



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA/EPIDEMIOLOGIA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EVOLUÇÃO DOS PACIENTES
COM HISTOPLASMOSE DISSEMINADA E AIDS ATENDIDOS
EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO CEARÁ

LÍCIA BORGES PONTES

FORTALEZA
2008



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA/EPIDEMIOLOGIA

LÍCIA BORGES PONTES

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EVOLUÇÃO DA HISTOPLASMOSE
DISSEMINADA EM PACIENTES COM AIDS EM HOSPITAL DE
REFERÊNCIA DO CEARÁ**

Dissertação submetida à coordenação do curso de Mestrado em Saúde Pública/Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para o título de Mestre.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão

Fortaleza

2008

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca de Ciências da Saúde da
Universidade Federal do Ceará

©reprodução autorizada pelo autor

P858m Pontes, Lícia Borges

Características clínicas e evolução dos pacientes com histoplasmose disseminada e aids atendidos em hospital de referência do Ceará / Lícia Borges Pontes – Fortaleza, 2008.

85 f. : il.

Orientador: Profa. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará.
Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza-Ce,
2008.

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

CDD: 616.96901

LÍCIA BORGES PONTES

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EVOLUÇÃO DA HISTOPLASMOSE
DISSEMINADA EM PACIENTES COM AIDS EM HOSPITAL DE
REFERÊNCIA DO CEARÁ

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

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. José Wellington Oliveira Lima
Universidade Estadual do Ceará

Prof. Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues
Universidade Federal do Ceará

Prof^ª. Dr^ª. Elizabeth De Francesco Daher
Universidade Federal do Ceará

*Aos meus Pais, José Sábados Pereira Pontes
e Inês Borges Pontes, meus grandes
incentivadores por toda a vida e, em
especial, para a defesa desta dissertação.*

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dr^a. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão, dedicada orientadora desta dissertação;

à Prof^a. Dr^a. Rosa Maria Salani Mota, pelas análises estatísticas e pelos ensinamentos;

ao Prof. Dr. Rogério Costa Gondim, pelas considerações e aulas sobre quesitos essenciais para elaboração do experimento acadêmico ora relatado;

ao Prof. Dr. José Wellington Oliveira Lima pela ajuda e pelas críticas construtivas;

ao Hospital São José de Doenças Infecciosas, lugar onde a pesquisa foi realizada;

ao Serviço de Arquivos Médicos e Estatística do Hospital São José, na figura de Núbia da Silva Melo, Genivaldo Magalhães Cruz, Patrick Hernandes Cardoso Fernandes e Vítor Castelo Branco pela presteza na disposição dos prontuários;

à Maria Vânia de Freitas Gonçalves, técnica de laboratório, funcionária do HSJ, por dispor dos livros de registro;

ao Laboratório Central do Ceará, na pessoa da Dr^a. Rozzelê Ferreira Ângelo, por dispor dos registros dos exames realizados nesta instituição;

às secretárias do Mestrado em Saúde Pública, Zenaide Fernandes de Queiroz e Dominik Garcia Fontes, pela presteza durante esses dois anos;

aos estudantes de Medicina Emília Santiago Gerhard, Thyago Araújo Fernandes, Gabrielle Gurgel Lima e Luciana Evangelista Rosa Moreira, pela amizade, confiança depositada em mim e neste trabalho, bem como pela ajuda imprescindível na coleta de dados;

ao amigo Dr. Geraldo Bezerra da Silva Júnior, pelo apoio incondicional de sempre e pela revisão do texto deste relatório de pesquisa;

a todos os que, direta ou indiretamente, participaram da elaboração deste escrito.

RESUMO

Desde o início da epidemia de HIV no Ceará, a histoplasmose disseminada (HD) é detectada com frequência crescente em pacientes com aids. De modo a conhecer as características clínico-laboratoriais, evolução e a sobrevida da coinfeção HD/aids, foram analisados retrospectivamente 134 prontuários de pacientes com HD e 119 prontuários com outras doenças, internados de 1999 a 2005 no hospital-referência para HIV no Ceará. Dados dos pacientes foram colhidos do momento da admissão até dois anos após. O programa SPSS versão 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) foi utilizado para as análises uni e multivariadas de dados clínicos e laboratoriais. Os testes de Kaplan-Meier e Log-rank foram utilizados para estimar sobrevida. Eram do sexo masculino 71,6% dos pacientes com HD e 79,8% dos pacientes sem HD. A média de idade foi $35,5 \pm 8,9$ anos e mais de 90% declararam ter renda inferior a três salários mínimos em ambos os grupos. Vinte e seis pacientes (50%) com HD tiveram internamento anterior por infecção respiratória não tuberculosa contra 13 (22,8%) do grupo sem HD ($p < 0,05$). Pacientes com HD apresentaram com maior frequência febre (94%), diária (92,7%), acima de $38,5^{\circ}\text{C}$ (78,6%), com calafrios (41,1%), além de tosse (77,1%), perda de peso (89,9%), diarreia (68,9%), vômitos (47%), hepatomegalia (43,2%), esplenomegalia (24,2%), lesões de pele (14,9%) e icterícia (14,4%) ($p < 0,05$). À admissão hospitalar, grupo com HD apresentava médias significativamente mais baixas de leucócitos ($4594,5 \pm 3873,6$ versus 6.030 ± 3.986 céls/mm³), plaquetas (121.737 ± 101.054 versus 218.739 ± 130.320 céls/mm³) tempo de ativação de protrombina ($56,6 \pm 17,6$ versus $73,8 \pm 18,2$ %) e CD4 ($78,3 \pm 105,1$ versus $112,3 \pm 114,5$ céls/mm³), assim como médias significativamente mais altas de creatinina ($1,63 \pm 1,63$ versus $1,16 \pm 1,19$ mg/dL), ureia ($60,9 \pm 59,6$ versus $39,7 \pm 35,8$ mg/dL), LDH (4249 ± 4248 versus 605 ± 654 UI/L), AST (245 ± 289 versus 60 ± 50 UI/L), ALT (138 ± 409 versus 43 ± 40 UI/L) e fosfatase alcalina (409 ± 475 versus 205 ± 257 UI/L) ($p < 0,05$). Hemoglobina ≤ 8 g/L e CD4 ≤ 100 céls/mm³ ($p < 0,05$) também predominaram dentre os pacientes com HD. Insuficiência respiratória e sepse foram complicações mais frequentes em pacientes com HD ($p < 0,05$). O diagnóstico foi dado por pesquisa direta (72,4%) e/ou cultura (49,3%) de material biológico. O óbito durante o internamento foi maior entre os pacientes com HD (32,8% versus 25,2%), porém sem significância estatística ($p = 0,213$). À admissão, foram fatores de risco relacionados ao óbito de pacientes com HD: vômitos, dispnéia, dor pleurítica, insuficiência respiratória, hemoglobina ≤ 8 g/L, uréia ≥ 40 mg/dL e creatinina $\geq 1,5$ mg/dL ($p < 0,05$). Análise multivariada mostrou hemoglobina ≤ 8 g/L e uréia ≥ 40 mg/dL à admissão como fatores de risco independentes para o óbito, com significância de 10%. Foi notada recaída por HD em 21,8% dos casos, durante todo o período do estudo; observou-se também uma mortalidade na recaída de 64,7%. A análise de sobrevida mostrou que, durante o primeiro mês, a mortalidade é significativamente maior para o grupo com HD ($p < 0,05$), equiparando-se aos controles a partir do terceiro mês de acompanhamento. Em conclusão, os pacientes com HD apresentaram, caracteristicamente, febre mais elevada, mais internamentos anteriores por infecção respiratória não tuberculosa, mais complicações clínicas, e tiveram como fatores de risco independente para óbito anemia importante e elevação de uréia.

Palavras-chave: histoplasmose disseminada, aids, características clínicas, sobrevida.

ABSTRACT

Since the beginning of HIV epidemic in Ceará, disseminated histoplasmosis (DH) has been detected more often among aids patients. In order to know better clinical and laboratorial features, follow up and survival analysis of DH/AIDS co-infection, 134 medical records of inpatients with DH and 119 of patients without DH, from a reference hospital of Ceará, from 1999 to 2005 were analysed. The data was obtained from admission through two years later. Univariate and multivariate analysis of clinical and laboratory data was conducted with SPSS version 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Kaplan-Meier and Log-rank tests were used for survival analysis. Most (71,6% with DH and 79,8% without DH) of patients were men. The mean \pm SD age of the patients was $35,5 \pm 8,9$ years and more than 90% of the patients had very low incomes in both groups. Twenty six patients (50%) with DH had a previous hospital admission for non tuberculosis respiratory infection compared to 13 (22,8%) patients without DH ($p < 0,05$). Patients with DH had more fever (94%), daily (92,7%), higher than $38,5^{\circ}\text{C}$ (78,6%), chills (41,1%), cough (77,1%), weight loss (89,9%), diarrhea (68,9%), vomiting (47%), enlarged liver (43,2%) and spleen (24,2%), skin lesions (14,9%) and jaundice (14,4%) ($p < 0,05$). At hospital admission patients with DH had lower white cell count ($4594,5 \pm 3873,6$ versus 6030 ± 3986 cells/mm³), platelet count (121.737 ± 101.054 versus 218.739 ± 130.320 cells/mm³) prothrombin time ($56,6 \pm 17,6$ versus $73,8 \pm 18,2$ %) and CD4 cell count ($78,3 \pm 105,1$ versus $112,3 \pm 114,5$ cells/mm³), as well as higher levels of serum creatinin ($1,63 \pm 1,63$ versus $1,16 \pm 1,19$ mg/dL), serum urea ($60,9 \pm 59,6$ versus $39,7 \pm 35,8$ mg/dL), LDH (4249 ± 4248 versus 605 ± 654 UI/L), AST (245 ± 289 versus 60 ± 50 UI/L), ALT (138 ± 409 versus 43 ± 40 UI/L) and alkaline phosphatase (409 ± 475 versus 205 ± 257 UI/L) ($p < 0,05$). Hemoglobin ≤ 8 g/L and CD4 cell count ≤ 100 cells/mm³ were more common in DH patients ($p < 0,05$). Respiratory failure (RF) and sepsis were more common complications in DH patients ($p < 0,05$). The diagnosis was made mostly through direct microscopy (72,4%) and or through culture (49,3%) of biological material. Death during hospital stay was higher in DH patients (32,8% versus 25,2%) ($p = 0,213$). At hospital admission, DH risk factors for death were: vomiting, dyspnea, respirophasic chest pain, RF, hemoglobin ≤ 8 g/L, serum urea ≥ 40 mg/dL and serum creatinine $\geq 1,5$ mg/dL ($p < 0,05$). Multivariate analysis showed hemoglobin ≤ 8 mg/dL, serum urea ≥ 40 mg/dL at hospital admission as independent risk factors for death, with 10% significance level. DH relapsing was noted in 21,8% of cases during the study period and 64,7% of them died. Survival analysis showed significant higher mortality in DH group during the first month ($p < 0,05$); afterwards the rate of death was similar in both groups. In conclusion, patients with DH had higher fever, more previous hospital admission for non tuberculosis pulmonary infection, more clinical complications compared to patients without DH. And had anemia (hemoglobin < 8 g/dL) and elevated serum urea (urea ≥ 40 mg/dL) as independent risk factors for death.

Keywords: disseminated histoplasmosis, aids, clinical features, survival.

LISTA DE TABELAS

1	Doenças febris definidoras de Aids (Fortaleza-Ce, 1983-2006).....	18
2	Recomendações de tratamento de pacientes com HD progressiva.....	28
3	Distribuição de pacientes com e sem HD por ano (HSJ, 1999-2005).....	37
4	Aspectos sociodemográficos de pacientes com e sem HD (HSJ, 1999-2005)....	38
5	Critério de definição e intervalo entre a sorologia e diagnóstico de aids de pacientes com e sem HD (HSJ, 1999-2005).....	39
6	Antecedentes relacionados à infecção por HIV em pacientes com e sem HD (HSJ, 1999-2005)	40
7	Sinais e sintomas, à admissão de pacientes com e sem HD (HSJ, 1999-2005)..	41
8	Detalhamento de sinais e sintomas, à admissão, de pacientes com e sem HD (HSJ, 1999-2005).....	42
9	Diagnóstico do internamento dos pacientes sem HD (HSJ, 1999-2005).....	43
10	Exames laboratoriais de pacientes com e sem HD, à admissão hospitalar (HSJ, 1999-2005)	44
11	Exames laboratoriais, à admissão, de pacientes com e sem HD, separados por ponto de corte (HSJ, 1999-2005).....	45
12	Característica da radiografia de tórax de pacientes com e sem HD (HSJ, 1999-2005).....	46
13	Eventos clínicos durante o internamento de pacientes com e sem HD (HSJ, 1999-2005).....	47
14	Internamento anterior por infecção respiratória não tuberculosa e óbito para pacientes com e sem HD (HSJ, 1999-2005).....	48
15	Achados clínicos e laboratoriais na admissão hospitalar e óbito em pacientes com HD (HSJ, 1999-2005).....	49

16	Fatores independentes para o óbito no grupo de pacientes com HD (HSJ 1999-2005).....	50
17	Tratamento e profilaxia antifúngica para HD e evolução no período do estudo (HSJ, 1999-2005).....	51
18	Desfecho de pacientes com e sem HD no período de dois anos (HSJ, 1999-2005).....	52

LISTA DE FIGURAS

1	Sobrevida de pacientes com aids com e sem HD, representada pela curva de Kaplan-Meier, em um mês (HSJ, 1999-2005).....	53
2	Sobrevida de pacientes com AIDS com e sem HD em três meses, representada pela curva de Kaplan-Meier (HSJ, 1999-2005).....	54
3	Sobrevida de pacientes com AIDS com e sem HD, representada pela curva de Kaplan-Meier, em seis meses (HSJ, 1999-2005).....	55
4	Sobrevida de pacientes com AIDS com e sem HD, representada pela curva de Kaplan-Meier, em um ano (HSJ, 1999-2005).....	56
5	Sobrevida pacientes com aids com e sem HD, representada pela curva de Kaplan-Meier, em dois anos (HSJ, 1999-2005).....	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CD4	Contagem de linfócitos T CD4 ⁺
CL	Creme leucocitário
DST	Doença sexualmente transmissível
FA	Fosfatase alcalina
HAART	Terapia antirretroviral de alta potência (traduzida do inglês)
HD	Histoplasmose disseminada
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (traduzido do inglês)
HSJ	Hospital São José
IC	Intervalo de confiança
LDH	Desidrogenase láctica
LSN	Limite superior de normalidade
OR	<i>Odds ratio</i>
PaCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio
SAME	Serviço de Arquivos Médicos e Estatística
SMS-Fortaleza	Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza
SESA-CE	Secretaria de Saúde do Estado do Ceará
TAP	Tempo ativado de protrombina
TARV	Terapia antirretroviral
UTI	Unidade de terapia intensiva
UVE	Unidade de vigilância epidemiológica
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Definição	14
1.2	Histórico	14
1.3	Patogênese	15
1.4	Ecologia	16
1.5	Epidemiologia	16
1.5.1	<i>Histoplasmose no Mundo</i>	16
1.5.2	<i>Histoplasmose no Brasil</i>	17
1.5.3	<i>Histoplasmose no Ceará</i>	18
1.5.4	<i>Histoplasmose disseminada e aids</i>	19
1.6	Quadro clínico e laboratorial	19
1.7	Fatores de risco e prognóstico	22
1.8	Mecanismos de infecção	24
1.9	Diagnóstico	25
1.10	Tratamento	27
2	JUSTIFICATIVA	29
3	OBJETIVOS	31
3.1	Geral	31
3.2	Específicos	31
4	METODOLOGIA	32
4.1	Desenho do estudo	32
4.2	Local de estudo	32
4.3	População de estudo	33
4.4	Definição de caso de HD	33

4.5	Definição de controle.....	33
4.6	Critérios de inclusão.....	34
4.7	Critérios de exclusão.....	34
4.8	Coleta dos dados.....	34
4.9	Descrição das variáveis.....	35
4.10	Análise estatística.....	36
4.11	Aspectos éticos.....	36
5	RESULTADOS.....	37
5.1	Variáveis sociodemográficas.....	37
5.2	Variáveis relacionadas a HIV/aids.....	39
5.3	Sinais e sintomas, à admissão.....	41
5.4	Exames de laboratório e de imagem.....	43
5.5	Descrição do diagnóstico.....	46
5.6	Características evolutivas no internamento e tratamento antifúngico.....	47
5.7	Fatores de risco para óbito em pacientes com HD.....	48
5.8	Fatores de risco independentes para o óbito.....	49
5.9	Características evolutivas após internamento.....	50
5.10	Sobrevida.....	53
6	DISCUSSÃO.....	58
7	CONCLUSÕES.....	65
8	DIFICULDADES DO ESTUDO.....	66
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67
	APÊNDICES.....	74
	ANEXOS.....	82

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição

A histoplasmose é uma infecção fúngica causada por *histoplasma capsulatum* nos seres humanos e em várias outras espécies de animais [1-3]. *H. capsulatum* é um fungo dimórfico, geofílico, encontrado na forma de micélio a uma temperatura inferior a 35°C (saprofitismo) e como levedura em tecidos de mamíferos à temperatura de 37°C (parasitismo) [1,4,5]. Existem três variedades desta espécie: *H. capsulatum var capsulatum*, responsável pela histoplasmose clássica; *H. capsulatum var duboisii*, agente da histoplasmose africana, restrita a esse continente, e *H. capsulatum var faciminosum*, de interesse da Medicina Veterinária, causador da linfangite epizoótica dos equinos em várias partes do mundo [1,2,6].

1.2 Histórico

A histoplasmose clássica foi descoberta por Samuel Taylor Darling, em 1904, no canal do Panamá, durante a necropsia de um homem proveniente de Martinica. O paciente apresentava comprometimento sistêmico, e estudo histopatológico revelou lesões macroscópicas semelhantes às da tuberculose, porém os parasitos eram redondos ou ovais, fagocitados em sua maioria, semelhantes a *Plasmodium*, com cápsula ou a *Leishmania*, sem cinetoblasto. Darling pensou que o agente etiológico da histoplasmose fosse um protozoário e o nomeou *Histoplasma capsulatum* [1-3]. Em 1906, Darling estudou mais dois casos fatais de histoplasmose: um homem proveniente de Martinica e um paciente chinês que vivia no Panamá há 15 anos [1,2]. Com estes três casos, Darling individualizou esta nova entidade mórbida, que se caracterizava por febre irregular, hepatoesplenomegalia e leucopenia [3]. O quarto caso de histoplasmose ocorreu em Minesota, Estados Unidos, em 1926, e foi descrito pelos pesquisadores Riley e Watson [1,2].

Em 1912, Rocha Lima, um estudante brasileiro, suspeitou da natureza fúngica de *H. capsulatum* em Hamburgo. Em 1934, Dood e Tompkins fizeram o primeiro diagnóstico de

histoplasmose em uma pessoa viva; a cultura para fungo deste caso foi estudada por De Mombreun no mesmo ano [1,2].

O isolamento de *H. capsulatum* no ambiente foi realizado pela primeira vez, com suporte em amostras de terra, por Emmons, em 1949; o espécime havia sido obtido do solo de um galinheiro, na entrada de uma toca de gatos [7].

1.3 Patogênese

O modo de infecção ocorre por via aérea, mediante inalação de microconídios da fase filamentosa do fungo [5]. Estes se depositam nos alvéolos e rapidamente são convertidos em leveduras no interior dos tecidos. Conídios e leveduras são ingeridos por macrófagos e pelo sistema fagocítico mononuclear, onde podem sobreviver dentro de fagolisossomas [4,5].

Uma vez dentro de macrófagos, as leveduras se multiplicam e se deslocam até os linfonodos hilares e mediastinais, onde ganham acesso à circulação sanguínea e disseminam-se posteriormente para vários órgãos [4]. A imunidade mediada por células é responsável pela defesa contra *H. capsulatum* [5]. A transmissão inter-humana não foi comprovada e não existe evidência de contágio direto dos animais para os homens [4].

A histoplasmose tem amplo espectro de manifestações clínicas, desde infecção assintomática até a doença grave disseminada. Na população de pacientes imunocompetentes com inóculos de baixa densidade, a infecção é subclínica, na maioria das vezes, ou se apresenta com leves sintomas respiratórios, semelhantes a um resfriado, com tosse seca, febre e fadiga, semanas após a exposição. Dependendo da resposta do hospedeiro e da extensão da inoculação, entretanto, uma variedade de manifestações clínicas pode resultar. A histoplasmose pulmonar aguda é uma doença grave que afeta pessoas saudáveis expostas a grandes inóculos [1,4]. A histoplasmose pulmonar crônica é encontrada em pacientes com pneumopatia crônica prévia, e a forma disseminada crônica é descrita, principalmente, na mucosa oral de indivíduos sem imunodepressão aparente; de modo diferente, a forma disseminada progressiva é observada em pacientes com importante imunossupressão.

Pacientes com aids estão em grande risco de desenvolver a doença disseminada pela imunidade celular gravemente comprometida [3,5].

1.4 Ecologia

H. capsulatum var. *capsulatum* é isolado do ar atmosférico de várias grutas, bem como de vísceras e fezes de morcegos [3]; é encontrado também em solo com substâncias orgânicas, pH ácido, a uma profundidade de cinco a quinze centímetros da superfície. Esses solos são ricos em fezes de pássaros e morcegos. Focos de grande densidade de fungos são galinheiros sujos e abandonados, grutas habitadas e cúpulas de prédios invadidos por morcegos [1].

Os animais são considerados marcadores geográficos da histoplasmose. *H. capsulatum* causa infecções naturais em várias espécies animais, sendo mais frequentes nos cães, roedores e morcegos. Os últimos podem ter lesões intestinais, excretando o fungo nas fezes, transmitindo a infecção à colônia e ensejando o aparecimento de outros focos [1]. As aves não são infectadas pelo fungo, embora este seja isolado em solo contendo aves [1].

De 103 animais capturados no rio da Prata, região periurbana do Rio de Janeiro, *H. capsulatum* foi isolado de fígado e baço de um roedor *Rattus rattus* e de dois marsupiais *Metachirus opossum*. Tais animais não apresentavam sintomas clínicos ou alterações histopatológicas [8].

1.5 Epidemiologia

1.5.1 *Histoplasmose no Mundo*

A histoplasmose tem ampla distribuição geográfica, tendo-se detectado casos autóctones em cerca de 60 países [1]. Apresenta, no entanto, nítido predomínio na América e na África [9-12]. Nas Américas, estende-se desde o sul do Canadá até as regiões centrais da

Argentina. As zonas endêmicas mais importantes situam-se nos vales do rio Mississipi-Missouri e Ohio, na América do Norte, e na bacia do rio Prata e na serra do Mar, da América do Sul [1]. Na Europa, são descritos poucos casos autóctones [1].

Estima-se que, em Indianápolis (área endêmica dos Estados Unidos), até 30% dos pacientes com manifestem a doença, enquanto em Dallas, Texas, este número é de 4 a 5%; numa frequência menor, a HD acomete 4,2% dos pacientes com aids em Cuba [13].

Alguns trabalhos baseados na reatividade a histoplasmina foram feitos nas décadas de 1950, 1960, 1970, tendo sido encontrada uma prevalência de 48 a 54% na região do Panamá [9]. Estudo retrospectivo realizado em hospital de referência do Panamá revelou 184 casos de HD em pacientes com aids, de janeiro de 1997 a dezembro de 2003. De 2379 internamentos por aids no período, 184 tinham HD, o que equivale a 7,65% das internações [9].

Na Venezuela, foram estudados 158 casos, entre janeiro de 2000 e dezembro de 2005: 103 (65,2%) pacientes eram provenientes de Caracas e região metropolitana; 53 estavam associados a aids, 14 associados a tuberculose e oito a paracoccidioidomicose [14].

Na Guiana Francesa, foram diagnosticados 200 casos de HD, associado a aids, de 1982 a 2007 [15].

1.5.2 *Histoplasmose no Brasil*

A incidência de histoplasmose no País é desconhecida. Foram realizados poucos inquéritos sorológicos no Brasil sobre a prevalência da histoplasmose-infecção. Em Minas Gerais, de 417 mineradores estudados, 17% eram positivos para histoplasmina [16]. Regiões como a Amazônia alcançaram índices de positividade de 27 a 43% [1]. Estudo específico com índios na Amazônia mostrou positividade para o teste da histoplasmina de 78,7% na comunidade de Suruí, 5,8% para a comunidade de Gavião e de 80,5% para a comunidade de Zoró [17]. Outro estudo realizado em reserva indígena chamada Xacriabá, em Minas Gerais, com 180 pessoas, revelou 3,9% de reatividade. Estes indivíduos eram predominantemente mulheres jovens (em média 22 anos), com títulos médios elevados de anticorpos, o que sugere a ocorrência de histoplasmose-infecção já nas primeiras décadas de vida dos habitantes dessa

localidade [18]. Em Pereiro, região serrana do Ceará, foi encontrada positividade de 61,5% entre 138 moradores [19,20].

No Rio Grande do Sul, em um levantamento de 25 anos (1977-2002), foram encontrados 111 casos de HD, dos quais 70 (63.1%) eram HIV positivos [21]. No Mato Grosso do Sul, foram registrados 30 casos da doença em oito anos (1998-2005), com 83,3% destes apresentando aids como doença subjacente [22]. Esse foi o primeiro trabalho publicado sobre histoplasmose-doença no Mato Grosso do Sul. Em Uberlândia (MG), de janeiro de 1985 a dezembro de 1995, foram diagnosticados 18 casos de HD; 17 tinham aids e um tinha cirrose hepática [11].

1.5.3 *Histoplasmose no Ceará*

Segundo dados da coordenação municipal de DST/Aids de Fortaleza, histoplasmose é, nos anos recentes, a segunda infecção sistêmica mais notificada em pacientes com aids. De 1983 a 2006, foram notificados 6466 casos de aids em Fortaleza, 649 eventos de tuberculose pulmonar (10%) e 182 de histoplasmose disseminada (2,8%) (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Doenças febris definidoras de Aids (Fortaleza-Ce, 1983-2006)

	<i>1983-1999</i>	<i>2000-2006</i>
Aids ¹	2656 casos	3810 casos
Tuberculose	14,4% (382)	7,0% (267)
Histoplasmose disseminada	1,5% (40)	3,7% (142)
Criptococose	0,6%	0,5%
Micobacteriose disseminada	0,6%	0,3%
Linfoma não Hodkin	0,4%	0,3%
Salmonelose	0,3%	0,3%

¹ Casos de aids diagnosticados no Estado do Ceará, neste período.

Fonte: Coordenação Municipal de DST e Aids no Município de Fortaleza.

No ano de 1997, foram diagnosticados 26 pacientes com aids e histoplasmose no HSJ, centro de referência para aids do Estado do Ceará [23]. Acima de 70% destes pacientes apresentaram febre, adinamia, perda de peso, tosse seca e hepatomegalia. A metade dos pacientes com aids teve HD como primeira infecção oportunistica e 65% evoluíram para óbito durante um período médio de 7,2 dias após o diagnóstico [23]. Cerca de 30% dos pacientes apresentavam lesões de pele [23].

Estudo realizado em Fortaleza identificou 164 casos de HD em pacientes com aids atendidos em Hospital de referência para aids e Hospital Universitário, entre janeiro de 1995 e janeiro de 2004 [24].

1.5.4 *Histoplasmose disseminada e aids*

A histoplasmose disseminada é a micose sistêmica mais diagnosticada em pacientes com aids [5]. Juntamente com outras doenças, a HD (não confinada a pulmões ou linfonodos cervicais ou hilares, ou em um desses órgãos associado a qualquer outra localização) foi considerada doença definidora de aids em 1987 pelo CDC [25]. A HD é a infecção oportunista definidora de aids em 22-85% dos pacientes com aids de áreas endêmicas [9, 11, 15]. Cerca de 95% dos pacientes com aids apresentam a doença disseminada. Em 90% dos casos, os níveis de linfócitos T CD4⁺ é menor do que 200 céls/mm³ [5].

Esta é uma grave infecção sistêmica que atinge pacientes com a imunidade celular comprometida, como ocorre especificamente com pacientes portadores de aids, aqueles em uso de drogas imunossupressoras, com leucoses ou linfomas e extremos de idade [1].

1.6 **Quadro clínico e laboratorial**

Os sinais e sintomas de HD tendem a ser inespecíficos e relacionados ao acometimento do sistema fagocítico mononuclear. A maioria dos pacientes apresenta febre, astenia e perda de peso que duram de um a dois meses; a metade tem queixas respiratórias e cerca de um quarto refere hepatoesplenomegalia e linfadenomegalias. As lesões de pele e

mucosa também são comuns e podem constituir o achado clínico primário num indivíduo que ainda não apresentou outros sintomas [11, 26, 27].

À tomografia computadorizada de abdome, os achados mais comuns são hepatoesplenomegalia, adenomegalias e aumento das adrenais [5]. Em estudo realizado em Uberlândia, Minas Gerais, foram identificados também como achados clínicos frequentes a dor abdominal com diarreia, enterorragia, comprometimento neurológico e disfagia com úlcera esofágica endoscopicamente diagnosticada [11].

Endocardite infecciosa por *H. capsulatum* é uma complicação pouco frequente, com poucos casos descritos na literatura [28]. O seu diagnóstico é difícil, pois as culturas tendem a ser negativas, levando a atraso no seu reconhecimento, tornando a endocardite uma complicação grave e potencialmente fatal [28].

A incidência de manifestações cutâneas em áreas não endêmicas pode ser menor do que 1%, porém alguns estudos realizados em Minas Gerais (38,8%), no Espírito Santo (50%), no Rio Grande do Sul (47,6%/44,3%), no Ceará (10%) e em São Paulo (66%) mostram que as manifestações cutâneas de HD podem ocorrer entre 10 a 66% dos pacientes com aids [10, 11, 21, 27, 29, 30]. De outro modo, estima-se que, na América Latina, mais de 65% dos pacientes com HD e aids tenham lesões de pele [31]. Em estudo realizado na Argentina, até 80% dos pacientes apresentam alguma lesão de pele decorrente do histoplasma, a qual pode se manifestar como erupção maculopapular aguda, foliculite, lesões papulonecroticas, com aspecto acneiforme e úlceras endurecidas em região perianal [32].

De 10 a 20% dos pacientes que adquirem HD podem apresentar quadro clínico semelhante à síndrome do choque séptico, com febre, hipotensão, insuficiência renal e/ou hepática, insuficiência respiratória, rabdomiólise e coagulopatia, associado a alta mortalidade [5,33]. Esta é uma manifestação tardia da doença, que denota atraso importante no diagnóstico [5].

O acometimento renal na HD pode ser consequência de deposição de imunocomplexos, levando a glomerulonefrite, ou em virtude da invasão direta do tecido renal pelo fungo [34]. De 164 casos de HD estudados no Ceará, 59,1% apresentaram insuficiência renal aguda, definida por creatinina maior do que 1,4mg/dL [29]. Alterações urinárias,

tais como hematúria, hemoglobínúria e proteinúria, também foram relatadas no mesmo estudo [29].

Em 1994, o CDC definiu como casos graves de HD pacientes com um ou mais dos seguintes critérios: temperatura maior ou igual a 39°C, pressão arterial sistólica menor do que 90mmHg, pO₂ menor do que 70mmHg, perda de peso maior do que 5% do peso corporal total, escore de Karnofsky menor do que 70 (**Anexo A**), hemoglobina menor do que 10mg/dL, contagem de neutrófilos menor do que 1000cél/mm³, contagem de plaquetas menor do que 100000cél/mm³, aspartato aminotransferase maior do que 2,5 vezes o normal, bilirrubina ou creatinina maior do que duas vezes o normal, albumina menor do que 3,5g/dL, coagulopatia, disfunção de outro órgão ou meningite associada [35].

Em resumo, a HD deve ser suspeitada em todo paciente que já tenha morado em área endêmica e apresente febre, supressão da medula óssea e elevação das enzimas hepáticas, especialmente se for imunocomprometido [36].

Estudo comparativo entre pacientes com aids e pacientes HIV negativos com HD concluiu que acometimento de pele, anemia, leucopenia e elevação da velocidade de hemossedimentação foram significativamente mais comuns em pacientes com aids [37]. *Histoplasma capsulatum* foi isolado com maior frequência em pacientes com aids, e anticorpos foram mais detectados em pacientes HIV negativos. Tratamento com itraconazol foi menos efetivo em pacientes com aids. A terapia antirretroviral altamente eficaz (HAART) melhorou a resposta terapêutica ao antifúngico quando comparado com pacientes com HIV sem uso de antirretrovirais [37].

É conhecido o fato de que o espectro de doenças oportunistas em pacientes com aids vem se modificando desde a HAART. Em estudo realizado em Minas Gerais, comparou-se o perfil de afecções oportunistas em pacientes com aids internados em um hospital universitário nos períodos pré e pós-HAART. Além da observação da significativa redução da morte intra-hospitalar, observou-se aumento da prevalência de tuberculose e da toxoplasmose, com redução da prevalência do sarcoma de Kaposi, da histoplasmose e da criptococose [38].

1.7 Fatores de risco e prognóstico

Fatores de risco para a HD foram até agora pouco estudados. Trabalho prospectivo realizado na cidade do Kansas (Missouri), nos Estados Unidos, e que durou 30 meses, identificou exposição prévia a galinheiros, contagem de células T CD4+ menor do que 150 cels/mm³ e fixação de complemento para anticorpo contra histoplasmina como fatores de risco para histoplasmose [39]. Nesse mesmo trabalho, histoplasmina positiva ou calcificação ao raio-x de tórax, apesar de indicarem exposição prévia ao fungo, não foi útil para indicar risco [39].

Em estudo retrospectivo no Ceará, de janeiro de 1995 a janeiro de 2004, Daher *et al* compararam manifestações clínicas da histoplasmose com outras doenças oportunistas e descobriram que insuficiência renal aguda, insuficiência respiratória e choque séptico durante o internamento foram mais frequentes em HD do que em outras doenças oportunistas ($p < 0,001$) [29]. Terapia antirretroviral foi encontrada em menor proporção em pacientes com HD e estes tiveram maior mortalidade ($p < 0,001$). Em relação a exames laboratoriais, elevação nos níveis de ureia, creatinina, LDH, AST, ALT, fosfatase alcalina, bilirrubinas e diminuição nos níveis de hematócrito, hemoglobina, plaquetas, proteínas totais e albumina foram mais frequentes em pacientes com HD do que naqueles com outras doenças oportunistas. Usando modelo de regressão logística multivariada, os fatores de risco independentes para HD em pacientes com aids foram insuficiência renal aguda, esplenomegalia, insuficiência respiratória, proteinúria, hipotensão, hepatomegalia e perda de peso [29].

Há alguns anos são estudadas as características clínico-laboratoriais que se relacionam com a gravidade da HD. Estudo realizado durante surto epidêmico de HD em pacientes com aids em Indianápolis revelou raça negra, idade mais elevada, não ter feito uso anterior de antirretrovirais, hemoglobina $< 9,5$ g/dL, tempo parcial de tromboplastina ativada < 45 s, fosfatase alcalina $> 2,5$ vezes o limite superior de normalidade (LSN), níveis de aspartato aminotransferase > 2 vezes LNS, níveis de bilirrubinas $> 1,5$ mg/dL, creatinina $> 2,1$ mg/dL e albumina $< 3,5$ g/dL, como fatores de risco para gravidade da doença [40]. Dos pacientes que desenvolveram a doença grave, apenas 32% fizeram uso prévio de zidovudina. Enquanto isso, dos pacientes que não desenvolveram a doença grave, 62,5% fizeram

uso prévio de zidovudina. Este foi considerado um fator protetor contra doença grave ($p=0,01$) [40].

De acordo com estudo de Couppié *et al*, pacientes com HD e aids que apresentem comprometimento pulmonar e renal têm pior prognóstico [41]. Esse mesmo estudo mostra que formas cutâneas da doença são mais comuns na América do Sul do que na América do Norte. Pode ser razão para isso a maior virulência das cepas do Sul ou a maior gravidade da doença, em decorrência de atrasos no diagnóstico, pelos poucos recursos técnico-laboratoriais dos países pobres subdesenvolvidos [41].

Fatores de risco associados a pior prognóstico (definido como evolução para o óbito e em até três meses do diagnóstico de histoplasmose e transferência para unidade de terapia intensiva – UTI, por causa da histoplasmose) em estudo caso-controle multicêntrico de zonas endêmicas da América do Norte foram: presença de doença crônica (insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica, *Diabetes mellitus*, insuficiência renal e hepatopatia crônica) e infecção por herpes simples, tanto na análise uni como multivariada ($p<0,05$); enquanto isso o uso de sulfametoxazol-trimetoprim profilático contra pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* foi protetor [42]. O emprego de derivados triazólicos e de HAART foi fator independente associado ao menor risco de desenvolvimento da doença. Parâmetros laboratoriais indicados como de pior prognóstico foram creatinina elevada ($>2,1$ mg/dL) e albumina baixa ($<3,5$ mg/dL) [42].

Estudando os fatores de risco para morte de pacientes de hospitais-referência do Ceará, em 2006, Daher *et al* revelaram que, para análise univariada, diarreia, manifestações neurológicas, baixos níveis de hemoglobina ($Hb<8,0$ g/dL), ureia >2 vezes LSN, creatinina $>1,5$ mg/dL e níveis elevados de AST (2,5 vezes LSN) foram fatores associados a um aumento no risco de morte [24]. Na análise multivariada, baixos níveis de hemoglobina ($Hb<8,0$ g/dL), níveis elevados de AST (2,5 vezes LSN), insuficiência renal aguda e insuficiência respiratória foram fatores de risco independentes para morte em pacientes com aids e HD [24]. Esse foi o primeiro estudo de fatores de risco para morte com pacientes com HD realizado no Brasil.

Couppié *et al*, em estudo prospectivo (março de 1994 a junho 2002), publicado em 2004, associaram dispneia, contagem de plaquetas menores do que $100000/mm^3$ e

dosagem de lactato desidrogenase (LDH) >2 vezes LNS como fatores de risco independentes para a morte em pacientes com HD e aids após 30 dias de terapia antifúngica [24, 43, 44].

Em estudo retrospectivo de 25 anos na Guiana Francesa, publicado em 2008 (HUBER *et al*), a morte precoce (até 30 dias do início do tratamento) ocorreu em 17,5% (31/177) dos casos. Pelo menos 30,7% (58/189) dos pacientes morreram até seis meses após o início do tratamento [15]. Este tratamento foi iniciado empiricamente para 14,3% (15/105) dos pacientes e o diagnóstico foi dado *post mortem* para oito deles. O tratamento foi dado em média 29,6 (DP=45) dias antes do diagnóstico. Em 30 dias, 35,7% destes pacientes evoluíram para morte [15].

Usando uma coorte de 46 pacientes com aids e histoplasmose nos Estados Unidos, essa foi a primeira manifestação do HIV em 12 (26,1%) dos pacientes. Dezoito (39%) pacientes evoluíram para óbito em até três meses do diagnóstico. Fungemia (*odds ratio* [OR], 12,1; 95% intervalo de confiança [IC], 1,9-76; $p=0,008$), insuficiência renal (OR, 11,3; 95% IC, 1,7-77,2; $p=0,01$), e idade (OR, 0,9; 95% IC, 0,8-0,98; $p=0,02$) foram fatores independentes para gravidade. Histoplasmose em pacientes com aids está associado a pior prognóstico; o reconhecimento destes fatores é útil na identificação de pacientes que requerem um tratamento mais agressivo [45].

1.8 Mecanismos de infecção

Pacientes com imunossupressão avançada, em áreas endêmicas, desenvolvem histoplasmose em virtude da infecção primária, reinfecção ou reativação [9]. No primeiro caso, a infecção primária ocorre mediante a inalação de microconídios e posterior disseminação da doença. No segundo caso, o paciente já possuía uma infecção latente e voltou a se infectar por meio de nova inalação de microconídios. E, no terceiro caso, o paciente já possuía infecção latente e, por diminuição da imunidade celular, desenvolveu reativação e disseminação da doença [5,9]. O último mecanismo tem predominância em pacientes de zonas não endêmicas [46]. Outro estudo mostrou que calcificações ao raio-x de tórax e inquéritos sorológicos positivos depõem a favor de infecção primária [39].

1.9 Diagnóstico

O diagnóstico é feito mediante o isolamento e a observação de *H. capsulatum* com base nas lesões estudadas ou por intermédio de resposta imune específica [1,5,9]. Materiais provenientes da árvore respiratória, como escarro ou lavados, podem servir para o isolamento do microorganismo em pacientes com a forma pulmonar aguda. Na forma crônica, nem sempre se consegue um bom isolamento com suporte nesses materiais, sendo necessárias biopsias pulmonares [2].

No caso da resposta imune específica, esta significa infecção atual ou pregressa. Só se pode suspeitar de infecção atual quando se comprova a viragem da reação de negativa para positiva ou no caso de lactentes com reação positiva [1]. Em pacientes com doença grave, a reação pode ser negativa (pacientes anérgicos), tornando-se positiva quando o tratamento específico for bem-sucedido [1].

Na HD, vários são os órgãos acometidos. O seu diagnóstico requer a demonstração do microorganismo em locais extrapulmonares [26,47]. Pode-se utilizar sangue periférico, aspirado de medula óssea ou biopsias de vários órgãos para a pesquisa do fungo. As hemoculturas conseguem isolar o *H. capsulatum* em 70% dos casos associados à aids, quando se emprega a lise-centrifugação (Du Pont Isolator) [1,2]. As mieloculturas são positivas em mais de 60% dos casos [1]. O citodiagnóstico de Tzanck, de material obtido pelo raspado de lesões cutâneas moluscóides, permite observar o agente causal no exame microscópico direto [1]. A pesquisa de *Histoplasma* no esfregaço do creme leucocitário obtido do sangue periférico, corado pelo Giemsa, é uma opção fácil e permite um diagnóstico rápido. Apresenta, porém, sensibilidade de apenas 50% [23].

Culturas de sangue e de lavado broncoalveolar são mais úteis para o diagnóstico de HD em pacientes com aids do que em outras comorbidades [21,48]. A sua identificação é melhor quando obtida por uma associação de exame histopatológico direto e cultura [26].

Os reagentes antigênicos utilizados nos testes sorológicos para histoplasmose provêm de duas fontes - o filtrado de cultura celular da fase micelial de crescimento (histoplasmina) e as células inativadas da fase leveduriforme. Ambos os reagentes são utilizados, visto que nenhum tipo de antígeno detecta anticorpos em todos os casos [26].

Em geral, o teste cutâneo de reatividade tardia a histoplasmina ocorre em duas semanas após a exposição ao agente. A prova é de pouco valor diagnóstico ou prognóstico e pode ser confusa, visto que, numa percentagem significativa de pacientes hipersensíveis, os títulos sorológicos podem ser objeto de elevação em decorrência do teste cutâneo como reagente (resposta anamnésica). Por esta razão, o teste cutâneo não deve ser utilizado na avaliação diagnóstica de um paciente [26].

Na microscopia, utilizando-se a coloração pelo método de Giemsa, o microorganismo apresenta-se como uma pequena estrutura leveduriforme (2-4 μm), mostrando em sua periferia um halo claro, por apresentar uma parede espessa que não é corada. *Histoplasma capsulatum* é um microorganismo de crescimento lento, mostrando colônias maduras com 15 a 21 dias de incubação. Em algumas cepas este crescimento pode demorar de 40 a 60 dias [2].

Estudo realizado no HSJ, com o objetivo de avaliar a sensibilidade da pesquisa de histoplasma no esfregaço de creme leucocitário (CL), encontrou, no ano de 1996, 15 casos de HD, dos quais dez (57%) foram diagnosticados por pesquisa e cultura em CL, enquanto cinco foram diagnosticados apenas por cultura. No ano de 1997, dos 26 casos de HD, 19 (73%) foram diagnosticados por pesquisa e cultura de CL e apenas cinco por cultura. Este estudo mostra que a pesquisa direta de fungos no creme leucocitário tem baixa sensibilidade e deve ser seguida por cultura para aumentar a detecção dos casos clínicos suspeitos de HD [23].

É muito importante que os médicos reconheçam o valor e as limitações de cada um destes métodos diagnósticos. Antes disso, porém, é necessário que os médicos incluam a histoplasrose em seus diagnósticos diferenciais; muitas vezes o diagnóstico é perdido ou atrasado simplesmente porque a doença não é considerada. Isto é particularmente verdadeiro em países em desenvolvimento, como o Brasil, onde a tuberculose, por ser de alta prevalência, é sempre a primeira, a segunda e às vezes a terceira hipótese considerada [43].

Detecção de antígeno em sangue ou urina e identificação histopatológica de *H. capsulatum* nos tecidos são as formas rápidas do diagnóstico mais importantes para histoplasrose em pacientes imunodeprimidos.

1.10 Tratamento

De acordo com a última diretriz para o tratamento da HD, publicada em 2007, para casos de HD progressiva grave, a indução deve ser feita com anfotericina B lipossomal (3mg/Kg/dia), por uma a duas semanas, seguida de itraconazol por via oral (200mg), por três vezes ao dia por três dias. Anfotericina B desoxicolato pode ser usada em pacientes com baixo risco de nefrotoxicidade na dose de 0,7-1,0mg/Kg/dia. Para os casos de HD progressiva de leve a moderada, o tratamento é feito com itraconazol oral 200mg duas vezes ao dia [49].

Após a indução, inicia-se a terapia de manutenção, que é prolongada e visa à prevenção de recaídas. Para os pacientes que fizeram uso de anfotericina B, preconiza-se Itraconazol 200mg duas vezes ao dia, e os pacientes que fizeram uso de Itraconazol permanecem com esta droga, mas com a dose de 200mg/dia. Estudos revelam que o itraconazol diário e a anfotericina B semanal são mais eficazes como profilaxia secundária do que o fluconazol [35]. Segundo a última diretriz, a terapia de manutenção é feita com itraconazol 200mg duas vezes ao dia até completar um total de 12 meses (indução + manutenção) [49].

A interrupção da profilaxia secundária foi avaliada em alguns estudos recém-publicados. Estudo interessante que testemunha a favor da interrupção, realizado na Argentina, mostrou que, dos 21 pacientes atendidos com HD, contagem de células T CD4 média de 40,5 cel/mm³ e carga viral média de 500000 cópias/mL, 20 responderam bem ao tratamento específico e com a HAART, tendo suspenso a profilaxia secundária com a contagem de células T CD4 > 150 cel/mm³ e carga viral indetectável, tendo permanecido assintomáticos por uma média de 33,6 meses de seguimento [50]. Estudo publicado em 2004 (GOLDMAN) observou que pacientes que receberam, no mínimo, 12 meses de tratamento antifúngico e seis meses de tratamento antirretroviral, e apresentaram culturas de sangue negativas para fungos, níveis de antígeno histoplasmina na urina e no sangue/soro menor que 4.1 e contagem de células T CD4 > 150 cels/mm³, estavam aptos a suspender a profilaxia secundária para histoplasmose. Nenhum caso de recidiva da doença foi observada durante seguimento de 24 meses, mostrando que a descontinuação da terapia antifúngica parece ser segura, desde que o paciente tenha sido satisfatoriamente tratado para HD e que mantenha uma boa resposta imunológica a TARV [51].

A última diretriz considera que tratamento mais prolongado pode ser necessário em pacientes com imunodeficiência persistente. Em centros avançados, os níveis de antígeno devem ser medidos durante a terapia e até 12 meses após o fim do tratamento para monitorar recaídas. Persistência de baixos níveis de antígeno na urina e no sangue de pacientes que receberam tratamento apropriado e não têm evidência de infecção ativa não é motivo para prolongar o tratamento [49].

Tabela 2 - Recomendações de tratamento de pacientes com HD progressiva [49]

Fase	Gravidade da doença	Droga	Dose (MG/DIA)	Duração do tratamento
Indução	Leve	Itraconazol	200mg2x/dia	12 meses*
	Moderada a grave	Anfotericina B lipossomal**	3mg/Kg/dia	1-2 semanas
Manutenção	Leve	–	–	–
	Moderada a grave	Itraconazol	200mg 2x/dia	Até completar 12 meses*

* Tratamento mais prolongado pode ser necessário em pacientes com imunodeficiência persistente.

** Para pacientes com baixo risco de nefrotoxicidade, a anfotericina B desoxicolato pode ser usada na dose de 0,7-1,0mg/Kg/dia por 1-2 semanas. HD: histoplasmose disseminada.

Fonte: Wheat. *et al*, (2007) [49].

A anfotericina B desoxicolato é a droga de escolha para o tratamento dos pacientes em estudo, uma vez que o Ministério da Saúde ainda não criou mecanismos para dispensação de anfotericina B lipossomal para HD e aids. A anfotericina B desoxicolato é rica em efeitos colaterais. Estes são dose-dependentes, e os mais comuns são: nefrotoxicidade, que em última análise é causada por má perfusão renal (vasoconstrição de arteríolas aferentes e lesão tubular direta pela interação da molécula da anfotericina B com o colesterol da membrana do túbulo renal), insuficiência renal (elevação da creatinina e azotemia), distúrbios hidroeletrólíticos (perda de potássio, magnésio e bicarbonato) e anemia (redução da produção de eritropoietina e mielotoxicidade). Existe melhora importante quando a hidratação do paciente é otimizada [52]. Outros efeitos são: náuseas, vômitos, flebite, febre, calafrios, taquipneia e raras reações alérgicas [52,53].

2 JUSTIFICATIVA

A histoplasmosose é uma infecção fúngica frequente nas Américas, porém é pouco estudada e tem incidência indefinida no Brasil. A HD é doença definidora de aids desde 1987 pelo CDC, tendo já sido identificada, com frequência variável, em alguns estados do Brasil. Acredita-se, entretanto, que ela seja pouco diagnosticada, seja pela baixa sensibilidade dos métodos diretos e pela demora no crescimento do fungo nos meios de cultura convencionais, seja pela não-suspeição da doença. Métodos diagnósticos utilizados em países mais ricos são caros e não estão disponíveis em Estados em desenvolvimento, como o Brasil.

Diversas publicações mostram que a HD em pacientes com aids tem alta frequência no Ceará, quando comparada a outros estados da Federação ou mesmo outros países, sugerindo que a citada unidade federada é de alta endemicidade para a doença.

O diagnóstico diferencial de HD de outras patologias, como pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, leishmaniose visceral ou tuberculose, muito comuns em pacientes com aids no meio local, apresenta-se como um grande desafio, tanto investigativo como terapêutico, pela semelhança da apresentação clínica destes casos. O diagnóstico presuntivo de HD e conseqüente início precoce da terapia é por muitas vezes feito nesse meio, tomando por base achados laboratoriais inespecíficos, associados significativamente à doença, como elevação de LDH, AST e alterações hematológicas, o que possibilita um importante sucesso no tratamento de casos através dos anos.

Já se passaram 25 anos desde o início da aids no Ceará e, logo nos primeiros anos, foi possível observar o surgimento da HD no hospital de referência local. Diferentemente de outros centros no Brasil, a frequência da HD foi crescente ano a ano, principalmente naqueles recém-diagnosticados com aids em estado de avançada imunossupressão.

Esse contingente de sobreviventes dessa grave coinfeção apresenta-se como fonte inesgotável de estudos, já que muitos são os questionamentos, ainda sem respostas, que envolvem o binômio HD/aids. Por fim, é importante ainda confirmar fatores prognósticos divulgados, como também o reconhecimento de apresentações potencialmente graves.

A sobrevida dos doentes após o diagnóstico de HD ainda não foi publicada. Este estudo se propõe conhecer como os pacientes evoluem ao longo dos anos e determinar qual período é crítico para sua abordagem clínica, no intuito de reduzir a elevada mortalidade ainda associada a essa patologia. Mediante a coleta de dados até dois anos após o diagnóstico de HD, pretende-se analisar o uso de profilaxia secundária, recaídas de HD e óbito.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Analisar comparativamente as características clínicas e evolução de pacientes com aids e com histoplasmose disseminada com grupo de pacientes com aids e sem histoplasmose disseminada, internados em hospital de referência do Ceará, de 1999 a 2005.

3.2 Específicos

Analisar os aspectos epidemiológicos, clínico-laboratoriais e fatores de risco em pacientes com HD e aids;

examinar fatores de risco para óbito durante o internamento no grupo de pacientes com HD;

estudar recidivas relacionadas à HD;

observar a mortalidade geral no período entre pacientes com aids, com HD e sem HD;

pesquisar o uso de profilaxia secundária entre os pacientes com HD e

investigar comparativamente a sobrevida de pacientes com aids, com HD e sem HD, por meio da curva de Kaplan-Meier.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Estudo do tipo caso-controle, em que foram analisados retrospectivamente os prontuários médicos de pacientes com aids com diagnóstico de HD e controles, internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas do Ceará (HSJ) entre os anos de 1999 e 2005.

4.2 Local de estudo

O HSJ é referência para aids em todo Estado do Ceará, onde se acompanha um número de pacientes que corresponde a 80-85% da população HIV positiva do Estado (informação da Secretaria de Saúde do Estado, SESA-CE). Possui ambulatório específico, Serviço de Emergência, Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Dia, Farmácia Ambulatorial e duas unidades de internamento, com um total de 32 leitos destinados aos pacientes portadores do HIV. Possui Unidade de Imagem e Laboratório para Análises Clínicas e de Microbiologia, com automatização de culturas e identificação de agentes infecciosos. São feitos em média 650 internamentos por aids ao ano no HSJ (UVE - HSJ).

O Laboratório Central do Estado do Ceará (LACEN) é uma instituição de referência vinculada à Secretaria Estadual de Saúde, com área de abrangência em todo o Estado. O LACEN é composto de farmácia, vacinogênio, subsecção de Bromatologia e subsecção de Análise e Pesquisas. Sua missão é realizar análises laboratoriais que respaldem as ações de vigilância em saúde e a realização de exames de apoio diagnóstico que utilizem técnicas de maior complexidade em pacientes referenciados pelo Sistema Único de Saúde (SUS); formação e capacitação de profissionais para a área da saúde, no campo de sua competência; pesquisa e desenvolvimento de métodos de análises e o aprimoramento da qualidade de seus serviços. O nível de biossegurança (NB) necessário para a manipulação em laboratório do agente *H. capsulatum* é o dois [54].

Os exames de culturas para fungos em materiais biológicos eram realizados exclusivamente no LACEN até o ano de 2002, uma vez que o laboratório do HSJ não preenchia exigências técnicas necessária ao manuseio desses agentes. Em virtude desse fato, foi necessário consultar os livros de registro desses exames no LACEN, do período de 1999 a 2002. Em 2003, o HSJ já contava com os equipamentos e profissionais treinados, e estes exames passaram a ser realizados no mencionado hospital.

4.3 População de estudo

É constituída por pacientes com aids, segundo definição do Ministério da Saúde do Brasil [35], com idade mínima de 18 anos, de ambos os sexos, que realizaram pesquisa e/ou cultura para fungo de creme leucocitário, medula óssea, sangue ou tecidos sólidos durante internamento no HSJ no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2005.

4.4 Definição de caso de HD

Configuram casos de HD pacientes com aids internados no HSJ com o primeiro episódio de HD no período do estudo, confirmados por pesquisa direta e ou culturas de fungo positivas por *H. capsulatum*.

4.5 Definição de controle

Correspondem a controles os pacientes com aids internados no HSJ durante o período do estudo, que realizaram **cultura** de material biológico para fungo, cujo resultado foi **negativo** e que, durante os anos pesquisados, não desenvolveram HD.

4.6 Critérios de inclusão

Pacientes com aids internados no HSJ, de janeiro de 1999 a dezembro de 2005, para os quais foram solicitadas pesquisas e/ou culturas para fungo em creme leucocitário, medula óssea, sangue ou tecidos sólidos.

4.7 Critérios de exclusão

Pacientes com idade inferior a 18 anos ou transferidos durante o internamento e que, por consequência, não tiveram seguimento no ambulatório do HSJ, ou aqueles que tiveram algum episódio de HD prévio ao estudo. Controles sem cultura para fungo realizada durante o internamento não foram incluídos.

4.8 Coleta dos dados

Foram pesquisados os arquivos do laboratório do HSJ e registros do LACEN para identificação de pacientes com os quais foram realizadas pesquisas diretas e/ou cultura de material biológico para fungo. Os controles foram obtidos sempre respeitando a maior proximidade de datas dos exames positivos dos casos.

Os prontuários de casos e controles foram consultados no SAME (Serviço de Arquivos Médicos e Estatística), tendo sido preenchida uma ficha semiestruturada, contendo dados sociodemográficos, clínicos, laboratoriais e evolutivos dos pacientes. As informações foram obtidas até dois anos do internamento e a coleta de dados foi encerrada em maio de 2008, sempre levando em consideração a data do comparecimento à última consulta.

4.9 Descrição das variáveis

Foram tomadas informações sobre:

- dados sociodemográficos de casos e controles - sexo, idade, local de nascimento e procedência (capital ou restante do Estado), profissão, renda e escolaridade;
- epidemiologia do HIV - data da sorologia anti HIV, data do diagnóstico de aids e critério de definição de aids - classificação segundo CDC modificado (Anexo C); Critério Rio de Janeiro/Caracas (Anexo B); ou por contagem de CD4 [55,56];
- antecedentes clínicos - patologias anteriores, internamentos anteriores, uso de TARV, adesão à TARV e medicações em uso no último mês;
- dados clínicos – presença, à admissão, de febre (frequência e grau), cefaleia, adinamia, vômitos, mialgia, sudorese, anorexia, emagrecimento e quantidade da perda ponderal, artralgia, tosse, dispneia, dor pleurítica, sangramento, diarreia, e outros sintomas; os sinais foram pressão arterial, frequência de pulso e respiração, esplenomegalia, hepatomegalia, massa abdominal, linfadenopatia e quais gânglios afetados, lesões de pele (lesões de pele múltiplas, papulares, ulceradas, pustulosas, eritematosas, violáceas ou acastanhadas, acometendo cabeça, tronco e membros [57-59]), icterícia, nível de consciência e ausculta pulmonar e cardíaca; método diagnóstico usado para HD, complicações como insuficiência renal aguda (creatinina >1,5mg/dL ou aumento na creatinina maior que 50% ou maior que 0,5mg/dL) [60], insuficiência respiratória ($\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$ e ou $\text{PaCO}_2 > 50\text{mmHg}$ e ou Intubação orotraqueal) [61], sangramentos, sepse (resposta sistêmica a infecção manifestada por duas ou mais das seguintes condições - (1) temperatura $> 38^\circ\text{C}$ ou $< 36^\circ\text{C}$; (2) Frequência cardíaca > 90 batimentos por minuto; (3) frequência respiratória > 20 incursões por minuto ou $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$; e contagem de leucócitos > 12000 ou < 4000 , ou formas jovens $> 10\%$ [62] e transferência para unidade de terapia intensiva;
- dados laboratoriais - hemograma completo, provas de função renal (ureia e creatinina) e hepática (AST e ALT), lactato desidrogenase (LDH), amilase, proteínas e gasometria arterial foram registrados no momento da admissão e próximo ao desfecho durante o internamento. Contagens de carga viral e de células T CD4+, além de exames por imagem e

suas alterações, foram anotados, com ênfase para radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal. O modo do diagnóstico de HD também foi identificado; e

- no seguimento pós-internamento, foram observados o uso de profilaxias, recaídas de HD, adesão à TARV e mortalidade.

4.10 Análise estatística

Um banco de dados foi constituído com as variáveis coletadas mediante o questionário (instrumento do trabalho, em anexo). Os programas Excel e Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc. Chicago, IL) foram utilizados para todas as análises paramétricas e não paramétricas. As variáveis foram descritas segundo tabelas e quadros de medidas descritivas. Para a análise de homogeneidade e de associação em tabelas de contingência, foi utilizado o Teste Exato de Fisher. O Teste de Kolmogorov-Smirnov foi empregado para testar a normalidade na distribuição das variáveis contínuas. Quando a distribuição não era significativamente diferente da distribuição normal, foi aplicado o teste T-Student e, no caso contrário, foi utilizado o teste de Mann Whitney. Para a análise de fatores de risco no contexto multidimensional, utilizou-se a regressão logística. Para estimar a sobrevivência dos pacientes, aplicou-se o teste de Kaplan-Meier. Já para a comparação de sobrevivência entre dois grupos, foi usado o teste de Log-rank. Os resultados foram considerados significantes para um valor de $p < 0,05$. Razão de prevalência (*Odds ratio*) e intervalo de confiança de 95% também foram calculados.

4.11 Aspectos éticos

Como foram estudados prontuários médicos, não foi necessário o consentimento verbal ou escrito do paciente ou responsável. Foi mantido total sigilo acerca dos dados. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CONEP) do HSJ, segundo os requisitos da Resolução nº CNS 196/96 e suas complementares, que regulamentam pesquisa em seres humanos (parecer em anexo).

5 RESULTADOS

No período de 1999 a 2005, foram diagnosticados 191 casos de HD e aids no HSJ. Destes, 134 foram incluídos no estudo. Foram coletados dados de 119 pacientes sem HD internados no mesmo período. A distribuição segundo o ano do diagnóstico se encontra na **tabela 3**.

Tabela 3 - Distribuição de pacientes com e sem HD por ano (HSJ, 1999-2005)

Ano	HD ¹	Sem HD ²	Total
1999	6	4	10
2000	9	7	16
2001	18	10	28
2002	23	23	46
2003	33	22	55
2004	26	29	55
2005	19	24	43
TOTAL	134	119	253

¹ Pacientes com diagnóstico de histoplasmose disseminada. ² Pacientes com outro diagnóstico e com cultura para *H. capsulatum* negativa.

Fonte: Pesquisa direta.

5.1 Variáveis sociodemográficas

Os dois grupos do estudo não diferiram quanto aos dados sociodemográficos (**tabela 4**). A média de idade foi de 35,8 anos (DP= 9,781) para pacientes com HD e 35,2 anos (DP= 7,958) para pacientes sem HD ($p=0,615$). Mais de 90% dos pacientes nos dois grupos declararam ter renda inferior a três salários mínimos. Observou-se um número maior de analfabetos no grupo com HD, no entanto, sem diferença significativa ($p=0,353$). Não foi encontrada diferença também quanto ao local de nascimento nem quanto à procedência.

Não houve predomínio de uma profissão em especial. Aquelas que mais se destacaram foram vendedor (7,5% para pacientes com HD e 5% para pacientes sem HD), motorista (7,5% para pacientes com HD e 3,4% para pacientes sem HD), operário (6% para pacientes com HD e 3,4% para pacientes sem HD) e pedreiro (6% para pacientes com HD e 1,7% para pacientes sem HD). Houve também frequência importante de profissionais do lar (12,8% para pacientes com HD e 10,9% para pacientes sem HD), desempregados (7,5% para pacientes com HD e 5,8% para pacientes sem HD), aposentados (4,5% para pacientes com HD e 5% para pacientes sem HD) e estudantes (5,3% para pacientes com HD e 2,5% para pacientes sem HD).

Tabela 4 - Aspectos sociodemográficos de pacientes com e sem HD (HSJ, 1999-2005)

Variáveis	HD	%	Sem HD	%	P
Sexo	N=134		N=119		0,145
Masculino	96	71,6%	95	79,8%	
Feminino	38	28,4%	24	20,2%	
Renda	N=125		N=115		0,537
Sem renda	47	37,6%	46	40,0%	
1-3 sm [†]	71	56,8%	66	57,4%	
4-7 sm [†]	3	2,4%	3	2,6%	
>8 sm [†]	4	3,2%	0	0,0%	
Escolaridade	N=125		N=112		0,353
Nenhuma	10	8,0%	3	2,7%	
1-3 anos	19	15,2%	19	17,0%	
4-7 anos	52	41,6%	49	43,8%	
8-11 anos	36	28,8%	37	33,0%	
≥12 anos	8	6,4%	4	3,6%	
Local de nascimento	N=134		N=119		1,000
Capital	59	44,0%	52	43,7%	
Interior	75	56,0%	67	56,3%	
Procedência	N=134		N=119		0,429
Capital	91	67,9%	75	63,0%	
Outros municípios	43	32,1%	44	37%	

[†] sm corresponde ao número de salários mínimos recebidos no período como pagamento mensal.

Fonte: Pesquisa direta.

5.2 Variáveis relacionadas a HIV/AIDS

Na tabela 5 está distribuída a frequência dos critérios de definição de aids entre casos e controles, notando-se significativa predominância do diagnóstico de aids mediante o critério CDC modificado no grupo com HD ($p=0,03$). Em relação ao tempo entre a sorologia para HIV e o diagnóstico de aids, a maioria dos doentes em ambos os grupos tinha menos de 30 dias de intervalo (tabela 5).

Tabela 5 - Critério de definição e intervalo entre a sorologia e diagnóstico de aids de pacientes com e sem HD (HSJ, 1999-2005)

	HD (n=134)	%	Sem HD (n=119)	%	p	OR 95%IC
Critério					0,03	
Caracas ¹	40	29,9%	55	46,2%		Base
CD4 ⁺ ²	11	8,2%	16	13,4%		OR:0,945 (IC:0,396-2,254)*
CDC ³	83	61,9%	48	40,3%		OR:2,378 (IC:1,385-4,082)**
Intervalo					0,541	---
< 30 dias	94	70,1%	89	74,8%		
31dias-1 ano	28	20,9%	20	16,8%		
1-4 anos	10	7,5%	6	5,0%		
> 4 anos	2	1,5%	4	3,4%		

¹Rio de Janeiro-Caracas; ² Contagem de Linfócitos T CD4+ em sangue periférico ≤ 350 céls/mm³; ³ Centers for Disease Control and Prevention; *Tendo como base o Caracas e risco CD4; **Tendo como base o Caracas e risco CDC. † Tempo entre o diagnóstico de aids e diagnóstico da doença que ensejou o internamento.

Fonte: Pesquisa direta.

Os pacientes do grupo com HD usaram menos TARV no último mês do que os controles, diferença essa que foi muito próxima da significância estatística ($p=0,057$). Não foi observada diferença significativa entre casos e controles quanto à adesão à TARV e uso de

algum medicamento antifúngico ou sulfametoxazol-trimetoprim oral no mês anterior à internação (**tabela 6**).

Cinquenta e dois (40,3%) pacientes com HD e 57 (47,9%) pacientes sem HD tiveram internamentos anteriores por HIV ($p=0,254$); destes, 25 (48%) pacientes com HD tiveram até 60 dias entre a internação anterior e a atual, contra 17 (29,8%) dos pacientes sem HD ($p=0,054$). Vinte e seis pacientes (50%) com HD tiveram internamento anterior por infecção respiratória não tuberculosa, contra 13 (22,8%) do grupo sem HD ($p=0,005$, OR:3,385 IC95%:1,485-7,712).

Tabela 6 - Antecedentes relacionados à infecção por HIV em pacientes com e sem HD (HSJ, 1999-2005)

Antecedentes	HD N=134	%	Sem HD N=119	%	P
Usou TARV no último mês?					0,057
Sim	51	38,1%	60	50,4%	
Não	83	61,9%	59	49,6%	
Aderiu a TARV?					0,364
Sim	23	41,1%	34	50,7%	
Não	33	58,9%	33	49,3%	
Usou antifúngico no último mês?					0,760
Sim	5	3,7%	6	5,0%	
Não	129	96,3%	113	95,0%	
Usou SMX-TMP* no último mês?					0,598
Sim	45	33,6%	44	37,3%	
Não	89	66,4%	74	62,7%	
Internamentos anteriores pelo HIV					0,254
Sim	54	40,3%	57	47,9%	
Não	80	59,7%	62	52,1%	
Tempo entre internamento anterior e atual					0,054
≤60 dias	25	48,0%	17	29,8%	
>60 dias	27	52,0%	40	70,2%	
Motivo do internamento anterior					0,005
Infecção pulmonar †	26	50,0%	13	22,8%	
Outro diagnóstico	26	50,0%	44	77,2%	

* Sulfametoxazol-trimetoprim † Infecção pulmonar não tuberculosa (pneumonia por *P. jiroveci*, pneumonia adquirida na comunidade/PAC).

Fonte: Pesquisa direta.

5.3 Sinais e sintomas, à admissão

Febre, tosse, perda de peso, diarreia, vômitos, hepatomegalia, esplenomegalia, presença de lesões de pele sugestivas de histoplasmosse, icterícia e insuficiência renal aguda foram condições, à admissão, significativamente mais presentes em pacientes com HD ($p<0,05$). Linfadenopatia foi mais presente no grupo sem HD (tabela 7).

Tabela 7 - Sinais e sintomas, à admissão de pacientes com e sem HD (HSJ, 1999-2005)

Sinais e sintomas	HD (n=134)	Sem HD (n=119)	P	OR	95% IC
Febre	126 (94%)	96 (80,7%)	0,002	3,773	1,617-8,804
Tosse	101 (77,1%)	77 (65,3%)	0,049	1,793	1,028-3,127
Perda de peso	116 (89,9%)	90 (78,9%)	0,020	2,379	1,148-4,932
Diarréia	91 (68,9%)	60 (50,8%)	0,004	2,146	1,281-3,594
Vômitos	62 (47%)	40 (33,6%)	0,039	1,749	1,049-2,917
Adinamia	108 (81,2%)	93 (78,8%)	0,639	--	--
Anorexia	106 (79,7%)	88 (73,9%)	0,297	--	--
Hepatomegalia	57 (43,2%)	25 (21,4%)	0,000	2,797	1,597-4,898
Esplenomegalia	32 (24,2%)	11 (9,3%)	0,002	3,113	1,489-6,506
Dispneia	54 (40,6%)	39 (32,8%)	0,239	--	--
Dor pleurítica	16 (12,1%)	12 (10,3%)	0,691	--	--
Sudorese	16 (12,2%)	19 (16%)	0,466	--	--
Cefaléia	47 (35,9%)	43 (36,4%)	1,000	--	--
Sangramentos	19 (14,6%)	13 (11%)	0,451	--	--
Lesões de pele	18 (14,9%)	4 (3,4%)	0,003	4,893	1,603-14,937
Linfadenopatia	23 (17,4%)	34 (29,1%)	0,035	0,515	0,282-0,94
Icterícia	19 (14,4%)	7 (5,9%)	0,037	2,666	1,078-6,593
IRA Admissão	54 (40,3%)	24 (20,2%)	0,001	2,672	1,518-4,703
Insuf. Resp. Admissão	15 (11,2%)	7 (5,9%)	0,181	--	--
Manifestações hemorrágicas	44 (32,8%)	28 (23,5%)	0,125	--	--

Fonte: Pesquisa direta.

A maioria dos pacientes com e sem HD teve início dos sintomas até trinta dias antes do internamento. Febre diária, com temperaturas mais elevadas, acima de 38,5°C e calafrios foram mais frequentes entre os pacientes com HD ($p<0.05$). Os dois grupos não diferiram estatisticamente em relação à produtividade da tosse e alterações à ausculta respiratória (**tabela 8**).

Tabela 8 - Detalhamento de sinais e sintomas, à admissão, de pacientes com e sem HD (HSJ, 1999-2005)

Sintomas	HD (n=134)	Sem HD (n=119)	P	OR	95% IC
Início (dias)			0,431		
1-15 dias	40 (29,9%)	43 (36,1%)	--	--	--
16-30 dias	39 (29,1%)	27 (22,7%)	--	--	--
>30 dias	55 (41,0%)	49 (41,2%)	--	--	--
Febre	126 (94%)	96 (80,7%)	0,002	3,773	1,617-8,804
Diária	114 (92,7%)	78 (82,1%)	0,021	2,761	1,171-6,509
Temperatura			0,000		
37,8 -- 38,0°C	10 (9,7%)	25 (28,4%)	--	--	1
38,0 -- 38,5°C	12 (11,7%)	22 (25%)	0,550	1,364	0,494-3,767
38,5 -- 39,0°C	51 (49,5%)	31 (35,2%)	0,001	4,113	1,743-9,705
> 39,0°C	30 (29,1%)	10 (11,4%)	0,000	7,500	2,692-20,897
Calafrios	46 (41,1%)	25 (21,7%)	0,003	2,509	1,403-4,488
Sintomas respiratórios					
Tosse	101 (77,1%)	77 (65,3%)	0,049	1,793	1,028-3,127
Produtiva	45 (45%)	41 (53,2%)	0,292	--	--
Alterações à ausculta pulmonar	57 (42,8%)	48 (40,3%)	0,703	--	--

Fonte: Pesquisa direta.

Tuberculose foi o motivo do internamento da maioria dos pacientes com cultura negativa para *H. capsulatum*; essa e outras patologias estão listadas na **tabela 9**.

Tabela 9 - Diagnóstico do internamento dos pacientes sem HD (HSJ, 1999-2005)

Diagnóstico principal (n=119)	%	N
Tuberculose	30,2%	36
Pneumocistose	16,8%	20
Neurotoxoplasmose	16,0%	19
Citomegalovirose	4,2%	5
Meningite criptocócica	4,2%	5
Leishmaniose visceral	2,5%	3
SUBTOTAL	73,9%	88
Outros	26,1%	31
TOTAL	100%	119

Fonte: Pesquisa direta.

5.4 Exames de Laboratório e de Imagem

Pacientes com HD tiveram, à admissão, médias significativamente mais baixas de leucócitos, plaquetas, tempo de ativação da protrombina e CD4, assim como tiveram médias significativamente mais altas de creatinina, ureia, lactato desidrogenase, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e fosfatase alcalina, $p < 0,05$ (**tabela 10**).

Tabela 10 - Exames laboratoriais de pacientes com e sem HD, à admissão hospitalar (HSJ, 1999-2005)

Achados laboratoriais	HD (n=134)			Sem HD (n=119)			P
	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>Mediana</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>Mediana</i>	
Hemoglobina g/L	8,75	2,14	8,6	9,29	2,57	9,25	0,08
Hematócrito %	25,95	6,35	25,2	27,69	7,72	27,85	0,05
Leucócitos céls/mm ³	4594,57	3873,69	3500	6030,76	3986,86	5300	0,00
Plaquetas céls/mm ³	121737,2	101054,4	90000	218739,1	130320,5	204000	0,00
Creatinina mg/dL	1,638	1,63	1,0	1,16	1,19	0,9	0,00
Ureia mg/dL	60,96	59,68	40	39,78	35,84	28,5	0,00
LDH UI/L	4249,62	4248,91	2470	605,33	654,77	405	0,00
AST UI/L	245,22	289,56	145	60,22	50,48	45	0,00
ALT UI/L	138,93	409,86	65	43,71	40,02	31	0,00
TAP %	56,62	17,65	53	73,87	18,28	71	0,00
FA UI/L	409,04	475,49	278	205,37	257,10	102	0,00
Albumina g/dL	2,75	0,84	2,7	3,03	0,99	3,1	0,16
CD4 céls/mm ³	78,37	105,17	48,5	112,37	114,51	71	0,03

LDH: lactato desidrogenase; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; TAP: tempo de ativação da protrombina; FA: fosfatase alcalina.

Fonte: Pesquisa direta.

Na tabela 11, estão os exames laboratoriais separados por ponto de corte. Observa-se, que em média, a hemoglobina não mostrou diferença estatística significativa (**Tabela 10**), porém, a análise de prevalência exibiu diferença para níveis de hemoglobina menores ou iguais a oito (**tabela 11**). Nota-se que a maioria dos doentes com HD apresenta valores de CD4 ≤ 100 céls/mm³ ($p=0,024$).

Tabela 11 - Exames laboratoriais, à admissão, de pacientes com e sem HD, separados por ponto de corte (HSJ, 1999-2005)

Achados laboratoriais	HD	%	Sem HD	%	P	OR (IC 95%)
Hemoglobina g/L					0,020	1,963 (1,133-3,402)
≤8	50	40,7%	30	25,9%		
>8	73	59,3%	86	74,1%		
Leucócitos céls/mm³					0,001	2,410 (1,432-4,058)
<3500	68	52,7%	37	31,6%		
≥3500	61	47,3%	80	68,4%		
Plaquetas céls/mm³					0,000	6,413 (3,478-11,824)
≤100000	66	55,9%	19	16,5%		
>100000	52	44,1%	96	83,5%		
Creatinina mg/dL					0,049	1,992 (1,030-3,855)
≥1,5	34	26,2%	16	15,1%		
<1,5	96	73,8%	90	84,9%		
Uréia mg/dL					0,001	2,506 (1,448-4,337)
≥40	64	50,4%	30	28,8%		
<40	63	49,6%	74	71,2%		
LDH UI/L					0,000	15,019(7,458-30,247)
≥2xLSN	83	74,8%	15	16,5%		
<2xLSN	28	25,2%	76	83,5%		
AST UI/L					0,000	8,375 (3,863-18,155)
≥3xLSN	55	55,6%	10	13,0%		
<3xLSN	44	44,4%	67	87,0%		
ALT UI/L					0,002	5,858 (1,665-20,612)
≥3xLSN	19	19,2%	3	3,9%		
<3xLSN	80	80,8%	74	96,1%		
TAP %					0,024	2,715 (1,185-6,223)
<70	32	68,1%	22	44,0%		
≥70	15	31,9%	28	56,0%		
FA UI/L					0,003	5,958 (1,793-19,805)
≥300	22	47,8%	4	13,3%		
<300	24	52,2%	26	86,7%		
Albumina g/dL					0,274	---
<3,0	26	59,1%	18	45,0%		
≥3,0	18	40,9%	22	55,0%		
CD4⁺ céls/mm³					0,024	2,15 (1,119-4,13)
≤100	61	74,4%	50	57,5%		
>100	21	25,6%	37	42,5%		

LDH: lactato desidrogenase; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; TAP: tempo de ativação da protrombina; FA: fosfatase alcalina, LSN: limite superior da normalidade.

Fonte: Pesquisa direta.

Cento e onze pacientes com HD e 104 pacientes sem HD realizaram estudo radiográfico do tórax. Destes, 80 com HD e 66 sem HD apresentaram alguma anormalidade. Infiltrado intersticial foi a alteração mais presente, seguida de infiltrado difuso e misto. Derrame pleural foi mais comum nos controles, porém sem diferença significativa. Havia pacientes, em ambos os grupos, com mais de um tipo de infiltrado ao mesmo tempo (tabela 12).

Tabela 12 - Característica da radiografia de tórax de pacientes com e sem HD (HSJ, 1999-2005)

Alteração ao Raio-X de tórax	HD N=111	%	Sem HD N=104	%	P
Normal	31	27,9%	38	36,5%	0,19
Infiltrado intersticial	50	45,0%	40	38,4%	0,33
Infiltrado difuso	19	17,1%	11	10,5%	0,17
Infiltrado misto	17	13,3%	11	10,5%	0,31
Infiltrado alveolar	0	0,0%	3	2,8%	0,11
Derrame pleural	7	6,3%	10	9,6%	0,45

Fonte: Pesquisa direta.

5.5 Descrição do diagnóstico

O diagnóstico de HD foi dado por pesquisa direta para 97 (72,4%) pacientes: 66 (68%) apenas por pesquisa e 31 (32%) com pesquisa e cultura. A cultura foi o modo de detecção em 35 (26,1%) pacientes e a biopsia em dois casos. O material onde com maior frequência o *H. capsulatum* foi identificado e isolado foi o creme leucocitário.

5.6 Características evolutivas no internamento e tratamento antifúngico

Insuficiência renal aguda, insuficiência respiratória e sepse foram complicações mais frequentes entre os pacientes com HD ($p < 0,05$). Desfecho de óbito durante o internamento foi maior entre os pacientes com HD, porém sem significância estatística ($p = 0,213$) (tabela 13).

Tabela 13 - Eventos clínicos durante o internamento de pacientes com e sem HD (HSJ, 1999-2005)

Eventos clínicos*	HD (n=134)	Sem HD (n=119)	<i>p</i>	OR	95% IC
IRA	70 (56%)	19 (16%)	0,000	5,848	3,219-10,624
Insuficiência respiratória	52 (38,8%)	32 (26,9%)	0,046	1,724	1,011-2,94
Sepse	29 (21,6%)	14 (11,8%)	0,044	2,071	1,036-4,142
Internamento em UTI	29 (21,8%)	21 (17,8%)	0,527	--	--
Óbito	44 (32,8%)	30 (25,2%)	0,213	--	--

*Desenvolvida durante a evolução.

Fonte: Pesquisa direta.

Dos pacientes que tiveram infecção respiratória não tuberculosa em internação anterior (**tabela 14**), houve significativamente mais óbito na internação seguinte ($p=0,043$) nos casos (42,4%) do que nos controles (17,9%).

Tabela 14 - Internamento anterior por infecção respiratória não tuberculosa e óbito para pacientes com e sem HD (HSJ, 1999-2005)

Causa da internação anterior	Óbito				
	HD N=33	Sem HD N=28	P	OR	IC 95%
Infecção respiratória†	14 (42,4%)	5 (17,9%)	0,043	3,389	1,033-11,122
Outras manifestações	19 (57,6%)	23 (82,1%)			

† infecção pulmonar não tuberculosa (pneumonia por *P. jiroveci*, pneumonia adquirida na comunidade/PAC).

Fonte: Pesquisa direta.

Em sua maioria, os pacientes com HD foram tratados com anfotericina B (87,5%), com itraconazol (8,6%) e com fluconazol (2,3%).

5.7 Fatores de risco para óbito em pacientes com HD

Foram fatores de risco relacionados ao óbito, à admissão hospitalar, de pacientes com HD: vômitos, dispneia e dor pleurítica; dentre as complicações, destacaram-se IRA e insuficiência respiratória, e dos exames laboratoriais, hemoglobina, ureia e creatinina (**tabela 15**).

Tabela 15 - Achados clínicos e laboratoriais na admissão hospitalar e óbito em pacientes com HD (HSJ, 1999-2005)

<i>Histoplasmose Disseminada</i>					
	Óbito (n=44)	Não óbito (n=90)	<i>P</i>	OR	IC 95%
Sintomas					
Vômitos	27 (61,4%)	35 (39,8%)	0,026	2,405	1,145-5,051
Dispneia	25 (58,1%)	29 (32,2%)	0,008	2,921	1,380-6,185
Dor pleurítica	9 (20,5%)	7 (8%)	0,049	2,976	1,026- 8,626
Sangramento	10 (23,3%)	9 (10,3%)	0,065	---	---
Complicações					
IRA admissão	25 (56,8%)	29 (32,2%)	0,009	2,768	1,317- 5,815
Insuf. resp. adm.	14 (31,8%)	1 (1,1%)	0,000	41,533	5,238- 329,316
Laboratório					
Hemoglobina ≤ 8	22 (57,9%)	28 (32,9%)	0,011	2,799	1,274-6,149
Ureia ≥ 40	30 (73,2%)	34 (39,5%)	0,001	4,171	1,846-9,423
Creatinina $\geq 1,5$	18 (43,9%)	16 (18%)	0,003	3,571	1,572-8,111

Fonte: Pesquisa direta.

5.8 Fatores de risco independentes para o óbito

Foram testadas as variáveis com um nível de significância de 15% ($p < 0,15$) para o óbito num modelo de análise multivariada. Ao nível de significância de 10%, acurácia de 78%, sensibilidade de 70,8% e especificidade de 81%, foram fatores de risco independentes para o óbito: hemoglobina ≤ 8 mg/dL e ureia ≥ 40 mg/dL, à admissão (**tabela 16**).

Tabela 16 - Fatores independentes para o óbito no grupo de pacientes com HD (HSJ 1999-2005)

<i>Fatores</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>
Hb, à admissão, ≤8g/L	0,0360	3,1792	1,0787-9,3702
Ureia, à admissão, ≥40mg/dL	0,0096	4,5463	1,4454-14,2997
AST, à admissão (média), UI	0,0738	1,0016	0,9998-1,0033

Fonte: Pesquisa direta.

5.9 Características evolutivas após internamento

A maioria dos pacientes que recebeu alta hospitalar fez profilaxia secundária para HD (81%), com itraconazol oral (79,4%), e de forma regular (61,2%). Foi notada recaída por HD em 21,8% dos casos, durante todo período do estudo (**tabela 17**).

Embora não significativa a diferença, mais pacientes foram a óbito no grupo com HD (52,2%) do que nos controles (44,5%), durante o acompanhamento de dois anos. Dos que morreram no primeiro mês com HD (41), o tempo médio de vida foi 0,291 mês (8,73 dias), com DP=0,235 (mínimo 0 e máximo 0,98 mês); e, dos que morreram também no primeiro mês sem HD (22), o tempo médio de vida foi 0,578 mês (17,34 dias), com DP= 0.270 (min 0 e máximo 0,95 mês).

Tabela 17 - Tratamento e profilaxia antifúngica para HD e evolução no período do estudo (HSJ, 1999-2005)

	HD	%
Profilaxia	N=84	
Sim	68	81,0%
Não	16	19,0%
Droga profilática	N=68	
Anfotericina B†	14	18,0%
Itraconazol‡	54	79,4%
Profilaxia regular	N=68	
Sim	41	61,2%
Não	26	38,8%
Recaída	N=78	
Sim	17	21,8%
Não	61	78,2%
Mortalidade na recaída	N=17	
Sim	11	64,7%
Não	5	29,4%
Sem informação	1	5,9%
Mortalidade geral‡	N=134	
Óbito	70	52,2%
Não óbito	58	43,3%
Sem informação	6	4,5%

† Mortalidade observada durante todo o período do estudo (1999-2007).

‡ Fonte: Pesquisa direta.

Nota-se que a mortalidade foi maior no primeiro mês entre os pacientes com HD (30,6%) do que nos controles (18,6%). Essa diferença, porém, começa a diminuir quando se observa o desfecho no terceiro mês, tendendo à equiparação daí por diante (**tabela 18**).

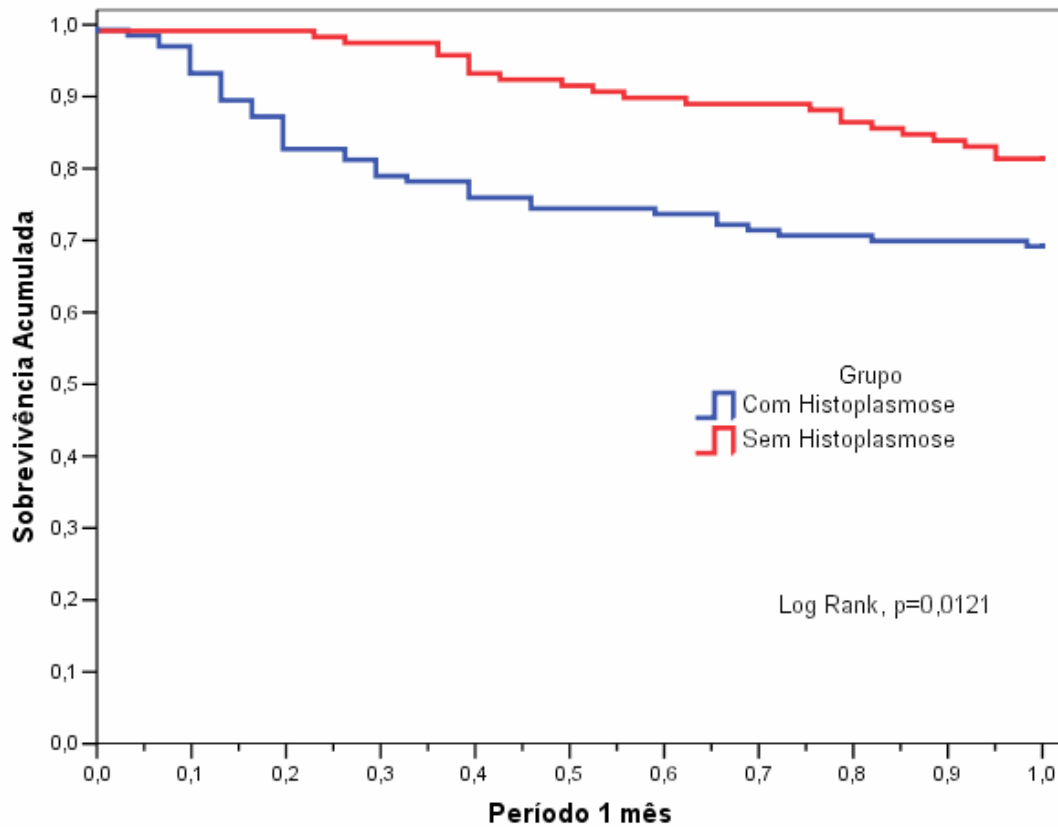
Tabela 18 - Desfecho de pacientes com e sem HD no período de dois anos (HSJ, 1999-2005)

		HD	Sem HD	P	OR	IC 95%
01 mês				0,029	1,945	1,076-3,514
	Óbito	41 (30,6%)	22 (18,6%)			
	Vivo	92 (68,7%)	96 (81,4%)			
03 meses				0,505	---	---
	Óbito	49 (36,6%)	38 (32,2%)			
	Vivo	82 (61,2%)	78 (66,1%)			
06 meses				0,512	---	---
	Óbito	53 (39,6%)	41 (34,7%)			
	Vivo	79 (59%)	75 (63,6%)			
12 meses				0,437	---	---
	Óbito	58 (43,3%)	45 (38,1%)			
	Vivo	72 (53,7%)	70 (59,3%)			
24 meses				0,247	---	---
	Óbito	64 (47,8%)	48 (40,7%)			
	Vivo	65 (48,5%)	67 (56,8%)			

Fonte: Pesquisa direta.

5.10 Sobrevida

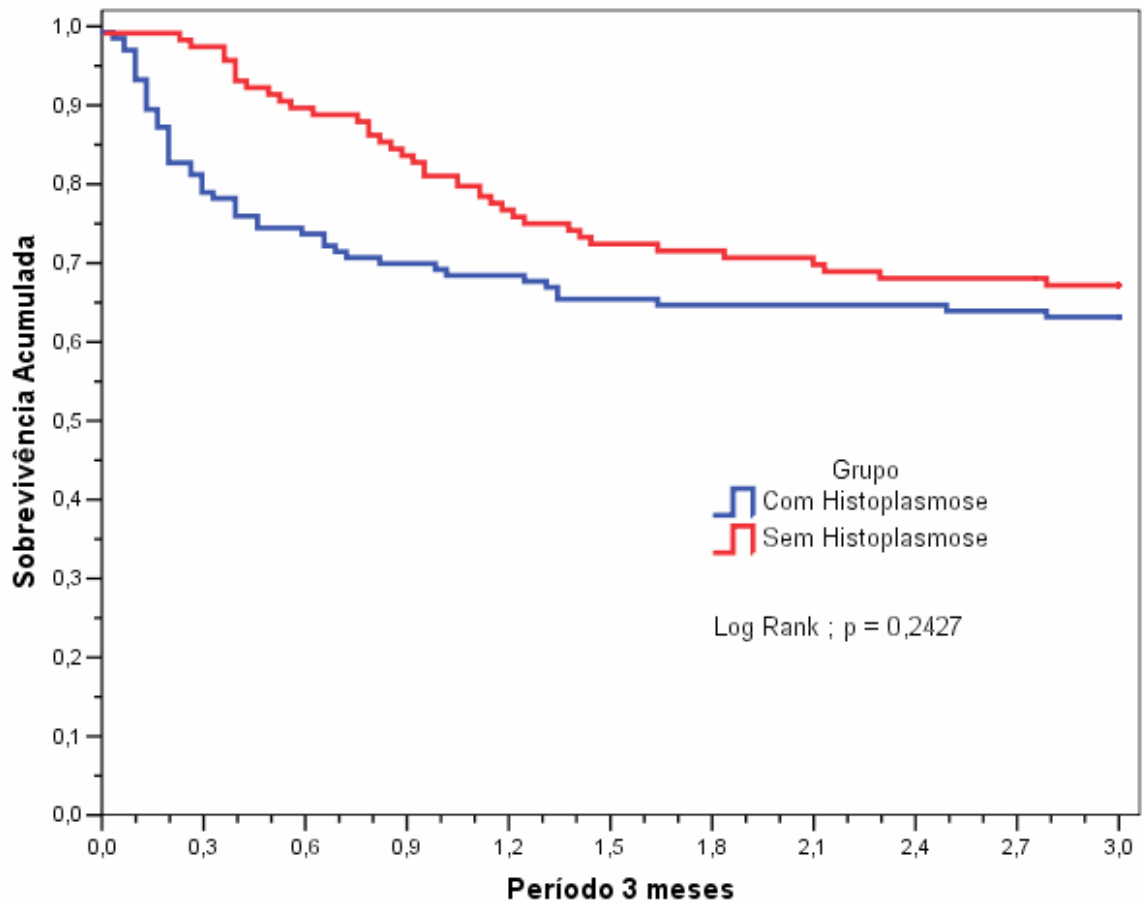
A curva de Kaplan-Meier (**figura 1**) mostra que a mortalidade durante os 30 primeiros dias, com início no internamento, é significativamente maior no grupo de HD do que no controle ($p= 0,012$).



Fonte: Pesquisa direta.

Figura 1 - Sobrevida de pacientes com aids com e sem HD, representada pela curva de Kaplan-Meier, em um mês (HSJ, 1999-2005)

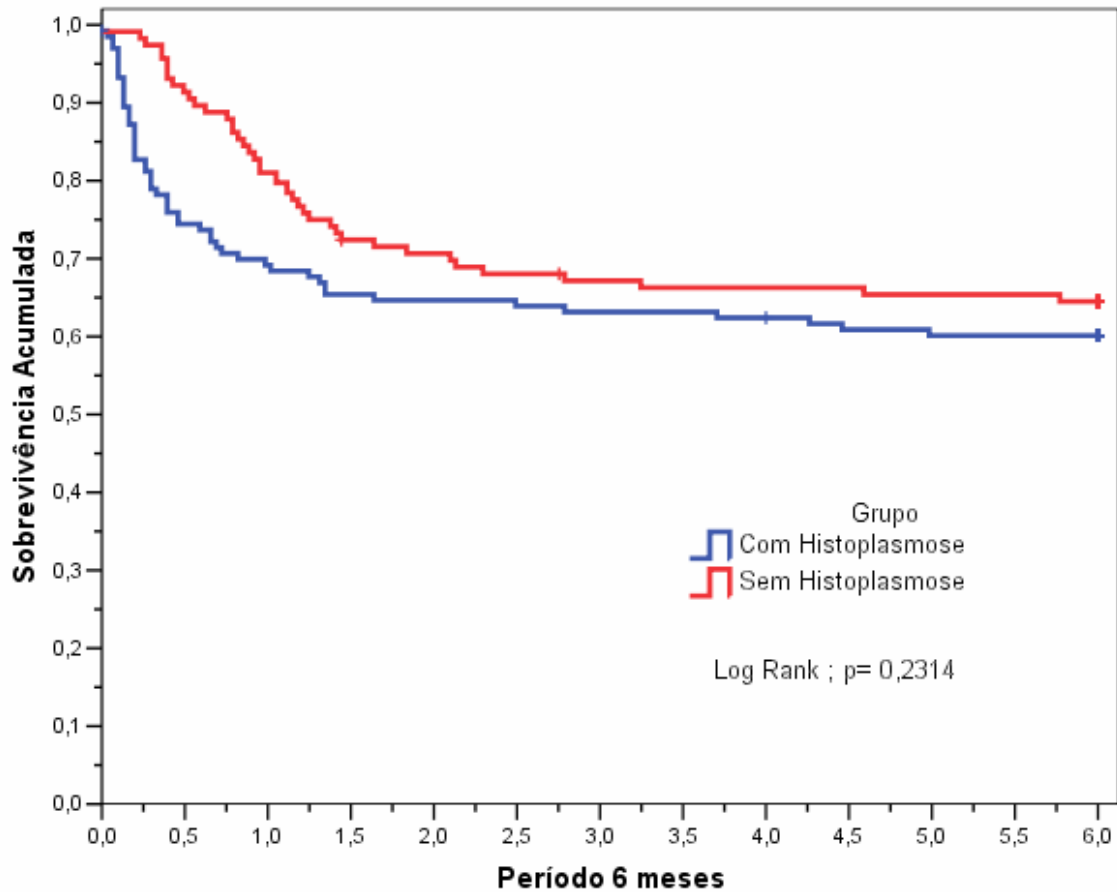
A **figura 2** mostra que já após o primeiro mês a taxa de morte entre os dois grupos tende a se assemelhar.



Fonte: Pesquisa direta.

Figura 2 - Sobrevida de pacientes com AIDS com e sem HD em três meses, representada pela curva de Kaplan-Meier (HSJ, 1999-2005)

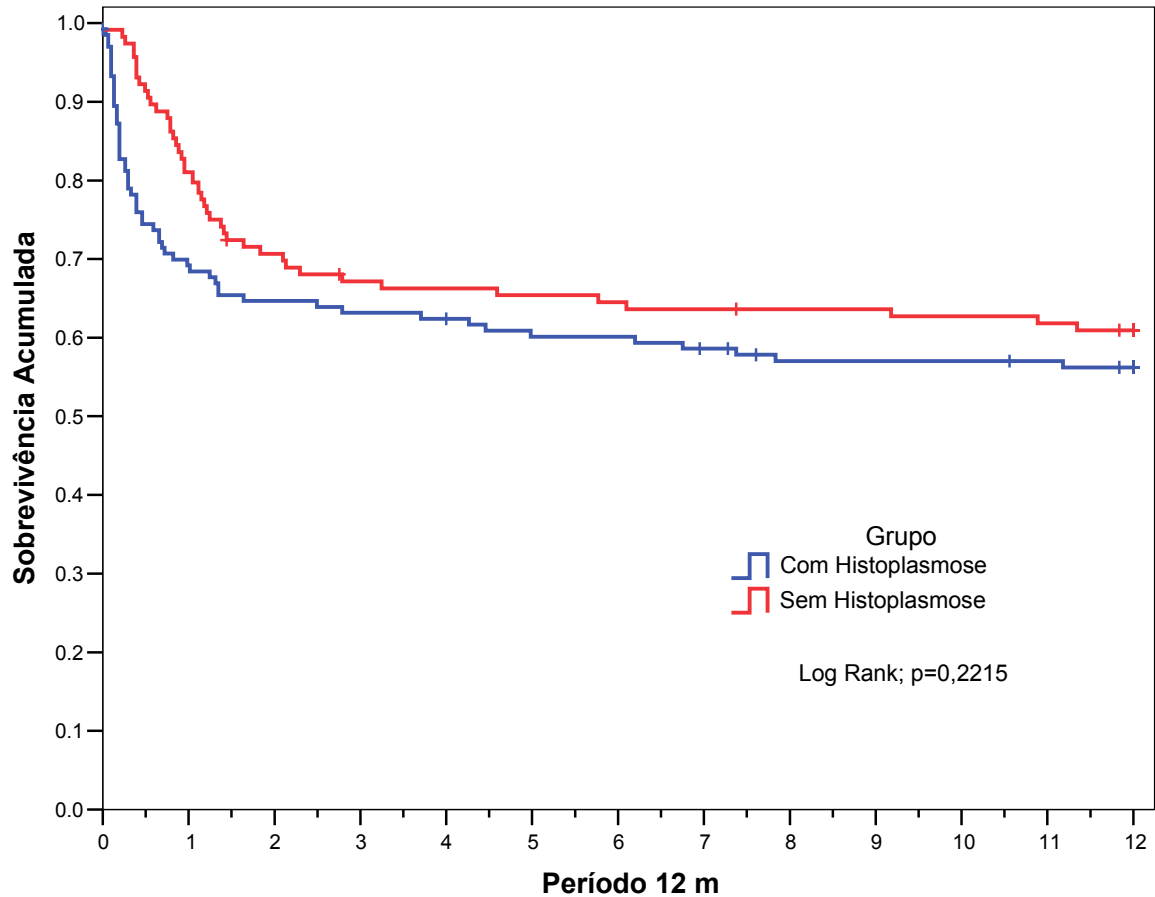
Após o terceiro mês, a taxa de morte tende a se assemelhar ainda mais entre os dois grupos (**figura 3**). As curvas se aproximam, porém, ainda se percebe uma sobrevida discretamente menor entre os pacientes com HD.



Fonte: Pesquisa direta.

Figura 3 - Sobrevida de pacientes com AIDS com e sem HD, representada pela curva de Kaplan-Meier, em seis meses (HSJ, 1999-2005)

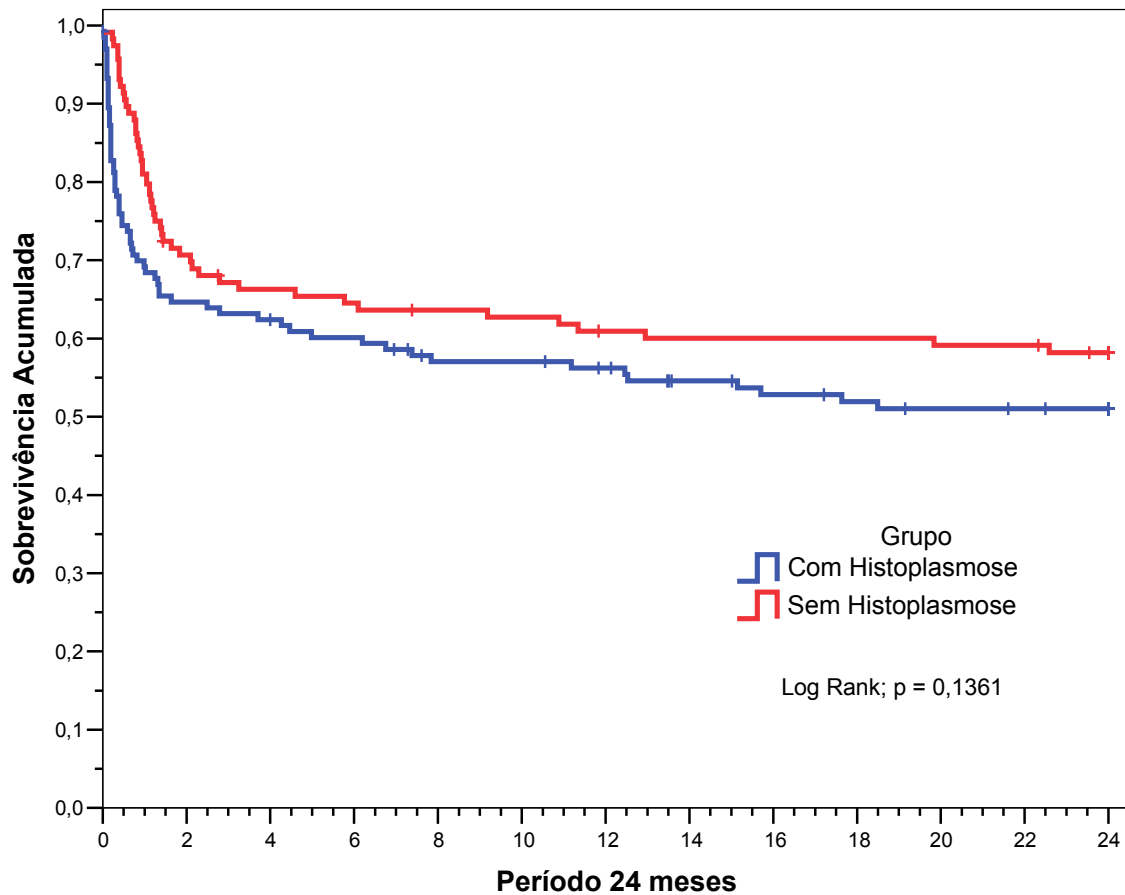
A **figura 4** mostra novamente ligeiro afastamento das curvas na avaliação de um ano. Isso pode sugerir aumento na taxa de morte do grupo com HD, mas o número de pacientes censurados no período não permite fazer tal afirmação.



Fonte: Pesquisa direta.

Figura 4- Sobrevida de pacientes com AIDS com e sem HD, representada pela curva de Kaplan-Meier, em um ano (HSJ, 1999-2005).

A **figura 5** mostra a semelhança entre as taxas de sobrevida dos dois grupos no período de dois anos.



Fonte: Pesquisa direta.

Figura 5- Sobrevida pacientes com aids com e sem HD, representada pela curva de Kaplan-Meier, em dois anos (HSJ, 1999-2005)

6 DISCUSSÃO

A HD é cada vez mais diagnosticada em pacientes com aids no Ceará, diferentemente de outros estados, como o Rio Grande do Sul, onde a incidência de HD diminuiu após a implementação da HAART [38]. Na última década, a incidência da histoplasmose mais que duplicou entre os pacientes com aids neste Estado (**Tabela 1**, Secretaria Municipal de Saúde - Fortaleza). Este fato pode decorrer de maior suspeita diagnóstica por parte dos médicos, somada a maior experiência dos profissionais técnicos em laboratórios na identificação de *H. capsulatum*.

No Ceará, foram 191 casos de HD em pacientes com aids, de janeiro de 1999 a dezembro de 2005. Foram 4529 internamentos por aids no mesmo período (SAME/HSJ), o que equivale a 4,2% das internações. Estudo retrospectivo realizado em hospital de referência do Panamá, de janeiro de 1997 a dezembro de 2003, revelou 2379 internamentos por aids no período, dos quais 184 tinham HD, o que equivale a 7,65% das internações [9].

Em áreas endêmicas, a incidência de HD em pacientes com aids é de 5-20% [40,63]. O Ceará tem oficialmente uma casuística de 142 casos diagnosticados em pacientes com aids em cinco anos. Isso significa uma incidência de 3,7%. Daher *et al* levantaram dados de dois hospitais em Fortaleza e encontraram 164 casos de HD em pacientes com aids, de janeiro de 1995 a janeiro de 2004 (nove anos), o que, de acordo com a SMS – Fortaleza, são apenas 106 casos neste período [24], revelando uma dificuldade na detecção real dos casos pelos órgãos oficiais.

A média de idade da população de estudo foi de 35 anos. Entre os dois grupos, houve predomínio de indivíduos do sexo masculino, de baixo nível socioeconômico, naturais de vários lugares do Ceará e procedentes da capital, Fortaleza. Não houve predomínio de uma profissão ou grupo de profissões que auxiliasse a pesquisa na avaliação de possíveis fatores de risco para histoplasmose, como visita a cavernas, contatos com galinheiros ou ligação com agricultura em algum momento da vida. Isso sugere elevada prevalência de infectados na população geral do Estado.

Segundo dados da literatura, HD é a primeira infecção oportunista em 22-85% dos pacientes com aids em áreas endêmicas [11,39,64]. A doença ocorre em estado de imunossupressão avançada, com $CD4 < 100 \text{ céls/mm}^3$ [65,66]. A maioria dos pacientes com HD (61,9%) teve seu diagnóstico de aids pelo critério CDC, ou seja, já por doença definidora de aids, o que denota estado de imunossupressão muito avançado. Aproximadamente 70% dos pacientes dos dois grupos tiveram diagnóstico de HIV e aids quase simultaneamente, com menos de 30 dias de intervalo desde a realização e confirmação da sorologia até o diagnóstico de aids. Na Guiana Francesa, foram 152/196, 75%, e no Panamá foram 71/104, 68,3% [9,15], o que mostra perfil semelhante na América Latina.

Mais de um terço dos pacientes com HD (38%) e metade dos pacientes sem HD (50,4%) afirmaram fazer uso de TARV no mês que precedeu o diagnóstico, mas, destes, pouco mais de um terço dos pacientes com HD (41,1%) e metade dos pacientes sem HD (50,7%) relataram fazer uso regular da medicação. Isso mostra um perfil de má adesão à TARV desses pacientes e justifica o fato de estarem internados por aids. No Panamá, de 1997 a 2003, dos 104 pacientes estudados, apenas 14 (13,5%) estavam em uso de HAART no momento do diagnóstico de HD [9].

Há estudos que mostram o uso de sulfametoxazol-trimetoprim como fator protetor para a HD [42]. Este trabalho não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que tiveram ou não HD e usaram ou não sulfametoxazol-trimetoprim no mês que precedeu o internamento.

Cinquenta e dois (40,3%) pacientes com HD tiveram internamento anterior por aids. Destes, 25 (48%) tiveram menos de 60 dias entre o internamento anterior e o de HD e 26 tiveram diagnóstico, neste internamento anterior, de infecção pulmonar não tuberculosa (pneumonia por *P. jiroveci* ou pneumonia adquirida na comunidade/PAC). Isso sugere fortemente que esses pacientes podiam já ter HD e foram tratados parcialmente com SMX-TMP ou com antifúngicos sistêmicos para alguma micose associada [42]. A HD não foi incluída no diagnóstico diferencial desses casos ou a doença foi investigada, mas não foi diagnosticada. Isso demonstra que os métodos diagnósticos utilizados no HSJ são pouco sensíveis. Dos pacientes que tiveram infecção respiratória não tuberculosa em internação anterior, 14 (42,4%) com HD e 5 (17,9%) sem HD foram a óbito na internação seguinte ($p=0,043$). O fato comprova como o atraso diagnóstico piora o prognóstico da doença.

Os sinais e sintomas de HD tendem a ser inespecíficos e relacionados ao acometimento do sistema fagocítico mononuclear [46]. Tendem a ser de início insidiosos, mais ou menos dois meses antes do diagnóstico [11,27]. À admissão, os sinais e sintomas mais presentes foram febre, tosse, perda de peso, adinamia e anorexia, para os dois grupos. Análise bivariada mostrou que os sinais e sintomas mais presentes no grupo com HD foram febre (94%), tosse (77,1%), perda de peso (89,9%), diarreia (68,9%), vômitos (47%), hepatomegalia (43,2%), esplenomegalia (24,2%), lesões de pele sugestivas de HD (14,9%), insuficiência renal aguda (40,3%) e icterícia (14,4%), $p < 0,05$. Estudo de 104 pacientes no Panamá evidenciou febre (96%), sintomas respiratórios (66%), perda de peso (62,5%), diarreia (52%), hepatomegalia e ou esplenomegalia (44%) e lesões de pele (18%) [9]. Em Mato Grosso do Sul, foram encontrados febre (83,3%), tosse (63,3%), perda de peso (70%), diarreia (46,7%), hepatomegalia e ou esplenomegalia (40%) e lesões de pele (16,7%) [22]. Karimi *et al.*, comparando pacientes com HD e aids, encontraram lesões de pele menos comuns nos Estados Unidos (<10%) do que no Brasil (66%) [30].

A febre foi mais acompanhada de calafrios ($p < 0,05$) e mais elevada no grupo com HD ($p < 0,01$) pois, 49,5% tiveram temperatura entre 38,5 e 39°C e 29,1% temperatura maior do que 39°C.

Os pacientes com cultura negativa para *H. capsulatum* tiveram os mais diferentes diagnósticos. Os mais frequentes foram tuberculose (30,2%), pneumocistose (16,8%) e neurotoxoplasmose (16%), patologias que suscitaram a investigação para HD pela semelhança do quadro clínico. Estas são doenças sistêmicas, febris, graves, associadas à avançada imunossupressão, mostrando a uniformidade da população que ensejou os grupos estudados.

Pacientes com HD tiveram médias mais baixas de leucócitos, plaquetas e contagem de células T CD4 ($p < 0,05$), bem assim médias mais baixas de hematócrito e hemoglobina, contudo sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,08$). Tiveram médias mais altas de creatinina, ureia, LDH, AST, ALT, fosfatase alcalina e CD4 ($p < 0,05$). Daher *et al* estudaram população semelhante em dois hospitais de referência do Ceará, de janeiro de 1995 a janeiro de 2004, e encontraram maiores níveis de creatinina, ureia, LDH, AST, ALT, FA, BD e BI; e níveis mais baixos de hematócrito, hemoglobina, plaquetas, proteínas totais e albumina entre os pacientes com HD [29]. Houve discordância entre

hematócrito, hemoglobina, bilirrubinas, proteínas totais e albumina, que neste ensaio não tiveram suas médias com diferença estatística significativa.

Análise bivariada mostrou que pacientes com HD apresentaram com maior frequência níveis de hemoglobina menor ou igual a 8mg/dL ($p=0,02$), de leucócitos menor do que 3500 células/mm³ ($p=0,001$), de plaquetas menor ou igual a 100000 células/mm³ ($p=0,000$), de creatinina maior ou igual a ($p=0,049$), de ureia maior ou igual a 40mg/dL ($p=0,001$), de LDH maior ou igual a duas vezes o limite superior da normalidade ($p=0,000$), de AST maior ou igual a três vezes o limite superior da normalidade ($p=0,000$), de ALT maior ou igual a três vezes o limite superior da normalidade ($p=0,002$), de tempo de protrombina ativado menor do que 70% ($p=0,024$) e de fosfatase alcalina maior ou igual a 300UI/L ($p=0,003$). Estudo de 104 pacientes no Panamá evidenciou AST e ou ALT maior do que três vezes o limite superior da normalidade (50%), LDH maior do que três vezes o limite superior da normalidade (77%) e pancitopenia (36%) [9].

Trabalho realizado em 1997, no Texas, mostrou nítida associação entre níveis elevados de LDH e diagnóstico de HD [67]. Valores mais altos de LDH são associados, entre outras condições, a doenças granulomatosas, como HD e tuberculose [67,68]. Essas patologias estavam presentes nos pacientes do estudo há instantes referido, no entanto em valores menores do que aqueles encontrados para HD. Neste estudo, foram considerados níveis elevados de LDH a partir de 920UI/L (2x LSN), enquanto há pesquisas que já consideram sugestivos de HD valores após 600UI/L [67].

Contagens de células T CD4 também são reconhecidamente menores em pacientes com HD do que em pacientes com outras doenças oportunistas [29]. Neste estudo, 74,4% dos pacientes com HD tiveram CD4 menor do que 100 céls/mm³. Na Guiana Francesa e no Panamá foram 80% [9,15].

Segundo a literatura, dentre as manifestações radiológicas em HD, as mais comuns são infiltrados intersticial e difuso [9,21,46]. Este estudo mostrou predominância de infiltrados intersticial e difuso para pacientes com e sem HD, sem predominância de um grupo sobre o outro.

O diagnóstico de HD foi dado por pesquisa direta para 97 pacientes (66 apenas por pesquisa e 31 com pesquisa e cultura). Foi dado apenas por cultura em 35 pacientes e por biopsia em dois pacientes. O material onde com maior frequência o *H. capsulatum* foi identificado e isolado foi o creme leucocitário. É conhecida a baixa sensibilidade das pesquisas diretas para diagnóstico de HD. Em 1998, Holanda *et al*, estudando pacientes com aids e HD do HSJ, encontram sensibilidade da pesquisa em creme leucocitário de 48%, recomendando que esse exame deve sempre ser seguido por cultura [23].

A cultura continua sendo padrão-ouro para confirmação diagnóstica, mas o modo convencional somente tem 70% de sensibilidade. Métodos mais refinados, como cultura após lise-centrifugação, BACTEC, métodos moleculares (PCR) e pesquisa de antígeno em soro e urina, poderiam auxiliar um diagnóstico mais preciso e rápido, prevenindo a mortalidade associada à doença. Foi usada a cultura negativa para fungo como critério para controle. Apesar do valor da sensibilidade desse método, esses doentes foram acompanhados por dois anos e excluídos do estudo casos desenvolvessem HD, fato esse que torna mais verdadeiros os controles.

A maioria dos pacientes deste experimento foi tratada com anfotericina B desoxicolato. A manutenção foi feita com anfotericina B semanal ou itraconazol diário para os pacientes que sobreviveram, com 81% deles tendo feito uso da medicação; destes, apenas 61,2% referiram haver feito seu uso de forma regular. Dezesete pacientes (21,8%) apresentaram recaída da doença em dois anos de acompanhamento. Wheat *et al*, em 1999, publicaram estudo randomizado duplo-cego, comparando o uso de itraconazol como terapia de manutenção *versus* placebo, e encontraram que 19,5% dos pacientes em uso de itraconazol e 28,8% dos pacientes com uso de placebo apresentaram recidivas ($p=0,04$).

De 10 a 20% dos pacientes com HD e aids evoluem para sepse pelo próprio histoplasma. Neste estudo 21,6% dos pacientes desenvolveram sepse. Daher *et al* encontraram 9,7% de sepse em seu estudo. Outras complicações analisadas foram IRA e insuficiência respiratória. A IRA foi analisada em dois momentos, na admissão (40,3%) e evolução (56%). Havia presença maior de diarreia e vômitos, à admissão, entre os pacientes com HD, o que poderia justificar IRA neste momento. Já na evolução, esta pode estar associada ao uso da anfotericina B desoxicolato, reconhecidamente nefrotóxica [52]. Aqui não foi possível definir o acometimento renal na HD. Para isso, seria necessária a realização de exame

histopatológico. Revisão dos estudos sobre o acometimento renal na HD realizado por Daher *et al* mostrou como lesões mais comuns nefrite intersticial, glomerulonefrite mesangioproliferativa e atrofia tubular, com identificação do *H. capsulatum* em 80% deles [34].

Neste trabalho, 44 (32,8%) pacientes foram a óbito precocemente, ainda no internamento, enquanto a mortalidade para todo o período do estudo foi de 64 (47,8%) casos. Em estudo retrospectivo de 25 anos na Guiana Francesa, a morte precoce (até 30 dias do início do tratamento) ocorreu em 17,5% (31/177) dos casos; pelo menos 30,7% (58/189) morreram em até seis meses após o início do tratamento [15]. Em estudo feito no Panamá, de 1997 a 2003, com 104 pacientes, a taxa de mortalidade foi de 12,5% [9].

A mortalidade foi maior entre os pacientes com HD no primeiro mês, 30,6% *versus* 18,6%. Essa diferença, porém, começa a diminuir quando se observa o desfecho no terceiro mês, tendendo à equiparação daí por diante. A mortalidade geral é maior no grupo com HD ($p=0,213$). Dos que morreram no primeiro mês com HD (41), o tempo médio de vida foi 0,291 mês (8,73 dias) e dos que morreram também no primeiro mês sem HD (22), o tempo médio de vida foi 0,578 mês (17,34 dias). Mostram esses dados o fato de que os pacientes de HD tanto morrem mais cedo no geral, como também no internamento, em média, em 8,7 dias *versus* 17,3 dias do grupo sem HD, com $p=0,012$.

À análise bivariada, os fatores relacionados ao óbito, à admissão, no grupo de pacientes com HD, foram vômitos, dor pleurítica e dispneia ($p<0,05$); os exames laboratoriais foram ureia e creatinina elevados e hemoglobina baixa; e as complicações foram IRA e insuficiência respiratória.

Neste ensaio, foram incluídas num modelo de regressão logística multivariada todas as variáveis que à análise bivariada se mostraram significantes para desfecho de óbito. Este trabalho mostrou, com 78% de acurácia, 70,8% de sensibilidade e 81% de especificidade, a hemoglobina ≤ 8 mg/dL e ureia ≥ 40 mg/dL, à admissão, como fatores de risco independentes para morte. Daher *et al* encontraram como fatores de risco independentes para óbito em pacientes com HD e aids hemoglobina < 8 g/dL, AST $> 2,5$ xLSN, IRA e insuficiência respiratória [24]. Couppié *et al* encontraram dispneia, plaquetas $< 100000/\text{mm}^3$ e LDH > 2 xLSN

como fatores independentes relacionados a morte em pacientes com HD e aids em seu estudo [44].

As curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) mostram que a mortalidade é significativamente maior no grupo de pacientes com HD nos primeiros 30 dias, desde a internação. Do segundo mês em diante, a mortalidade tende a se equiparar aos controles. Essa informação demonstra a importância da abordagem mais agressiva do paciente durante o internamento, mediante o maior grau de suspeição e início mais precoce do tratamento.

Não foram encontradas na literatura publicações que abordem a sobrevida de pacientes com HD, o que torna este estudo de inédito e de grande relevância.

Em resumo, os pacientes com HD apresentaram caracteristicamente febre mais elevada, internamentos anteriores por infecção respiratória não tuberculosa mais frequentes, mais complicações clínicas, tendo como fatores independentes para óbito hemoglobina menor ou igual a oito e elevação de ureia, além de terem a sua mortalidade significativamente maior durante o internamento por HD.

7 CONCLUSÕES

Os pacientes com HD foram diagnosticados em fase avançada da infecção por HIV e, com frequência, pelo adoecimento por histoplasmose.

Internamento anterior por pneumonia não tuberculosa se associou, com grande significância, ao diagnóstico posterior de HD e esses pacientes apresentaram maior frequência de óbito.

Febre diária acima de 38,5°C, tosse, perda de peso, diarreia, vômitos, hepatomegalia, esplenomegalia, presença de lesões de pele, icterícia e insuficiência renal aguda foram condições, à admissão, significativamente mais presentes em pacientes com HD.

Hemoglobina menor ou igual a oito, médias significativamente mais baixas de leucócitos, plaquetas, tempo de ativação da protrombina e CD4, assim como médias significativamente mais altas de creatinina, ureia, LDH, AST, ALT e fosfatase alcalina foram condições, à admissão, significativamente mais presentes em pacientes com HD.

Insuficiência renal aguda, insuficiência respiratória e sepse foram complicações mais frequentes dentre os pacientes com HD.

Foram fatores de risco independentes para o óbito, à admissão hospitalar, hemoglobina ≤ 8 mg/dL e ureia ≥ 40 mg/dL.

Os pacientes com HD do estudo apresentaram recaída de 22%.

Os pacientes com HD morreram significativamente mais durante o adoecimento por histoplasmose, nos primeiros 30 dias do internamento.

8 DIFICULDADES DO ESTUDO

A principal dificuldade para a realização deste trabalho foi a coleta de dados. Aproximadamente metade dos pacientes incluídos no estudo já havia ido a óbito no momento da consulta ao prontuário. O arquivo morto do HSJ foi recentemente transferido para um anexo da SESA, localizado a alguns quilômetros de distância do hospital, o que dificultou muito o andamento da pesquisa, retardando a coleta de dados.

Por se tratar de um estudo caso-controle retrospectivo, havia o risco da ocorrência de viés de seleção. Foi tomado, portanto, o máximo cuidado quanto à identificação de controles, de modo a ter distribuição homogênea destes por ano ao longo do período da pesquisa.

Não foi possível avaliar fatores de risco para HD, pois não havia dados nos prontuários relativos a atividades e profissões de risco, turismo ecológico, visitação a cavernas, presença de galinheiros em casa, entre outros.

Houve prejuízo quanto à ausência de algumas informações dos prontuários. A contagem de células T CD4, por exemplo, não pôde ser avaliada durante o seguimento dos pacientes, e a regressão logística para avaliar fatores de risco para o óbito também ficou prejudicada em razão do pequeno número de dados disponíveis para determinadas variáveis, fato que impediu de submetê-los a teste.

Faz-se necessária a realização deste estudo, de forma prospectiva, para examinar fatores associados à sobrevida, com um número de pacientes bastante para cobrir as falhas inerentes ao estudo retrospectivo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] NEGRONI, R. Histoplasmose. In: FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia Veronesi**. São Paulo: Atheneu, 2005. Cap. 87, p. 1415-1426.
- [2] WANKE, B.; LAZÉRA, M. Histoplasmose Clássica e Africana. In: SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. **Micologia médica à luz de autores contemporâneos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap. 22, p. 222-236.
- [3] LACAZ, C.S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E. C.; HEINS-VACCARI, E. M.; MELO, N. T. Histoplasmose Clássica. In:_____. **Tratado de micologia médica**. São Paulo: Sarvier, 2002. Cap. 25, p. 594-617.
- [4] GUIMARÃES, A. J.; NOSANCHUCK, J. D.; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M. Diagnosis of histoplasmosis. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 37, p. 1-13, 2006.
- [5] WHEAT, J. Endemic mycoses in AIDS: a clinical review. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 8, n. 1, p. 146-159, 1995.
- [6] AJELLO, L. Histoplasmosis a dual entity Histoplasmosis capsulati and Histoplasmosis duboisii. **Igiene Moderna**, v. 79, p. 3-30, 1983.
- [7] EMMONS, C. W. Histoplasmosis: animal reservoirs and other sources in nature of the pathogenic fungus, histoplasma. **Am. J. Publ. Health**, v. 40, p. 436-440, 1950.
- [8] ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M.; WANKE, B. Isolamento do *Histoplasma capsulatum* de animais silvestres no município do Rio de Janeiro. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 2, n. 1, p. 42-52, 1996.
- [9] GUTIERREZ, M. E. *et al.* Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: a review of 104 cases. **Clin. Infect. Dis.**, v. 40, n. 8, p. 1199-1202, abr. 2005.
- [10] SEVERO, L. C. *et al.* Histoplasmosis in Rio Grande do Sul, Brazil: a 21-year experience. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 43, n. 4, p. 183-187, 2001.
- [11] BORGES, A. S. *et al.* Histoplasmosis in immunodepressed patients: study of 18 cases seen in Uberlândia, MG. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 30, n. 2, p. 119-124, 1997.

- [12] BAVA, A. J. Histoplasmosis in the Muniz Hospital of Buenos Aires. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 37, n. 6, p. 531-535, 1995.
- [13] ANDREU, C. M. F. *et al.* Histoplasmosis disseminada progresiva en pacientes con SIDA. **Rev. Cubana Med. Trop.**, v. 48, n. 3, 1996.
- [14] MATA-ESSAYAG, S. *et al.* Histoplasmosis: a study of 158 cases in Venezuela, 2000-2005. **Medicine (Baltimore)**, v. 87, n. 4, p. 193-202, 2008.
- [15] HUBER, F. *et al.* AIDS-related *Histoplasma capsulatum* var. *Capsulatum* infection: 25 years experience of French Guiana. **AIDS**, v. 22, n. 9, p. 1047-53, 2008.
- [16] RODRIGUES, M. T.; RESENDE, M. A. Epidemiologic skin test survey of sensitivity to paracoccidioidin, histoplasmin and sporotrichin among gold mine workers of Morro Velho Mining, Brazil. **Mycopathologia**, v. 135, n. 2, p. 89-98, 1996.
- [17] COIMBRA JÚNIOR, C. E. *et al.* Paracoccidioidin and histoplasmin sensitivity in Tupí-Mondé Amerindian populations from Brazilian Amazonia. **Ann. Trop. Méd. Parasitol.**, v. 88, n. 2, p. 197-207, 1994.
- [18] MARTINEZ, R. *et al.* Inquérito soro epidemiológico para infecções por fungos causadores de micoses sistêmicas na Reserva Indígena Xacriabá, Estado de Minas Gerais. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 35, n. 4, p. 347-350, 2002.
- [19] DIÓGENES, M. J. *et al.* Histoplasmin and paracoccidioidin reactions in Serra de Pereiro (Ceará State-Brazil). **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 32, n. 2, p. 116-120, 1990.
- [20] FAVA, S. C.; NETO, C. F. Epidemiologic surveys of histoplasmin and paracoccidioidin sensitivity in Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 40, n. 3, p. 155-164, 1998.
- [21] UNIS, G.; OLIVEIRA, F. M.; SEVERO, L. C. Disseminated histoplasmosis in Rio Grande do Sul. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 37, n. 6, p. 463-468, 2004.
- [22] CHANG, M. R. *et al.* Study of 30 cases of histoplasmosis observed in Mato Grosso do Sul State, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 49, n. 1, p. 37-39, 2007.
- [23] HOLANDA, S. M. *et al.* Importância do creme leucocitário no diagnóstico da Histoplasmoze Disseminada em pacientes com AIDS no Hospital São José (HSJ) - Ceará.

- [24] DAHER, E. F. *et al.* Risk Factors for Death in AIDS-Associated Disseminated Histoplasmosis. **American Journal of Medicine and Hygiene**, v. 74, n. 4, p. 600-603, 2006.
- [25] 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. 1-19, 1993.
- [26] MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; KOBAYASHI, G. S.; PFALLER, M. A. Micoses Sistêmicas. In:_____. **Microbiologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. Cap. 70, p. 477-486.
- [27] CASOTTI, J. A. S. *et al.* 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.
- [28] SCAPELLATO, P. G.; DESSE, J.; NEGRONI, R. Acute disseminated histoplasmosis and endocarditis. **Rev. Inst. Méd. Trop. São Paulo**, v. 40, n. 1, p. 19-22, 1998.
- [29] DAHER, E. F. *et al.* Clinical and Laboratory features of disseminated histoplasmosis in HIV patients from Brazil. **Trop. Med. Int. Health**, v. 12, n. 9, p. 1108-1115, 2007.
- [30] KARIMI, K. *et al.* Differences in histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome in the United States and Brazil. **J. Infect. Dis.**, v. 186, n. 11, p. 1655-1660, dec. 2002.
- [31] PECHING, G.; KUMAKAWA, Z.; GALAZA, C. Histoplasmosis diseminada aguda: enfoque de manifestaciones cutáneas. **Folia. Dermatol. Peru**, v. 15, n. 3, p. 172-175, 2004.
- [32] CORTI, M. E. *et al.* Disseminated histoplasmosis and AIDS: clinical aspects and diagnostic methods for early detection. **AIDS Patient. Care STDS.**, v. 14, n. 3, p. 149-154, 2000.
- [33] WHEAT, L. J. *et al.* Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. **Medicine (Baltimore)**, v. 69, n. 6, p. 361-374, 1990.
- [34] DAHER, E. F.; SILVA-JÚNIOR, G. B.; TAKEDA, C. F. Acometimento Renal na Histoplasmoze Disseminada. In: CRUZ, J.; CRUZ, H. M. M.; BARROS, R. T. **Atualidades em Nefrologia**. São Paulo: Sarvier, 2006. p. 183-190.

- [35] 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 Disease Society of America. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 53, n. RR 15, p. 34-35, 2004.
- [36] ASSI, M. A. *et al.* Systemic histoplasmosis: a 15-year retrospective institutional review of 111 patients. **Medicine (Baltimore)**, v. 86, n. 3, p. 162-169, 2007.
- [37] TOBON, A. M. *et al.* Disseminated histoplasmosis: a comparative study between patients with acquired immunodeficiency syndrome and non-human immunodeficiency virus-infected individuals. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 73, n. 3, p. 576-582, 2005.
- [38] NOBRE, V. *et al.* Opportunistic infections in patients with AIDS admitted to an university hospital of the Southeast of Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 45, n. 2, p. 69-74, 2003.
- [39] MCKINSEY, D. S. *et al.* Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factors, and pathophysiology. **Clin. Infect. Dis.**, v. 24, n. 6, p. 1195-1203, 1997.
- [40] WHEAT, L. J. *et al.* Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. **Clin. Infect. Dis.**, v. 30, n. 6, p. 877-881, 2000.
- [41] COUPPIÉ, P. *et al.* American histoplasmosis in developing countries with a special focus on patients with HIV: diagnosis, treatment, and prognosis. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, v. 19, n. 5, p. 443-449, 2006.
- [42] HAJJEH, R. A. *et al.* Multicenter case-control study of risk factors for histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected persons. **Clin. Infect. Dis.**, v. 32, n. 8, p. 1215-1220, 15-4-2001.
- [43] LEIMANN, B. C. *et al.* Histoplasmosis in a Brazilian center: clinical forms and laboratory tests. **Rev. Iberoam. Micol.**, v. 22, n. 3, p. 141-146, 2005.
- [44] COUPPIÉ, P. *et al.* Histoplasmosis and acquired immunodeficiency syndrome: a study of prognostic factors. **Clin. Infect. Dis.**, v. 38, n. 1, p. 134-138, 1-1-2004.
- [45] BADDLEY, J. W. *et al.* Histoplasmosis in HIV-infected patients in a southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 62, n. 2, p.151-156, 2008.

- [46] FREDRICKS, D. N.; ROJANASTHIEN, N.; JACOBSON, M. A. AIDS-related disseminated histoplasmosis in San Francisco, California. **West J. Med.**, v. 167, n. 5, p. 315-321, 1997.
- [47] WHEAT, J. Current diagnosis of histoplasmosis. **Trends in Microbiology**, v. 11, n. 10, p. 488-494, 2003.
- [48] UNIS, G.; SILVA, V.; SEVERO, L. C. Disseminated histoplasmosis and AIDS. The role of culture medium for the bronchoscopic clinical specimens. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 37, n. 3, p. 234-237, 2004.
- [49] WHEAT, J. *et al.* Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the infectious diseases society of america. **Clin. Infect. Dis.**, v. 45, n. 7, p. 807-825, 2007.
- [50] NEGRONI, R. *et al.* Interruption of antifungal secondary prophylaxis in AIDS - related histoplasmosis. **Rev. Iberoam. Micol.**, v. 21, n. 2, p. 75-78, 2004.
- [51] GOLDMAN, M. *et al.* Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. **Clin. Infect. Dis.**, v. 38, n. 10, p. 1485-1489, maio 2004.
- [52] BAGNIS, C. I.; DERAY, G. Amphotericin B Nephrotoxicity Review Article. **Saudi J. Kidney Dis. Transplant**, v. 13, n. 4, p. 481-491, 2002.
- [53] BRASIL. Ministério da Saúde. **Leishmaniose visceral grave: manual de normas e condutas.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2006.
- [54] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Biossegurança em Laboratórios Biomédicos e de Microbiologia.** 3. ed. rev. atual. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2006.
- [55] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. **Revisão da definição nacional de caso de AIDS em indivíduos com 13 anos de idade ou mais, para fins de vigilância epidemiológica.** Brasília: Ministério da Saúde, 1998.
- [56] BRASIL. Ministério da Saúde. Nova definição de caso de AIDS em adultos e crianças no Brasil: 2004. **Boletim epidemiológico AIDS**, ano 17, n.1, 2003.
- [57] D'AVILA, S. C. G. P.; CHAPADEIRO, E. Características histopatológicas e imunohistoquímicas das lesões cutâneas e da mucosa oral na histoplasmose disseminada

de portadores da imunodeficiência adquirida (AIDS). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 31, n. 6, p. 539-547, 1998.

- [58] LOPES, J. O. *et al.* Skin lesions in progressive disseminated histoplasmosis associated with AIDS. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 27, n. 3, p. 171-174, 1994.
- [59] REYES, M. *et al.* Cutaneous Histoplasmosis and AIDS. **Gac. Med. Mex.**, v. 139, n. 3, p. 270-275, 2003.
- [60] BRADY, H. R.; CLARKSON, M. R.; IEBERTHAL, W. Acute Renal Failure. In: BRENNER, B. M. **Brenner and Rector's The Kidney**. London: Elsevier, 2004. p. 1215-1292.
- [61] PÁDUA, A. I.; ALVARES, F.; MARTINEZ, J. A. B. Insuficiência respiratória. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 36, p. 205-213, 2003.
- [62] BONE, R. C. *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. **Chest.**, v. 101, p. 1644-1655, 1992.
- [63] WHEAT, L. J.; KAUFFMAN, C. A. Histoplasmosis. **Infect. Dis. Clin. North Am.**, v. 17, n. 1, p. 1-19, 2003.
- [64] PIETROBON, D. *et al.* Disseminated histoplasmosis and AIDS in an Argentine hospital: clinical manifestations, diagnosis and treatment. **Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.**, v. 22, n. 3, p. 156-159, 2004.
- [65] ZEMBRZUSKI, M. M.; BASSANESI, M. C.; WAGNER, L. C.; SEVERO, L. C. Inquérito intradérmico com histoplasmina e paracoccidiodina em duas regiões do Rio Grande do Sul. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 29, p. 1-3, 1996.
- [66] SAROSI, G. A.; JOHNSON, P. C. Disseminated histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus. **Clin. Infect. Dis.**, v. 14, p. S60-S67, 1992.
- [67] CORCORAN, G. R. *et al.* Markedly elevated serum lactate dehydrogenase levels are a clue to the diagnosis of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. **Clin. Infect. Dis.**, v. 24, n. 5, p. 942-944, 1997.
- [68] BUTT, A. A.; MICHAELS, S.; KISSINGER, P. The association of serum lactate dehydrogenase level with selected opportunistic infections and HIV progression. **Int. J. Infect. Dis.**, v. 6, n. 3, p. 178-181, 2002.

APÊNDICES

APÊNDICE A

Instrumento de Coleta de Dados

CASO () CONTROLE ()

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EVOLUÇÃO DA HISTOPLASMOSE DISSEMINADA EM PACIENTES COM AIDS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO ESTADO DO CEARÁ

IDENTIFICAÇÃO/DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS

INICIAIS: _____ PRONT: _____ SEXO: _____ IDADE: _____ PROFISSÃO ATUAL: _____ NATURALIDADE: _____ PROCEDÊNCIA () 1= capital 2= interior _____ SE 1, QUAL BAIRRO: _____ ESTADO CIVIL: _____

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

EPIDEMIOLOGIA – HIV

Data do diagnóstico de AIDS: ____ / ____ / ____ Data sorologia de HIV: ____ / ____ / ____

Critério Definidor de Aids: Caracas () CD4 () CDC () _____

Exame*	CD4	Carga viral
DATA		
DATA		

* Os mais próximos do diagnóstico de histoplasmoze, antes e depois

DATA DO INTERNAMENTO DA HISTOPLASMOSE: ____/____/____ ALTA: ____/____/____

Categoria de exposição ao HIV ()

- 1 – homossexual
- 2 – bissexual
- 3 – heterossexual
- 4 – usuário de droga
- 5 – hemotransfusão
- 6 – outro
- 7 – ignorado

DOENÇA	DATA

Internamentos anteriores pelo HIV? () SIM. Quantos? _____ () NÃO

Data do último internamento anterior a histoplasmoose Data: ____/____/____ Motivo: _____

Uso de antiretrovirais? () **1- sim 2- não 9- ignorado**

Adesão ao tratamento antiretroviral: () **1- sim 2- não 9- ignorado**

Medicações em uso no último mês: _____

Diagnóstico de Histoplasmoose: () **1- sim 2- não** Data: ____/____/____

Se sim por: Pesquisa ()

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 1- Creme leucocitário 2- Medula óssea 3- Hemograma 4- Pele 5- Outros _____ |
|--|

Biopsia () material: _____

Cultura () material: _____

Outro () material: _____

SINTOMAS NA ADMISSÃO

Tempo de início dos sintomas () DIAS

- 1- sim 2- não 9- ignorado**
- 1. 37,8° - 38°C
- 2. 38,1° - 38,4°C
- I- FEBRE () 3. 38,5° - 39°C
- Diária () Temperatura () 4. maior que 39°C

Calafrios ()

- II- CEFALÉIA ()
- III- ADINAMIAS [astenia, letargia] ()
- IV- VÔMITOS ()
- V- MIALGIA ()
- VI- SUDORESE ()
- VII- ANOREXIA ()
- VIII- EMAGRECIMENTO ()
- () 1 – 4 Kg
- () 5 – 10 Kg
- () 11 – 15 Kg
- () 16 – 20 Kg
- () acima de 20 Kg
- IX- ARTRALGIA ()
- X- TOSSE () PRODUTIVA () CARACTERÍSTICA DO ESCARRO: _____
- XI- DOR PLEURÍTICA ()
- XII- SANGRAMENTO () QUAL? _____
- XIII- DIARRÉIA ()
- XIV- PARASITOSE () QUAIS? _____
- XV- LESÕES DE PELE OU MUCOSA SUGESTIVAS DE HISTOPLASMA () **1- sim 2- não**
- Tipo e Local _____
- XVI- OUTROS SINTOMAS: _____

MELHORA CLÍNICA NA EVOLUÇÃO (PÓS-TRATAMENTO)

- I- FEBRE Tempo de desaparecimento em dias a partir do internamento ()
- II- Melhora Clínica em dias (melhora subjetiva admitida pelo paciente ()

SINAIS NA ADMISSÃO

1- sim 2- não 9- ignorado

- I. ESPLENOMEGALIA ()
- II. ARTRITE ()
- III. HEPATOMEGALIA ()
- IV. MASSA ABDOMINAL ()
- V. ICTERÍCIA ()
- VI. DISPNEIA ()
- VII. PESO _____ KG
- VIII. LINFADENOPATIA () LOCAL _____
- IX. EDEMA () LOCAL _____
- X. PA: _____ XI. PULSO: _____
- XII. RESPIRAÇÃO _____ (ADMISSÃO)

O MAIS PRÓXIMO DO DIAGNÓSTICO **1- sim 2- não**

- XIII. Consciente ()

XIV. Alterações RONCOS ()
 ESTERTORES ()
 SIBILOS ()
 SOPRO TUBÁRIO ()
 DIMINUIÇÃO DO MURMÚRIO ()

XV. Alterações SOPRO CARDÍACO ()
 ATRITO PERICÁRDICO ()
 EXTRASSISTOLES ()

XVI. SEPTICEMIA () XVII. TRANSFERIDO PARA UTI? ()
 MOTIVO DA TRANSFERÊNCIA _____

COMPLICAÇÕES RELEVANTES A INTERNAÇÃO

I. IRA () 1- sim 2- não
 II. Ins. Respiratória () 1- sim 2- não
 III. Sangramentos () 1- sim 2- não
 IV. Outros _____

EXAMES LABORATORIAIS †

EXAMES	ADMISSÃO	ALTA
	_____/_____/____	_____/_____/____
Hemoglobina		
Hematócrito		
VHS		
Leucócitos		
Plaquetas		
TGO		
TGP		
Fosfatase alcalina		
BT		
BD		

Endoscopia digestiva alta DATA ____ / ____ / ____ : _____
 Ultra-som: tipo DATA ____ / ____ / ____ : _____
 Tomografia: tipo DATA ____ / ____ / ____ : _____
 Outros exames dignos de nota DATA ____ / ____ / ____ : _____

TRATAMENTO

TRATAMENTO da histoplasmose DATA DO INÍCIO ____ / ____ / ____ Droga(s): _____

Dose cumulativa: _____

Por quanto tempo (1º droga) _____

Por quanto tempo (2º droga) _____

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

() óbito Data do óbito ____ / ____ / ____

- Tomou profilaxia para histoplasmose () **1- sim 2- não**
- Tomou a profilaxia de forma regular () **1- sim 2- não**
- Tempo de uso _____ meses
- Data da suspensão Data ____ / ____ / ____
- Recaída pela histoplasmose () **1- sim 2- não**
- Número de vezes ()

CONDIÇÕES ATUAIS:

Esse paciente continua vivo () **1- sim 2- não**

Se não, causa do óbito _____

Data da última consulta: ____ / ____ / ____

Questionário preenchido por: _____ Data: ____ / ____ / ____

APÊNDICE B

Parecer do Comitê de Ética



ESTADO DO CEARÁ
SECRETARIA DA SAÚDE

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE DOENÇAS
INFECCIOSAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP-HSJ)

Ofício N.º 19/2007

Fortaleza, 20 de maio de 2007

Referente ao Protocolo N° 019/2004

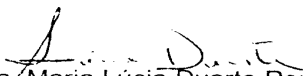
Título do Projeto: "Estudo das características clínico-epidemiológicas da histoplasmose em pacientes portadores do HIV atendidos em hospital de referência do Ceará de 1999 a 2003"

Pesquisador responsável: Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão

Senhora Pesquisadora,

Levamos ao conhecimento de V. Sa. que, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São José de Doenças Infecciosas (CEP-HSJ) analisou as solicitações de mudanças no título e objetivos do referido protocolo, anteriormente aprovado e acata as modificações pretendidas, ficando o período do estudo estendido até 2005. O título então passa a ser: Estudo das características clínico-epidemiológicas da histoplasmose em pacientes portadores do HIV atendidos em hospital de referência do Ceará de 1999 a 2005.

Atenciosamente,


Dra. Maria Lúcia Duarte Pereira
Coordenadora do CEP/HSJ

Ilma. Sra.
Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão
Nesta

ANEXOS

ANEXO A

100	Normal, sem evidência de doença.
90	Capaz de exercer 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 laborais
60	Requer assistência ocasional, mas é capaz de executar a maioria de suas necessidades.
50	Requer considerável assistência e cuidados médicos freqüentes.
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.

Fonte: KARNOFSKY, D. A.; BURCHENAL, J. H. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer" In: MACLEOD, C. M. (Ed.), **Evaluation of Chemotherapeutic Agents**. Columbia: Univ Press, 1949. p. 196.

Quadro 1 – Escore de Karnofsky Performance Status

ANEXO B

Tabela 19 – Critério de definição de aids Rio de Janeiro/Caracas (Pacientes com evidência laboratorial da infecção pelo HIV – dois testes de triagem de detecção de anticorpos anti-HIV ou um confirmatório reagente) e, além disso, um somatório de pelo menos 10 (dez) pontos nesta escala de sinais, sintomas ou doença, independentemente de outras causas de imunodeficiência

<i>Sinais, sintomas ou doença</i>	<i>DESCRIÇÃO</i>	<i>Pontos</i>
Anemia e/ou	Anemia: hematócrito < 30% em homens e < 25% em mulheres; ou hemoglobina < 6,80 mmol/L (< 11,0 g/dL) em homens e < 6,20 mmol/L (< 10,0 g/dL) em mulheres.	
Linfopenia e/ou	Linfopenia: contagem absoluta de linfócitos < 1 x 10 ⁹ /L (< 1.000 células/mm ³).	
Trombocitopenia	Trombocitopenia: contagem de plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L (< 100.000 células/mm ³).	2
Astenia	Por um período = ou > 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
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 = ou > um (1) mês.	2
Febre	= ou > a 38°C, de forma constante ou intermitente, por um período = ou > um (1) mês, excluída a tuberculose como causa básica.	2
Linfadenopatia	= ou > um (1) centímetro acometendo dois (2) ou mais sítios extra-inguinais, por um período = ou > 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 pilosa: 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 (exceto a por <i>Cryptococcus neoformans</i>) ou desconhecida, mielites e/ou testes cerebelares anormais, excluídas as disfunções originadas por causas externas.	5
Herpes zoster em Indivíduo < 60 anos	Lesões dermatológicas em diferentes fases de evolução, precedidas e/ou acompanhadas por dor, acometendo um ou mais dermatômos.	5
Tuberculose pleural, pulmonar 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: histologia ou citologia) ou presuntivo (reconhecimento macroscópico de nódulos, tumorações e/ou placas eritematosas/violáceas características na pele e/ou mucosas)	10

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. **Revisão da definição nacional de caso de AIDS em indivíduos com 13 anos de idade ou mais, para fins de vigilância epidemiológica.** Brasília: Ministério da Saúde, 1998. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/udtv/link203.htm>>. Acesso em: 03 set. 2008.

ANEXO C

Câncer cervical invasivo
Candidose de esôfago
Candidose de traquéia, brônquios ou pulmões
Citomegalovirose em qualquer outro local que não sejam fígado, baço e linfonodos; como a retinite por citomegalovírus
Criptococose extrapulmonar
Criptosporidiose intestinal crônica (período superior a um mês)
Herpes simples mucocutâneo, por um período superior a 1 mês
Histoplasmose disseminada (localizada em quaisquer órgãos que não exclusivamente em pulmão ou linfonodos cervicais/hilares)
Isosporidiose intestinal crônica (período superior a um mês)
Leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC, um poliomavírus)
Linfoma não-Hodgkin de células B (fenótipo imunológico desconhecido) e outros linfomas dos seguintes tipos histológicos: Linfoma maligno de células grandes ou pequenas não clivadas (tipo Burkitt ou não-Burkitt) e Linfoma maligno imunoblástico sem outra especificação (termos equivalentes: sarcoma imunoblástico, linfoma maligno de células grandes ou linfoma imunoblástico)
Linfoma primário do cérebro
Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>
Qualquer micobacteriose disseminada em órgãos outros que não sejam o pulmão, pele ou linfonodos cervicais/hilares (exceto tuberculose ou hanseníase)
Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite)
Sepse recorrente por bactérias do gênero <i>Salmonella</i> (não tifóide)
Toxoplasmose cerebral

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. **Revisão da definição nacional de caso de AIDS em indivíduos com 13 anos de idade ou mais, para fins de vigilância epidemiológica.** Brasília: Ministério da Saúde, 1998. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/udtv/link203.htm>>. Acesso em: 03 set. 2008.

Quadro 2 - Definição de AIDS através do critério CDC modificado, faz-se necessário dois testes de triagem ou um teste confirmatório e o diagnóstico de pelo menos uma doença indicativa de AIDS relacionada acima em ordem alfabética: