). O Hospital possui um ambulatório específico, emergência, um Hospital-Dia, farmácia ambulatorial e duas unidades de internamento com um total de 32 leitos destinados aos pacientes portadores de HIV. Tem média mensal de 244 internações, 2.527 consultas ambulatoriais e 3.792 atendimentos de emergência. Somente de pacientes HIV positivo, tem média mensal de 63 internações e 795 consultas ambulatoriais.

3.3 População do Estudo

Pacientes com idade mínima de 18 anos, de ambos os sexos, com aids segundo critério Rio de Janeiro/ Caracas -Ministério da Saúde do Brasil (Anexo-8.1)⁵⁸, internados no HSJ de janeiro de 2006 a janeiro de 2007.

3.4 Amostra do Estudo

Pacientes com idade mínima de 18 anos, de ambos os sexos, com aids, que à admissão hospitalar apresentassem quadro clínico sugestivo de HD caracterizado por febre e lactato desidrogenase (LDH) elevado, ou leucopenia ou plaquetopenia e mais um dos sintomas seguintes: manifestações de doença respiratória (tosse e dispnéia), gastrintestinal (diarréia), hepatoesplenomegalia, adenomegalias ou manifestações cutâneas sugestivas de *H. capsulatum*.

3.4.1 Critérios de Inclusão

Pacientes com aids, de ambos os sexos, com idade mínima de 18 anos, com quadro clínico sugestivo de HD, confirmado ou não, internados no HSJ, que concordaram em participar da pesquisa através de consentimento livre e esclarecido por escrito.

3.4.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes sem HD que não tiveram cultura para fungo realizada, como também aqueles que foram a óbito, tiveram alta ou foram transferidos sem terem passado por avaliação clínico-dermatológica ou ainda se recusaram a participar da pesquisa.

3.5 Paciente com Histoplasmose Disseminada Confirmada

Foi considerado diagnóstico de HD confirmado o achado de *Histoplasma capsulatum* em pesquisa ou cultura de material biológico de paciente com aids.

3.6 Paciente sem Histoplasmose Disseminada

Foi considerado sem HD o paciente com cultura negativa para *H. capsulatum* de qualquer material biológico e que na revisão do prontuário, após a alta, durante o período da pesquisa, não desenvolveu HD.

3.7 Lesão mucocutânea sugestiva de *H. capsulatum*

Erupção papular generalizada, úlceras na orofaringe ou pele, placas infiltrativas ou descamativas, nódulos ou outra manifestação atípica à admissão hospitalar.

3.8 Desenho do Estudo

Pacientes com aids, com características clínicas e laboratoriais sugestivas de HD, foram selecionados em visitas às enfermarias de pacientes HIV positivos de hospital de referência de Fortaleza, Ceará de janeiro de 2006 à janeiro de 2007, com o objetivo de identificar fatores de risco associados a essa micose.

Os pesquisadores realizaram visitas com frequência mínima de três vezes na semana para busca de casos nas enfermarias do local de estudo. Todo caso suspeito ou confirmado de HD foi submetido a exame clínico dermatológico minucioso para pesquisa de lesões de pele e mucosa e para preenchimento de questionário (Anexo 8.2) com dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais.

Os pacientes com suspeita de HD foram investigados, em concordância com o médico que assistia o doente, através da pesquisa e cultura para fungo nos cremes leucocitários (material obtido através de centrifugação do sangue periférico), na medula óssea ou de biópsia de pele, através da rotina do próprio hospital. Uma lista com nome dos pacientes, número de prontuário, local de colheita do material biológico e data da colheita (Anexo 8.3) foi entregue semanalmente aos responsáveis pelas pesquisas diretas e culturas de fungo do laboratório de microbiologia do HSJ. As listas com resultados de culturas e pesquisas diretas eram recolhidas do laboratório de microbiologia tão logo fossem preenchidas.

Documentação fotográfica de lesões cutâneo-mucosas foi realizada com o consentimento do doente. As lesões muco-cutâneas foram biopsiadas para estudo histopatológico e microbiológico com pesquisas e culturas para fungo, exceto quando o paciente apresentasse distúrbio de coagulação, INR > 3 e plaquetas < 50.000, recusasse o procedimento ou tivesse histórico de alergia a lidocaína, usada como anestésico local. Os exames histopatológicos foram realizados na maioria das vezes pelo laboratório de patologia do HUWC e analisados com coloração específica para fungos.

Ao final do período do estudo, todos os pacientes tiveram seus prontuários revisados para definição daqueles com HD confirmada ou afastada.

3.9 Variáveis

Foram tomadas informações, através de questionário (Anexo 8.2), sobre dados epidemiológicos para HD e aids, além de notas com respeito a manifestações clínicas da doença que motivou o internamento, dados laboratoriais, modo de diagnóstico da histoplasmose e evolução clínica. Caso o paciente apresentasse lesões de pele, o número e características dessas lesões eram documentados.

Os seguintes dados sócio-demográficos foram investigados: idade, sexo, ocupação atual e anterior, naturalidade e tempo de permanência na cidade natal, endereço completo de residência atual e tempo de moradia, outros estados em que morou e por quanto tempo, renda (salários mínimos referente a janeiro de 2006, no valor de 380 reais) pessoal ou, se for sustentado por família ou grupos de apoio, o quanto lhe é destinado, escolaridade (em anos), assim como informações referentes à data do diagnóstico de aids, data da sorologia de HIV, data do internamento atual e uso prévio de antiretrovirais.

Quanto a informações sobre os fatores conhecidos associados à epidemiologia da histoplasmose, questionou-se presença de pombos, galinhas, outras aves ou morcegos na residência ou vizinhança. O questionário aborda ainda trabalho com aves e visitação a cavernas.

O tempo de início da sintomatologia atual foi pesquisado, e as queixas interrogadas foram: febre (sua frequência e grau), cefaléia, adinamia, vômitos, mialgia, sudorese, anorexia, emagrecimento e quantos quilos o paciente achava ter perdido, artralgia, tosse, dispnéia, dor pleurítica, sangramento, diarreia e outros sintomas. O questionamento sobre sintomas é abordado em linguagem compreensível pelo paciente.

Os sinais coletados foram pressão arterial, frequência de pulso e respiração (colhidos pela equipe de enfermagem responsável pela admissão hospitalar), esplenomegalia, hepatomegalia, massa abdominal, linfadenopatia e quais gânglios acometidos (identificados por exame físico ou de imagem), artrite, icterícia, peso (aferido por equipe de nutrição), nível de consciência, ausculta pulmonar e cardíaca, presença de coagulação intravascular disseminada e septicemia.

Os materiais coletados para exames laboratoriais foram os mesmos dos primeiros dias de internamento, com exceção de CD4 que poderia ter sido colhido três meses anteriores a três meses posteriores à internação hospitalar. Foram anotados hemograma e plaquetas,

transaminases, bilirrubinas, tempo de protrombina, lactato desidrogenase, uréia, creatinina, amilase e proteínas. Exame de diagnóstico por imagem e suas alterações foram anotados, com ênfase para radiografia de tórax e ultra-som abdominal.

O meio (pesquisa direta ou cultura) e material biológico de diagnóstico de HD, tratamento instituído, (qual droga, dose e tempo de tratamento) e resposta terapêutica (alta, melhora ou óbito) foram anotados. Cultura para outros patógenos, coprocultura ou pesquisa direta de parasitos em fezes foram escritos. A pesquisa direta e culturas para fungos foram analisadas por profissionais do próprio laboratório de microbiologia do HSJ. Para a pesquisa de *Histoplasma capsulatum* em creme leucocitário, são coletados três a quatro mililitros de sangue em tubo contendo anticoagulante EDTA. A amostra é homogeneizada e transferida para dois tubos de macro-hematócrito estéreis. Depois de centrifugada a 2.000 rotações por minuto durante cinco minutos, o plasma é removido com agulha e seringa estéreis. O creme leucocitário é coletado e transferido para tubo de hemólise estéril e homogeneizado. Esfregaços finos são confeccionados e corados pelo método de May-Grunwald-Giemsa. A leitura do material é realizada com aumento de 1.000 vezes. Tubos contendo os seguintes meios de cultura: um Sabouraud, um Sabouraud com cloranfenicol e um cicloheximida são semeados e incubados a temperatura ambiente por até 30 dias, com observações semanais.

Tomou-se nota da data do diagnóstico de histoplasmose, se teve complicações e quais complicações, internamento em UTI e por qual motivo, além de outras doenças associadas ao internamento.

Ao final do período das visitas, foi realizada revisão do prontuário para complementar as informações sobre diagnóstico no momento da alta hospitalar, resultados de CD4, exames complementares e evolução clínica (alta ou óbito). Foram averiguadas as condições clínicas associadas à morte, como também infecções associadas à aids. Naqueles pacientes com prontuário anterior no hospital, foram procurados relatos de histoplasmose no passado, uso atual ou progresso de profilaxia para histoplasmose, doenças atuais ou passadas associadas a aids e número de internações.

3.10 Análise dos Dados

Um banco de dados foi construído com as variáveis coletadas do questionário, através do programa Epi-info, versão 6.04b, 2001 (Centers for Disease Control and Prevention, USA). Estudo de frequência das variáveis e associações estatísticas entre variáveis (análise bivariada) foi realizado em três blocos, variáveis sócio-demográficas, variáveis clínicas e variáveis laboratoriais, através do teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando apropriado, e teste de Wilcoxon para variáveis contínuas. Os dados da análise bivariada são apresentados em forma de tabela com seus respectivos intervalos de confiança de 95% e valor p . Os dados descritivos são demonstrados em tabelas de frequência. Gráficos de box-plot para variáveis contínuas foram construídos pelo programa STATA, versão 8 (Stata Corporation, College Station, USA).

A técnica de regressão logística foi realizada para identificar os fatores que, de forma independente, estão associados à chance de um paciente com suspeita clínica, de acordo com a definição da população de estudo, ter o diagnóstico de HD. As variáveis foram agrupadas em três blocos: variáveis sócio-demográficas, variáveis clínicas e variáveis laboratoriais. Em um primeiro momento, as variáveis foram testadas para colinearidade, e foi realizada análise de regressão logística de dois blocos, separadamente (clínico e laboratorial), cada qual em conjunto com as variáveis sócio-demográficas. Em um segundo momento, as variáveis que permaneceram em ambos os modelos finais foram analisadas em conjunto, em uma análise única de regressão logística. Entraram no modelo inicial de cada bloco (clínico e laboratorial) as variáveis com valor $p < 0.2$ na análise bivariada. Foi realizada análise de forma *backward elimination*, com eliminação das variáveis do modelo que modificaram as demais variáveis em menos do que 10% do valor da *odds ratio* ajustada. São apresentados os valores de *odds ratio* ajustada com os seus respectivos intervalos de confiança de 95% e o valor p . Para a regressão logística, foi utilizado o programa STATA versão 8 (Stata Corporation, College Station, USA).

O cálculo da probabilidade de HD entre os suspeitos da micose, segundo alterações de LDH, presença ou não de hepatomegalia e temperaturas superiores a 38,5°C (Tabela 22), foi realizado através do programa Epi-info versão 6.04b, 2001 (Centers for Disease Control and Prevention, USA). Primeiro, as variáveis foram selecionadas segundo as diversas possibilidades (presença ou ausência) e depois, calculadas as frequências de cada situação.

3.11 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do HSJ (Anexo 8.4), com compromisso de não trazer ônus adicional ao orçamento do hospital, com exames desnecessários para os pacientes. Um termo de consentimento escrito, livre e esclarecido (Anexo 8.5) foi entregue a cada sujeito da pesquisa, ou ao familiar que o acompanhasse na enfermaria nos casos de doentes inconscientes, pedindo autorização para realização de procedimentos, biópsias e documentação fotográfica das lesões cutâneo-mucosas.

Foi mantido total sigilo de todas as informações coletadas durante o estudo. Caso o paciente não aceitasse participar da pesquisa, não houve nenhum prejuízo ao atendimento hospitalar ou ambulatorial do mesmo. O médico do paciente foi informado do resultado das biópsias e as medidas cabíveis foram tomadas por ele para o tratamento adequado. Uma vez confirmada histoplasmose através desse exame, o tratamento específico com antifúngicos foi instituído o mais rapidamente possível e o acompanhamento médico se deu segundo a rotina de pacientes HIV com histoplasmose do próprio Hospital.

4 RESULTADOS

Durante o período de janeiro de 2006 a janeiro de 2007, foram realizadas visitas aos trinta pacientes com aids internados em duas alas de enfermaria do HSJ. Cento e sessenta e cinco pacientes com quadro clínico sugestivo de HD concordaram em participar do estudo. Vinte e nove foram excluídos por não possuir cultura para *Histoplasma capsulatum*. A confirmação de HD ocorreu em 48 pacientes (35,3%) e 88 pacientes foram tidos como sem HD, por culturas negativas (64,7%) e que não desenvolveram quadro semelhante à micose no período do estudo. Histoplasmoze disseminada foi diagnosticada de maneira rápida em até sete dias em 25 (52,1%) doentes, após a segunda semana em 7 (14,6%) e após a alta em 16 (33,3%).

4.1 Descrição de Variáveis Sócio-Demográficas

A maioria dos pacientes, 52 (38,2%), tinha entre 30 e 39 anos e 89,7% dos pacientes tinham até 50 anos de idade. A mediana da idade nos dois grupos, (HD = 34,5 anos *versus* 35 anos no outro grupo; $p= 0,27$) foi muito aproximada, com predominância do sexo masculino em ambos (83,3% *versus* 84,1%; $p= 0,59$). Quanto à renda mensal, 122 (91,7%) pacientes ganhavam até três salários mínimos (Tabela 3), sem diferença significativa entre os grupos. A maioria cursou um a sete anos de estudo (57%), 23,1% cursaram um a três anos e 35,8% cursaram de quatro a sete anos (Tabela 3). Onze (8,2%) eram analfabetos (Tabela 3) e sete desses (63,6%) tinham HD (Tabela 4; $p=0,02$). Não houve diferença entre o grupo de HD e sem HD quanto a sexo, idade e renda mensal familiar (Tabela 4).

Nasceram no interior do Ceará, 62 (50,8%) doentes, em Fortaleza 60 (49,1%) e em outros estados 14 (10,3%), porém, os pacientes com HD nasceram mais na capital do Ceará que os pacientes sem HD (Tabela 5; $p=0,04$). Houve um equilíbrio de resultados entre Fortaleza e interior do estado do Ceará em relação à moradia atual (Tabela 5). Os pacientes com HD moraram menos em outros estados (Tabela 5; $p=0,01$).

TABELA 3: Características sócio-demográficas da população do estudo (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

	<i>População do estudo n= 136</i>
Idade (anos)	35 (28-42) ¹
Sexo	
Masculino	110 (80,9%)
Feminino	26 (19,1%)
Renda mensal familiar ³ :	
< 1 SM ²	27 (20,3%)
1 a 3 SM ²	95 (71,4%)
> 3 SM ²	11 (8,3%)
Escolaridade ³	
Analfabeto	11 (8,2%)
1º grau	79 (58,1%)
2º grau	28 (20,9%)
Superior	9 (6,7%)
Local de nascimento:	
Interior do Ceará	62 (50,8%)
Fortaleza	60 (44,1%)
Outros estados	14 (10,3%)

¹: mediana (intervalo interquartil).

²: salário mínimo referente a R\$ 380,00 reais (1º de janeiro de 2006).

³: alguns pacientes não souberam informar.

TABELA 4: Análise bivariada de fatores sócio-demográficos associados à histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

<i>Características dos pacientes</i>	<i>Histoplasmose disseminada n/total (%)</i>	<i>Razão de Prevalência (intervalo de confiança de 95%)</i>	<i>Valor p</i>
<i>Idade (anos):</i>			
18 a 30	18/44 (40,9%)	1,32 (0,74-2,35)	0,34
31 a 40	17/50 (34,0%)	1,10 (0,61-1,99)	0,75
41 a 62	13/42 (30,9%)	Ref. ¹	
<i>Sexo</i>			
Masculino	40/114 (36,4%)	1,18 (0,63-2,21)	0,59
Feminino	8/26 (30,8%)	Ref. ¹	
<i>Renda mensal familiar:</i>			
< 1 SM ²	10/27(37,0%)	1,14 (0,64-2,01)	0,66
1 a 3 SM ²	31/95 (32,6%)	Ref. ¹	
> 3 SM ²	4/11 (36,4%)	1,11 (0,48-2,56)	0,80
<i>Escolaridade</i>			
Analfabeto	7/11 (63,6%)	2,19 (1,24-3,84)	0,02
1º grau	23/79 (29,2%)	Ref. ¹	
2º grau	12/28 (42,9%)	1,47 (0,85-2,55)	0,18
Superior	3/9 (33,3%)	1,14 (0,43-3,07)	0,79

¹: referência da análise estatística.

²: salário mínimo referente a R\$ 380,00 reais (1º de janeiro de 2006).

TABELA 5 Análise bivariada de fatores de procedência e moradia atual associados à histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro a janeiro de 2007).

	<i>Histoplasmose disseminada n/total (%)</i>	<i>Razão de Prevalência (intervalo de confiança de 95%)</i>	<i>Valor p</i>
Local de nascimento:			
Outros Estados	4/14 (28,6%)	0,63 (0,26-1,52)	0,26
Fortaleza	27/60 (45,0%)	Ref. ¹	
Interior	17/62 (27,4%)	0,61 (0,37-1,0)	0,04
Moradia atual:			
Fortaleza	29/83 (34,9%)	0,97 (0,61-1,55)	0,97
Interior	19/53 (35,8%)	Ref. ¹	
Moradia em outros estados:			
Sim	8/40 (20,0%)	0,48 (0,25-0,93)	0,01
Não	40/96 (41,7%)	Ref. ¹	

¹: referência da análise estatística.

4.2 Descrição das variáveis relacionadas com a infecção por HIV

Pacientes com HD apresentaram menor tempo de diagnóstico de aids (mediana de 24 dias *versus* 402 dias; $p=0,04$) com relação à data do internamento, indicando que, para esses casos, HD foi a doença definidora de aids. Vinte e oito (54%) pacientes com HD tiveram a micose como manifestação inicial de aids. Diagnóstico de aids há mais de um ano da internação foi mais comum em pacientes sem HD ($p= 0,04$; Tabela 6).

Pacientes com HD tiveram menor número de internamentos anteriores por HIV, 18 (37,5%) *versus* 45 (51,7%), porém essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,11$; Tabela 6). A maioria teve até três internamentos anteriores por HIV, 15 (88,2%) no grupo de HD *versus* 31 (77,5%) no grupo sem HD ($p=0,29$; Tabela 6). Dados não descritos correspondem aos pacientes que não sabiam relatar quantos internamentos anteriores tiveram. A mediana de número de internamentos anteriores por HIV foi de dois internamentos, e o intervalo interquartil de um a três internamentos para HD e de um e meio a três internamentos para grupo sem HD ($p=0,29$).

Quarenta e três e meio por cento dos pacientes com HD e 51,1% daqueles sem HD relataram alguma doença atribuída à infecção por HIV antes do internamento ($p=0,39$; Tabela 6). A maioria só relatou uma doença, destes, 20 (41,7%) foram do grupo de HD e 42 (47,7%) do outro grupo ($p= 0,91$; Tabela 6).

Os pacientes com HD usaram menos antiretrovirais previamente, 19 (39,6%) *versus* 47 (54,7%), porém essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,09$; Tabela 6). Dois pacientes do grupo de HD e um paciente do grupo sem HD apresentaram HD previamente ($p=0,28$; Tabela 6), desses, somente um paciente do grupo de HD relatava estar fazendo uso de profilaxia secundária com itraconazol. O período de acometimento de HD prévia foi de três anos, um ano da internação atual no grupo de HD e um ano no grupo sem HD.

TABELA 6: Análise bivariada de fatores relacionados com infecção por HIV associados à histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

	<i>Histoplasmose disseminada n/ total (%)</i>	<i>Razão de Prevalência (intervalo de confiança de 95%)</i>	<i>Valor p</i>
Tempo de diagnóstico de aids(2):			
< 60 dias (3)	28/61 (45,9%)	Ref. ¹	
60 dias a 6 meses	3/11 (27,3%)	0,59 (0,22-1,62)	0,21(4)
6 meses a um ano	0/3 (0,0%)	...	0,17
> um ano	17/61 (27,9%)	0,61 (0,37-0,99)	0,04
Internamentos anteriores por HIV			
Sim	18/63 (28,6%)	0,69 (0,43-1,10)	0,11
Não	30/72 (41,7%)	Ref. ¹	
Número de internamentos anteriores por HIV			
≤3	15/46 (32,6%)	1,79 (0,48-6,72)	0,29(4)
>3	2/11 (18,2%)	Ref. ¹	
Doenças anteriores atribuídas à infecção por HIV (5)			
Sim	20/65 (30,8%)	0,82 (0,51-1,31)	0,39
Não	26/69 (37,7%)	Ref. ¹	
Nº de doenças anteriores atribuídas à infecção por HIV (5)			
Uma	20/62 (32,3%)	Ref. ¹	
Duas a quatro	10/34 (29,4%)	0,91 (0,48-1,72)	0,91
Uso prévio de antiretroviral			
Sim	19/66 (28,8%)	0,68 (0,42-1,08)	0,09
Não	29/68 (42,6%)	Ref. ¹	
HD prévia			
Sim	2/3 (66,7%)	1,91(0,83-4,40)	0,28(4)
Não	46/132 (34,8%)	Ref. ¹	

¹: referência da análise estatística.

2: segundo critérios CDC modificados (Ministério da Saúde do Brasil).

3: inclui doença que foi definidora de aids.

4: teste exato de Fisher.

5: segundo critérios b e c do CDC.

4.3 Descrição de Fatores Ambientais e Comportamentais Associados à Histoplasmose Disseminada

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à presença atual ou passada de pombos, galinhas ou outras aves em casa ou na vizinhança (Tabela 7). Também não houve diferença em relação à visitação a cavernas. Dezenove pacientes com HD e vinte e nove sem HD responderam à pergunta sobre presença de morcegos. Somente um (5,6%) paciente com HD e dois (6,9%) sem HD relataram morcegos em casa ($p=0,67$). Três (15,8%) com HD e oito (27,6%) sem referiram-se a morcegos na vizinhança ($p=0,27$). Dois (10,5%) dos pacientes com HD e sete (24,1%) do outro grupo relataram contato com morcegos no passado ($p=0,21$).

Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos quanto à ocupação atual ou anterior de risco, definida como: agricultura, jardinagem, construção civil e trabalho com aves (Tabela 7).

TABELA 7: Análise bivariada de fatores ambientais e comportamentais associados à histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

	<i>Histoplasmose disseminada n/ total (%)</i>	<i>Razão de Prevalência (intervalo de confiança de 95%)</i>	<i>Valor p</i>
Presença de pombos na residência			
Sim	3/11 (27,3%)	0,79 (0,29-2,13)	0,44 (2)
Não	42/121 (34,7%)	Ref. ¹	
Presença de pombos na vizinhança			
Sim	6/25 (24,0%)	0,31 (0,31-1,37)	0,22
Não	39/106 (36,8%)	Ref. ¹	
Presença de galinhas na residência			
Sim	20/48 (41,7%)	1,40 (0,88-2,24)	0,16
Não	25/84 (29,8%)	Ref. ¹	
Presença de galinhas na vizinhança			
Sim	17/54 (31,5%)	0,87 (0,53-1,42)	0,56
Não	28/77 (36,4%)	Ref. ¹	
Presença de outras aves			
Sim	15/33 (45,5%)	1,48 (0,92-2,39)	0,12
Não	30/98 (30,6%)	Ref. ¹	
Visitação a caverna			
Sim	2/6 (33,3%)	0,96(0,30-3,06)	0,98
Não	43/124 (34,7%)	Ref. ¹	
Quando visitou caverna (anos)			
2 a 6 anos	2/4 (50,0%)	Ref. ¹	0,65 (2)
10 a 30 anos	0/2(0,0%)	-	
Ocupação atual			
Risco ³	2/6 (33,3%)	0,94 (0,30-2,99)	0,91
Sem risco	46/130 (35,9%)	Ref. ¹	
Ocupação anterior			
Risco ³	8/10 (80,0%)	1,23 (0,70-2,19)	0,49
Sem risco	40/71 (56,3%)	Ref. ¹	

¹: referência da análise estatística.

²: teste exato de Fisher

³: agricultura, jardinagem, construção civil e trabalho com aves.

4.4 Descrição de Sintomas

O início de sintomas teve mediana de 30 dias e intervalo interquartil de 14 a 60 dias para ambos os grupos ($p=0,99$). Valor mínimo de início de sintomas foi de 2 dias para HD e 1 dia para os sem HD. Valor máximo de início de sintomas foi de 730 dias para HD e 913 dias para os outros.

Os sintomas mais comuns em HD foram febre em 48 (100%) dos pacientes, emagrecimento em 48 (100%), anorexia em 40 (83,3%), adinamia em 39 (81,3%), calafrios em 23 (76,7%), tosse em 34 (70,8%), febre diária em 33 (70,2%), vômitos em 25 (52,1%) e diarreia em 25 (52,1%).

Em relação aos pacientes sem HD, os sintomas mais comuns foram febre em 88 (100%), emagrecimento em 84 (95,5%), adinamia em 74 (84,1%), anorexia em 69 (78,4%), calafrios em 42 (72,4%), tosse em 62 (70,5%), febre diária em 56 (66,7%), vômitos em 51 (58,0%) e diarreia em 45 (51,1%).

Em análise bivariada, a prevalência de HD foi 3,7 vezes mais alta em pacientes com febre elevada (Tabela 8; $p<0,001$). Dor pleurítica ($p<0,001$) e artralgia ($p<0,05$) estiveram mais presentes em pacientes sem HD (Tabela 8). Qualquer sangramento foi mais presente em HD, porém essa diferença não chegou a ser estatisticamente significativa (Tabela 8).

TABELA 8: Análise bivariada dos achados clínicos associados à histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

<i>Sintomas</i>	<i>Histoplasmose disseminada n/ total(%)</i>	<i>Razão de Prevalência (intervalo de confiança de 95%)</i>	<i>Valor p</i>
Início (dias)			
1 a 15	18/48 (37,5%)	0,95 (0,54-1,66)	0,86
16 a 30	13/33 (39,4%)	Ref. ¹	
≥ 31	16/33 (32,6%)	0,83 (0,46-1,49)	0,53
Febre diária			
Sim	33/89 (37,1%)	1,14 (0,67-1,85)	0,67
Não	14/42 (33,3%)	Ref. ¹	
Intensidade da febre			
≥ 38,5°C	44/58 (43,1%)	3,67 (1,42-9,45)	
< 38,5°C	4/34 (11,8%)	Ref. ¹	<0,001
Calafrios			
Sim	23/65 (35,4%)	1,16 (0,58-2,34)	0,66
Não	7/23 (30,4%)	Ref. ¹	
Cefaléia			
Sim	16/55 (29,1%)	0,74 (0,45-1,21)	0,21
Não	32/81 (39,5%)	Ref. ¹	
Adinamia			
Sim	39/113 (34,5%)	0,88 (0,50-1,56)	0,67
Não	9/23 (39,1%)	Ref. ¹	
Vômitos			
Sim	25/76 (32,9%)	0,86 (0,54-1,35)	0,51
Não	23/60 (38,3%)	Ref. ¹	

TABELA 8 (cont.): Análise bivariada dos achados clínicos associados à histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

Sintomas	Histoplasmose disseminada n/ total(%)	Razão de Prevalência (intervalo de confiança de 95%)	Valor <i>p</i>
Mialgia			
Sim	16/52 (30,8%)	0,81 (0,49-1,32)	0,38
Não	32/84 (38,1%)	Ref. ¹	
Sudorese			
Sim	18/60 (30,0%)	0,76 (0,47-1,22)	0,25
Não	30/76 (39,5%)	Ref. ¹	
Anorexia			
Sim	40/109 (36,7%)	1,24 (0,66-2,33)	0,49
Não	8/27 (29,6%)	Ref. ¹	
Emagrecimento			
Sim	48/132(36,4%)	-	0,13
Não	0/4 (0,0%)		
Emagrecimento (kg/6m):			
1 a 5	15/45 (33,3%)	Ref. ¹	
6 a 10	20/54 (37,0%)	1,11 (0,65-1,91)	0,70
>10	10/29 (34,5%)	1,03 (0,54-1,98)	0,91
Artralgia			
Sim	10/43 (23,3%)	0,57 (0,31-1,03)	0,04
Não	38/93 (40,9%)	Ref. ¹	
Tosse			
Sim	34/96 (35,4%)	1,01 (0,61-1,67)	0,96
Não	14/40 (35,0%)	Ref. ¹	

TABELA 8 (cont.): Análise bivariada dos achados clínicos associados à histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

Sintomas	Histoplasmose disseminada n/total(%)	Razão de Prevalência (intervalo de confiança de 95%)	Valor <i>p</i>
Dor pleurítica			
Sim	4/42 (8,3%)	0,27 (0,10-0,70)	<0,001
Não	44/123 (25,45)	Ref. ¹	
Sangramento			
Sim	17/38 (44,7%)	1,41 (0,89-2,24)	0,15
Não	31/98 (31,6%)	Ref. ¹	
Diarréia			
Sim	25/70 (35,7%)	1,02 (0,65-1,62)	0,91
Não	23/66 (34,8%)	Ref. ¹	
Outros			
Sim	18/37 (32,7%)	0,88 (0,55-1,42)	0,60
Não	30/81 (37,0%)	Ref. ¹	

¹: referência da análise estatística.

4.5 Descrição de Sinais Clínicos

Os sinais vitais foram semelhantes em ambos os grupos (Tabela 9).

Os sinais clínicos mais comuns foram: hepatomegalia, 31 (64,6%) no grupo de HD e 35 (39,8%) no grupo comparativo; linfonodomegalia, 20 (41,7%) em pacientes com HD e 35 (39,8%) dos sem HD; alteração de ausculta pulmonar, 23 (47,9%) em pacientes com HD e 47 (53,4%) dos sem HD. Dispneia foi detectada em 12 (25,0%) dos pacientes com HD e 25 (28,4%) em pacientes sem HD.

Em análise bivariada, presença de rash maculopapular ou erupções papulares ($p < 0,001$), esplenogalia, hepatomegalia ($p < 0,05$) e presença de sibilos à ausculta pulmonar ($p < 0,001$) foram mais encontrados nos pacientes com HD (Tabelas 10 e 11).

TABELA 09: Peso e sinais vitais dos pacientes com e sem histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

	<i>Histoplasmose disseminada (n=48)</i>	<i>Sem histoplasmose disseminada (n=88)</i>	<i>Valor p</i>
Peso (kg)	52,5 (46-59)	51,6 (45-58)	0,63
Pressão arterial sistólica (mm/Hg)	100 (90-110)	100 (100-110)	0,56
Pressão arterial diastólica (mm/Hg)	60 (60-70)	60 (60-70)	0,57
Pulso (batimentos/min)	92 (79-107)	88 (80-99)	0,15
Respiração (incursões respiratórias/min)	20,5 (20-24)	22 (20-28)	0,99

Nota: valores referentes à mediana (amplitude interquartil).

TABELA 10: Análise bivariada dos sinais clínicos associados à histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

<i>Sinais</i>	<i>Histoplasmose disseminada n/total(%)</i>	<i>Razão de prevalência (intervalo de confiança de 95%)</i>	<i>Valor p</i>
Rash maculopapular ou papular			
Sim	15/19 (78,9%)	2,80 (1,93-4,06)	<0,001
Não	33/117(28,2%)	Ref. ¹	
Esplenomegalia			
Sim	16/32 (50,0%)	1,63 (1,04-2,55)	0,04
Não	32/104(30,8%)	Ref. ¹	
Hepatomegalia			
Sim	31/66 (47,0%)	1,93(1,19-3,15)	0,005
Não	17/70 (24,3%)	Ref. ¹	
Linfonomegalia			
Sim	20/55 (36,4%)	1,05 (0,66-1,67)	0,82
Não	28/81 (34,6%)	Ref. ¹	
Massa abdominal			
Sim	1/8 (12,5%)	0,34 (0,05-2,16)	0,16
Não	47/128(36,7%)	Ref. ¹	
Icterícia			
Sim	2/11 (15,4%)	0,41 (0,11-1,50)	0,09 (2)
Não	46/123(37,4%)	Ref. ¹	
Dispneia			
Sim	12/37 (32,4%)	0,89 (0,52-1,52)	0,66
Não	36/99 (36,4%)	Ref. ¹	
Alteração de nível de consciência			
Sim	3/10 (30,0%)	Ref. ¹	0,51 (2)
Não	44/124(35,5%)	1,18 (0,45-3,14)	
Alteração de ausculta cardíaca			
Sim	4/13 (30,8%)	0,86 (0,37-2,01)	0,48 (2)
Não	44/123(35,8%)	Ref. ¹	

¹: referência da análise estatística.

2: Teste exato de Fisher.

TABELA 11: Análise bivariada de alteração de ausculta pulmonar associada à histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

<i>Alteração de ausculta pulmonar</i>	<i>Histoplasmose disseminada n(%)</i>	<i>Razão de prevalência (intervalo de confiança de 95%)</i>	<i>Valor p</i>
Roncos			
Sim	4/18 (22,2%)	0,61 (0,25-1,49)	0,23
Não	42/115 (36,5%)	Ref. ¹	
Crepitações			
Sim	15/48 (31,3%)	0,86 (0,52-1,42)	0,54
Não	31/85 (36,5%)	Ref. ¹	
Sibilos			
Sim	8/11 (72,7%)	2,33 (1,49-3,65)	<0,001
Não	38/122 (31,1%)	Ref. ¹	
Murmúrio vesicular diminuído			
Sim	5/18 (27,8%)	0,78 (0,36-1,71)	0,61
Não	41/74 (35,7%)	Ref. ¹	

¹: referência.

4.6 Descrição de Exames Laboratoriais

Quanto à análise dos valores medianos dos exames laboratoriais, CD4 (figura 1) apresentou valores mais baixos em pacientes com HD (Tabela 12; $p < 0,001$). AST (figura 2), ALT (figura 3) e LDH (figura 4) apresentaram valores mais elevados em pacientes com HD (Tabela 12; $p < 0,001$). Apesar de amilase estar mais elevada em pacientes com HD ($p < 0,05$), esse exame só foi realizado em 38 pacientes.

Ao analisar os exames laboratoriais por ponto de corte, pacientes com HD apresentaram mais hemoglobina menor ou igual que 10 mg/dL ($p < 0,05$), CD4 menor ou igual a 75 células/mm³ ($p < 0,05$), aspartato aminotransferase maior ou igual duas vezes e meio o limite superior de normalidade, lactato desidrogenase maior ou igual a cinco vezes o limite superior de normalidade e amilase maior ou igual a duas vezes o limite superior de normalidade (Tabela 13; $p < 0,001$).

TABELA 12: Valores medianos dos exames laboratoriais à admissão de pacientes com e sem histoplasmose disseminada, (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

	<i>Histoplasmose disseminada (n= 48)</i>	<i>Sem histoplasmose disseminada (n= 88)</i>	<i>Valor p</i>
Hematócrito (%)	26,8 (22,6-29,5)	29,4 (22,6-32,8)	0,30
Hemoglobina (g/dL)	8,9 (7,3-9,9)	9,5 (7,6-10,8)	0,31
Leucócitos (mm ³)	3600 (2370-5350)	3800 (2700-6500)	0,58
Plaquetas (mm ³)	117.000(74.000-21.3000)	155.500(95.000-230.000)	0,2
CD4	24 (13-69)	77 (31-240)	<0,001
AST (UI/L) ¹	113,5 (52-224)	40,9 (24,6-73,5)	<0,001
ALT (UI/L) ¹	51,1 (32,2-81,0)	30,3 (17,7-30,3)	<0,001
Bilirrubina total (mg/dL)	0,8 (0,6-1,8)	0,8 (0,5-1,5)	0,87
TAP- INR ¹	1,45 (1,10-2,20)	1,40(1,20-1,80)	0,89
LDH (UI/L) ¹	1882 (781-5890)	697 (486-1193)	<0,001
Uréia (mg/dL)	32,0 (23,0-42,0)	30,0 (22,0-41,0)	0,53
Creatinina (mg/dL)	0,8 (0,7-1,3)	0,8 (0,6-1,1)	0,41
Albumina (g/dL)	2,1 (1,9-2,7)	2,5 (2,1-3,0)	0,11
Amilase (UI/L)	92 (69-141)	78 (41-97)	0,04

Nota: Valores referentes à mediana (intervalo interquartil).

¹: AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; TAP: tempo de ativação da protrombina; INR: razão de normatização internacional; LDH: lactato desidrogenase.

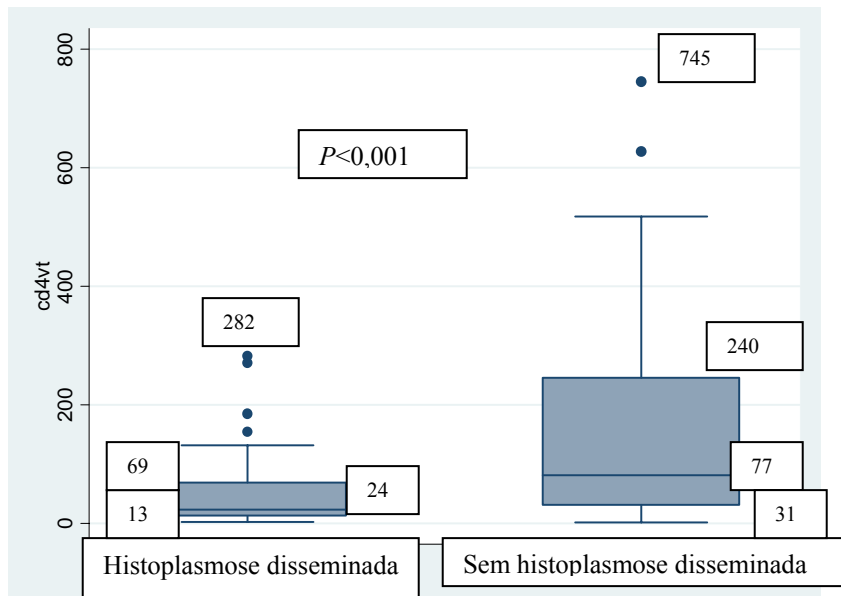


Figura 1: CD4(células/mm³) entre os pacientes com e sem histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

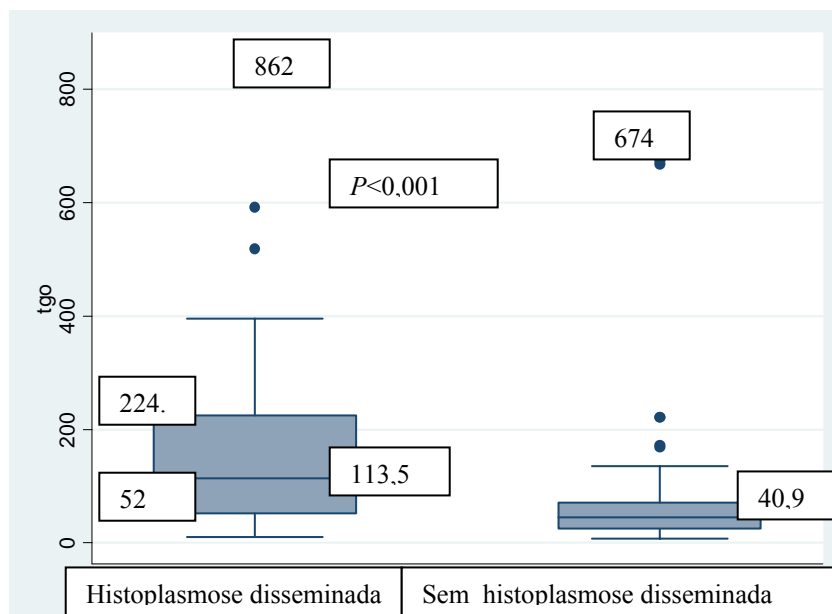


Figura 2: Aspartato aminotransferase (UI/L) entre os pacientes com e sem histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

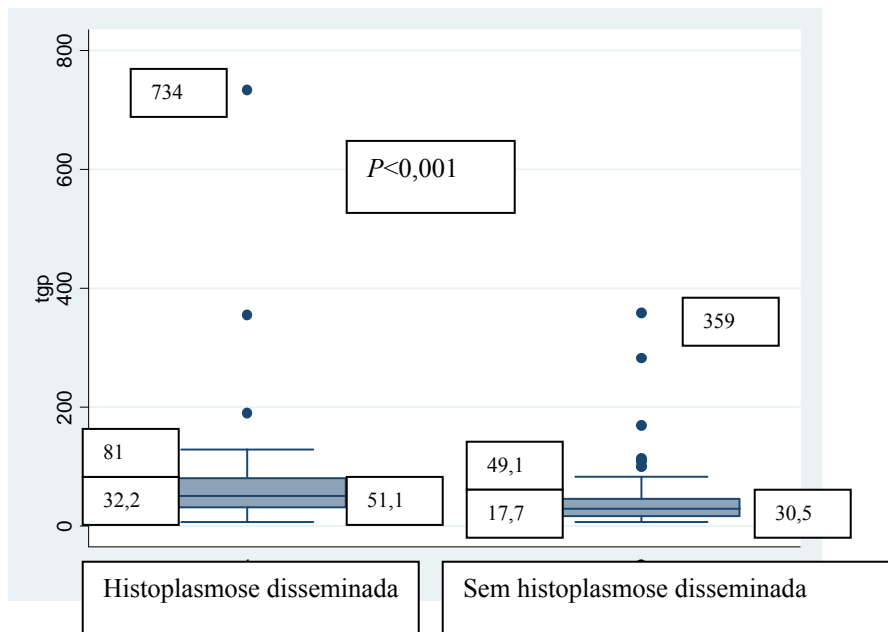


Figura 3: Alanina aminotransferase (UI/L) entre os pacientes com e sem histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

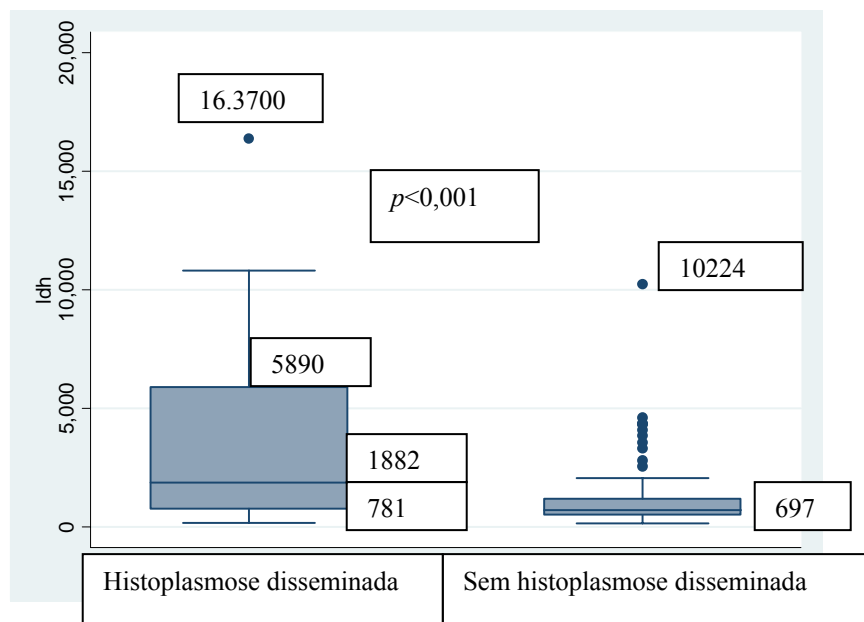


Figura 4: Lactato desidrogenase (UI/L) entre os pacientes com e sem histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007)

TABELA 13: Análise bivariada de exames laboratoriais associados à histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

<i>Exames</i>	<i>Histoplasmose disseminada n (%)</i>	<i>Razão de prevalência (intervalo de confiança de 95%)</i>	<i>Valor p</i>
Hemoglobina			
≤10 g/dl	37/86 (43,9%)	1,96 (1,10-3,48)	0,01
>10 g/dl	11/50 (22,0%)	Ref. ¹	
Leucócitos			
≤4000/mm ³	27/72 (37,5%)	1,14 (0,72-1,81)	0,56
>4000/mm ³	21/64 (32,8%)	Ref. ¹	
Plaquetas			
≤100000 /mm ³	22/50 (40,7%)	1,44 (0,92-2,25)	0,11
>100000 /mm ³	26/85 (30,6%)	Ref. ¹	
CD4			
≤75 cel/mm ³	27/56 (48,2%)	2,53 (1,28-5,00)	0,003
>75 cel/mm ³	8/42 (19,0%)	Ref. ¹	
AST ²			
≥2.5 X LSN ³	24/37 (64,9%)	2,72 (1,74-4,27)	<0,001
<2.5 X LSN ³	20/84 (23,8%)	Ref. ¹	
ALT ⁴			
≥2.5 X LSN ³	6/12 (50,0%)	1,50 (0,80-2,80)	0,25
<2.5 X LSN ³	36/108 (33,3%)	Ref. ¹	
Bilirrubina total			
≥ 2 X LSN ³	5/11 (45,5%)	1,06 (0,51-2,21)	0,57 (7)
< 2 X LSN ³	18/42 (42,9%)	Ref. ¹	
TAP ⁵ (INR)			
≥2.0	9/18 (50,0%)	1,50 (0,85-2,65)	0,19
<2.0	23/69 (33,3%)	Ref. ¹	
LDH ⁶			
≥ 5X LSN ³	19/29 (65,5%)	2,50 (1,65-3,80)	<0,001
< 5X LSN ³	27/103 (26,2%)	Ref. ¹	

TABELA 13 (cont.): Análise bivariada de exames laboratoriais associados à histoplasmose disseminada, (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

<i>Exames</i>	<i>Histoplasmose disseminada n (%)</i>	<i>Razão de prevalência (intervalo de confiança de 95%)</i>	<i>Valor p</i>
Uréia			
≥2 X LSN ³	2/9 (22,2%)	0,62 (0,18-2,17)	0,41
<2 X LSN ³	41/115 (35,7%)	Ref. ¹	
Creatinina			
≥2 X LSN ³	4/9 (44,4%)	1,29 (0,60-2,79)	0,54
<2 X LSN ³	42/122 (34,4%)	Ref. ¹	
Albumina			
<3,5 g/dL	32/78 (41,0%)	2,87 (0,46-17,97)	0,16 (7)
≥3,5 g/dL	1/7 (14,3%)	Ref. ¹	
Amilase			
≥2 X LSN ³	2/2 (100%)	3,09 (1,90-5,06)	0,043
<2 X LSN ³	11/34 (32,4%)	Ref. ¹	

¹: referência da análise estatística.

²: aspartato aminotransferase.

³: limite superior do normal.

⁴: alanina aminotransferase.

⁵: tempo de protrombina.

⁶: lactato desidrogenase.

⁷: teste exato de fischer.

4.7 Descrição de exames de imagem

Das quarenta radiografias de tórax realizadas pelos pacientes com HD, 30 (75%) estavam alteradas. O principal infiltrado encontrado foi o intersticial, em 22 (55%). As lesões foram difusas em 15 (50%) pacientes e focais em oito (26,7%). Derrame pleural foi detectado em cinco pacientes (16,7%). Um paciente apresentou linfadenomegalia mediastinal (3,4%) e dois apresentaram granuloma calcificado (6,7%).

No grupo sem HD, foram realizadas sessenta e cinco radiografias de tórax. Quarenta e seis (70,8%) estavam alteradas. Infiltrado intersticial continuou sendo o padrão mais encontrado,

em 27 (58,7%). Lesões focais foram encontradas em 19 (41,3%) pacientes e difusas em 16 (34,8%). Derrame pleural foi encontrado em nove pacientes (19,6%). Um paciente apresentou linfadenomegalia mediastinal (2,2%) e dois apresentaram granuloma calcificado (4,3%). Análise bivariada não encontrou diferença entre os grupos.

4.8 Evolução Clínica

Análise bivariada não encontrou diferença na evolução clínica entre os dois grupos, embora pacientes com HD fossem mais admitidos em UTI (25,0% *versus* 14,8%), tiveram mais sepse (20,8% *versus* 15,9%) e CIVD (12,5% *versus* 6,0%) (Tabela 14). A mortalidade dos pacientes com HD foi semelhante ao grupo sem HD (20,8% *versus* 20,5%) (Tabela 14).

Pacientes considerados com sepse foram aqueles com sepse grave que, além de apresentarem duas ou mais das seguintes condições: temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$, frequência cardíaca > 90 bpm, frequência respiratória > 20 rpm ou $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg, número de leucócitos $> 12.000/\text{mm}^3$ ou $< 4.000/\text{mm}^3$ ou mais de 10% de bastões em formas imaturas, deflagradas por infecção, possuíam disfunção de órgãos, hipoperfusão ou hipotensão (pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou redução de 40 mmHg em pacientes previamente hipertensos, na ausência de outras causas de hipotensão)⁵⁹.

TABELA 14: Análise bivariada da evolução clínica de pacientes com e sem histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

<i>Variáveis</i>	<i>Histoplasmose disseminada n/ total (%)</i>	<i>Razão de prevalência (intervalo de confiança de 95%)</i>	<i>Valor p</i>
Coagulação intravascular disseminada			
HD	6/ 48(12,5%)	2,20 (0,71-6,83)	0,14 (2)
Sem HD	5/88 (6,0%)	Ref. ¹	
Sepse			
HD	10/48 (20,8%)	1,31 (0,63-2,72)	0,47
Sem HD	14/88 (15,9%)	Ref. ¹	
Doenças atribuídas à infecção por HIV (3)			
HD	19/48 (39,6%)	0,83 (0,55-1,25)	0,36
Sem HD	42/88 (47,7%)	Ref. ¹	
UTI			
HD	12/48 (25,0%)	1,69 (0,84-3,41)	0,14
Sem HD	13/88 (14,8%)	Ref. ¹	
Reinternações (4)			
HD	17/47 (36,2%)	0,88 (0,54-1,43)	0,60
Sem HD	35/86 (40,7%)	Ref. ¹	
Óbito			
HD	10/48 (20,8%)	1,02 (0,58-1,78)	0,98
Sem HD	18/88 (20,5%)	Ref. ¹	

¹: referência da análise estatística.

2: teste exato de Fisher.

3: doenças categorias b e c do CDC.

4: dados faltantes são referentes aos prontuários não revisados ou dados incompletos nos prontuários revisados.

As principais doenças associadas à infecção por HIV no grupo de HD foram candidíase oral (27%) e citomegalovírus (6,3%). Tuberculose, candidíase esofágica e neurotoxoplasmose foram associadas com HD em 4,2% dos pacientes (Tabela 15).

No grupo comparativo, as principais doenças associadas à infecção por HIV foram candidíase oral (15,9%), herpes simples (10,2%), neurotoxoplasmose (8,0%) e tuberculose (8,0%) (Tabela 15). Essas doenças foram associadas às enfermidades responsáveis pela internação do paciente.

As três principais complicações de pacientes com HD descritas foram insuficiência renal aguda (30,3%), insuficiência respiratória (21,2%) e hipocalemia (12,1%). As três principais complicações para os pacientes sem HD descritas foram insuficiência respiratória (31,6%), farmacodermia (18,4%) e insuficiência renal aguda (10,6%) (Tabela 16). Não foi realizada análise bivariada para complicações.

Insuficiência renal aguda foi definida se o paciente apresentasse elevação de creatinina em duas vezes o valor de entrada.

TABELA 15: Doenças associadas à infecção por HIV diagnosticadas durante internação atual dos pacientes com e sem histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

<i>Doenças associadas à infecção por HIV (1)</i>	<i>Histoplasmose disseminada (n=48)</i>	<i>Sem histoplasmose disseminada (n=88)</i>
Candidíase oral	13 (27,0%)	14 (15,9%)
Citomegalovírus (úlceras crônicas gastrintestinais)	3 (6,3%)	2 (2,3%)
Tuberculose	2 (4,2%)	7 (8,0%)
Neurotoxoplasmose	2 (4,2%)	7 (8,0%)
Candidíase esofágica	2 (4,2%)	1(1,1%)
Pneumocistose	1 (2,1%)	2(2,3%)
Herpes simples (úlceras)	1 (2,1%)	9 (10,2%)
Sarcoma de Kaposi	1 (2,1%)	1 (1,1%)
Diarréia crônica	0 (0,0%)	4 (4,5%)
Infecção por <i>Isospora belli</i>	0 (0,0%)	1 (1,1%)
Infecção por complexo <i>micobacterium avium intracelulare</i>	0 (0,0%)	1 (1,1%)
Total	25 (52,1%)	50 (56,8%)

Nota: dados relacionados n(%).

1: não inclui histoplasmose disseminada.

TABELA 16: Complicações durante internação dos pacientes com histoplasmose disseminada e sem histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

<i>Complicações¹</i>	<i>Histoplasmose disseminada (n=33)</i>	<i>Sem histoplasmose disseminada (n=43)</i>
Insuficiência respiratória	7 (21,2%)	12 (31,6%)
Insuficiência renal aguda	10 (30,3%)	4 (10,6%)
Farmacodermia	2 (6,0%)	7 (18,4%)
Choque	3 (9,0%)	1 (2,6%)
Piora da pancitopenia	1 (3,0%)	3 (7,9%)
Hipocalemia	4 (12,1%)	0 (0,0%)
Hepatite	1 (3,0%)	2 (5,3%)
Coma	0 (0,0%)	2 (5,3%)
Colecistite	0 (0,0%)	3 (7,9%)
Hemorragia digestiva alta	2 (6,0%)	0 (0,0%)
Insuficiência cardíaca congestiva	0 (0,0%)	2 (5,3%)
Pericardite	0 (0,0%)	1 (2,6%)
Alteração de eletrocardiograma	1 (3,0%)	0 (0,0%)
Bacteriemia (infecção cateter diálise)	1 (3,0%)	0 (0,0%)
Hemorragia pulmonar	0 (0,0%)	1 (2,3%)
Convulsão	1 (3,0%)	0 (0,0%)

Nota: dados relacionados n(%).

¹: não incluído sepse e coagulação intravascular disseminada por serem avaliados em outra tabela.

Insuficiência respiratória foi a principal causa de UTI em ambos os grupos, 50% do grupo com HD e 69,2% sem HD (Tabela 17). Análise bivariada para variável causa de UTI não foi realizada.

TABELA 17: Causas de UTI dos pacientes com e sem histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

<i>Causas de UTI</i>	<i>Histoplasmose disseminada (n= 12)</i>	<i>Suspeita de histoplasmose disseminada (n= 13)</i>
Insuficiência respiratória	6 (50,0%)	9 (69,2%)
Sepse	1 (8,3%)	2 (15,4%)
Choque	2 (16,7%)	1 (7,7%)
Insuficiência renal aguda	2 (16,7%)	0 (0,0%)
Falência de múltiplos órgãos	0 (0,0%)	1 (7,7%)
Insuficiência cardíaca congestiva	1 (8,3%)	0 (0,0%)

Nota: dados relacionados n(%).

Seis (12,6%) pacientes com HD não tiveram o diagnóstico correto no momento da alta hospitalar, pois os resultados das culturas positivas saíram após a alta. Três (6,3%) pacientes tiveram o diagnóstico de pneumocistose e três (6,3%) saíram sem diagnóstico definitivo (Tabela 18).

Os principais diagnósticos dos pacientes sem HD foram tuberculose (20,0%), pneumonia (13,6%) e neurotoxoplasmose (12,5%) (Tabela 18). Dezoito por cento dos pacientes não tiveram diagnósticos definitivos (Tabela 18). Sete deles foram tratados empiricamente para HD, porém seis apresentaram mais de uma cultura de material biológico negativa para *Histoplasma capsulatum* e somente um não utilizou outros esquemas antibióticos.

Outros diagnósticos correspondem a neurocriptococcose, hepatite, herpes simples recidivante, insuficiência hepática, insuficiência renal crônica (dois pacientes), otite externa necrotizante, pancreatite, sarcoma de Kaposi, sífilis terciária e estafilococcia.

TABELA 18: Diagnósticos presentes no momento da alta hospitalar dos pacientes com e sem histoplasmose disseminada antes de sair a cultura para *Histoplasma capsulatum* (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

<i>Diagnóstico da alta hospitalar</i>	<i>Histoplasmose disseminada (N=48)</i>	<i>Suspeita de histoplasmose disseminada (n=88)</i>
Tuberculose	0 (0,0%)	18 (20,0%)
Pneumonia	0 (0,0%)	12 (13,6%)
Neurotoxoplasmose	0 (0,0%)	11 (12,5%)
Pneumocistose (2)	3 (6,3%)	5 (5,7%)
Síndrome diarréica	0 (0,0%)	6 (6,8%)
Calazar	0 (0,0%)	5 (5,7%)
Sepse	0 (0,0%)	3 (3,0%)
Sem diagnóstico (2)	3 (6,3%)	16 (18,2%)
Outros	0(0,0%)	11 (12,5%)

Nota: dados relacionados n(%).

2: diagnóstico de histoplasmose disseminada confirmada após alta hospitalar, após resultado de cultura.

4.9 Modo de Diagnóstico de Pacientes com Histoplasmose Disseminada

A pesquisa direta do fungo em material biológico contribuiu com 31 (64,9%) diagnósticos, sendo que em 23 (74,2%) o fungo também foi identificado em cultura. Somente o achado do fungo em cultura contribuiu com 15 (31,3%) diagnósticos (Tabela 19). Foi considerada a ordem decrescente de material biológico em que o fungo foi encontrado por pesquisa direta: creme leucocitário (38,7%), hemograma (35,5%) e medula óssea (25,8%)

(Tabela 19). Biópsia de pele ou mucosa contribuiu com 2 (4,2%) dos diagnósticos, pois os pacientes tiveram diagnóstico principalmente por pesquisa direta ou cultura de outros materiais biológicos.

TABELA 19: Modo de diagnóstico de pacientes de histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infeciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

<i>Modo de diagnóstico:</i>	<i>Histoplasmose disseminada (n=48)</i>
Pesquisa direta:	31/48 (64,9%):
Creme leucocitário ¹	12/31 (38,7%)
Hemograma	11/31 (35,5%)
Medula óssea	8/31 (25,8%)
Cultura:	15/48 (31,3%):
Creme leucocitário ¹	7/15 (46,7%)
Medula óssea	8/15 (53,4%)
Biópsia:	2/48 (4,2%):
Pele	1/2 (50%)
Úlcera de orofaringe	1/2 (50%)

Nota: dados relacionados n(%).

¹: material obtido através do processo de centrifugação de células de sangue periférico.

4.10 Descrição do Acometimento de Pele em Pacientes com Histoplasmose Disseminada

Dezoito (35,5%) pacientes com HD apresentaram acometimento de pele. Quatorze lesões de pele foram biopsiadas e em 13 biópsias *Histoplasma capsulatum* foi encontrado através da coloração de Grocott-prata-metanamina. Na biópsia de pele negativa, *Histoplasma capsulatum* foi excluído como responsável por essa lesão de pele. Dois pacientes se recusaram a realizar a biópsia de pele e três estavam em estado grave, com plaquetas inferiores a 50.000 UI/mm³, não sendo possível a realização de biópsias de pele nestes casos.

Dez culturas de pele foram positivas. Duas biópsias de pele não foram enviadas ao laboratório de microbiologia do HSJ e uma biópsia de pele foi contaminada, mas não houve culturas negativas entre as 13 biópsias realizadas.

Dois pacientes apresentaram lesões ulceradas em mucosa. Uma biópsia de mucosa foi realizada e positiva para *Histoplasma capsulatum*, porém o material não foi enviado para cultura de fungo. Um paciente com lesão em mucosa estava com plaquetopenia acentuada e não foi biopsiado.

O local de acometimento de pele mais comum foi em membro superior (66,7%), seguido de membro inferior, tronco e cabeça (38,9% cada) (Tabela 21). Oitenta e três por cento dos pacientes apresentaram rash maculopapular ou múltiplas pápulas (Tabela 21). Tais lesões eram eritematosas em 61,1% (Tabela 20).

A figura 5 é uma fotografia de pápulas eritematosas em tronco, e na figura 6, as pápulas são demonstradas em dorso de mão direita, características inespecíficas mas comuns na HD. Placa descamativa eritemato acastanhada, circundada por pápulas eritematosas em tórax podem ser vistas na figura 7. A placa descamativa em tórax anterior assemelha-se a pelagra (colar de casal), porém tem a particularidade das pápulas ao redor da placa. A figura 8 revela pápulas e nódulos eritematosos em dorso, semelhantes a foliculite eosinofílica, síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril subaguda, com febre, elevação de velocidade de hemossedimentação, neutrofilia periférica, mialgia e poliartrite ou poliartralgia), e reação hansênica (eritema nodoso). Características de lesões de pele comuns na HD são observadas através das pápulas eritematosas localizadas em abdome (figura 9) e rash maculopapular eritematoso em tronco (figura 10). Placa eritemato-descamativa semelhante a pelagra ou dermatite de contato pode ser observada na figura 11. Tal lesão teve sua periferia biopsiada. Úlcera de bordos elevados e eritematosos, com fundo granuloso em perna direita, semelhante a leishmaniose tegumentar, pode ser visto na figura 12.

TABELA 20: Características do acometimento de pele em pacientes de histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infeciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

<i>Variáveis</i>	<i>Pele (n=18)</i>
Localização (1):	
Disseminada	2/18 (11,1%)
Cabeça	7/18 (38,9%)
Tronco	7/18 (38,9%)
Abdome	4/18(22,2%)
Membro superior	12/18 (66,7%)
Membro inferior	7/18 (38,9%)
Característica (1):	
rash maculopapular/ papular (2)	15/18 (83,3%)
Úlceras	2/18 (11,1%)
Pápulas isoladas	1/18 (5,6%)
Cor (1):	
Eritematosa	11/18 (61,1%)
Eritemato-violácea	5/18 (27,8%)
Eritemato-acastanhada	1/18 (5,6%)
Purpúrico-hemorrágica	1 /18(5,6.%)
Tamanho de placas e úlceras (1):	
1 a 5 cm	8/18 (44,4%)
10 a 15 cm	3/18 (16,7%)
20 cm	1/18 (5,6%)
Número de lesões:	
Múltiplas (>10)	16/18 (88,9%)
Uma	1/18(5,6%)
Três	1/18(5,6%)

Nota: valores referentes a número (%)

1: um paciente poderia apresentar lesão de pele com mais de uma localização, característica, cor e tamanho.

2: três pacientes apresentavam placas descamativas, três apresentavam crostículas encimadas das pápulas, um apresentava crostas e vesículas hemorrágicas e outro apresentava nódulos associados a múltiplas pápulas ou rash maculopapular.



Figura 5: histoplasmose disseminada: pápulas eritematosas em tronco.



Figura 6: histoplasmose disseminada: pápulas eritematosas em dorso de mão direita.



Figura 7: histoplasmose disseminada: placa descamativa eritemato-acastanhada e pápulas eritematosas em tórax.



Figura 8: histoplasmose disseminada: nódulos e pápulas eritematosas em dorso.



Figura 9: histoplasmose disseminada: pápulas eritematosas em abdome.



Figura 10: histoplasmose disseminada: rash maculopapular eritematoso em tronco.



Figura 11: histoplasmose disseminada: placa descamativa eritematosa em perna direita.



Figura 12: histoplasmose disseminada: úlcera de bordas elevadas, eritematosas e fundo granuloso em perna direita.

4.11 Variáveis Independentes Associadas à Histoplasmose Disseminada

Foram variáveis independentes associadas ao diagnóstico de HD entre suspeitos de HD no HSJ: hepatomegalia, temperatura acima de 38,5°C, rash maculopapular ou múltiplas lesões papulares, $CD4 \leq 75$ células/mm³ e LDH acima de cinco vezes o limite superior de normalidade (Tabela 21). Dor pleurítica foi mais presente no grupo de suspeitos que apresentaram pneumonias bacterianas, pneumocistose e tuberculose (Tabela 21).

TABELA 21: Regressão logística: variáveis independentes para histoplasmose disseminada entre pacientes HIV positivos suspeitos de histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

	<i>Odds ratio ajustada</i>	<i>Intervalo de confiança de 95%</i>	<i>Valor p</i>
Dor pleurítica	0,2	0,06-0,78	0,02
Hepatomegalia	3,4	1,33-8,55	0,01
Temperatura $\geq 38,5^\circ\text{C}$	5,9	1,62-21,77	0,007
Rash maculopapular ou múltiplas pápulas	5,8	1,50-22,68	0,01
$CD4 \leq 75$ cel/mm ³	4,9	1,64-14,88	0,004
LDH (2) ≥ 5 X LSN (1)	4,3	1,49-12,55	0,007

1: Limite superior de normalidade

2: LDH: desidrogenase láctica

4.12 Probabilidade de Histoplasmose Disseminada à Internação Hospitalar

A probabilidade de HD em um paciente febril, suspeito de ser portador da micose à admissão hospitalar, segundo presença de febre elevada ($\geq 38,5^\circ\text{C}$), hepatomegalia e nível de LDH alterado está na Tabela 22. Nível de CD4 inferior a 75 células/mm³, apesar de ser fator independente para HD em análise multivariada, não participou do quadro de probabilidades por não ser disponível no momento da admissão hospitalar. Rash maculopapular não entrou no cálculo devido ao número reduzido de pacientes em relação à hepatomegalia e presença de febre elevada.

A probabilidade de histoplasmose disseminada foi baixa (27/103= 26,2%) naqueles com LDH inferior a cinco vezes o LSN, independente de hepatomegalia ou temperatura elevada (Tabela 22). Pacientes com LDH acima de cinco vezes o LSN e temperatura elevada tiveram alta probabilidade de HD (88,9%); o acréscimo da hepatomegalia causou redução da probabilidade (66,7%).

TABELA 22: Probabilidade de histoplasmose disseminada para um paciente febril à admissão hospitalar entre os pacientes com suspeita para histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

<i>LDH¹</i>	<i>Hepatomegalia presente T_≥ 38,5°C</i>	<i>Hepatomegalia ausente T_≥ 38,5°C</i>	<i>Hepatomegalia presente T<38,5°C</i>	<i>Hepatomegalia ausente T< 38,5°C</i>	<i>Probabilidade de HD independente de hepatomegalia ou temperatura, segundo alteração de LDH</i>
↑	66,7% (n=15) ²	88,9% (n=9) ²	33,3% (n=3) ²	0,0% (n=2) ²	65,5%(n=29)²
↓	42,9%(n=35) ²	23,4% (n=39) ²	30,0%(n=10) ²	0,0% (n=19) ²	26,2% (n= 103)²
↑ ou ↓	50,0%(n=50)²	35,4%(n=48)²	30,8%(n=13)²	0,0% (n=21)²	

1: lactato desidrogenase, nível de 5 vezes o limite superior de normalidade.

2: n= número total de pacientes.

A probabilidade de afastar HD frente a um paciente sem hepatomegalia e temperatura inferior a 38,5°C, assim como nível de LDH menor que cinco vezes o LSN (testes diagnósticos clínicos negativos), foi obtida através do cálculo do valor preditivo negativo. A probabilidade de se ter HD foi obtida através do cálculo do valor preditivo positivo, analisando-se as variáveis positivamente (Tabela 23).

A probabilidade de afastar HD como diagnóstico principal de um paciente que não apresenta hepatomegalia ou temperatura superior a 38,5°C foi de 100% (valor preditivo negativo). A probabilidade de afirmar que o paciente tem HD em outras situações diferentes de sem hepatomegalia e temperatura inferior a 38,5°C foi de apenas 41,7% (Tabela 23).

TABELA 23: Testes diagnósticos clínicos para cálculo de valores preditivos a fim de identificar histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

	<i>Histoplasmose disseminada (n=48)</i>	<i>Sem histoplasmose disseminada (n=88)</i>	<i>Total</i>
Outras situações clínicas (1)	48	67	115
Sem hepatomegalia e temperatura < 38,5°C	0	21	21
Total	48	88	136

1: sem hepatomegalia e temperatura $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$; com hepatomegalia e temperatura < $38,5^{\circ}\text{C}$, com hepatomegalia e temperatura $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$.

Valor preditivo positivo= 41,7% (I.C 95%= 32,7%; 51,3%)

Valor preditivo negativo= 100% (I.C 95%= 80,8%; 100%)

A probabilidade de afastar HD em paciente com valor de LDH menor que cinco vezes o LSN foi de 74,3% (valor preditivo negativo). A probabilidade de HD em pacientes com valores de LDH diferentes dos citados acima foi de 65,5% (valor preditivo positivo). A segurança em se afastar HD segundo o valor de LDH foi maior do que a afirmação de HD.

TABELA 24: Testes diagnósticos laboratoriais (lactato desidrogenase) para cálculo de valores preditivos a fim de identificar histoplasmose disseminada (Hospital São José de Doenças Infecciosas, janeiro de 2006 a janeiro de 2007).

	<i>Histoplasmose disseminada (n=46)</i>	<i>Sem histoplasmose disseminada (n=86)</i>	<i>Total</i>
LDH ¹ (>5XLSN ²)	19	10	29
LDH ¹ (< 5 X LSN ²)	27	76	103
Total	46	86	132

¹: lactato desidrogenase; ²: limite superior da normalidade

Valor preditivo positivo= 65,5% (I.C 95%= 45,7%; 81,4%)

Valor preditivo negativo= 74,3% (I.C 95%= 64,7%; 82,1%)

A probabilidade de afastar HD em paciente com valor de LDH menor que cinco vezes o LSN é de 74,3% (valor preditivo negativo). A probabilidade de HD em pacientes com valores de LDH diferente dos citados acima é de 65,5% (valor preditivo positivo). A segurança em se afastar HD segundo teste laboratorial de LDH é maior do que a afirmação de HD. Os pacientes que não apresentarem valor de LDH inferior a cinco vezes o LSN necessitam serem seguidos e investigados para HD.

5 DISCUSSÃO

Desde o início da epidemia da aids, a HD tem sido identificada com frequência crescente nos pacientes internados no Hospital Referência para HIV do Ceará (Referência da Secretaria de Saúde do município). Os sinais e sintomas clínicos, assim como exames laboratoriais que poderiam ajudar no diagnóstico precoce de HD em paciente com aids, são inespecíficos e encontrados em outras patologias oportunistas. Neste estudo, os pacientes suspeitos de HD, com sinais, sintomas e exames laboratoriais descritos como comuns em HD, foram comparados quanto a fatores clínicos e laboratoriais que diferenciassem um grupo do outro de modo a facilitar ao médico do HSJ excluir ou confirmar HD em uma população de pacientes suspeitos, orientando melhor a tomada de decisões frente a um paciente portador de HIV.

Os pacientes com HD foram definidos como aqueles com pesquisa direta e/ou cultura positiva para histoplasma e considerados sem HD aqueles com cultura negativa para histoplasma. Pelo fato de a positividade relatada na literatura para a cultura de fungo na HD ser de 75%, teve-se o cuidado de rever os prontuários dos doentes pós-alta. Sete pacientes receberam tratamento para histoplasmose e para outras patologias oportunistas, obtendo melhora clínica. Em seis deles houve mais de um material clínico negativo para fungos, sendo, portanto, incluídos no grupo sem HD.

No estudo retrospectivo de De Francesco Daher e colaboradores³³, realizado também no hospital São José, que comparou dados clínicos, laboratoriais e evolutivos de pacientes com HD e outras doenças oportunistas em pacientes HIV positivos, 79,8% dos pacientes eram masculinos, idade média de 34 anos (± 8 anos) em pacientes com histoplasmose e 34 (± 7 anos) no grupo de outras doenças³³. Esses dados são semelhantes nos sexos e idades avaliados neste estudo, indicando que não houve mudança no perfil sócio-demográfico dos pacientes no intervalo entre os dois estudos.

A maioria dos pacientes tem baixa renda familiar mensal e baixa escolaridade, mas esse perfil corresponde à população atendida no Hospital São José de Doenças Infecciosas. Analfabetos estiveram mais presentes entre pacientes com histoplasmose. Esse dado pode indicar pacientes com pouca informação que, às primeiras manifestações da infecção de HIV, não procuraram cuidados médicos, com diagnóstico tardio de aids, através de doença oportunista sistêmica instalada.

Ocupações anteriores ou a atual, relacionadas à construção civil, agricultura, trabalho com animais, jardinagem ou contato com aves e morcegos não tiveram maior relação com histoplasmose, embora esses sejam fatores associados à detecção de *Histoplasma capsulatum* e relacionados com risco para histoplasmose em pacientes imunocomprometidos^{2,5,12}. Essa ausência de relação pode ser atribuída ao fato de nossa população de estudo ser homogênea quanto a esse dado, pois contato com aves e trabalho com terra e construção é comum no Ceará.

Moradia em outros estados foi um fator mais presente em pacientes sem HD, indicando que provavelmente a doença foi adquirida no Ceará, fato já conhecido pelo menor número de casos da doença registrados em outros estados do Brasil^{18,19,60}. Mais pacientes com HD nasceram na capital do estado, entretanto a moradia atual esteve homogênea entre interior e capital. Parece que o paciente pode ter adquirido histoplasmose tanto no interior quanto na capital, mas para responder a essa questão, um trabalho mais dirigido precisaria ser desenvolvido, inclusive com estudo do solo do Ceará para encontro do fungo.

Os sintomas mais comuns foram semelhantes aos da literatura. Os estudos revelam febre (93%), calafrios (72%), adinamia (59%) e perda de peso (48%) como sintomas comuns^{14,60}. Os pacientes estudados relatam, ainda, tosse, dificuldade respiratória, dor abdominal, lesões orais ou de pele e diarreia¹⁴. Dor abdominal e dificuldade respiratória não foram queixas principais de nossos pacientes, mas não foi perguntado diretamente a eles sobre esses sintomas. Lesões de pele e dispnéia foram mais detectados no exame físico.

Análise multivariada publicada recentemente demonstrou que febre, adinamia, tosse, perda de peso, lesões cutâneas e hepatomegalia estão independentemente associadas à HD ($p < 0,001$)³³. Febre foi característica da nossa população de estudo, porém os pacientes com histoplasmose apresentaram temperatura acima de 38,5°C ($p < 0,001$). Não encontramos diferenças entre os grupos de estudo em relação a tosse, calafrios, perda de peso, anorexia ou manifestações hemorrágicas, mas essas foram características comuns em ambos os grupos. Além de temperatura mais elevada, os pacientes com histoplasmose apresentaram hepatomegalia, esplenomegalia, rash maculopapular ou múltiplas pápulas e sibilos à ausculta pulmonar ($p < 0,05$). Diferentemente de outros, este estudo não usou grupo-controle, mas comparou populações com queixas comuns a ela.

Hepatomegalia (48%), esplenomegalia (61%), linfadenopatia (57%) e anormalidades pulmonares (66%) foram achados comuns em casuística americana¹⁴. No nosso estudo,

hepatomegalia esteve presente em 64,6%, mas esplenomegalia foi detectado em apenas 33,3%, apesar de mais presente em pacientes com HD ($p < 0,05$). Linfadenopatia foi detectado em 41,7% dos pacientes com HD, dispnéia, em 25% e alteração de ausculta pulmonar em 47,9%.

Pressão sistólica (30% menor que 90 mmHg), pulso (mediana de 100 bpm) e frequência respiratória (mediana de 20 rpm) também estão alterados¹⁴. Nosso estudo encontrou valores semelhantes para os sinais vitais, mas não serviram para diferenciar quais pacientes teriam HD. Entretanto, esses pacientes continuam merecedores de avaliação especial para o diagnóstico mais precoce possível a fim de possibilitar a introdução do antifúngico sistêmico sem demora.

O estudo de De Francesco Daher e colaboradores encontrou maior alteração de uréia, creatinina, LDH, AST, ALT, fosfatase alcalina, bilirrubina direta e indireta, baixo hematócrito, hemoglobina, plaquetas, proteínas séricas, albumina, carga viral mais elevada e CD4 mais baixo ($p < 0,05$) em pacientes com HD, comparando com outras infecções oportunistas³³. Em nosso trabalho, encontramos, em concordância, valores mais baixos de hemoglobina (≤ 10 mg/dL) e CD4 (≤ 75 cel/mm³) e aumentados de AST (maior duas vezes e meia o limite superior de normalidade) e LDH (maior que cinco vezes o limite superior de normalidade) ($p < 0,001$). Amilase (\geq duas vezes o limite superior de normalidade) também estava mais alterada em pacientes com HD ($p < 0,05$), embora somente 13 pacientes com HD e 23 sem HD tenham realizado o exame.

Foram variáveis independentes associadas à HD: hepatomegalia, temperatura acima de 38,5°C, rash maculopapular ou múltiplas lesões papulares, $CD4 \leq 75$ células/mm³ e nível de LDH cinco vezes o LSN (Tabela 21). Dor pleurítica foi significativamente mais presente no grupo sem HD, que apresentou pneumonias bacterianas, pneumocistose e tuberculose. Hepatomegalia e AST alterado indicam o comprometimento hepático dos pacientes com HD. Elevação de LDH pode indicar comprometimento hepático, mas não é específico para esse órgão. LDH tem sido associada com histoplasmose, toxoplasmose, tuberculose, pneumonia bacteriana, pneumocistose, e linfoma e com valor inverso de CD4³².

Assim como De Francesco Daher e colaboradores³³, foi encontrado LDH mais elevado e menor CD4 em pacientes com HD, mas a relação inversa entre esses dois exames não foi estudada especificamente. Em pacientes admitidos em hospital com infiltrado pulmonar e febre, LDH tem sido importante para o diagnóstico de HD³¹. Segundo os achados encontrados neste estudo, a probabilidade de HD foi baixa (26,2%) naqueles com LDH inferior a cinco vezes o

LSN, independente de hepatomegalia ou temperatura elevada (Tabela 22), com valor preditivo negativo para LDH menor que cinco vezes o LSN, de 74,3%.

Na literatura, 85% dos pacientes com HD apresentam temperatura acima de 38,5°C¹⁴; 91,7% dos pacientes estudados apresentaram essa temperatura, enfatizando-se ser essa uma característica importante dos pacientes com HD, que inclusive os diferencia dentre os suspeitos. De suma importância é a ausência de hepatomegalia ou de temperatura elevada, pois o valor preditivo negativo para histoplasmosose foi de 100%.

Trinta e sete e meio por cento dos pacientes com HD apresentaram comprometimento de pele, dado semelhante ao encontrado em outros estudos da América Latina¹⁹. Apesar de não existir lesão de pele específica de HD, são descritas lesões de pele múltiplas, papulares, ulceradas, pustulosas, eritematosas, violáceas ou acastanhadas, acometendo cabeça, tronco e membros superiores^{42,43,44,45,40}.

A porcentagem de óbito em pacientes com HD foi de 20,4%, semelhante ao estudo de Karimi e colaboradores que encontraram taxa de mortalidade de 19% em pacientes brasileiros, quando comparada a de pacientes norte-americanos HIV positivos com HD (5 a 13%).⁴ A maior mortalidade brasileira em relação à norte americana pode indicar dificuldade de acesso médico especializado dos pacientes, que são diagnosticados em fase avançada da doença. Apesar da elevada mortalidade registrada neste estudo, houve redução em relação à mortalidade encontrada nos anos 1990 (65%) no mesmo hospital²⁰, indicando melhora no diagnóstico e início precoce de terapêutica adequada.

De Francesco Daher e colaboradores ainda encontraram insuficiência renal aguda, insuficiência respiratória, choque séptico, menor uso de terapia antiretroviral e óbito em maior quantidade em pacientes com HD em comparação com outras doenças ($p < 0,001$)³³. Os grupos de nossa população de estudo, entretanto, eram bastante semelhantes nos aspectos evolutivos. As complicações mais comuns em pacientes com HD foram insuficiência renal aguda (30,3%), insuficiência respiratória (21,2%) e hipocalcemia (12,1%). As complicações mais comuns em pacientes sem HD foram insuficiência respiratória (31,6%), farmacodermia (18,4%) e insuficiência renal aguda (10,6%). Embora pacientes com HD apresentassem mais insuficiência renal aguda, esta manifestou-se apenas após internação, podendo corresponder à nefrotoxicidade da anfotericina B, deoxicolato disponível na rede pública. O desenho deste estudo não detectou diferença de óbito ou internação em UTI em pacientes com HD em relação ao grupo sem HD.

Em estudo retrospectivo de 1981 a 1994, em São Francisco, Califórnia, 46 pacientes com reativação de HD foram caracterizados¹⁴. Cinquenta e quatro por cento deles apresentavam as seguintes infecções oportunistas ativas associadas: *Citomegalovírus* (20,0%), *Micobacterium avium* (17,0%), pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (15,0%), parasitas intestinais (15,0%), bacteriemia (11,0%), herpes simples (11,0%), sarcoma de Kaposi (9,0%) e candidíase (4,0%).¹⁴ Cinquenta e dois por cento dos pacientes do estudo atual apresentavam doenças atribuídas à infecção por HIV. Houve menos *Citomegalovírus* (6,3%), aproximada percentagem de candidíase esofágica (4,2%), mas 27,0% de candidíase oral. Havia um caso de herpes simples (2,1%), 4,2% de toxoplasmose cerebral (suspeita clínica, tomográfica e sorológica), bem menos de pneumocistose (2,1%), sarcoma de Kaposi (2,1%) e 4,2% de tuberculose.

Em seis pacientes, o diagnóstico de HD foi dado posteriormente à alta, tendo havido melhora dos sintomas durante a internação. Esses pacientes tinham em comum o uso do sulfametoxazol trimetoprim para tratamento presuntivo de *P. jiroveci*. Já é relatado na literatura o fato de esse medicamento proteger pacientes HIV do adoecimento por histoplasmose²³.

Segundo a Secretaria de Saúde do Município de Fortaleza, tuberculose é a principal doença febril sistêmica definidora de aids no Ceará (Tabela 1), seguida pela HD, a última mais freqüente ainda que o calazar em pacientes HIV positivos. Tuberculose foi o diagnóstico mais encontrado em pacientes sem HD deste estudo, e o principal diagnóstico diferencial de HD no nosso meio, que, comumente, confundem-se pela semelhança no quadro clínico.

No estudo da Califórnia, radiografia de tórax estava alterada em 80% dos pacientes, com 59% dos infiltrados difusos, 33% com linfadenopatia, 15% granuloma calcificado, 13% infiltrado focal¹⁴. Setenta e cinco por cento dos pacientes com HD tiveram alteração de radiografia de tórax. Padrão difuso foi detectado em 50% dos pacientes com HD e também foi o mais comum. Infiltrado focal contribuiu com 26,7%. Não foi observada a mesma freqüência de linfadenopatia ou granuloma calcificado. Assim como em Indianápolis¹¹, linfadenopatia mediastinal foi encontrada em 3,4% dos pacientes, confirmando ser um achado menos presente em área endêmica. Não houve diferença significativa entre os dois grupos de estudo. Derrame pleural e cavidades não são comuns¹⁰. Associado com a clínica, dor pleurítica foi inclusive protetor para HD, indicando não ser a pleura um local comum de comprometimento por histoplasma. O achado difuso pode ser confundido com pneumocistose, ou tuberculose, sendo importante o isolamento

do agente infeccioso para correto diagnóstico, principalmente em relação ao primeiro, pelo fato de o paciente poder apresentar melhora dos sintomas com o tratamento com sulfas.

No estudo retrospectivo de De Francesco Daher e colaboradores, o diagnóstico de HD foi por pesquisa direta em medula óssea em 81% dos casos, em creme leucocitário em 79,5% dos casos, cultura de medula óssea em 47,8% dos casos e exame histopatológico de diferentes tecidos em 57,8% dos casos³³. Tal estudo não faz menção de encontro de histoplasma em hemograma³³. Neste estudo, hemograma foi responsável por 35,5% dos diagnósticos por pesquisa direta do fungo, com menor identificação de histoplasma em medula óssea (25,8%). A detecção do fungo no hemograma pode representar estágio mais avançado da doença e ser um importante fator prognóstico, o que precisa ser mais bem definido em futuros trabalhos; o número de doentes com HD não permitiu tal análise. O encontro do fungo no creme leucocitário foi o método diagnóstico em 25% dos casos de HD desta pesquisa, e as culturas de medula óssea e creme leucocitário contribuíram com 31,3% dos casos. De Francesco Daher e colaboradores, estudando pacientes do mesmo hospital que este estudo, não citaram cultura em creme leucocitário como diagnóstico de HD, mas lise-centrifugação, a qual não é realizada no nosso meio; deve ter havido um erro de tradução, já que o creme leucocitário é obtido da centrifugação de células sanguíneas³³. Esse exame tem baixa sensibilidade e deve ser sempre seguido de cultura²⁰. A literatura ressalta ainda a importância das culturas de sangue (lise-centrifugação), aspirado e biópsia de medula óssea, lavado broncoalveolar e biópsia de pele^{48,49}.

A biópsia de pele obteve positividade em 92,9% (13 de 14) dos pacientes. Tal fato indica que a pele é um local importante para o diagnóstico, o que está de acordo com a literatura⁴⁶. Na Califórnia, o histopatológico foi importante para o diagnóstico em 60% dos pacientes: sete por medula óssea, seis por linfonodo, cinco por biópsia brônquica e três pela pele. Vinte e seis por cento tiveram diagnóstico por cultura, sendo isolamento em sangue periférico através de lise-centrifugação o local mais comum (14%)¹⁴. A detecção de antígenos ou anticorpos não é acessível aos pacientes do Hospital São José.

Por fim, foram variáveis independentes associadas com HD, contribuindo para diagnóstico presuntivo entre suspeitos dessa micose: hepatomegalia, temperatura acima de 38,5°C, rash maculopapular ou múltiplas pápulas, CD4 inferior a 75 células/mm³ e LDH acima de cinco vezes o limite superior de normalidade ($p < 0,05$). Indicam baixa probabilidade de HD, com valor preditivo negativo de 100%, pacientes suspeitos sem hepatomegalia e temperatura

abaixo de 38,5°C, assim como LDH menor que cinco vezes o LSN (valor preditivo negativo de 74,3%).

6 CONCLUSÕES

- 1- A proporção de analfabetos nascidos em Fortaleza e daqueles que não moraram em outros estados foi significativamente maior em pacientes com HD.
- 2- Contato com galinhas, outras aves ou morcegos, assim como ocupação de risco anterior ou atual não foram mais comuns em pacientes com HD.
- 3- Vinte e oito (54%) pacientes com HD tiveram a micose como manifestação inicial de aids.
- 4- Pacientes com HD apresentaram significativamente: temperatura superior ou igual a 38,5°C, hepatomegalia, rash maculopapular ou diversas pápulas e sibilos a ausculta pulmonar ($p < 0,05$), como também mais baixa hemoglobina (≤ 10 mg/dl) e CD4 (≤ 75 cel/mm³), AST (maior 2,5 vezes o limite superior de normalidade), LDH (maior que 5 vezes o LSN) e amilase (≥ 2 vezes o LSN) ($p < 0,05$).
- 5- Foram variáveis independentes associadas à HD: hepatomegalia, temperatura acima de 38,5°C, rash maculopapular ou múltiplas lesões papulares, $CD4 \leq 75$ células/mm³ e LDH cinco vezes acima do limite superior de normalidade.
- 6- Não foi encontrado paciente com HD sem hepatomegalia ou temperatura abaixo de 38,5°C (valor preditivo negativo de 100%). O encontro de LDH menor que cinco vezes o LSN indicou baixa probabilidade de o paciente ter HD (valor preditivo negativo de 74,3%).
- 7- Trinta e sete e meio por cento dos pacientes com histoplasmosose apresentaram comprometimento de pele. A principal localização foi em membro superior (66,7%), seguido por cabeça (38,9%), tronco (38,9%) e membro inferior (38,9%).

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GUIMARÃES, A.J.; NOSANCHUK, J.D.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R.M. Diagnosis of Histoplasmosis. **Brazilian of Journal of Microbiology**, v. 37, p.1-13, 2006.
2. NEGRONI, R. Histoplasmosose. In: **Tratado de Infectologia**. 8. ed. São Paulo: Atheneu, 1996, p.1120-1129.
3. KWON-CHUNG, K.J; BENNETT, J.E. Histoplasmosis. In: **Medical Mycology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992, p. 464-513.
4. KARINI, K.; WHEAT, L.J.; CONNOLLY, P.; CLOUD, G.; HAJJEH, R.; WHEAT, E.; ALVES, K.; LACAZ, C.S; KEATH, E. Differences in histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome in the United States and Brazil. **Journal of Infectious Diseases**, v. 186, n.11, p.1655-1661, Dec. 2002.
5. DEEP JR, G.S. *Histoplasma capsulatum*. In: **Principles and Practice of Infectious Diseases**. 5 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000, p. 2718-2733.
6. ZANCOPE-OLIVEIRA, R.M.;WANKE, B. Isolamento do *Histoplasma capsulatum* de animais silvestres no município do Rio de Janeiro. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 1, p. 42-52, jan/mar.1986.
7. GROSSE, G.; STAIB, F.; RAPP, J.; RANG, H.; HEISE, W.; KAUFMAN, L. Observations in a aids patient and badgers outside endemic areas of histoplasmosis. **Zentralblatt für Bakteriologie**, v. 285, n. 4, p. 531-539. 1997.
8. CALZA, I.; MANFREDI, R.; DONZELLI, C.; MARINACCI, G.; COLANGELI, V.; CHIODO, F. Disseminated histoplasmosis with atypical cutaneous lesions in an Italian HIV-infected patient: another autochthonous case. **HIV Medicine**, v.4, p. 145-148. 2003.
9. GOSWAMI, R.P.; PRAMANIK,N.; BANERJEE, D.; RAZA, M.M.; GUHA, S.K.; MAITI, P.K. Histoplasmosis in eastern India: the tip of the iceberg? **Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 93, p. 540-542. 1999.

10. WHEAT, J. Endemic mycoses in aids: a clinical review. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 8, n. 1, p. 146-159. 1995
11. WHEAT, L.J.; CONNOLLY-STRINGFIELD, P.A.; BAKER, R.L.; *et al.* Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. **Medicine**, v. 69, p. 361-374. 1990.
12. MCKINSEY, D.S.; SPIEGEL, R.A.; HUTWAGNER, L; STANFORD, J.; DRIKS, M.R.; BREWER, J.; GUPTA, M.R.; SMITH, D.L.; O'CONNOR, M.C.; DALL, L. Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factors, and pathophysiology. **Clinical Infectious Diseases**, v. 24, n. 6, p. 1195-1203. 1997.
13. WHEAT, J. Experience during outbreaks in Indianapolis and Review of the literature. **Medicine**, v. 76, n. 5, p. 339-354. 1997.
14. FREDRICKS, D.N.; ROJANASTHIEN, N.; JACOBSON, M.A. Aids-related disseminated histoplasmosis in San Francisco, California. **Western Journal of Medicine**, v. 167, n. 5, p. 315-317. 1997.
15. LONDERO, A.T.; RAMOS, C.D. The status of histoplasmosis in Brazil. **Micopathologia**, v. 64, n. 3, p. 153-156. 1978.
16. ZANCOPE-OLIVEIRA, R.M.; e SILVA TAVARES, P.M.; de MEDEIROS MUNIZ, M. Genetic diversity of *Histoplasma capsulatum* strains in Brazil. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, v. 45, n. 3, p. 443-449. 2005.
17. FAVA, S.D.C.; Fava Netto, C. Epidemiologic surveys of histoplasmin and paracoccidiodin sensitivity in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 40, n. 3, p. 155-164. 1998.
18. SEVERO, L.C.; OLIVEIRA, F.M.; IRION, K.; PORTO, N.S.; LONDERO, A.T. Histoplasmosis in Rio Grande do Sul, Brazil: a 21 year experience. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 43, n. 4, p. 183-187. 2001.

19. BORGES, A.S.; FERREIRA, M.S.; SILVESTRE, M.T.A.; NISHIOKA, S.A.; ROCHA, A. Histoplasmosse em pacientes imunodeprimidos: estudo de 18 casos observados em Uberlândia, MG. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 30,n. 2, p. 119-124. 1997.
20. HOLANDA, E.M.; MESQUITA, J.R.L.; PINHEIRO, M.Z.; ANGELO, M.R.F.; SILVA, T.M.J. Importância do creme leucocitário no diagnóstico de histoplasmosse disseminada em pacientes com aids no Hospital São José- Ceará. In: XXXIV CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL,3., 1998, Manaus. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.31, supl.1, p.37. 1998.
21. de FRANCESCO DAHER,E.; de SOUZA BARROS, F.A.; da SILVA G.B.JR.; *et al.* Risk factors for death in acquired immunodeficiency syndrome-associated disseminated histoplasmosis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.74, n.4, p. 600-603. 2006.
22. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for aids Among Adolescents and Adults. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v.41, n. RR-17, p.1-5. 1992.
23. HAJJEH, R.A.; PAPPAS, P.G.; HENDERSON, H.; LANCASTER, D.; BAMBERGER, K.L.; SKAHAN, K.J.; PHELAN, M.A.; CLOUD, G.; HOLLOWAY, M.; KAUFFMAN, C.A.; WHEAT, L.J.; *et al* . Multicenter case-control study of risk factors for histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected persons. **Clinical Infectious Diseases**, v. 32, p. 1215-1520. 2001.
24. NACHER, M.; SARAZIN, F; EL GUEDJ, M.; *et al.* Increased incidence of disseminated histoplasmosis folling highly active antiretroviral therapy initiation. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 41, n. 4, p. 468-470. 2006.
25. WHEAT, L.J.; CHETCHOTISAKD, P.; WILLIAMS, B.; CONNOLLY, P.; SHUTT, K.; HAJJEH, R. Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in aids. **Clinical Infectious Diseases**, v. 30, p. 877-881. 2000.
26. COUPPIE, P.; SOBESKY, M.; AZNAR, C.; *et al.* Histoplasmosis and acquired immunodeficiency syndrome: a study of prognostic factors. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, p. 134-138. 2004.

27. HAJJEH, R.A. Disseminated histoplasmosis in persons infected with human immunodeficiency virus. **Clinical Infectious Diseases**, v. 21, p. 108-110. 1995.
28. DUFFALO, M.L. Fungal Opportunistic Infections in HIV disease. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 19, n. 1, p. 17-30. 2006.
29. YATES, J.W.; CHALMER, B.; McKEGNEY, F. P. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. **Cancer**, v.45, p. 2220-2224. 1980.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Treating opportunistic infections among HIV- infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/ Infectious Diseases Society of America. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 53, no. RR-15, p. 34-35. 2004.
31. CORCORAN, G.R.; AL-ABDELY, H.; FLANDERS, C.D.; GEIMER, J.; PATTERSON, T.F. Markedly elevated serum lactate dehydrogenase levels are a clue to the diagnosis of disseminated histoplasmosis in patients with aids. **Clinical Infectious Diseases**, v. 24, p. 942-944. 1997.
32. BUTT, A.A.; MICHAELS, S.; KISSINGER, D. The association of serum lactate dehydrogenase level with selected opportunistic infection and HIV progression. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 6, n. 3, p. 178-181. 2002.
33. de FRANCESCO DAHER, E.; SILVA-JÚNIOR, G.B.; BARROS, F.A.Z.; TAKEDA, C.F.V.; MOTA, R.M.S.; FERREIRA, M.T.; MARTINS, J.C.; OLIVEIRA, S.A.J. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis in HIV patients from Brazil. **Tropical Medicine & International Health**, v.12, n.9, p. 1108-1115. 2007.
34. COHEN, P.R.; BANK, D.E.; SILVERS, D.N.; GROSSMAN, M.E. Cutaneous lesions of disseminated histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 23, n. 3, p. 422-428. 1990.
35. PECHING, G.; KUMAKAWA, Z.; GALARZA, C. Histoplasmosis diseminada aguda: enfoque de manifestaciones cutâneas. **Folia Dermatológica Peruana**, v. 15, n. 3, p. 172-175. 2004.

36. COUPPIÉ, P.; AZNAR, C.; CARME, B.; NACHER, M. American histoplasmosis in developing countries with a special focus on patients with HIV: diagnosis, treatment, and prognosis. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 19, n. 5, p. 443-449. 2006.
37. EIBO, J.; SANCHEZ, R.L.; TSCHEN, J. A.; ELLNER, K.M. Cutaneous manifestations of histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 17, n. 2, p. 110-116. 1993.
38. ANDREU, C.M.F.; VARONA, C.C.; MACHIN, G.M.; BARRERAS, M.E.R.; PEREZ, A.R. Histoplasmosis diseminada progressiva en pacientes com SIDA. **Revista Cubana de Medicina Tropical**, v. 48, n. 3, p. 1996.
39. DURKIN, M.M.; CONNOLY, P.A.; KARINI, K.; WHEAT, E.; SCHNIZLEIN-BIRK, C.; ALLEN, S.D.; ALVES, K.; TEWARI, R.P.; KEATH, E. Pathogenic differences between North American and Latin American strains of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* in experimentally infected mice. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42, n. 9, p. 4370-4373, Sept. 2004.
40. ROSENBERG, J.D.; SCHEINFELD, N.S. Cutaneous histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. **Cutis**, v. 72, p. 439- 445. 2003.
41. RAMDIAL, P.K.; MOSAM, A.; DLOVA, N.C.; SATAR, N.B.; ABOOBAKER, J.; SINGH, S.M. Disseminated cutaneous histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus. **Journal of Cutaneous Pathology**, v. 29, n. 4, p. 215-225. 2002.
42. LOPES, J.O.; STREHER, L.A.; SCHOPF, L.F.; BENEVENGA, J.P.; FENALTE, A.A.; RIGHI, R.A. Lesões cutâneas na Histoplasmoze disseminada progressiva associada com sida. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 27, n. 3, p. 171-174. 1994.
43. REYES, M.; ARENAS, L.R.; PICHARDO, P.; VICK, R.; TORRES, A.; ZACARIAS, R. Histoplasmosis cutânea y SIDA. **Gaceta Medica de México**, v. 9, n. 3, p. 270-275. 2003.
44. D'ÁVILA, S.C.G.P.; CHAPADEIRO, E. Características histopatológicas e imunohistoquímicas das lesões cutâneas e da mucosa oral na histoplasmoze disseminada de portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (aids). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 31, n. 6, p. 539-547. 1998.

45. ANGIUS, A.G.; VIVIANI, M.A.; MURATORI,S.; CUSINI, M.; BRIGNOLO, L.; ALESSI, E.; Disseminated histoplasmosis presenting with cutaneous lesions in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 10, n. 2, p. 182-185. 1998.
46. COUPPIE, P.; PRADINAUD, R.; GROSSHANS, E.; SAINTE-MARIE, D.; BENOIST, B.; Diagnostic Rapide d'une leishmaniose cutanée et d'une histoplasmosis par examens directs. **Annales de Dermatologie et de Venereologie**, v. 124, n. 12, p. 849-851. 1997.
47. TOBÓN, A.M.; AGUDELO, C.A.; ROSERO, D.S. *et al.* 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**, v. 73, n. 3, p. 576-582. 2005.
48. CORTI, M.E.; CENDOYA, C.A.; SOTO, I.; *et al.* Disseminated histoplasmosis and aids: Clinical aspects and diagnostic methods for early detection. **Aids Patient Care and STDs**, v. 4, n. 3, p. 149-154. 2000.
49. AKPEK, G.; LEE, S.M.; GAGNON, D.R.; COOLER, T.P.; WRIGT, D.G. Bone marrow aspiration, biopsy, and culture in the evaluation of HIV-infected patients for invasive mycobacteria and Histoplasma infections. **American Journal of Hematology**, v. 67, p. 100-106. 2001.
50. WHEAT, J.; HAFNER, R.; WULFSOHN, M. *et al.* Prevention of relapse of histoplasmosis with itraconazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. **Annals of Internal Medicine**, v. 118, n. 8, p. 610-616. 1993.
51. WHEAT, L.J.; FREIFELD, A.G.; KLEIMAN, M.B. *et al.* Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the infectious diseases society of america. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n.7, p. 807-825. 2007.
52. WHEAT, J.; M^aWHINNEY, S.; HAFNER, R. *et al.* Treatment of histoplasmosis with fluconazole in patients with acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Acquired Immunodeficiency Syndrome Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. **American Journal of Medicine**, v. 103, n. 3, p. 223-232. 1997.
53. HECHT, F.,M.; WHEAT, J.; KORZUN, A, H. *et al.* Itraconazole maintenance treatment for histoplasmosis in aids: A prospective, multicenter trial. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirus**, v. 16, n. 2, p. 100-107. 1997.

54. GOLDMAN, M.; ZACKIN, R. FICHTENBAUM, C.J. *et al.* Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, p. 1485-1489. 2004.
55. NEGRONI, R.; HELOU, S.H.; LOPEZ-DANERI, G.; ROBLES, A.M.; ARECHAVALA, A.I.; BIANCHI, M. H. Interruption of antifungal secondary prophylaxis in aids-related histoplasmosis. **Revista Iberoamericana de Micologia**, v. 21, n. 2, p. 75-78. 2004.
56. KAPLAN, J.E.; MASUR, H.; HOLMES, K.K. Guidelines for preventing opportunistic infectious among HIV- infected persons---2002. **Morbidity and Mortality Weekly Report**,v. 51, n. RR08, p. 1-46. 2002.
57. McKINSEY, D.S.; WHEAT, L.J.; CLOUD, G.A.; *et al.* Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 28, p. 1049-1056. 1999.
58. Ministério da Saúde do Brasil. Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças. Série Manuais n° 60, p. 21-22. 2004.
59. ROCCO, J.R. Sepsis. In: Doenças Infecciosas e Conduta Diagnóstica e Terapêutica. 2 Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, p.121-145.
60. CASOTTI, J.A.; MOTTA, T.Q.; FERREIRA, C.U. Jr.; CERUTTI, C.Jr. Disseminated histoplasmosis in HIV positive patients in Espírito Santo state, Brazil: a clinical-laboratory study of 12 cases (1999-2001). **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.10, n.5, p. 327- 330. 2006.

8 ANEXOS

8.1 Critério Rio de Janeiro/ Caracas

Será considerado como caso de aids, para fins de vigilância epidemiológica, todo indivíduo com treze (13) anos de idade ou mais que apresentar evidência laboratorial da infecção por HIV (dois testes de triagem de detecção de anticorpos anti-HIV ou um confirmatório reagente) e, além disso, um somatório de pelo menos dez (10) pontos numa escala de sinais, sintomas ou doenças, independentemente da presença de outras causas de imunodeficiência.

Para o diagnóstico de infecção por HIV, são considerados testes de triagem para detecção de anticorpos: ELISA, EIA, MEIA e ensaio imunoenzimático por quimioluminescência. São considerados testes confirmatórios: imunofluorescência, imunoblot, *Western Blot*, teste de amplificação de ácidos nucleicos, PCR e NASBA.

Apresenta-se, no quadro a seguir, a escala com a pontuação para cada sinal, sintoma ou doença.

Quadro: escala de sinais, sintomas ou doenças.

SINAIS/SINTOMAS/ DOENÇAS	DESCRIÇÃO	PONTOS
Anemia e/ou linfopenia e/ ou trombocitopenia	Anemia: hematócrito inferior a 30% em homens e 25% em mulheres; ou hemoglobina inferior a 6,80 mmol/L (menos de 11 g/dL) em homens e inferior a 6,20 mmol/L (menos de 10,0 g/dL) em mulheres. Linfopenia: contagem absoluta de linfócitos inferior a $1 \times 10^9/L$ (menos de 1.000 células/mm ³). Trombocitopenia: contagem absoluta de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$ (menos de 100.000 células/mm ³).	2
Astenia	Por um período igual ou superior a um (1) mês, excluída a tuberculose como causa básica.	2
Caquexia	Perda de peso involuntária superior a 10% do peso habitual do paciente com ou sem emaciação, excluída a tuberculose como causa básica.	2

Quadro: escala de sinais, sintomas ou doenças.

SINAIS/SINTOMAS/ DOENÇAS	DESCRIÇÃO	PONTOS
Dermatite persistente	Lesões eczematosas localizadas ou generalizadas de evolução crônica, lesões papulovesiculosas disseminadas sem etiologia definida ou micoses superficiais de evolução crônica resistentes ao tratamento habitual.	2
Diarréia	Constante ou intermitente, por um período igual ou superior a um (1) mês.	2
Febre	Igual ou superior a 38°C, de forma constante ou intermitente, por um período igual ou superior a um (1) mês, excluída a tuberculose como causa básica.	2
Linfadenopatia	Maior ou igual a um (1) centímetro acometendo dois (2) ou mais sítios extra-inguinais, por um período igual ou superior a um (1) mês.	2
Tosse	Tosse persistente associada ou não a qualquer pneumonia (exceto tuberculose) ou pneumonite, determinadas radiologicamente ou por qualquer outro método diagnóstico.	2
Candidose oral ou leucoplasia pilosa	Candidose oral: inspeção macroscópica de placas brancas removíveis em base eritematosa ou pela inspeção microscópica de material obtido da mucosa oral com achados característicos. Leucoplasia oral: placas brancas não removíveis na língua.	5
Disfunção do sistema nervoso central	Confusão mental, demência, diminuição do nível de consciência, convulsões, encefalite, meningites de qualquer etiologia conhecida e/ou testes cerebelares anormais, excluídas as disfunções originadas por causas externas.	5
Herpes zoster em indivíduo com até 60 anos de idade	Lesões dermatológicas em diferentes faces de evolução, precedidas e/ou acompanhadas por dor, acometendo um ou mais dermatômos.	5

Quadro: escala de sinais, sintomas ou doenças.

SINAIS/SINTOMAS/ DOENÇAS	DESCRIÇÃO	PONTOS
Tuberculose pulmonar, pleural ou de linfonodos localizados numa única região	Tuberculose de linfonodos, com localização única, pleural, pulmonar não-especificada ou cavitária diagnosticada por padrão radiológico específico, inspeção microscópica (histologia ou citologia), cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	5
Outras formas de tuberculose	Tuberculose de linfonodos localizados em mais de uma cadeia, disseminada, atípica ou extra-pulmonar diagnosticada por padrão radiológico específico (miliar, infiltrado intersticial, não cavitário) e/ou inspeção microscópica (histologia ou citologia), pesquisa direta, cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	10
Sarcoma de Kaposi	Diagnóstico definitivo (inspeção microscópica: histopatologia ou citologia) ou presuntivo (reconhecimento macroscópico de nódulos, tumorações e /ou placas eritematosas/violáceas características na pele e/ou mucosas).	10

8.2- Questionário

HISTOPLASMOSE DISSEMINADA EM PACIENTES COM AIDS DO ESTADO DO CEARÁ.

IDENTIFICAÇÃO

Iniciais: _____ pront. N° _____ Data do nasc. ____/____/____

idade: _____ sexo 1- masculino 2- feminino ()

Ocupação atual _____

Ocupação anterior: _____

Nasceu no interior do Ceará: 1- sim 2- não () Cidade natal: _____

Tempo de permanência ininterrupta no interior: _____

Residência atual: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

Tempo de moradia nesta cidade: _____

Outros estados em que morou: _____

Local _____

Tempo de moradia: _____

Renda pessoal (ou familiar se depender desta): () 1- (sem renda); 2- (1-3 salários mínimos); 3- (4-7 salários mínimos); 4- (8- 10 salários mínimos); 5- (mais de 10 salários mínimos)

Escolaridade: () 1- (nenhuma); 2- (1 a 3 anos); 3- (4 a 7 anos); 4- (8 a 11 anos); 5 – (12 anos ou mais); 6- (não se aplica); 9- (ignorado)

EPIDEMIOLOGIA – HIV

Doenças oportunistas anteriores: _____

EPIDEMIOLOGIA- Histoplasmoze

Respostas: 1- sim 2- não

Presença de pombos na residência: **1- sim 2- não** ()

Presença de pombos na vizinhança: **1- sim 2- não** ()

Presença de galinheiros na residência: **1- sim 2- não** ()

Presença de galinheiros na vizinhança: **1- sim 2- não** ()

Outras aves: **1- sim 2- não** () Se sim,
quais? _____

Visitação em cavernas: **1- sim 2- não** () Se sim,
quando? _____ (ano)

Trabalhou em granja: **1- sim 2- não** () Se sim,
quando? _____ (ano)
Trabalhou com outras aves: **1- sim 2- não** () Se sim,
quando? _____ (ano)

DADOS DA DOENÇA

Data do diagnóstico de aids: ____/____/____

Data sorologia de HIV ____/____/____

Data do internamento atual: ____/____/____

Já teve internamentos anteriores por HIV? **1- sim 2- não** ()

Se sim, quantos _____

Já teve histoplasmose anteriormente? **1- sim 2- não** ()

Se sim data: ____/____/____

Tomou profilaxia para histoplasmose? **1- sim 2- não** ()

Qual? _____

Se não, suspendeu há quanto tempo? (em meses) _____

Em uso atual ou anterior de antiretrovirais **1- sim 2- não** ()

Tempo de início dos sintomas () em dias

SINTOMAS:

- Febre **1- sim 2- não** ()
 - Diária **1- sim 2- não** ()
 - Temperatura 1= 37,8°C- 38°C ; 2= 38,1°C- 38,4°C; 3= 38,5°C- 39°C;
4= > 39°C ()
 - Características: Contínua **1- sim 2- não** () ; irregular **1- sim 2- não** () ;
em picos diários **1- sim 2- não** () ; Número de picos **1- sim 2- não** () .
 - Calafrios **1- sim 2- não** ()
- Cefaléia **1- sim 2- não** ()
- Adinamia (astenia, letargia) **1- sim 2- não** ()
- Vômitos **1- sim 2- não** ()
- Mialgia **1- sim 2- não** ()
- Sudorese **1- sim 2- não** () Sem ser após a febre
- Anorexia **1- sim 2- não** ()
- Emagrecimento **1- sim 2- não** ()
 - Se sim quantificar: _____ Kg
- Artralgia **1- sim 2- não** ()
- Tosse **1- sim 2- não** ()
- Dor pleurítica **1- sim 2- não** ()
- Sangramento **1- sim 2- não** () Se sim, qual? _____
- Diarréia **1- sim 2- não** () Se sim, parasitos **1- sim 2- não** ()

Quais? _____

• Coprocultura (resultado): _____

• Outras _____

sintomas _____

SINAIS:

- Esplenomegalia **1- sim 2- não** ()
- Artrite **1- sim 2- não** ()
- Hepatomegalia **1- sim 2- não** ()
- Massa abdominal **1- sim 2- não** ()
- Icterícia **1- sim 2- não** ()
- Dispnéia **1- sim 2- não** ()
- Peso _____ **Kg**
- linfadenopatia **1- sim 2- não** () gânglios acometidos: () occipitais; () auriculares posteriores (); pré auriculares; () infra- auriculares; () sub-maxilares; () sub-mentonianos; () cervicais (superficiais e posteriores); () supraclaviculares; () cervicais profundos; () jugulares; () axilares; () supratrocleares; () inguinais.
- PA: _____ x _____ Pulso: _____ Respiração: _____
- Consciente **1- sim 2- não** ()
- Se inconsciente, Escala de coma de Glasgow: _____

ABERTURA DOS OLHOS	
Espontânea	4
Ao comando verbal	3
À dor	2
Sem resposta	1
RESPOSTA MOTORA	
Obedece ao comando verbal	6
Localiza a dor	5
Flexão sem localizar	4
Flexão anormal (decorticação)	3
Extensão (decerebração)	2
Sem resposta	1
RESPOSTA VERBAL	
Orientado e conversando	5
Desorientado e conversando	4
Palavras inapropriadas	3
Incompreensível	2
Sem resposta	1

- Alterações à ausculta pulmonar **1- sim 2- não** ()
 - RONCOS ()
 - ESTERTORES ()
 - SIBILOS ()
 - SOPRO TUBÁRIO ()
 - Diminuição de murmúrio ()
 - Outro _____

- Alterações à ausculta cardíaca **1- sim 2- não** ()
 - SOPRO CARDÍACO ()
 - ATRITO PERICÁRDICO ()
 - EXTRASSISTOLES ()
 - Outro _____

- CIVD **1- sim 2- não** ()

- Sepsis **1- sim 2- não** ()

Se sim, diagnóstico por: cultura () clínico ()

Se cultura (resultado): _____ local: _____

- lesões de mucosa **1- sim 2- não** ()

() **leucoplasia**

número: _____

tamanho: _____

Localização: _____

Cor: _____

() **aftas**

número: _____

tamanho: _____

Localização: _____

Cor: _____

() **úlceras**

número: _____

tamanho: _____

Localização: _____

Cor: _____

() **outras**. Descrever _____

número: _____

tamanho: _____

Localização: _____

Cor: _____

- lesões de pele **1- sim 2- não** ()

() **erupção macular**; localização: _____;

cor: _____

() **erupção maculopapular** localização: _____;

cor: _____

() **erupção papular**

localização: _____;

cor: _____

() **pápulas**

localização: _____;

cor: _____

() **nódulos**

número: _____

tamanho: _____

localização: _____ ;

cor: _____

placas infiltradas

número: _____

tamanho: _____

localização: _____ ;

cor: _____

placas descamativas

número: _____

tamanho: _____

localização: _____ ;

cor: _____

exulcerações

localização: _____ ;

cor: _____

ulcerações

número: _____

tamanho: _____

localização: _____ ;

cor: _____

outras. Descrição _____

localização: _____ ;

cor: _____

EXAMES LABORATORIAIS (1^{os} dias de internamento pela histoplasmose)

Exames	Resultados	Data
Hemoglobina		
Hematócrito		
Leucócitos	N %	
Segmentados		
Bastões		
Eosinófilos		
Monócitos		
Linfócitos		
Basófilos		
Plaquetas		
Esfregaço periférico		
CD4	VT: _____ cel _____ %	
TGO		
TGP		
BT		
BD		

BI		
TAP		
LDH		
Uréia		
Creatinina		
Proteínas totais		
Albumina		
Globulina		
Amilase		

Infecções oportunistas associadas: _____

R-x de Tórax- alterações **1- sim 2- não**

Infiltrado intersticial () Derrame pleural ()
 Infiltrado alveolar () Alterações cardíacas ()
 Infiltrado reticulo- nodular () Quais alterações
 cardíacas _____
 Infiltrado misto () Alterações mediastinais ()
 Infiltrado difuso () Linfadenopatia mediastinal ()
 Infiltrado focal () Granuloma calcificado ()
 Outro (especificar) _____

Endoscopia digestiva alta: _____

Ultra-som: tipo: _____

Resultado: _____

Tomografia: tipo: _____

Resultado: _____

Diagnóstico de Histoplasmose: ()

Se sim, por: Creme leucocitário ()

Medula óssea ()

Hemograma ()

Biópsia () material: _____

Cultura () material: _____

Outro _____

Realizou biópsia de pele () **1- sim 2- não**

Histopatológico positivo para histoplasma: () **1- sim 2- não**

Pesquisa direta de histoplasma da biópsia () **1- positiva 2- negativa**

Cultura de histoplasma da biópsia () **1- positiva 2- negativa**

Observações: _____

Outros exames dignos de nota: _____

TRATAMENTO

TTO da histoplasnose (droga, dose, por quanto tempo) _____

Resposta ao tto () satisfatória Data da alta ____/____/____

() transferência Data ____/____/____

() óbito Data do óbito ____/____/____

Condições clínicas que se associaram a morte _____

Questionário preenchido por: _____

Data: ____/____/____

Reinternações () 1- sim 2- não

Diagnóstico definitivo _____

Precisou de UTI () 1- sim 2- não

Causa de UTI _____

Outras doenças associadas _____

8.3 Lista de culturas

Cultura para histoplasnose - Dra. Terezinha e Dra. Isadora

Nome	Pront	Local	Data colheita ou admissão	Resultado

8.4 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

8.5 Termo de consentimento escrito, livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o (a) Sr./Sra. _____ para participar do estudo “DIAGÓSTICO PRESUNTIVO DE HISTOPLASMOSE DISSEMINADA EM PACIENTES FEBRIS COM AIDS DE HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO CEARÁ”.

Histoplasma é um fungo que causa a histoplasmose, doença grave, mas que tem tratamento eficaz e é curável e pode se manifestar como doença de pele. O senhor (a) responderá a perguntas referentes a dados pessoais e clínicos e será examinado. Caso apresente alguma manifestação na pele que pareça histoplasmose e se for de acordo, será retirado, com anestesia local, um pedaço da alteração (biópsia) e encaminhado para exame. Uma foto da alteração de pele será tirada, mas sem revelar sua identidade. Todo o procedimento a ser realizado tem por finalidade confirmar se o senhor (a) tem ou não essa doença e ajudar para que o tratamento seja iniciado com mais rapidez. Todo e qualquer exame a ser feito no senhor (a) será em comum acordo com seu médico assistente.

É possível que, durante e após o procedimento de biópsia, o senhor (a) sinta dor local, mas afirmamos que faremos anestesia para diminuir essa sensação. Poderá ocorrer também pequeno sangramento local e cicatriz do tamanho aproximado de um caroço de feijão. Raramente ocorrerão complicações como hematoma (coleção de sangue), infecção local (pele vermelha e quente), sensação de dormência e formigamento também no local e dificuldade no fechamento da ferida. Caso seja portador de alergia ao anestésico, poderá sentir pele vermelha, inchada, coceira ou falta de ar, motivo pelo qual perguntamos se já teve alergia a anestesia local, se afirmativo, NÃO realizaremos tal procedimento.

Caso seja feita biópsia, o seu médico será informado do seu resultado e as medidas cabíveis serão tomadas por ele para o tratamento adequado. Uma vez confirmada histoplasmose através desse exame, o tratamento específico com antifúngicos será instituído o mais rapidamente possível e seu acompanhamento dar-se-á segundo a rotina de pacientes HIV com histoplasmose do próprio hospital.

Toda e qualquer informação será guardada de forma sigilosa. Caso o senhor (a) concorde, basta somente assinar seu nome no final da página ou imprimir a digital. Caso se recuse em participar do estudo, isso não trará nenhum prejuízo ao seu atendimento no hospital.

Qualquer dúvida, pode entrar em contato com Profa. Terezinha do Menino Jesus, no próprio hospital, ou com Dra. Isadora Cavalcanti Ramos, ambas responsáveis pela pesquisa, cujos telefones e endereços seguem abaixo.

Atenciosamente

Data ____/____/____

Ass. _____ Ass. Testemunha _____

Ass. do entrevistador _____

Dra. Terezinha do Menino Jesus (telefone, endereço); Dra. Isadora Cavalcanti Ramos (telefone, endereço)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(para doentes inconscientes ou com perda da autonomia plena)

Convidamos o (a) SR/Sra. _____ para participar do estudo “DIAGÓSTICO PRESUNTIVO DE HISTOPLASMOSE DISSEMINADA EM PACIENTES FEBRIS COM AIDS DE HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO CEARÁ”.

Histoplasma é um fungo que causa a histoplasmose, doença grave, mas que tem tratamento eficaz e é curável e pode se manifestar com doença de pele. O senhor (a) responderá a perguntas referentes a dados pessoais e clínicos do paciente que também será examinado. Caso apresente alguma manifestação na pele que pareça histoplasmose e se for de acordo, será retirado, com anestesia local, um pedaço da alteração de pele (biópsia) e encaminhado para exame. Uma foto da alteração de pele será tirada, mas sem revelar a identidade do paciente. Todo o procedimento a ser realizado tem por finalidade confirmar se o paciente tem ou não essa doença e ajudar para que o tratamento seja iniciado com mais rapidez. Todo e qualquer exame a ser feito no paciente será em comum acordo com o médico assistente.

É possível, que durante e após o procedimento de biópsia, o paciente sinta dor local, mas afirmamos que faremos anestesia para diminuir essa sensação. Poderá ocorrer também pequeno sangramento local e cicatriz do tamanho aproximado de um caroço de feijão. Raramente ocorrerão complicações como hematoma (coleção de sangue), infecção local (pele vermelha e quente), sensação de dormência e formigamento também no local e dificuldade no fechamento da ferida. Caso o paciente seja portador de alergia ao anestésico poderá sentir pele vermelha, inchada, coceira ou falta de ar, motivo pelo qual perguntamos se já teve alergia a anestesia local, se afirmativo, NÃO realizaremos tal procedimento.

Caso seja feita biópsia, o médico será informado do seu resultado e as medidas cabíveis serão tomadas por ele para o tratamento adequado. Uma vez confirmada histoplasmose através desse exame, o tratamento específico com antifúngicos será instituído o mais rapidamente possível e o acompanhamento se dará segundo a rotina de pacientes HIV com histoplasmose do próprio hospital.

Toda e qualquer informação será guardada de forma sigilosa. Caso o senhor (a) concorde, basta somente assinar seu nome no final da página ou imprimir a digital. Caso se recuse em participar do estudo, isso não trará nenhum prejuízo ao atendimento do paciente no hospital.

Qualquer dúvida, pode entrar em contato com Profa. Terezinha do Menino Jesus, no próprio hospital ou com Dra. Isadora Cavalcanti Ramos, responsáveis pela pesquisa, cujos telefones e endereços seguem abaixo.

Atenciosamente

Data ____/____/____

Ass. _____ Ass. Testemunha _____

Ass. do entrevistador _____
Dra. Terezinha do Menino Jesus (telefone, endereço); Dra. Isadora Cavalcanti Ramos (telefone, endereço)