



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

ANAÍZA DIÓGENES SOARES

INFECÇÃO POR *Histoplasma capsulatum* EM PROFISSIONAIS E ESTUDANTES  
DE INSTITUIÇÕES DE SAÚDE DE FORTALEZA

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão

FORTALEZA  
2012

ANAÍZA DIÓGENES SOARES

INFECÇÃO POR *Histoplasma capsulatum* EM PROFISSIONAIS E ESTUDANTES  
DE INSTITUIÇÕES DE SAÚDE DE FORTALEZA

Dissertação apresentada para a obtenção do grau de Mestre em Saúde Pública / Epidemiologia, Departamento de Saúde Comunitária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão

FORTALEZA  
2012

ANAÍZA DIÓGENES SOARES

INFECÇÃO POR *Histoplasma capsulatum* EM PROFISSIONAIS E ESTUDANTES  
DE INSTITUIÇÕES DE SAÚDE DE FORTALEZA.

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

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão (Orientadora)  
Departamento de Saúde Comunitária  
Universidade Federal do Ceará-UFC

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mônica Cardoso Façanha  
Departamento de Saúde Comunitária  
Universidade Federal do Ceará-UFC

---

Prof. Dr. Luciano Lima Correia  
Departamento de Saúde Comunitária  
Universidade Federal do Ceará-UFC

---

Profa. Dra. Ângela Maria Alves e Souza  
Departamento de Enfermagem  
Universidade Federal do Ceará-UFC

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca de Ciências da Saúde

---

S652i Soares, Anaíza Diógenes  
Infecção por *histoplasma capsulatum* em profissionais e estudantes de instituições de saúde de Fortaleza / Anaíza Diógenes Soares. – 2012.  
109f. : enc. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Mestrado em Saúde Pública, Fortaleza, 2012.  
Orientação: Profa. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão

1. Histoplasmose. 2. Histoplasmina. 3. Epidemiologia. I. Título.

---

CDD: 616.969

## ***DEDICATÓRIA***

*A Deus que me concedeu o dom de desenvolver este trabalho, pois sem Ele nada é possível.*

*Aos meus filhos Arthur e Pedro que, ainda no útero me deram a coragem para terminar este trabalho e me fizeram conhecer a mais sublime forma de amor.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter sempre me mostrado o caminho correto a seguir, por colocar pessoas tão iluminadas na minha vida e ser a força com quem pude contar nos momentos de dificuldade ao longo de mais esta jornada.

Aos meus pais Haydée e Acelino (*in memoriam*) pelo amor, esforço e dedicação em todos os momentos da minha vida e por fornecerem as oportunidades para que eu construísse um futuro melhor.

Aos meus familiares Anaíde, Anair, André, Lucas, Mateus, Netinho e Sara pela força concedida e compreensão nas ausências.

A todos os Professores do Mestrado em Saúde Pública, em especial aos membros das bancas de qualificação e defesa: Prof. Dr. Luciano Lima Correia e Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Mônica Façanha.

A Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ângela Maria Alves e Souza, do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, pelas dicas valorosas na participação da banca de defesa.

A todos os funcionários do Mestrado em Saúde Pública, em particular, as secretárias Dominik Garcia e Zenaide Fernandes, sempre tão pacientes, prestativas e atenciosas com todos.

As instituições de saúde onde o estudo foi realizado: Centro de Especialidades Médicas José de Alencar (CEMJA), Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ), Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) e Laboratório Central do Ceará (LACEN) e aos funcionários e estudantes destas instituições que colaboraram na realização da pesquisa.

À Profa. Dra. Raimunda Sâmia Nogueira Brilhante do Centro Especializado em Micologia Médica, pelas sugestões para realização dos exames de imunodifusão.

À técnica em laboratório do HSJ, Maria Vânia de Freitas Gonçalves, que ajudou no preparo e acondicionamento dos soros coletados.

A todos os funcionários das três instituições de saúde que aceitaram participar desta pesquisa, meu mais profundo e sincero agradecimento e estima.

Ao CNPq pelo financiamento da pesquisa. Processo nº 476730/2009-0. Edital MCT/CNPq 14/2009 – Universal.

Ao Laboratório de Micologia do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz – IPEC/FIOCRUZ, no nome da Dra. Rosely Maria Zancopé Oliveira pelo fornecimento do antígeno histoplasmina utilizado no estudo.

E a todos que, de alguma forma, contribuíram na realização desta pesquisa e não foram mencionados.

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

Às pessoas que colaboraram de forma direta na realização deste trabalho:

Aos técnicos de enfermagem Venício Moura Moreira e Maria Lindalva Nogueira do Nascimento, que realizaram a coleta dos exames;

Ao Prof. Dr. Carlos Henrique Alencar, que realizou a análise estatística da pesquisa;

À bioquímica do LACEN, Dr<sup>a</sup> Maria Rozzellê Ferreira, responsável pela realização dos exames de imunodifusão;

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão, por todos os momentos de confiança, ajuda, compreensão, disponibilidade e amizade.

“Há duas formas para viver a sua vida:  
uma é acreditar que não existe milagre.  
A outra é acreditar que todas as coisas  
são um milagre”. (Albert Einstein)

## RESUMO

A histoplasmose é uma micose sistêmica causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum* que acomete seres humanos e várias espécies de animais. O fungo é encontrado na natureza, principalmente em locais ricos em fezes de aves e morcegos. Cerca de 90% dos indivíduos que se infectam não adoecem, ou se o fazem apresentam manifestações clínicas inexpressivas. Apesar do Estado do Ceará vir apresentando uma das maiores casuísticas de histoplasmose em pacientes com aids no mundo, poucos estudos abordaram a epidemiologia, os fatores de risco e a frequência deste fungo neste estado. Este estudo tem como objetivo avaliar a prevalência da infecção por *H. capsulatum* em profissionais e estudantes de saúde de três instituições de Fortaleza (dois hospitais e um centro de referência ambulatorial) e identificar fatores associados à aquisição do fungo. Foram examinados 248 profissionais e 31 estudantes, no período de 17 de junho de 2010 a 31 de março de 2011, por meio da aplicação do teste intradérmico com 0,1ml de solução 1:1000 de histoplasmina e da realização de imunodifusão dupla para *Histoplasma*. A leitura foi realizada entre 48 e 72 horas, sendo considerada positiva a presença de induração  $\geq 5$  mm. A média de idade da população do estudo foi de 43,46 anos, a maioria dos participantes pertencia ao sexo feminino (74,19%), tinha renda familiar de um a três salários mínimos (36,9%), estudaram mais de 12 anos (45,9%) e residia em casa (69,9%). A prevalência de histoplasmose infecção na amostra estudada foi de 20,78% e a positividade do exame de imunodifusão foi de 0,35%. Presença de morcegos na residência na atualidade (RP= 1,76; IC95%= 1,03–2,99), presença de árvore mangueira (*Mangifera indica*) na residência na atualidade (RP= 1,72; IC95%= 1,02–2,89), ser estudante (RP= 2,07; IC95%= 1,07–4,03) foram fatores associados à positividade ao teste, enquanto ter idade acima 40 anos (RP= 0,43; IC95%= 0,25–0,72) e presença de pombos no trabalho atual mostraram associação

negativa (RP= 0,61; IC95%= 0,37-0,99) a reatividade ao teste intradérmico. Na análise por sexo, os homens apresentaram significância estatística para presença de morcego na residência na atualidade (RP= 2,91; IC95%= 1,34–6,33) e presença de mangueira na residência na atualidade (RP= 2,91; IC95%= 1,34–6,33), enquanto as mulheres para presença de morcego na vizinhança no passado (RP= 1,86; IC= 1,07–3,22) e associação negativa para a faixa etária de 41 anos e mais (RP= 0,27; IC95%= 0,15–0,49). Encontrou-se uma associação entre ser estudante e as seguintes variáveis: presença de morcegos na vizinhança na atualidade (RP= 2,1; IC95%= 1,26–4,40) e no passado (RP= 2,4; IC95%= 1,18–4,85), visita a sítio na atualidade (RP= 3,84; IC95%= 2,03–7,22) e no passado (RP= 2,4; IC95%= 1,57–3,65). Pode-se concluir que a cidade de Fortaleza constitui-se área com expressiva prevalência de infecção por *Histoplasma* e que condições associadas à presença de morcegos se associaram mais vezes à infecção pelo fungo.

Palavras-chave: Histoplasmosose, Histoplasmina, Epidemiologia

## ABSTRACT

Histoplasmosis is a systemic mycosis caused by the fungus *Histoplasma capsulatum* that affects humans and various animal species. The fungus is found in nature, especially in places rich in bird and bat droppings. About 90% of individuals who become infected do not get sick, or if they do have clinical manifestations meaningless. Despite the state of Ceará come with one of the largest series of histoplasmosis in patients with aids in the world, few studies have addressed the epidemiology, risk factors and frequency of this fungus in this state. This study aims to evaluate the prevalence of infection by *H. capsulatum* health professionals and students from three institutions of Fortaleza (two hospitals and a referral center for outpatient) and identify factors associated with the acquisition of the fungus. Were examined 248 professionals and 31 students in the period from June 17, 2010 to March 31 2011, through the application of intradermal test with 0.1 ml of 1:1000 solution of histoplasmin and performing for *Histoplasma* immunodiffusion. Reading was held between 48 and 72 hours, and considered positive the presence of  $\geq 5$  mm induration. Mean age of the study population was 43.46 years, the majority of participants belonged to females (74.19%) had a family income of one to three minimum wages (36.9%) studied over 12 years (45.9%) and resided at home (69,9%). Prevalence of histoplasmosis infection in the sample was 20.78% and the positivity of the immunodiffusion test was 0.35%. Presence of bats in residence at today (RP = 1.76, 95% CI 1.03 to 2.99), presence of tree mango (*Mangifera indica*) in residence today (RP = 1.72, 95% CI 1.02 to 2.89) , being a student (RP = 2.07, 95% CI 1.07 to 4.03) were associated with positive testing, while having age above 40 years (RP = 0.43, 95% CI = 0.25 to 0.72) and the presence of pigeons in the present work showed a negative

association (RP = 0.61, 95% CI 0.37 to 0.99) intradermal skin test reactivity. Analyzing gender, men showed statistical significance for the presence of bat the residence today (RP = 2.91, 95% CI 1.34 to 6.33), presence of mango tree in residence today (RP = 2.91, 95% CI 1.34 to 6.33) and women for the presence of bats in the neighborhood in the past (RP = 1.86, CI: 1.07 to 3.22) and negative association between age group of 41 years and over (RP = 0.27, 95% CI 0.15 to 0.49). Was found an association between being a student and the following variables: presence of bats in the neighborhood today (RP = 2.1, 95% CI 1.26 to 4.40) and in the past (RP= 2.4, 95% CI 1.18 to 4.85), visit the site today (RP = 3.84; 95% CI = 2.03 to 7.22) and in the past (RP = 2.4, 95% CI 1.57 to 3.65). It can be concluded that the city of Fortaleza is up area with high prevalence of *Histoplasma* infection and conditions associated with the presence of bats is more often associated with infection by the fungus.

Keywords: Histoplasmosis, Histoplasmin, Epidemiology

## LISTA DE FIGURAS

1. Distribuição Geográfica da histoplasmose nas Américas.....	28
2. Distribuição Geográfica da sensibilidade a histoplasmina ao longo do mundo .....	29
3. Distribuição da histoplasmose no Brasil de acordo com a (%) de reatividade cutânea à histoplasmina encontrada nos diversos inquéritos realizados no país .....	33
4. Foto representativa de um dos participantes da pesquisa que foi reagente ao teste com HMIN .....	75
5. Lâmina de imunodifusão com resultado positivo .....	79
6. Esquema da lâmina de imunodifusão .....	79

## LISTA DE TABELAS

1. Características socioeconômicas e demográficas segundo resultado do teste intradérmico com HMIN. Fortaleza, 2010-2011 .....	63
2. Fatores epidemiológicos segundo o resultado do teste intradérmico com HMIN. Fortaleza, 2010-2011 .....	65
3. Distribuição dos participantes e reatores quanto às características socioeconômicas e demográficas. Fortaleza - CE, 2010-2011 .....	74
4. Análise entre fatores epidemiológicos e o resultado do teste intradérmico com HMIN, de acordo com o sexo. Fortaleza, 2010-2011 .....	77
5. Análise entre fatores epidemiológicos e ser estudante, de acordo com a reatividade a HMIN. Fortaleza, 2010-2011 .....	78

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AL: Alagoas

AM: Amazonas

BA: Bahia

CCIH: Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CE: Ceará

CEMJA: Centro de Especialidades Médicas José Alencar

CEP: Comitê de Ética e Pesquisa

CNPQ: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

DN: Data de nascimento

DNA: Deoxyribonucleic acid (traduzindo do inglês: Ácido Desoxirribonucléico)

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DST: Doença sexualmente transmissível

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EPI: Equipamento de Proteção Individual

EUA: Estados Unidos da América

FIOCRUZ: Fundação Oswaldo Cruz

FC: Fixação do complemento

FUCEME: Fundação Cearense de Meteorologia e Recursos Hídricos

HD: Histoplasrose disseminada

HIV: Human Immunodeficiency Virus (traduzindo do inglês: Vírus da Imunodeficiência Adquirida)

HMIN: histoplasmina

HSJ: Hospital São José

HUWC: Hospital Universitário Walter Cantídio

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC: Intervalo de Confiança

ID: Imunodifusão dupla

IDH: Índice de desenvolvimento Humano

IDR: Intradermorreação

IPEC: Instituto de Pesquisa Evandro Chagas

LACEN: Laboratório Central de Saúde Pública

MCT: Ministério da Ciência e Tecnologia

MG: Minas Gerais

PA: Pará

PCR: Polymerase Chain Reaction (traduzindo do inglês: Reação em Cadeia de Polimerase)

PCR-RT: Real-Time PCR (traduzindo do inglês: Transcriptase Reversa – Reação em Cadeia de Polimerase)

PIB: Produto Interno Bruto

RAPD: Random Amplified Polymorphic DNA (traduzindo do inglês: Polimórfico Amplificado ao Acaso)

RJ: Rio de Janeiro

RNA: Ribonucleic acid (traduzindo do inglês: Ácido Ribonucléico)

RP: Razão de Prevalência

RS: Rio Grande do Sul

SAME: Serviço de Arquivos Médicos

SISLAB: Sistema Nacional de Laboratório em Saúde Pública

SMS: Secretaria Municipal de Saúde

SNC: Sistema Nervoso Central

TARV: Terapia Antirretroviral

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UFC: Universidade Federal do Ceará

USA: United States of America (traduzindo do inglês: Estados Unidos da América)

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

UVE: Unidade de Vigilância Epidemiológica

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>18</b>
<b>1.1. Definição</b> .....	<b>18</b>
<b>1.2. Histórico</b> .....	<b>18</b>
<b>1.3 Ecologia</b> .....	<b>19</b>
<b>1.4 Fisiopatologia</b> .....	<b>20</b>
<b>1.5 Formas clínicas</b> .....	<b>21</b>
<b>1.6 Epidemiologia</b> .....	<b>24</b>
1.6.1 Histoplasmose no mundo .....	27
1.6.2 Histoplasmose no Brasil .....	31
1.6.3 Histoplasmose no Ceará .....	37
<b>1.7 Diagnóstico da histoplasmose</b> .....	<b>39</b>
1.7.1 Diagnóstico micológico da histoplasmose .....	39
1.7.2 Diagnóstico histopatológico da histoplasmose .....	40
1.7.3 Diagnóstico imunológico da histoplasmose .....	41
1.7.4 Diagnóstico molecular da histoplasmose .....	43
<b>1.8 Justificativa</b> .....	<b>45</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>47</b>
<b>2.1 Objetivo geral</b> .....	<b>47</b>
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	<b>47</b>
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>48</b>
<b>3.1 Características do estudo</b> .....	<b>48</b>
<b>3.2 Locais do estudo</b> .....	<b>48</b>
<b>3.3. Período do estudo</b> .....	<b>49</b>
<b>3.4. População e amostra do estudo</b> .....	<b>49</b>
<b>3.5. Critérios de inclusão da amostra</b> .....	<b>50</b>
<b>3.6. Critérios de exclusão da amostra</b> .....	<b>50</b>
<b>3.7 Procedimentos do estudo</b> .....	<b>51</b>
<b>3.8 Descrições das variáveis</b> .....	<b>51</b>
<b>3.9 Definições de termos</b> .....	<b>51</b>
<b>3.10 Testes sorológicos</b> .....	<b>53</b>
3.10.1 Inquérito Epidemiológico com teste intradérmico com Histoplasmina .....	53
3.10.2 Sorologia para Imunodifusão Dupla .....	53

<b>3.11 Análise estatística dos dados .....</b>	<b>54</b>
<b>3.12 Aspectos éticos .....</b>	<b>54</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>56</b>
<b>4.1 Artigo .....</b>	<b>56</b>
<b>4.2 Detalhamentos dos resultados da pesquisa.....</b>	<b>73</b>
4.2.1 Descrição das características socioeconômicas e demográficas dos participantes e reatores da pesquisa .....	73
4.2.2 Caracterização dos participantes da pesquisa de acordo com a Instituição e a atividade profissional .....	74
4.2.3 Apresentação da análise da reatividade ao teste intradérmico com HMIN, por sexo .....	76
4.2.4 Apresentação da análise entre fatores epidemiológicos e ser estudante, de acordo com a reatividade a HMIN .....	78
4.2.5. Resultado dos exames de Imunodifusão Dupla .....	79
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>81</b>
<b>6. CONCLUSÕES .....</b>	<b>86</b>
<b>DIFICULDADES .....</b>	<b>87</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>87</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>97</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>102</b>



## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Definição

A histoplasmose é uma infecção causada por *Histoplasma capsulatum*, nos seres humanos e em várias outras espécies de animais. Trata-se de um fungo dimórfico e geofílico, encontrado na natureza sob a forma de micélio a uma temperatura menor que 35°C (saprofitismo) e nos tecidos como levedura (parasitismo) a 37°C (LACAZ; PORTO; MARTINS, 1984).

São conhecidas duas variedades do *H. capsulatum* com importância humana: a var. *capsulatum* que causa a histoplasmose clássica, cosmopolita ou americana e tem distribuição universal e a var. *duboisii* que causa a histoplasmose africana, ocorrendo quase que exclusivamente nas áreas tropicais da África. Existe ainda a var. *farcinimosum*, que não infecta humanos, sendo de interesse da medicina veterinária (KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; NEGRONI, 2005).

### 1.2. Histórico

A histoplasmose foi relatada pela primeira vez no Panamá por Samuel Taylor Darling, que entre 1904 e 1906 realizou necropsia em três indivíduos procedentes de Martinica que trabalhavam no canal do Panamá. O material estudado por Darling apresentou estruturas que pareciam protozoários com uma pequena cápsula, sendo então denominado de *Histoplasma capsulatum* (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999; NEGRONI, 2005).

Em 1912, Rocha Lima, um micologista brasileiro, sugeriu a natureza fúngica do *H. capsulatum*. Porém, somente em 1934, De Mombreun demonstrou definitivamente sua origem fúngica por meio do cultivo de material clínico. A histoplasmina foi extraída a partir de culturas de *H. capsulatum* em 1941 por Zarafonetis e Parsons. No entanto, o isolamento deste fungo, a partir do solo (seu habitat natural) ocorreu somente em 1949 por Emmons (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999; NEGRONI, 2005).

No Brasil, o primeiro diagnóstico da histoplasmose foi em 1939, por Almeida e Lazac, ao isolarem o *H. capsulatum* em fragmentos de biópsia de uma lesão de cromoblastomicose (ZANCOPÉ-OLIVEIRA; MUNIZ; WANKE, 2005).

### 1.3 Ecologia

O *H. capsulatum* tem o solo como seu habitat natural, onde cresce saprofiticamente sob a forma filamentosa. O ambiente funciona como reservatório, atuando como fonte de infecção para homens e animais (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999). As características físico-químicas do solo têm um importante papel na epidemiologia deste fungo. Há coincidência entre áreas de alta prevalência de sensibilização à histoplasmina e solos predominantemente vermelho-amarelados com grande acidez e pouca profundidade (ZANCOPÉ-OLIVEIRA; WANKE, 1987).

Alguns fatores determinam a distribuição focal de *H. capsulatum* na natureza. Geralmente existe associação do seu isolamento com microambientes como: cavernas, sótãos, construções abandonadas, galinheiros, árvores ocas ou quaisquer outros locais onde o solo contenha alto teor de compostos nitrogenados de baixo peso molecular, adubados com fezes de morcegos, galinhas e outras aves gregárias. Estes locais apresentam condições de temperatura e umidade ideais à sobrevivência do fungo. (KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; PFALLER; DIEKEMA, 2010). Este patógeno pode permanecer vivendo saprofiticamente no ambiente, após contaminação, por longos períodos de tempo, sendo que a movimentação do solo proporciona o transporte de esporos pelo ar. Ficam a poucos centímetros de profundidade do solo (entre 5 e 15 cm da superfície), sendo sua distribuição mais restrita a áreas de grande endemicidade (NEGRONI, 2005; SIDRIM; OLIVEIRA, 1999).

A dispersão do fungo acontece principalmente pelo vento. Correntes de ar podem carrear os esporos de *H. capsulatum* por quilômetros de distância, expondo indivíduos que não estavam anteriormente em contato com áreas contaminadas (DEUS FILHO *et al.*, 2009). As aves, por apresentarem temperatura corporal elevada, não são susceptíveis ao fungo, ao passo que os morcegos podem se infectar e até eliminar elementos viáveis com suas fezes, podendo desempenhar um papel mais ativo na dispersão do microrganismo na natureza (TAYLOR *et al.*, 1999). Apesar de certas espécies participarem ativamente no ciclo do *H. capsulatum* como disseminadores ativos no ambiente, não significa que todas as espécies de morcego tenham histoplasmoses ou, sejam capazes de disseminá-la. Com isso a dinâmica da transmissão dessa micose por intermédio de morcegos ainda não está totalmente esclarecida (TAYLOR *et al.*, 1999). A ocorrência e a distribuição de *H. capsulatum* não estão relacionadas unicamente a presença de fezes de quirópteros e aves no ambiente. Esta

suposição se deve ao fato de que muitas áreas do mundo povoadas com morcegos e aves estão livres deste agente.

Observou-se que a maioria das regiões endêmicas da doença localiza-se ao longo de grandes vales fluviais ou na vizinhança de lagos. Apresentam temperatura média de 20 a 30°C, índices de precipitação pluviométrica entre 800 e 1200 mm anuais e umidade relativa do ar entre 67 e 87% (NEGRONI, 2005). Essas condições são típicas de zonas temperadas entre latitudes 45° norte e 30° sul, diferente, portanto, das condições climáticas do Ceará, onde o clima predominante é o semiárido e em pelo menos oito meses do ano chove muito pouco e a temperatura média alcança 29 °C em algumas regiões do Sertão. Nos meses de chuva, normalmente fevereiro a maio, as temperaturas decrescem um pouco, beirando os 25°C de média. As amplitudes térmicas são relativamente altas, variando desde mínimas de 17°C até máximas próximas a 40°C. Dependendo da localidade, as pluviosidades podem variar em menos de 500 mm até perto de 1.000 mm anuais, sendo, no entanto, sempre irregularmente distribuídas. Já a cidade de Fortaleza, por exemplo, apresenta clima tropical chuvoso, úmido a subúmido, com temperatura anual média de 27,3 °C, umidade relativa do ar média de 76% e média pluviométrica de 1600 mm aproximadamente. Além de não ter as estações do ano bem definidas. Tem-se apenas a época chuvosa, de janeiro a julho e a seca, de agosto a dezembro, com a maior parte do seu solo arenoso (FUNDAÇÃO CEARENSE DE METEOROLOGIA E RECURSOS HÍDRICOS – FUNCEME, 2011).

#### **1.4 Fisiopatologia**

Infecção por *H. capsulatum* ocorre durante exposições diárias em áreas de elevada endemicidade ou no curso de atividades ocupacionais e recreacionais que envolvam ou acumulem excrementos em prédios antigos, pontes ou cavernas (KAUFFMAN, 2007).

Nas áreas endêmicas, os primeiros contatos com o agente ocorrem, principalmente, nas duas primeiras décadas de vida, como relatado no estudo de Martinez *et al.* (2002). Há dois grupos de pacientes acometidos por histoplasmose doença em zonas endêmicas: o primeiro corresponde à infecção primária por meio da inalação de microconídios e posterior disseminação da doença pelo organismo; o segundo grupo é composto de pacientes que já possuíam infecção latente e por

diminuição da sua imunidade celular (induzida ou adquirida), desenvolvem reativação e disseminação da doença (KAUFFMAN, 2007).

O período de incubação é de 01 a 03 semanas, com média de 14 dias, mas pode ser ainda mais curto (4 a 7 dias) em pacientes com inalação maciça de esporos ou com infecção anterior por histoplasma (GÓMEZ, 2011).

Os microconídeos da fase filamentosa são inalados e chegam aos alvéolos pulmonares intactos, estimulando uma resposta inflamatória do hospedeiro. O fungo multiplica-se dentro dos macrófagos pulmonares, migrando então para os linfonodos para-hilares e mediastinais por via linfática (formação do complexo pulmonar ganglionar primário), e depois para a corrente sanguínea, desenvolvendo focos inflamatórios em outros órgãos como baço, fígado, medula óssea, pulmões. A partir da segunda semana da infecção o organismo desenvolve uma resposta celular do tipo Th1, produzindo então interferón-gama e outras citosinas, que ativam os macrófagos, tornando-os capazes de lisar as leveduras de *H. capsulatum*. Esta resposta imunológica propicia o desenvolvimento de granulomas epitelióides, com células gigantes e necrose caseosa que após algum tempo fibrosam e calcificam. O microrganismo também produz anticorpos específicos no soro (FERREIRA; BORGES, 2009).

Esta resposta imune leva à cura da infecção primária e as pessoas se tornam muito resistentes às novas infecções. Fungos viáveis podem permanecer nas áreas cicatrizadas por vários anos. Nas pessoas que sofrem de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), os focos de pneumonite ficam permanentemente ativos, levando à histoplasmose pulmonar obstrutiva crônica (NEGRONI, 2005).

As formas progressivas e disseminadas de histoplasmose se devem a falhas da imunidade mediada por células. Portanto, nas pessoas com deficiência ou imaturidade da imunidade celular, a infecção pode progredir. As formas agudas, subagudas ou crônicas se devem a falhas dos mecanismos de fagocitose e lise dos macrófagos (NEGRONI, 2005).

## **1.5 Formas clínicas**

A histoplasmose apresenta amplo espectro clínico, desde formas leves como quadros gripais até formas graves e disseminadas. A gravidade e o grau de disseminação da micose dependem das condições do hospedeiro (principalmente resposta imune) e da quantidade de partículas infectantes (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999; ZANCOPE-

OLIVEIRA; MUNIZ; WANKE, 2005). A histoplasmose pode se apresentar de acordo com seu curso clínico como: infecção assintomática, histoplasmose aguda, histoplasmose disseminada e histoplasmose pulmonar crônica, sendo as duas primeiras formas observadas em pessoas imunocompetentes e as duas últimas mais comuns em pessoas com deficiências imunológicas (ZANCOPE-OLIVEIRA; MUNIZ; WANKE, 2005). Negroni (2005) apresenta a seguinte classificação das formas clínicas da doença: histoplasmose no hospedeiro normal (primoinfecção assintomática e infecção pulmonar aguda); histoplasmose em pacientes com doença pulmonar crônica obstrutiva - DPOC (histoplasmose pulmonar crônica cavitária); histoplasmose no hospedeiro imunocomprometido (histoplasmose disseminada aguda, histoplasmose disseminada subaguda e histoplasmose disseminada crônica) e doença mediada imunologicamente.

Cerca de 90% dos indivíduos se infectam com esse fungo e não adoecem. A infecção pulmonar primária geralmente apresenta manifestações clínicas inexpressivas e inespecíficas, envolvendo espontaneamente. E, assim, há a cura sem o diagnóstico da infecção, mas podem ser reconhecidas por meio de intradermoreação com antígeno específico ou de achados histopatológicos casuais de complexos primários pulmonares em peças cirúrgicas ou de necropsia. Esta hipersensibilidade cutânea, do tipo tardio, aos produtos do fungo, geralmente persiste por muitos anos (COSTA; WANKE; BARROS, 1989).

Na infecção pulmonar aguda o indivíduo apresenta febre, calafrios, cefaléia, mialgias, hipoxemia, tosse, dispnéia e dor torácica. Pode ocorrer artrite ou artralgiás associadas a quadros de eritema nodoso em 10% dos casos, assim como pericardite e derrame pleural. A tendência é a resolução da doença sem tratamento específico. Na grande maioria dos casos em cerca de duas a quatro semanas, levando à formação de nódulos cálcicos disseminados pulmonares. A cicatrização de um infiltrado localizado pode levar ao desenvolvimento de um nódulo residual, que aumenta progressivamente à medida que material fibrótico vai se depositando ao seu redor; esta lesão é denominada histoplasmoma. A descoberta ocasional desta lesão em uma radiografia de tórax pode levar ao diagnóstico errôneo de neoplasia pulmonar, principalmente se não houver calcificações no interior da lesão. Reinfecções podem provocar o desenvolvimento de novo quadro clínico, embora mais leve, e de curta duração (FERREIRA; BORGES, 2009).

A histoplasmose pulmonar pode progredir lentamente para uma forma fibrocavitária crônica, principalmente em indivíduos tabagistas, com idade superior a 50

anos, ou portadores de DPOC. Os sinais clínicos são presença de febre baixa vespertina, perda de peso, sudorese noturna, dor torácica e tosse com expectoração hemoptoica. Este quadro é semelhante ao observado na tuberculose pulmonar. O radiodiagnóstico mostra infiltrados intersticiais nos ápices pulmonares (mais comum à direita) com cavitações de paredes espessas. Essa forma clínica evolui para a insuficiência respiratória ou à caquexia, sendo fatal em 80% dos casos e mostra pouca tendência para evoluir para fora dos pulmões (FERREIRA; BORGES, 2009). Tendo em vista o alto percentual (50%) de testes terapêuticos para tuberculose, Unis e Severo (2005) advertem que existe uma visão direcionada para a tuberculose no nosso meio, a qual retarda o reconhecimento da manifestação clínica da micose, com consequente progressão da doença.

Antes do surgimento da aids a forma disseminada da doença era rara, observada apenas em menores de dois anos de vida, ou em pessoas com outras formas de imunossupressão (BORGES *et al.*, 1997; ZANCOPE-OLIVEIRA; MUNIZ; WANKE, 2005). O Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), estabeleceu desde 1987 a histoplasmose disseminada (HD) como doença definidora de aids (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC, 1993). A disseminação do fungo pode ocorrer para todo o organismo particularmente para órgãos ricos em macrófagos, tais como trato gastrointestinal (fígado, baço), pele, linfonodos e medula óssea. As glândulas suprarrenais e o sistema nervoso central (SNC) também podem ser atingidos. As manifestações clínicas são ocasionadas pela destruição focal granulomatosa que ocorre em vários órgãos. O pulmão pode ser atingido e em casos mais graves um padrão intersticial ou miliar pode desenvolver-se. A doença pode ter um curso agudo, potencialmente fatal em poucas semanas se não tratada, ou uma evolução mais lenta e subaguda. Os pacientes com aids podem apresentar uma progressão rápida da doença com febre elevada, anorexia intensa, mal-estar, perda de peso, linfadenopatia generalizada, lesões cutâneas e mucosas localizadas ou disseminadas, hepatoesplenomegalia e pancitopenia periférica (FERREIRA; BORGES, 2009; GÓMEZ, 2011). Esse quadro mais grave é observado nos pacientes com aids em avançada imunossupressão, podendo naqueles com CD4 não tão baixo desenvolverem uma forma localizada da doença, no pulmão ou mucosa oral.

A histoplasmose é a primeira manifestação da aids em 50% a 75% dos pacientes soropositivos, e naqueles com contagem de CD4 inferior a 150 células/ml em áreas endêmicas estão em alto risco para desenvolver a doença (GÓMEZ, 2011). Nestes

indivíduos a mortalidade por HD em países subdesenvolvidos pode aproximar-se a 50%, especialmente naqueles com manifestações graves como septicemia, insuficiência respiratória e/ou renal (PFALLER; DIEKEMA, 2010).

A associação entre HD e aids vem sendo bastante estudada em diversos locais do mundo, principalmente onde a histoplasmose é endêmica. Os objetivos destes estudos são o esclarecimento de dados clínicos, a melhoria de métodos diagnósticos e a descoberta de fatores de risco epidemiológicos para esta coinfeção (BORGES *et al.*, 1997; UNIS; OLIVEIRA; SEVERO, 2004; TROMBETTA; BAVA, 2005; DAHER *et al.*, 2006; CHANG *et al.*, 2007; DAHER *et al.*, 2007; GIL-BRUSOLA *et al.*, 2007; OLIVEIRA *et al.*, 2007; BADDLEY *et al.*, 2008; SOUZA *et al.*, 2008; OIKAWA *et al.*, 2010; PONTES *et al.*, 2010; ANTONELLO *et al.*, 2011).

A forma disseminada crônica é observada em pacientes imunocompetentes. Embora tenham muitos estudos correlacionando histoplasmose e aids, existem na literatura vários relatos de casos raros de HD atingindo órgãos específicos: Thiago, Santos e Steindel (1998) publicaram o caso de um homem de 56 anos com histoplasmose em palato duro, Chedid *et al.* (2004) apresentaram um indivíduo de 71 anos com insuficiência adrenal devido histoplasmose, Gaspareto *et al.* (2005) relataram um caso raro de histoplasmose com lesão isolada do SNC em um paciente adolescente, assim como Libório *et al.* (2010) em uma jovem de 16 anos com lesão tumoral no SNC. Benevides *et al.* (2007) publicaram um estudo sobre histoplasmose adrenal bilateral em um homem idoso e Saheki *et al.* (2008) relataram um caso de histoplasmose cutânea primária em um homem de 45 anos.

## 1.6 Epidemiologia

A transmissão da histoplasmose de homem para homem, e de animais para o homem não tem sido comprovada em condições habituais. *O. H. capsulatum* pode infectar animais, tais como, gatos, cães, ratos, camundongos, cobaias, morcegos, marmotas, raposas, bovinos e equinos. O fungo vive saprofiticamente no solo em sua fase filamentosa e seus esporos são inalados pelo homem e animais (NEGRONI, 2005).

Diversos fatores condicionam a forma clínica da doença, dentre eles, a idade está em primeiro lugar, com frequência máxima entre um e quatro anos e depois dos 40 anos. Os casos masculinos superam os femininos. Esta doença é mais frequente nos trabalhadores rurais e as formas pulmonares são mais frequentes nos homens brancos do

que nos negros. A DPOC e a diminuição da imunidade celular (pacientes infectados pelo HIV) são fatores predisponentes para as formas mais graves da doença (NEGRONI, 2005).

Rappo *et al.* (2010) apontam outros fatores predisponentes à histoplasmose disseminada, tais como leucemias, linfomas, lúpus eritematoso, imunodeficiências, transplantes de órgãos, indivíduos submetidos a grandes cirurgias, idosos, uso de drogas como corticoides e antineoplásicos. Os autores afirmam que é fundamental a compreensão da epidemiologia da doença e argumenta que existe subnotificação em algumas regiões do mundo. Citam alguns fatores que vem contribuindo para o aumento da histoplasmose em algumas áreas: a rápida disseminação do HIV, o aumento do turismo internacional e do número de pessoas em uso de terapia imunossupressora (RAPOO, *et al.*, 2010). Por este motivo os profissionais de saúde devem esperar encontrar patógenos que antes eram raros e geograficamente limitados, em lugares inusitados ao redor do mundo (PFALLER; DIEKEMA, 2010; RAPOO, *et al.*, 2010). Mais recentemente, as mulheres grávidas representam recém-reconhecidos hospedeiros suscetíveis para histoplasmose (PFALLER; DIEKEMA, 2010).

Cuellar-Rodriguez *et al.* (2009) ao estudarem a ocorrência de histoplasmose em pós-transplantes de órgãos sólidos num grande centro de referência para transplante em área endêmica, encontrou uma taxa de um caso por 1000 pessoa/ano. Concluíram, portanto, que a doença é rara em pós-transplantados de órgãos sólidos, mesmo em áreas endêmicas e que o prognóstico é bom. Pacientes que tinham a infecção latente não desenvolveram a doença quando usado profilaxia (CUELLAR-RODRIGUEZ *et al.*, 2009).

A determinação de uma área como endêmica pode ser por meio de inquéritos epidemiológicos utilizando a intradermoreção de histoplasmina na população geral aparentemente sadia; identificação de casos clínicos autóctones da micose; comprovação de histoplasmose em animais domésticos ou silvestres e isolamento do fungo em amostras de terra (MARTINEZ, 2002; NEGRONI, 2005; FERREIRA; BORGES, 2009). Nas zonas endêmicas existe um percentual de positividade à histoplasmina entre 20 e 90% da população adulta. Essa prova cutânea é um método simples e eficaz para reconhecer infecções passadas, assintomáticas e subclínicas, estabelecendo a endemicidade de uma região (NEGRONI, 2005; FERREIRA; BORGES, 2009).

De acordo com Martinez *et al.* (2002) estudos sobre soro prevalência de micoses também podem revelar áreas de transmissão de fungos, detectando casos da doença e os indivíduos infectados assintomáticos que desenvolvem e mantêm anticorpos em títulos mensuráveis.

Gómez (2011), em estudo sobre a epidemiologia da histoplasmose na América Latina, reflete que o fato da doença não ser de notificação compulsória impede estimativas confiáveis de sua real incidência e impacto na saúde pública. Em alguns países, as informações clínicas e epidemiológicas disponíveis são muito fragmentadas. Aliado a isto, as limitadas ferramentas de diagnóstico em países pobres é um problema adicional, já que muitos pacientes recebem o diagnóstico tardiamente, em estado muito grave. O conhecimento da epidemiologia local é particularmente importante na condução dos casos clínicos (GÓMEZ, 2011).

Estudos filogenéticos identificaram pelo menos oito subtipos de *H. capsulatum*: dois na América do Norte, dois na América Latina, um na Austrália, um na Holanda (Indonésia), um na Eurásia e um na África (KASUGA *et al.*, 2003; GÓMEZ, 2011). Sete destes oito subtipos apresentam grupos isolados geneticamente, que podem ser reconhecidos como espécies filogenéticas. Além destas, outras sete linhagens isoladas de um único subtipo da América Latina foram identificadas (KASUGA *et al.*, 2003; GÓMEZ, 2011). Segundo os autores, estas análises filogenéticas sugerem que a dispersão de *H. capsulatum*, em todo o mundo, começou entre três a 13 milhões de anos atrás na América Latina. As diferenças genéticas podem corresponder a diferenças nas manifestações clínicas, por exemplo, algumas regiões da América Latina geralmente produzem lesões cutâneas (KASUGA *et al.*, 2003; GÓMEZ, 2011). Informações sobre a diversidade genética de *H. capsulatum* associados à distribuição geográfica, seriam muito úteis, a fim de melhor compreender as manifestações clínicas e patológicas da doença e, para as autoridades de saúde pública, na execução de estratégias de intervenção e prevenção com base nessa informação (ZANCOPE-OLIVEIRA; TAVARES; MUNIZ, 2005).

Alguns autores chamam à atenção para as atividades profissionais que estão expostas ao risco de contrair o *H. capsulatum*: trabalhadores de granjas (HERNANDEZ *et al.*, 1992), escavação de poços ou outra atividade que inale poeira (DEUS FILHO *et al.*, 2009), trabalhadores da construção civil que removem resíduos de prédios antigos habitados por morcegos ou pássaros e atividades que removam a superfície do solo como agricultura (HUHN *et al.*, 2005).

De acordo com Gómez (2011), o CDC dos Estados Unidos, publicou desde 2005, um documento relativo à proteção dos trabalhadores em risco de infecção por *Histoplasma*. Estas diretrizes recomendam que os trabalhadores devam evitar situações em que material contaminado pelo fungo possa tornar-se aerossol e ser inalado. Se tal situação for inevitável, usar um respirador ou outros equipamentos de proteção individual (EPI), e métodos de supressão de pó.

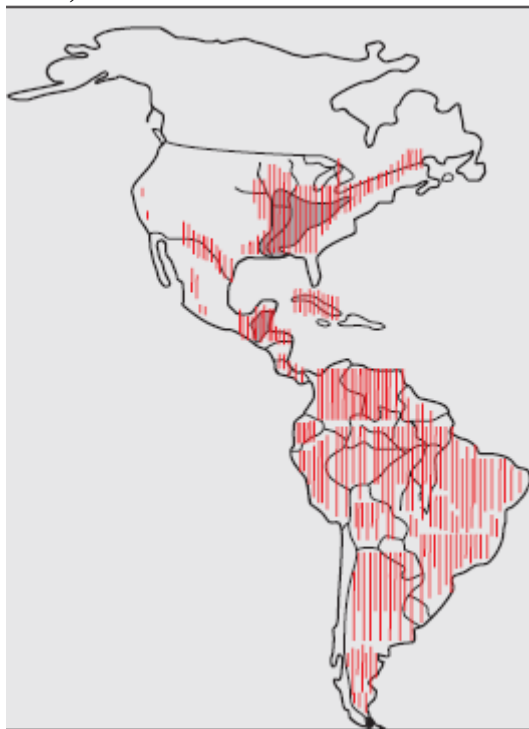
A revisão da epidemiologia da histoplasmose no mundo realizada por Rappo *et al.* (2010) demonstraram a importância de se considerar o diagnóstico em viajantes que retornam de áreas endêmicas. Ele cita o caso de 14 turistas norte-americanos que se infectaram explorando uma caverna com morcegos na Nicarágua; um alemão que desenvolveu histoplasmose disseminada aguda depois de uma viagem para o Equador; dez casos de histoplasmose aguda em pesquisadores italianos que visitavam uma floresta em Otonga (Equador); cinco turistas japoneses que se infectaram após entrarem em uma caverna no Brasil; 13 casos da doença em turistas franceses que adoeceram depois de caminhada através de um túnel em uma montanha na Martinica e um viajante holandês que visitou Gana. Zancopé-Oliveira, Tavares e Muniz (2005) acrescentaram o turismo ambiental e o ecoturismo como responsáveis por disseminar *H. capsulatum* no mundo.

### **1.6.1 Histoplasmose no mundo**

A histoplasmose tem uma ampla distribuição geográfica mundial, tendo registro de casos autóctones em mais de 60 países localizados em zonas temperadas ou tropicais e úmidas (NEGRONI, 2005). Entretanto, existe um predomínio de registro nas Américas (Figura 1), leste da Ásia e Oceania e na África Subsaariana (FARINA *et al.*, 2005). Sendo altamente prevalente em determinadas áreas dos Estados Unidos (regiões centrais e sul do país, ao longo dos vales dos rios Mississippi e Ohio), México, Honduras, Guatemala, Nicarágua, Panamá, em várias ilhas do Caribe (Jamaica, Porto Rico, Martinica e Cuba). Existem também relatos da doença em diversos países sul-americanos como: Venezuela, Colômbia, Guiana Francesa, Peru, Brasil, Argentina e Uruguai, principalmente na bacia do Rio Prata e na Serra do Mar (NEGRONI, 2005; FERREIRA; BORGES, 2009; GÓMEZ, 2011). Na Europa foram descritos poucos casos autóctones, sendo a Itália o país com incidência mais elevada (CALZA *et al.*,

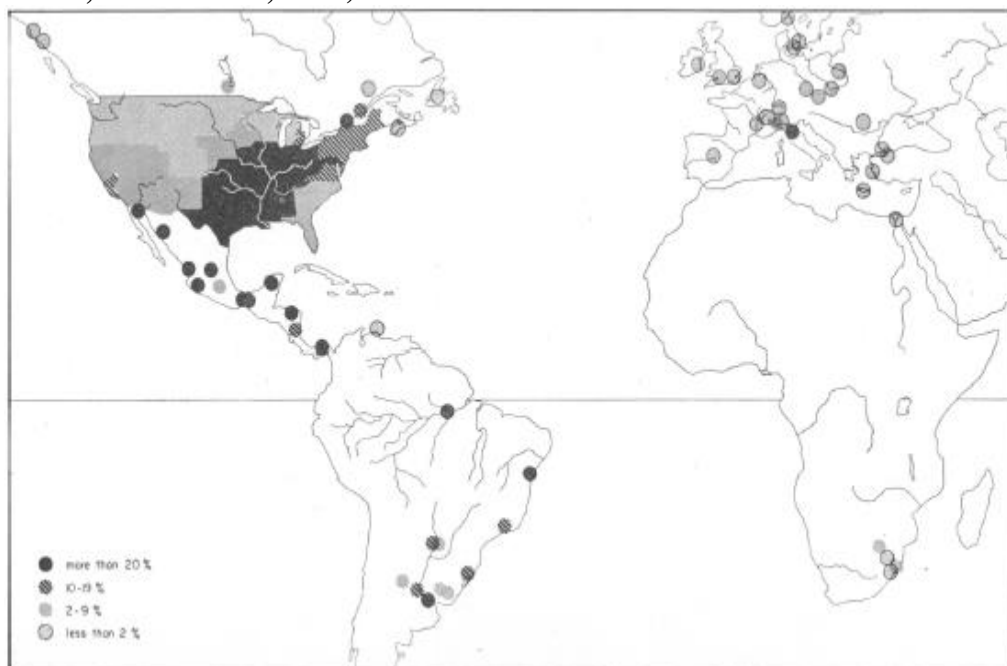
2003; NEGRONI, 2005). No entanto, para Farina *et al.* (2005), a presença de fungos autóctones na Europa ainda é controverso.

**Figura 1: Distribuição Geográfica da histoplasmose nas Américas (FERREIRA; BORGES, 2009).**



Mochi e Edwards (1952) elaboraram um quadro da distribuição geográfica mundial da histoplasmose (Figura 2). Para isto fizeram uma revisão na literatura mundial sobre inquéritos com histoplasma publicados até janeiro de 1951 e reuniram vários estudos não publicados de sensibilidade à histoplasma realizados ao redor do mundo por pesquisadores independentes. Os autores advertem que esta imagem deve ser encarada como preliminar e incompleta, devido a alguns problemas técnicos e operacionais à época: grandes variações no preparo da histoplasma e falta de padronizações nos procedimentos técnicos para realização dos exames, na interpretação das reações e na seleção das localidades e populações estudadas. A figura demonstra que os maiores níveis de sensibilidade à histoplasma do mundo ocorrem na região centro-leste dos EUA, perto da junção dos rios Mississippi e Ohio (MOCHI; EDWARDS, 1952). É importante salientar que este dado continua o mesmo após tantos anos, conforme demonstrado na Figura 1.

**Figura 2: Distribuição Geográfica da sensibilidade a histoplasmina ao longo do mundo (MOCHI; EDWARDS, 1952).**



**Nota:** Cada estudo é indicado por um círculo sombreado para representar a percentagem de reatores positivos: menos de 2% inclui resultados completamente negativos.

Estudos em larga escala, realizados em áreas endêmicas americanas, não só mapearam os locais de transmissão, mas demonstraram que 80% de adultos jovens de estados nas margens dos rios Ohio e Mississippi foram infectados pelo *H. capsulatum* (KAUFFMAN, 2007). Estima-se que até 500.000 novas infecções ocorram por ano, sendo a histoplasmose a causa mais comum de internação entre as micoses endêmicas, com taxa de hospitalização variando de 16,7 – 20,6 por milhão. Nestas áreas, com uma mortalidade de até 7,5% ao ano (PFALLER; DIEKEMA, 2010). De acordo com Rappo *et al.* (2010) a histoplasmose é a infecção oportunista mais comum em pacientes com aids nas áreas endêmicas dos vales desses rios. Estima-se que em Indianápolis (área endêmica nos EUA), até 30% dos pacientes com aids manifestam a doença, enquanto que em Dallas, Texas, este número é de quatro a 5% (ANDREU *et al.*, 1996). Em uma coorte realizada entre 1990-1993 em 304 pacientes HIV+, na cidade de Kansas (EUA), revelou uma incidência para histoplasmose de 4,7%. Dos 304 pacientes estudados, 20 desenvolveram HD (MCKINSEY *et al.*, 1997).

Ainda se tratando de América do Norte, no México, Kirsch *et al.* (1994) relataram um caso de histoplasmose aguda e fizeram um levantamento na literatura, encontrando 12 epidemias da doença e seis relatos de casos isolados. Os autores

descrevem que, embora a incidência desta micose não seja completamente conhecida, ela existe no país e está documentada. Porém, os médicos ainda não estão atentos para o diagnóstico. Taylor *et al.* (1999) realizaram um levantamento de infecção por *H. capsulatum* em morcegos, encontrando um alto índice de infecção deste animal em ambientes cavernícolas mexicanos. Taylor *et al.* (2005), ao estudarem a fonte de infecção de dois surtos de histoplasmose, acontecidos em 2001 na cidade de Acapulco (estado de Guerrero- México) relatam que a doença tem sido registrada em todo o país e representa um problema de saúde pública, sendo os mineiros e camponeses particularmente afetados devido seus trabalhos em locais que se acumulam fezes de morcegos.

A HD, em Cuba, apresenta-se em 4,2% dos pacientes com aids (ANDREU *et al.*, 1996). Em pesquisa de reatividade à histoplasmina, realizada em uma província de Cuba com 392 trabalhadores de granjas avícolas, Hernandez *et al.* (1992) encontraram positividade de 28,8% (113 trabalhadores).

Na Venezuela, 42,7% dos indivíduos testados, moradores de localidade rural, e 34% de moradores da cidade reagiram positivamente à histoplasmina (CERMEÑO *et al.*, 2004; CERMEÑO *et al.*, 2005). Mota *et al.* (2009) em pesquisa com histoplasmina em 131 agricultores de "Caserío La Entrada" (Estado Aragua – Venezuela) encontraram 88 agricultores positivos (67%). Reviákina *et al.* (2007) ao revisarem, retrospectivamente o diagnóstico imunológico das micoses sistêmicas na Venezuela, em centro de referência micológico nacional (de 2002 a 2006), encontraram que a histoplasmose foi a micose mais frequente em pacientes com aids (67%) e esteve presente em 32% dos pacientes sem aids.

Na Argentina, Mangiaterra *et al.* (1996) realizaram em estudo de reatividade à histoplasmina, com crianças (2 a 15 anos) na cidade de San Martín (nordeste do país), encontrando 9,2% de positividade. No mesmo país Negroni *et al.* (2010) relataram um surto de histoplasmose em seis cadetes da Base Aérea de Morón (Província de Buenos Aires). Os autores referem que apesar deste ser o primeiro surto documentado na Argentina, o *H. capsulatum* é bastante frequente no país, sendo endêmico na região dos pampas úmidos.

Gómez (2011), em estudo sobre a epidemiologia da histoplasmose na América Latina relata que esta é atualmente a mais clinicamente significativa das micoses sistêmicas endêmicas deste subcontinente.

Na Europa existem raros casos de histoplasmose documentados, a maioria acontece em indivíduos retornando de regiões endêmicas ou aqueles que reativam uma infecção latente adquirida anteriormente em outros países (CALZA *et al.*, 2003; FARINA *et al.*, 2005). Calza *et al.* (2003) chamam à atenção para casos autóctones publicados na literatura, sugerindo que algumas regiões da Europa podem ser endêmicas para esta micose. Citam como tais o sul da França e o vale do Rio Po na Itália. Farina *et al.* (2005) em revisão de literatura na Itália, encontraram 55 casos da doença em 50 anos, 20 deles associados à infecção por HIV e 13 deles autóctones. Na França, menos de 100 casos foram encontrados pelo Centro de Referência Nacional para Micose nos últimos 25 anos, sendo a maioria deles isolados e importados de áreas endêmicas (SALOMON *et al.*, 2003). Na Espanha, o número de casos de histoplasmose vem aumentando consideravelmente, foram registrados 128 casos nas últimas três décadas (BUIRAGO; CUENCA-ESTRELLA, 2011). Segundo os autores, isto se deve ao aumento do turismo e da imigração no país, estes, principalmente, provenientes de áreas endêmicas (Continente Americano e Africano). Comentam também relatos de contaminação acidental em laboratório, devido à manipulação do fungo na fase micelial (BUIRAGO; CUENCA-ESTRELLA, 2011).

Na Índia (Continente Asiático), Goswami *et al.* (1999) alertaram para o fato de casos de HD estarem sendo tratados como calazar, piorando o prognóstico dos doentes. Demonstraram cinco casos em um ano, após 20 anos sem registro da doença e ressaltaram o encontro do fungo em solo indiano (GOSWAMI *et al.*, 1999). Rappo *et al.* (2010) relataram um caso de HD em um transplantado renal, seis meses após viagem a Bangladesh. Os autores destacam o risco potencial desta doença neste continente. Após fazerem revisão de literatura, encontraram 142 casos nos registros médicos, destes, 139 em Bengala Ocidental (na Índia) e 03 em Bengala Oriental (Bangladesh). Referiram ainda que, os casos estão espalhados por toda a Índia, porém existem muitos agrupados em torno do Rio Ganges. Pode existir subestimação de prevalência da histoplasmose na Índia pelo fato de não existir um sistema de registro e o suporte laboratorial ser inadequado para um diagnóstico eficaz (RAPOO *et al.*, 2010).

Ainda no Continente Asiático, em Taiwan (China), Lai *et al.* (2007) publicaram o primeiro caso autóctone de HD em um indígena. Os autores encontraram apenas seis casos da doença registrados até a última década e chamam à atenção para a possibilidade de subestimação de casos de histoplasmose devido a não sensibilização dos médicos e ausência dos meios diagnósticos (LAI *et al.*, 2007). No Japão, até janeiro

de 2007, 54 casos de histoplasmose foram relatados, a grande maioria em turistas recém-chegados dos Estados Unidos (SHIMAMOTO *et al.*, 2007). Kikuchi *et al.* (2008) sensibilizados pelo aumento no número de casos de histoplasmose no Japão (encontraram relatos de seis casos autóctones), realizaram uma investigação em 187 amostras de fezes de morcegos, coletadas de 67 cavernas em 17 cidades do país, nenhuma delas apresentaram positividade.

Nas Filipinas, residentes de longa duração de Luzon (ilha no norte do país) foram examinados com o teste cutâneo de histoplasmina, 26% apresentaram positividade. Os autores concluíram que *H. capsulatum* está presente neste país e provavelmente não está sendo diagnosticado corretamente (BULMER; BULMER, 2000).

Na Oceania Ralph *et al.*, (2006) ao relatarem dois casos de histoplasmose pulmonar crônica em índios do Norte da Austrália, encontraram relatos de 39 casos da doença neste país (importados e autóctones). Consideraram, assim, possibilidade de endemicidade da micose no país, principalmente em regiões rurais e indígenas das áreas tropicais.

### **1.6.2 Histoplasmose no Brasil**

No Brasil trabalhos de revisão recentes (ZANCOPE-OLIVEIRA; MUNIZ; WANKE, 2005) relataram muitos casos de histoplasmose em diferentes regiões do nosso país, verificando-se aumento significativo em sua frequência. Isto se deve, provavelmente, ao maior conhecimento dos médicos em relação aos aspectos clínicos e epidemiológicos desta micose, bem como aos avanços obtidos no diagnóstico laboratorial das doenças fúngicas nos últimos anos (ZANCOPE-OLIVEIRA; MUNIZ; WANKE, 2005).

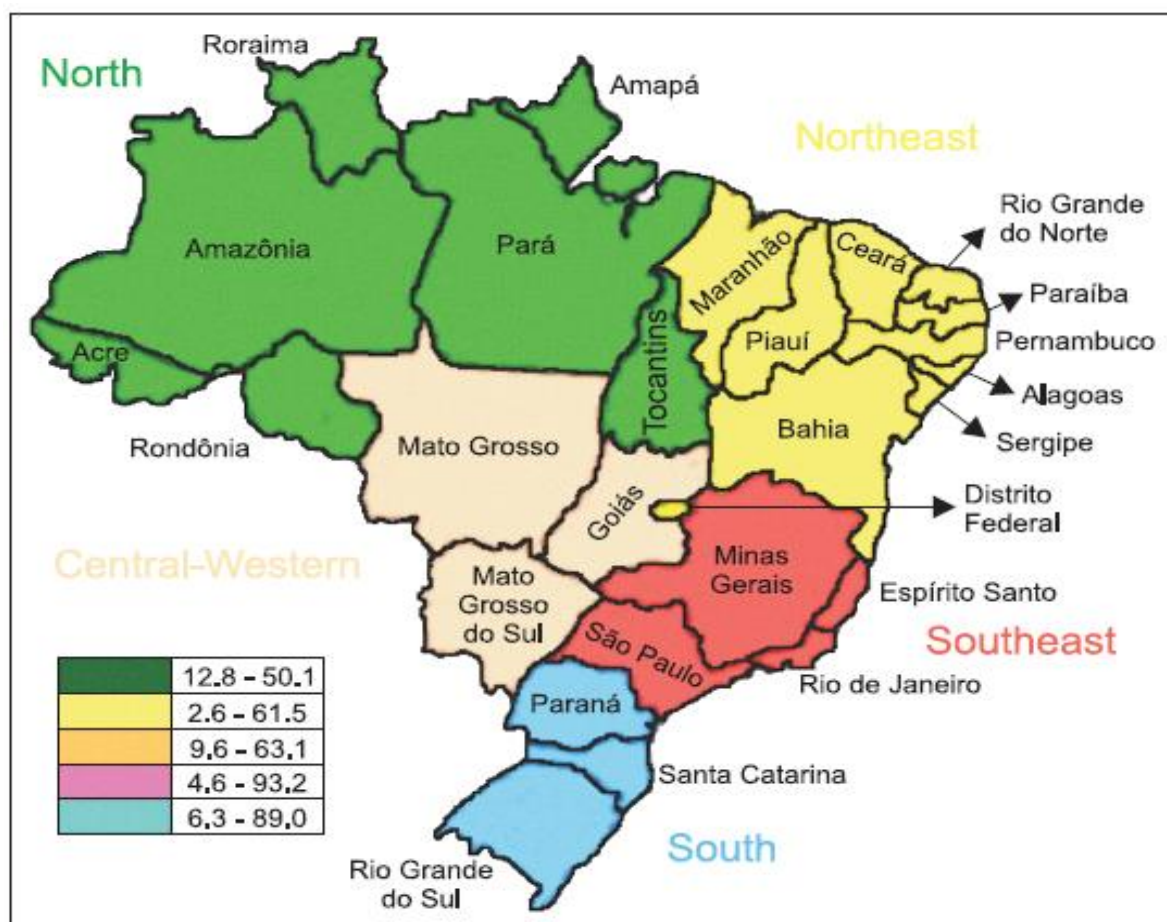
A histoplasmose em nosso país só passou a ter relevância após o surgimento da aids, quando ocorreram vários casos da doença em diferentes regiões do país. Epidemias de histoplasmose aguda têm ocorrido em áreas endêmicas e não endêmicas, após a exposição a ambientes contaminados com o fungo, com relatos nos Estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Mato Grosso, Minas Gerais, Rio Grande do Sul e Amazônia. (ZANCOPE-OLIVEIRA; MUNIZ; WANKE, 2005; SAHEKI *et al.*, 2008). ZANCOPE-OLIVEIRA; TAVARES; MUNIZ, (2005) encontraram 161 casos de infecção por *H. capsulatum* associados com 22 surtos que ocorreram em diferentes

regiões brasileiras, sendo 14 deles no Estado do Rio de Janeiro, três em São Paulo e um no Amazonas, Distrito Federal, Bahia, Minas Gerais e na Paraíba.

A distribuição de *H. capsulatum* e as características do seu nicho ecológico no Brasil têm sido muito pouco estudadas, alguns trabalhos referentes ao isolamento deste fungo do solo podem ser enumerados (MORAES; ALMEIDA, 1976; ZANCOPE-OLIVEIRA; WANKE, 1987; ZANCOPE-OLIVEIRA; MUNIZ; WANKE, 2005; ZANCOPE-OLIVEIRA; TAVARES; MUNIZ, 2005).

Entretanto, diversos inquéritos com o teste cutâneo com histoplasmina revelaram uma prevalência bastante significativa da infecção no nosso país, demonstrando expressivos índices de positividade e distribuição focal da prevalência da infecção nas diferentes regiões do país (Figura 3): Sul (6.3-16%), Nordeste (2.6-29.8%), Sudeste (3.0-93.2%), Centro-Oeste (4.4-63.1%) e Norte (12.8-43.4%) (GUIMARÃES; NOSANCHUCK; ZANCOPE-OLIVEIRA, 2006).

**Figura 3: Distribuição da histoplasmose no Brasil de acordo com a (%) de reatividade cutânea à histoplasmina encontrada nos diversos inquéritos realizados no país.**



Fonte: GUIMARÃES; NOSANCHUCK; ZANCOPE-OLIVEIRA, 2006.

Fava e Fava-Neto (1998) realizaram um levantamento dos inquéritos epidemiológicos utilizando testes intradérmicos com histoplasmina e paracoccidioidina realizados no Brasil de 1949 a 1996. O objetivo era comparar os resultados obtidos em diferentes regiões do país usando o mesmo antígeno. Os dados foram retirados de dissertações de mestrado, teses de Doutorado e de livre-docência, teses de Professor Associado, bem como em revistas científicas e anais de congressos ou apresentados oralmente em reuniões científicas. Foram analisados 88 inquéritos com histoplasmina sendo 17 no Rio de Janeiro; 15 em São Paulo; nove em Minas Gerais; oito no Pará; cinco em Pernambuco e Rio Grande do Sul; quatro em Amazonas, Bahia e Mato Grosso; três no Rio Grande do Norte, Paraíba e Goiás; dois no Paraná; e um no Amapá, Alagoas, Ceará, Piauí, Distrito Federal e Santa Catarina. As diluições utilizadas variaram de 1:10 a 1:1000, a maioria dos estudos utilizou esta última. Os testes cutâneos foram aplicados à população geral na grande parte dos inquéritos, aos estudantes, em cinco e às crianças, em quatro. A positividade para histoplasmina variou de 2,6 em Salvador (BA) a 93,2 % na Ilha do Governador (RJ).

O Rio Grande do Sul é considerado um dos Estados brasileiros com maior prevalência para a histoplasmose (FREY *et al.*, 2011). Em estudo retrospectivo (1978-1999) em Porto Alegre (RS), Severo *et al.*, (2001) encontraram 137 casos de histoplasmose. Os autores referem que o Estado é considerado endêmico, particularmente na região do vale do rio Jacuí. Zembrzuski *et al.* (1996) estudaram um grupo de 193 soldados em Cachoeira do Sul (Vale do rio Jacuí) e 161 em Santo Ângelo (encosta ocidental da chapada). Encontraram uma prevalência de positividade cutânea para histoplasmina de 89% e 48% respectivamente. Unis e Severo (2005), avaliando casos de histoplasmose Pulmonar Crônica ocorridos no período de 25 anos (1977 – 2002) no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, encontraram 212 casos registrados.

Oliveira, Unis e Severo (2006) relatam em seu estudo, pela primeira vez no Estado de Santa Catarina, uma microepidemia ocorrida em Blumenau, onde dois indivíduos apresentaram histoplasmose pulmonar aguda após limpeza do forro da casa, entrando em contato com fezes de morcego por tempo limitado. O fungo foi isolado posteriormente no foco da infecção (OLIVEIRA; UNIS; SEVERO, 2006).

O Estado do Rio de Janeiro apresenta áreas com altos índices de infecção, sendo consideradas como endêmicas ou hiperendêmicas (ZANCOPE-OLIVEIRA; MUNIZ; WANKE, 2005). Na localidade de Rio da Prata, no município do Rio de

Janeiro, Zancopé-Oliveira e Wanke (1987) analisaram 111 amostras de solo coletadas em diferentes locais e acharam 7,2% de positividade para *H. capsulatum*. Os autores consideraram o índice de contaminação do solo nesta região elevado, sendo comparado aos níveis observados em áreas endêmicas do fungo nos EUA. Leimann *et al.*, (2005) revisando os casos de histoplasmose acompanhados de julho/1987 a dezembro/2003 no Instituto de Pesquisa Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz - IPEC/FIOCRUZ – RJ, encontraram 74 pacientes, 49% (36) deles tinham HD e eram infectados pelo HIV, o restante foram distribuídos nas demais formas clínicas. Martins *et al.*, (2003) relataram uma microepidemia de histoplasmose pulmonar ocorrida em Niterói (RJ) com cinco crianças que desenvolveram a doença 07 a 14 dias após limpeza de um forno desativado para produção de carvão vegetal.

No Estado de São Paulo Campos e Fava Netto (1987) realizaram exame intradérmico em 160 moradores urbanos de Bragança Paulista, encontrando reatividade de 21%.

Em Minas Gerais, de 417 mineradores estudados com teste intradérmico, 17% eram positivos para histoplasmina (RODRIGUES; RESENDE, 1996). Outro inquérito intradérmico com histoplasmina no Estado ocorreu em área agrícola do distrito de Tobati, município de Ibiá. De 109 examinados, 44,0% foram positivos (SILVA-VERGARA; MARTINEZ, 1998). Estudo realizado em reserva indígena Xacriabá, neste mesmo Estado, com 180 indígenas, revelou 3,9% de reatividade, pelo método da contra-imunoeletoforese. A amostra era predominantemente de mulheres e tinham média de idade de 22 anos (MATINEZ *et al.*, 2002). Cury *et al.* (2001) relatam um surto ocorrido em Pedro Leopoldo (MG), em 1997, onde quatro indivíduos após contato com uma gruta habitada por morcegos, desenvolveram histoplasmose pulmonar aguda.

Em levantamento realizado por Chang *et al.* (2007), no Mato Grosso do Sul, evidenciou-se o registro de 30 casos de HD (1998-2005), onde 83,3% destes tinham aids como doença subjacente; este foi o primeiro trabalho publicado sobre histoplasmose doença no Estado do Mato Grosso do Sul (CHANG *et al.*, 2007).

Moraes e Almeida (1976) realizaram uma pesquisa para detecção de *H. capsulatum* em amostras de solo da localidade de Humboldt, Estado do Mato Grosso e encontraram uma positividade de (16,7%). Na mesma época o Instituto de Pesquisa Evandro Chagas da FIOCRUZ fez um inquérito intradérmico com histoplasmina em 95 residentes da mesma localidade: 63,1 % reagiram positivamente ao teste. Ressaltou-se

que todos estes indivíduos eram de outras localidades do Estado ou procedentes do Amazonas e Acre (MORAES; ALMEIDA, 1976). Devido a estes resultados os autores revisaram a literatura sobre histoplasrose na região Amazônica, encontrando alguns inquéritos epidemiológicos realizados com histoplasmina, todos com uma alta proporção de reatores: 12,5% em crianças de 6 a 12 anos na cidade de Belém (1965), 43,3% em 258 adultos na mesma cidade, 30,2% em 623 escolares de Santarém (PA), 25,7% e 32,5% em Itupiranga e São João do Araguaia (PA), 44% em Tabatinga (AM), 69% em Coari e Tefé (AM) (MORAES; ALMEIDA, 1976).

Estudo específico com Índios do Parque Indígena Aripuanã, localizado no sudoeste da Amazônia entre os Estados de Rondônia e Mato Grosso, mostrou positividade ao teste com histoplasmina em 78,7% dos 265 índios participantes da comunidade de Suruí; em 5,8%, dos 173 participantes da comunidade de Gavião e de 80,5%, dos 114 participantes da comunidade de Zoró (COIMBRA *et al.*, 1994).

Deus Filho *et al* (2009) chamam à atenção para a existência de microfocos na Região Nordeste e descrevem a ocorrência de três casos de histoplasrose, sendo dois no Piauí e um no Maranhão. Os autores afirmam da possibilidade de migrações de esporos a partir de áreas endêmicas de longa distância. Os dois primeiros casos de granuloma mediastinal por histoplasrose no Brasil foram relatados por Severo, Lemos e Lacerda (2005) em dois pacientes provenientes da Bahia e Pernambuco. Costa, Wanke e Barros (1989) em inquérito realizado em três municípios da Paraíba encontraram uma reatividade à histoplasmina variando de 18,5% a 31,5%. Santos e Pedrosa (1990) relatam um inquérito com 107 indivíduos procedentes do município de Arapiraca (AL) - obtiveram positividade de 14,01%.

Existem ainda na literatura brasileira vários relatos de histoplasrose com apresentação em órgãos específicos, em pacientes imunocompetentes: Lacaz *et al.* (1999) apresentaram uma criança de cinco anos com uma atípica histoplasrose cutânea disseminada, natural e residente de São Paulo. Valle *et al.* (2006) relatam um caso de histoplasrose crônica disseminada com lesões exclusivas na boca, em um homem de 48 anos, procedente do Rio de Janeiro; Almeida, Vianna e Moraes (1990) publicaram um caso de histoplasmosa com derrame pleural em uma mulher de 46 anos procedente de Alexânia (Goiás); Levi *et al.* (2003) apresentaram dois casos raros de histoplasrose do SNC como única manifestação da doença, em uma mulher de 38 anos procedente de Cáceres (Mato Grosso) e um menino de 08 anos da cidade de Itapeçerica da Serra (São Paulo). Benevides *et. al.* (2007) publicaram uma histoplasrose adrenal bilateral em um

homem idoso de São Paulo. Zöllner *et al.* (2010) apresentaram quatro casos de histoplasmose pulmonar em indivíduos da Região do Vale do Paraíba. Livramento *et al.* (1993) reportam oito casos de histoplasmose do SNC em indivíduos atendidos na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1980-1992. De 11 casos de histoplasmose oral atendidos em cinco hospitais de referência em Porto Alegre (RS) no período de 1987 – 2008, cinco eram imunocompetentes (ANTONELLO *et al.*, 2011).

Alguns autores ao observarem o aumento no número de casos de histoplasmose, principalmente relacionados à infecção pelo HIV, fizeram levantamentos retrospectivos de casos em diversas localidades do país. Em um hospital do Estado do Espírito Santo foi observado um total de 12 casos de histoplasmose disseminada em pacientes com aids, correspondendo a 2,1% do total de pacientes com infecção por HIV atendidos de 1999 a 2001, sendo a HD a primeira manifestação oportunista em 83,3% (10) da amostra (CASOTTI *et al.*, 2006). No Rio Grande do Sul após levantamento de 25 anos (1977-2002), achou-se 111 casos de HD, em que 70 (63,1%) eram HIV+ (UNIS; OLIVEIRA; SEVERO, 2004). Na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas foram necropsiados 129 pacientes com aids (1996-2003), 17 % deles apresentaram histoplasmose (SOUZA *et al.*, 2008). Em hospital de Porto Alegre (RS) foram estudados 21 casos de HD em pacientes com aids entre 1994-2006 (OLIVEIRA *et al.*, 2007). Borges *et al.* (1997) relatam 18 casos da micose observados entre janeiro/1985 a dezembro/1995 em indivíduos imunodeprimidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. A análise da mortalidade por micoses sistêmicas no Brasil de 1996 – 2006 encontrou que 10,1% das causas de óbitos associadas à aids são por histoplasmose (PRADO *et al.*, 2009).

### **1.6.3 Histoplasmose no Ceará**

Há poucos estudos sobre a prevalência de histoplasmose no Estado do Ceará, em especial em Fortaleza. Segundo dados da coordenação de DST/aids da Secretaria de Saúde da cidade de Fortaleza (SMS), histoplasmose disseminada foi a segunda doença febril sistêmica mais notificada em pacientes com aids (SILVA-LEITÃO *et al.*, 2007).

Estudo realizado em 138 pacientes do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Ceará (UFC), todos procedentes do interior do Ceará, demonstrou que

destes, 23,6% foram reativos ao teste intradérmico com histoplasmina (COELHO; GADELHA; CÂMARA, 1986).

Um segundo inquérito com histoplasmina feito no Estado do Ceará foi realizado por Diógenes *et al.* (1990) na zona rural do município de Pereiro, distante 342 km de Fortaleza. O local escolhido foi o Sítio Açude Novo localizado próximo a grutas, na Serra do Pereiro, com 138 moradores locais. Foi observada uma reatividade de 61,5%. Houve uma maior incidência de reatividade em pessoas de idade mais avançada. Dos 25 participantes com mais de 50 anos incluídos no estudo, 20 (83,3%) foram reativos. Outro inquérito soro epidemiológico de paracoccidiodomicose e histoplasmosse infecção realizado no Ceará, por Façanha *et al.* (1991) desta feita no município de Palmácia, zona serrana, evidenciou-se que, dos 90 pacientes que retornaram para leitura do teste intradérmico, obteve-se prevalência de 38,93% para histoplasmina.

No Ceará, a HD é uma das mais frequentes infecções sistêmicas oportunistas em pacientes HIV positivos com avançada imunossupressão, perdendo apenas para tuberculose (SILVA-LEITÃO *et al.*, 2007).

A elevada frequência de casos de HD em pacientes com aids no Ceará já era observada no ano de 1998, quando foram identificados 26 pacientes com esta coinfeção no Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ), centro de referência para HIV/aids do Estado do Ceará (HOLANDA *et al.*, 1998). Posteriormente, outro estudo retrospectivo realizado no mesmo hospital entre os anos de 1995 a 2004, encontrou 164 pacientes com HIV e histoplasmosse disseminada (DAHER *et al.*, 2006).

No ano de 2007 foram identificados 121 pacientes febris com quadro clínico suspeito de HD internados em Hospital de referência para HIV de Fortaleza. Destes, 48 foram confirmados com a doença (RAMOS, 2008). Portadores de HD apresentaram temperatura mais elevada ( $> 38.5^{\circ}\text{C}$ ), mais esplenomegalia, hepatomegalia, lesões de pele papulares múltiplas e sibilos à ausculta pulmonar ( $p < 0,05$ ). Elevação de desidrogenase láctica (LDH), aspartato aminotransferase (AST), assim como baixos níveis de hemoglobina ( $\leq 9,5$  g/dl), plaquetas ( $\leq 80.000$  cel./mm<sup>3</sup>) e CD4 ( $\leq 75$  cel./mm<sup>3</sup>) foram mais frequentes em HD ( $p < 0,05$ ). Análise multivariada demonstrou que temperatura  $> 38.5^{\circ}\text{C}$ , nível de LDH  $\geq 5$  vezes o normal, AST  $\geq 2,5$  vezes o normal, CD4  $\leq 75$  cel./mm<sup>3</sup>, hepatomegalia e lesões de pele papulares múltiplas foram fatores independentes associados com diagnóstico de HD (RAMOS, 2008).

Pontes (2008), analisando por dois anos uma coorte retrospectiva de 134 pacientes com HD e 119 controles internados de 1999 a 2005 em hospital de referência, encontrou maior número de óbito durante o internamento entre os pacientes com HD (32,8% *versus* 25,2%), porém sem significância estatística ( $p=0,213$ ). Análise multivariada mostrou hemoglobina  $\leq 8\text{g/L}$  e ureia  $\geq 40\text{mg/dl}$  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 período do estudo; e uma mortalidade na recaída de 64,7%. A análise de sobrevida mostrou que durante o primeiro mês após o diagnóstico, a mortalidade é significativamente maior para o grupo com HD ( $p<0,05$ ) equiparando-se aos controles a partir do terceiro mês de acompanhamento.

Bezerra (2009) em inquérito com histoplasmina em pacientes soropositivos por HIV com CD4 acima de 350 cel./mm<sup>3</sup>, residentes na cidade de Fortaleza, Ceará, encontrou uma prevalência de histoplasmose infecção de 12,42%. Presença de galinheiro na vizinhança atual do paciente ( $p=0,031$ ); presença de mangueira (*Mangifera indica*) na residência atual ( $p=0,023$ ); atividade com terra no passado ( $p=0,021$ ) e visitar sítio no passado ( $p=0,009$ ), mostraram-se significantes para a infecção por *H. capsulatum*. Já o uso de medicação antirretroviral e o fato do paciente ter ou não aids, não influenciaram na reatividade à histoplasmina (ambos  $p=1,00$ ).

Em estudo sobre as condições clínicas orais de pacientes portadores de HD associados à aids em hospital de referência de Fortaleza, Freitas (2010) em uma amostra de 104 pacientes, encontrou 43 com diagnóstico confirmado de HD e nove definidos como possíveis casos de HD, num período de apenas oito meses. Como achado interessante do estudo cita o elevado número de usuários de droga entre os portadores de HD e o relato dos mesmos de que procuravam casas abandonadas, onde era comum a presença de morcegos e galinhas, para fazerem uso das referidas drogas. Provavelmente os pacientes tiveram contato com o fungo nestes locais (FREITAS, 2010).

Damasceno (2011) realizou uma Coorte Retrospectiva com 145 pacientes atendidos em Unidade de referência para HIV/aids em Fortaleza, no período de 2002-2008. O objetivo foi caracterizar a morbimortalidade e sobrevida de pacientes com coinfeção HD/aids após o primeiro evento de HD. Encontrou uma prevalência da coinfeção de 38 casos/ano. HD foi a primeira infecção oportunista definidora de aids em 59% dos pacientes. O tempo médio de seguimento clínico foi de 3,38 anos; 55,2% dos pacientes necessitaram de novos internamentos e 23,3% apresentaram recidiva da histoplasmose. Os fatores de risco associados à recidiva e à mortalidade foram: não

adesão ao tratamento com a Terapia Antirretroviral (TARV), uso irregular de antifúngicos, não recuperação do CD4+ e ter aids antes do diagnóstico de HD. A probabilidade de remissão aos 60 meses foi de 67% e a sobrevivência aos 60 meses foi de 68% (DAMASCENO; 2011).

## **1.7 Diagnósticos da histoplasmose**

O diagnóstico clínico presuntivo da histoplasmose pode ser feito por meio da sintomatologia e da história epidemiológica, porém o diagnóstico definitivo se baseia no isolamento e identificação do *H. capsulatum* (ZANCOPÉ-OLIVEIRA; MUNIZ; WANKE, 2005). Para isto contamos com exames laboratoriais micológicos, histopatológicos e imunológicos, sendo que o melhor método diagnóstico depende muito da forma clínica da doença (KAUFFMAN, 2009).

Também são usados exames radiodiagnósticos como raios-X e tomografias computadorizadas para auxiliarem no diagnóstico de histoplasmose. Eles mostram infiltrados pulmonares uni ou bilateral, presença de linfadenopatia hilar e mediastinal, fibroses, granulomas e calcificações, dependendo da forma clínica da doença (KAUFFMAN, 2009).

### **1.7.1 Diagnóstico micológico da histoplasmose**

O diagnóstico micológico da histoplasmose é baseado no encontro do seu agente causal em materiais biológicos. Pode ser por meio da cultura e do exame direto. Neste último se demonstra o *H. capsulatum* por microscopia, a partir de espécimes clínicos com preparações a fresco ou com hidróxido de potássio a 10%, sendo uma técnica muito difícil. Melhor rendimento é obtido utilizando-se método de coloração como Wrigth, Giemsa e Grocott (ZANCOPE-OLIVEIRA; MUNIZ; WANKE, 2005).

A cultura consiste no isolamento primário do microrganismo feito a partir de tecidos, fluidos e secreções corporais, semeados em meios de cultura (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999). É um método obrigatório no diagnóstico da histoplasmose principalmente em algumas formas clínicas, podendo apresentar sensibilidade acima de 85% (ZANCOPÉ-OLIVEIRA; MUNIZ; WANKE, 2005). Devem ser utilizados meios especiais para isolamento como ágar Sabourand com cloranfenicol e ágar Micosel<sup>R</sup>

(Sabourand acrescido com cloranfenicol e actidiona), entre outros, incubados a 25° C durante 6 a 12 semanas (ZANCOPE-OLIVEIRA; MUNIZ; WANKE, 2005).

Culturas fúngicas raramente mostram positividade na forma aguda, são mais úteis no diagnóstico da HD progressiva e na histoplasmose pulmonar crônica, mas não devem ser excluídos casos falso-negativos (WHEAT; KAUFFMAN, 2003). Culturas de sangue e de lavado broncoalveolar são importantes para o diagnóstico de HD em pacientes HIV positivos (UNIS; OLIVEIRA; SEVERO 2004). As hemoculturas conseguem isolar o *H. capsulatum* em 70% dos casos associados à aids, quando se emprega a técnica de lise-centrifugação-Du Pont Isolator (NEGRONI, 2005).

### **1.7.2 Diagnóstico histopatológico da histoplasmose**

A histopatologia é uma técnica segura e rápida para realizar o diagnóstico da histoplasmose, principalmente em pacientes graves (KAUFFMAN, 2009). Biópsias de pele ou mucosas, pulmão, medula óssea, fígado, linfonodos e intestinos demonstram a presença de granulomas epitelióides, de aspecto sarcóide, onde os fungos podem ser vistos no interior dos fagócitos. Sendo necessárias para a visualização do microorganismo, colorações especiais, tais como Gomori-Grocott (impregnação argêntea) e ácido periódico de Shiff (FERREIRA; BORGES, 2009).

O diagnóstico histopatológico é sugerido quando macrófagos parasitados com células leveduriformes são visualizados em cortes corados pela hematoxilina-eosina (H&E) (ZANCOPE-OLIVEIRA; MUNIZ; WANKE, 2005).

### **1.7.3 Diagnóstico imunológico da histoplasmose**

O diagnóstico imunológico da histoplasmose baseia-se na identificação indireta da infecção pelo *H. capsulatum*, por meio da detecção de antígenos e/ou anticorpos específicos em fluidos orgânicos ou pela demonstração de reação de hipersensibilidade cutânea específica a antígenos do fungo (ZANCOPE-OLIVEIRA; MUNIZ; WANKE, 2005).

A detecção antígenos e/ou anticorpos específicos se faz utilizando técnicas de imunodifusão dupla (ID) e reação de fixação do complemento (FC), sendo estas as

duas principais técnicas utilizadas devido a sua conveniência, disponibilidade, e precisão (GUIMARÃES; NOSANCHUCK; ZANCOPE-OLIVEIRA, 2006).

Os testes de detecção antígenos e/ou anticorpos específicos são úteis em pacientes crônicos, porque geralmente são positivos (WHEAT, 2009). A técnica de ID é mais específica, porém menos sensível que a de FC. A técnica de FC foi uma metodologia largamente utilizada no passado e que apresenta uma menor especificidade para *H. capsulatum* se comparada a ID (GUIMARÃES; NOSANCHUCK; ZANCOPE-OLIVEIRA, 2006).

Estudos sobre soroprevalência de micoses sistêmicas são raramente realizados, mas podem revelar áreas de transmissão de fungos, detectando casos de doença e indivíduos infectados assintomáticos que desenvolvem e mantêm anticorpos em títulos mensuráveis (MARTINEZ *et al.*, 2002).

Inquéritos sorológicos aplicados a populações relativamente fixas possibilitam interpretar a soropositividade como indicativa de transmissão da infecção no local de nascimento e de moradia do indivíduo (MARTINEZ *et al.*, 2002). Em regiões endêmicas para histoplasmose, 10% dos indivíduos sadios têm baixos títulos de anticorpos anti-*Histoplasma capsulatum* (MARTINEZ *et al.*, 2002).

O diagnóstico sorológico, em pacientes imunodeficientes, em especial os HIV+, apresenta limitações tais como baixa sensibilidade (KAUFFMAN, 2008).

Apesar dos avanços técnicos ainda são observadas discrepâncias nos resultados dos testes sorológicos entre os diferentes laboratórios, devido à falta de padronização das técnicas utilizadas, desde os reagentes utilizados até a elaboração da preparação antigênica utilizada em tais testes (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999).

- **Imunodifusão dupla (ID)**

A técnica da ID é a interação de antígeno e anticorpo no interior de um suporte neutro, constituído por agár ou agarose (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999). É a mais utilizada para detecção de anticorpos nas micoses sistêmicas, pois além de fácil e rápida, é mais específica que outras provas sorológicas (ZANCOPE-OLIVEIRA; MUNIZ; WANKE, 2005). Neste exame o diagnóstico sorológico foca-se na identificação dos anticorpos anti-H e anti-M (KAUFFMAN, 2007). Estes anticorpos podem ser identificados quando se utiliza o antígeno histoplasmina. O método baseia-se na precipitação que ocorre na região de equivalência quando o antígeno e o anticorpo se

difundem no ágar. O complexo antígeno-anticorpo se apresenta sob a forma de linha ou arco de precipitação. O limiar de detecção desta técnica está em torno de 30µg. Os principais componentes da histoplasmina ao qual há resposta dos anticorpos são: C, M e H. O antígeno C é um carboidrato (galactomanana) frequentemente responsável por reações cruzadas com outros tipos de fungos, o antígeno M é uma catalase e o antígeno H uma  $\beta$ -glucosidase (FIOCRUZ, 2009).

A banda M pode ser observada em pacientes com infecção aguda e frequentemente na forma crônica, pois essa banda persiste por meses a anos após a cura. A banda H é observada, principalmente em pacientes com histoplasmose disseminada, tendendo a desaparecer logo após o tratamento e cura do paciente (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999; KAUFFMAN, 2007). De acordo com Zancopé-Oliveira, Muniz e Wanke (2005) a linha H aparece depois da linha M, sendo observado em paciente com doença ativa e progressiva, fato que lhe confere alto valor diagnóstico.

As pesquisas de anticorpos são mais úteis em pacientes que tem a forma crônica da doença por permitir maior tempo para o surgimento de anticorpos ou em pacientes que tiveram infecção aguda na qual se documenta um aumento de quatro vezes no título de anticorpo (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999).

- **Teste Intradérmico com histoplasmina**

O teste intradérmico utilizando histoplasmina como antígeno, vem sendo reportado inúmeras vezes pela literatura, sendo utilizado por diversos autores em várias partes do mundo para inquérito epidemiológico de histoplasmose infecção.

Após infecção inicial por *H. capsulatum*, os pacientes apresentam respostas positivas às intradermorreações (IDR) com histoplasmina, um filtrado de cultura em caldo de *H. capsulatum* (JAWETZ; MELNICK; ADELBERG, 1998).

Na IDR avalia-se a imunidade celular tipo tardia, manifestada na pele como uma reação inflamatória específica, que ocorre entre 24 a 72 horas após a aplicação do antígeno. O resultado é feito por medição do tamanho da induração no local de aplicação do exame, por via intradérmica. A leitura deve ser feita no período entre 48 a 72 horas após a aplicação, podendo ser medida uma única vez durante este período. Este teste fornece informação sobre a imunocompetência do indivíduo, dizendo se ele teve contato com o fungo (SIDRIM; OLIVEIRA 1999).

No caso da resposta imune específica, esta significa infecção atual ou pregressa, mas 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 (NEGRONI, 2005).

Em pacientes com a doença grave, a reação pode ser negativa, tornando-se positiva quando o tratamento específico for bem-sucedido (NEGRONI, 2005).

Vale lembrar que a maioria dos antígenos utilizados nas IDR são preparações antigênicas complexas (ver protocolo de preparo da histoplasmina no ANEXO A), podendo ocorrer reações cruzadas em virtude da existência de determinantes antigênicos semelhantes em diferentes fungos (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999).

A possibilidade de ocorrência de reações cruzadas entre antígenos preparados a partir de fungos afins é admitida por vários autores que realizaram inquéritos epidemiológicos com paracoccidioidina e histoplasmina (CAMPOS; FAVA NETO, 1978; DIÓGENES, 1990; FAVA; FAVA NETO, 1998).

Além dos exames descritos, várias outras técnicas de diagnóstico imunológico foram desenvolvidas para detecção de anticorpos (contraimunoforese, reação de aglutinação pelo látex, radioimunoensaio e ensaios imunoenzimáticos) e para detecção de antígenos (testes sorológicos para detecção de antígenos, radioimunoensaio, ELISA de inibição e testes de exoantígenos) (ZANCOPE-OLIVEIRA; MUNIZ; WANKE, 2005).

#### **1.7.4 Diagnóstico molecular da histoplasmose**

Com a finalidade de aprimorar a detecção do *H. capsulatum*, técnicas de biologia molecular e DNA recombinante vem sendo utilizadas. Estas técnicas baseiam-se na identificação de sequências de ácidos nucleicos específicos e em abordagens que indiquem a exposição ao agente infeccioso por antígenos recombinantes específicos (ZANCOPE-OLIVEIRA; MUNIZ; WANKE, 2005).

Dentro dos métodos moleculares, a reação em cadeia da polimerase (PCR) é a técnica mais utilizada no diagnóstico da histoplasmose em amostras clínicas, baseia-se na amplificação de sequências de genes do fungo. A partir desta, outras técnicas, tais como, o PCR-RT (*real-time PCR-based*) e o RAPD (*random amplified polymorphic*

DNA) são frequentemente empregadas nas análises do DNA de *H. capsulatum* (GUIMARÃES; NOSANCHUK; ZANCOPE-OLIVEIRA, 2006).

Entre as vantagens destes métodos estão a diminuição no tempo de espera para o diagnóstico; a melhora na especificidade, exatidão e sensibilidade; a segurança, limitando a possibilidade de infecção em laboratório, devido à degradação do patógeno pela extração do material genético; além de complementarem a detecção do antígeno e dos métodos sorológicos (WHEAT, 2009). A utilização de quimiluminescência de sondas de DNA marcadas para a detecção de sequências específicas de rRNA foi capaz de confirmar todos os 41 *H. capsulatum* isolados (WHEAT, 2009).

## 1.8 Justificativa

Não é conhecida ao certo a prevalência da histoplasmose no Brasil e sua distribuição no país mostrou índices variáveis dentre as regiões. Esta micose só passou a ter relevância após o surgimento da aids, quando foram descritos vários casos da doença em diferentes regiões do país. Segundo a Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza, a histoplasmose disseminada foi a segunda infecção febril sistêmica mais notificada em pacientes com aids, superada apenas pela tuberculose pulmonar.

Estudos sobre reatividade à histoplasmina no Ceará apontam para uma elevada prevalência do *Histoplasma* no nosso meio. Algumas condições climáticas podem contribuir para a presença do *Histoplasma* na cidade de Fortaleza. A existência de ventos fortes por vários meses do ano e de lagoas ao longo de toda sua extensão, criam condições favoráveis à dispersão, sobrevivência e reprodução do fungo. Em inquérito com histoplasmina realizado para identificação da prevalência de infecção por esse agente, em pacientes com HIV/aids residentes na cidade de Fortaleza, encontrou uma positividade de 12,42%. Concluiu com este estudo, que a cidade constitui-se em área de significativa prevalência de infecção por *Histoplasma*, e alertou para o fato de que alguns indivíduos poderiam estar em risco para o desenvolvimento das formas graves da doença.

Existem poucos estudos publicados sobre a epidemiologia dessa micose no estado. Pesquisas que revelem a magnitude da infecção por esse fungo no nosso meio e os fatores associados à sua exposição auxiliarão na melhor compreensão da doença e também na implantação de medidas de prevenção e controle para aqueles susceptíveis às formas mais graves, a fim de reduzir a sua morbimortalidade.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar a prevalência da infecção por *Histoplasma capsulatum* em profissionais e estudantes que atuam em instituições de saúde na cidade de Fortaleza.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Estimar a prevalência da infecção por *Histoplasma capsulatum* nessa população;
- Identificar fatores associados à infecção por *Histoplasma capsulatum*.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Características do estudo

Trata-se de um estudo do tipo transversal, descritivo com abordagem analítica, no qual se utilizou dados referentes à infecção por *Histoplasma capsulatum* em profissionais e estudantes de três instituições de saúde da cidade de Fortaleza: Hospital Universitário Walter Cantídeo (HUWC), Hospital São José (HSJ) e Centro de Especialidades Médicas José Alencar (CEMJA).

#### 3.2 Locais do estudo

A cidade de Fortaleza, capital do Estado do Ceará, está localizada na região Nordeste do Brasil e ao Norte do Estado do Ceará, com uma área territorial de 315 km<sup>2</sup>. Segundo dados do último Censo do INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE (2010), a cidade é hoje a quinta cidade brasileira em número de habitantes, com população residente estimada em 2.447.409 habitantes, correspondendo à aproximadamente 30% da população do Estado do Ceará. A capital possui um IDH de 0,786 e um valor de PIB per capita de R\$ 10.066,00 (IBGE, 2010).

O HUWC é instituição de ensino e assistência de excelência da Universidade Federal do Ceará (UFC) e realiza atendimento ambulatorial e hospitalar a um variado espectro de especialidades médicas. É referência terciária e quaternária para o Ceará e outros estados das regiões Norte e Nordeste. De acordo com dados do serviço de recursos humanos desta instituição possui 238 leitos e conta com 1329 funcionários em suas dependências.

O HSJ é unidade terciária de referência para diagnóstico e tratamento de doenças infecciosas no Estado do Ceará. É referência em HIV para todo o Estado e de acordo com o serviço de recursos humanos do hospital possui 111 leitos e têm 609 funcionários em atividade na instituição.

O CEMJA é instituição ambulatorial e laboratorial de saúde, ligado à Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza. É referência municipal das mais variadas especialidades médicas e para DST/Aids recebendo portanto, na atualidade, a maioria

dos doentes recém diagnosticados com HIV/Aids residentes nesta cidade. De acordo com o serviço de recursos humanos da instituição possui 268 funcionários.

Os exames de imunodifusão deste estudo foram realizados no Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará (LACEN-CE), localizado em Fortaleza, que é vinculado a Secretaria Estadual de Saúde e faz parte da rede nacional de laboratórios do Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (SISLAB). O LACEN-CE é referência estadual para exames de interesse da saúde pública.

### **3.3 Período do estudo**

A aplicação do teste intradérmico, a coleta do sangue para ID e o acondicionamento dos soros coletados realizaram-se no período de 17 de junho de 2010 a 31 de março de 2011. Os exames sorológicos de imunodifusão para histoplasmose foram realizados nos meses de julho e agosto de 2011.

### **3.4 População e amostra do estudo**

A população do estudo foi compreendida por trabalhadores e estudantes que atuavam no HUWC, no HSJ e CEMJA, maiores de 18 anos, de ambos os sexos, e residentes na cidade de Fortaleza.

A amostra foi calculada tendo como base uma prevalência de histoplasmose infecção de 23,6%, admitindo-se uma perda amostral de 20%, através do *software* Epi-Info 3.5.2 2010 – CDC / EUA. Obteve-se o quantitativo de 200 participantes, contudo, a amostra final do estudo constou de 279 indivíduos.

Os indivíduos da amostra foram assim selecionados: escolheu-se um dia por semana para realizar uma visita nas instituições do estudo (normalmente segunda ou terça-feira, para viabilizar a leitura dos testes com 48 ou 72 horas após). Iniciou-se pelo HSJ, depois o CEMJA e por último o HUWC. Em cada dia de visita foi-se a um ou mais setores diferentes. Iniciou-se pelos setores administrativos / burocráticos (diretoria; setor de pessoal, de contabilidade, de finanças, de compras, de patrimônio, de informática e de manutenção; recursos humanos, ouvidoria, recepção, Serviço de Arquivo Médico - SAME, PABX, Unidades de Vigilância Epidemiológica - UVE, Comissão de Controle de Infecção Hospitalar - CCIH, almoxarifado, centro de pesquisa e recepção), após visitou-se os setores de apoio (zeladoria, nutrição, farmácia e

rouparia) e por último os setores com atividades assistenciais (enfermarias, Unidades de Terapias Intensivas - UTI's, ambulatórios, laboratórios e radiologia). Durante a visita abordaram-se todos os que estavam no setor naquele dia, explicando-os quanto aos objetivos e procedimentos da pesquisa e interrogando-os quanto ao seu interesse em participar, sendo incluídos na amostra todos os que concordaram espontaneamente. Era então agendado com os que participaram naquele setor, uma nova visita com 48 ou 72 horas após (quinta ou sexta-feira), dependendo da disponibilidade deles e adequabilidade do setor, para fazer a leitura do teste intradérmico. Vale salientar que somente após visitar todos os setores de uma mesma instituição é que se iniciava a outra.

A amostra contou com trabalhadores das mais variadas categorias profissionais que foram divididas em: profissionais da área da saúde (médicos, enfermeiros, assistentes sociais, fisioterapeutas, farmacêuticos, auxiliares/técnicos em enfermagem, auxiliares e técnicos em laboratório, técnicos em patologia clínica e técnicos em radiologia); profissionais da área administrativa (administradores, agentes/técnicos/apoios administrativos, assistentes de administração, atendentes de farmácia, ascensorista, diretores, digitadores, copeiras, gerente de compras, porteiros, secretárias, seguranças, técnicos em informática e telefonista); profissionais dos serviços gerais (auxiliares de serviços gerais, de manutenção e de rouparia, contínuos e maqueiros) e estudantes da área da saúde que estavam fazendo estágio nas instituições estudadas durante o período da pesquisa e que aceitaram participar.

### **3.5 Critérios de inclusão da amostra**

Indivíduos maiores de 18 anos, que residiam em Fortaleza, de ambos os sexos, que trabalhavam ou faziam estágio nas instituições do estudo, que concordaram por escrito em participar da pesquisa após esclarecimento contido no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### **3.6 Critérios de exclusão da amostra**

Pessoas que referiram qualquer afecção crônica ou aguda que leve a um estado de diminuição da imunidade (HIV, câncer, hepatite crônica, doença autoimune tipo lúpus, doença de pele tipo pênfigo, psoríase, ETC..), detectada por meio da

entrevista. Indivíduos com histórico de histoplasmose doença atual ou passado, ou que não retornaram para a leitura da intradermoreação no período de 48 a 72 horas.

### **3.7 Procedimentos do estudo**

Após assinarem o TCLE (APÊNDICE A), foi preenchido pelo sujeito da pesquisa, com orientação do pesquisador, um questionário com duração aproximada de 10 minutos (APÊNDICE B). Este último continha dados de identificação, dados socioeconômicos e demográficos e em relação à epidemiologia da histoplasmose, além de história de doenças pregressas. Logo em seqüência foram coletados 10 ml de sangue que foram centrifugados e o soro acondicionado em frasco e temperatura apropriados para posterior pesquisa de anticorpo por ID para histoplasmose. Depois de realizada a coleta de sangue, o participante se submeteu a um teste intradérmico com histoplasmina. A leitura deste último foi realizada uma única vez, em um período entre 48 às 72h após aplicação, pela mesma pessoa que fez a aplicação. Este último passou por um treinamento no laboratório do HUWC, para realizar a leitura correta do exame. A coleta do sangue, o teste intradérmico e a leitura deste último foram realizados nos próprios locais de trabalho dos participantes, de modo a facilitar adesão à pesquisa.

Os exames de ID, realizados para identificar pacientes que teriam adoecido por histoplasmose, foram realizados ao término da coleta de dados da pesquisa. Estes exames foram feitos no LACEN-CE, com posterior devolução dos resultados aos participantes da pesquisa.

### **3.8 Descrição das variáveis**

Foram tomadas informações das seguintes variáveis do formulário aplicado na realização da testagem (APÊNDICE B):

#### **Identificação**

Endereço residencial completo e telefone residencial e / ou móvel.

#### **Dados socioeconômicos**

Atividade (ocupação atual), sexo, idade, data de nascimento (DN), naturalidade, UF de nascimento, renda (referente ao valor do salário mínimo vigente), escolaridade e tipo de moradia.

### **Dados demográficos**

Se o participante já havia morado em outro Estado ou país.

### **Dados epidemiológicos da histoplasmose infecção**

Presença de pombos, galinheiro e morcegos na residência, na vizinhança e no trabalho, limpeza de galinheiro, contato com pássaros, trabalho em granja, trabalho diretamente com outras aves, visitas a sítios, morada em sítio, visita a cavernas, presença da árvore mangueira (*Mangifera indica*, cujo fruto é apreciado por morcegos) na residência e/ou vizinhança, limpeza de forro de casa ou ar condicionado, trabalho em empresa de limpeza (serviços gerais), atividade direta com a terra (agricultura e jardinagem), trabalho com escavação de solos (poços) ou com demolição e/ou reforma de imóveis / prédios antigos.

### **Doenças pregressas**

Tratamento prévio para doenças pulmonares, portador de doença que causa imunossupressão, e se já havia tido diagnóstico de histoplasmose anteriormente.

## **3.9 Definição de termos**

Os termos: atual e passado, no formulário foram considerados arbitrariamente como: fatos atuais, os que ocorreram até um ano antes da participação do indivíduo nesta pesquisa e como fatos ocorridos no passado, aqueles com mais de um ano.

Foram consideradas atividades de risco para histoplasmose aquelas reconhecidas pela literatura: agricultura, jardinagem, trabalhar com demolição/reforma de imóveis antigos, trabalhar com escavação de solos, trabalhar em empresas de

limpeza/serviços gerais e trabalhar em granja/diretamente com outras aves (HERNANDEZ *et al.*, 1992; HUHN *et al.*, 2005; DEUS FILHO *et al.*, 2009).

### **3.10 Testes sorológicos**

#### **3.10.1 Inquérito Epidemiológico com teste intradérmico com Histoplasmina**

Foram realizados testes cutâneos com antígeno de histoplasmina da fase micelial do fungo fornecido pelo Laboratório de Micologia, Setor de Imunodiagnóstico do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz – IPEC/FIOCRUZ localizado na cidade do Rio de Janeiro, que desenvolve estudos com micoses endêmicas e oportunistas no Brasil (ANEXO A). O exame constou da aplicação de 0,1 ml de histoplasmina diluída a 1:1000 em solução fisiológica estéril na epiderme da parte interna do antebraço esquerdo. A leitura do teste foi realizada pelo mesmo observador, uma única vez, em um período entre 48 a 72h após sua aplicação, sendo o diâmetro transversal da induração cuidadosamente medido pela inspeção e palpação e anotados em milímetros. Foi considerado positivo aquele com induração maior ou igual a 5 mm (DIÓGENES *et al.*, 1990). A aplicação do antígeno e a leitura do teste foram sempre realizadas pelo mesmo observador. Para medição da induração do teste foi utilizada uma régua milimétrica de material flexível, material este padronizado para esta leitura, gentilmente cedida pelo laboratório do HUWC.

#### **3.10.2 Sorologia por Imunodifusão Dupla (ID)**

O antígeno comercial de *H. capsulatum* (fase miceliana, contendo antígenos H e M, Immy® Imunodiagnósticos, OK, USA) foi utilizado no poço central das lâminas. Havendo poços destinados ao controle positivo com anticorpo comercial de *Histoplasma* - soro padrão (Controle positivo com anticorpos dirigidos aos antígenos H e M da Immy® Imunodiagnósticos, OK, USA) e controle negativo (soro comprovadamente negativo para histoplasmose). Controles para *Coccidioides immitis* utilizando antígeno (fase miceliana - da Immy® Imunodiagnósticos, OK, USA) anticorpo comercial (Controle positivo – da Immy® Imunodiagnósticos, OK, USA) e controle negativo (soro comprovadamente negativo para Coccidiodose) foram também utilizados, haja vista o Ceará ser área endêmica para esse fungo.

Inicialmente foram utilizadas lâminas de vidro adicionadas de 3,5 ml de agarose a 1%. Após solidificação foram feitos orifícios nas lâminas com o auxílio de um molde perfurador e então 20µl de soro dos participantes, antígeno, anticorpo comercial e controle negativo foram adicionados em orifícios (poços) separadamente.

Após adição dos 20µl de cada soro, antígeno, anticorpo comercial e controle negativo nas lâminas, estas foram incubadas em câmara úmida por 48 horas. Terminado esse período as lâminas foram lavadas com citrato de sódio a 5% por uma hora e em solução salina (NaCl 0,9%), por 24 horas, fazendo três trocas. Em seguida, as lâminas foram envolvidas em papel filtro e incubadas em estufa a 60°C por 30 minutos. Por fim, fez-se a coloração das lâminas com Coomassie Brilliant Blue R-250 durante 10 minutos, seguido por solução descorante específica para obter melhor visualização das linhas de precipitação, por último fez-se a leitura das lâminas. Adotou-se o protocolo para teste de ID do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz – IPEC/ FIOCRUZ (ZANCOPÉ-OLIVEIRA *et. al.*, 2006), que se encontra no ANEXO B.

### **3.11 Análise estatística dos dados**

Um banco de dados foi construído com as variáveis coletadas a partir do formulário no programa Epi-Info 3.5.2 (CDC – EUA). A análise estatística foi realizada usando o programa *Data Anlysis and Statistical Software - STATA 10.0* (Stata Corporaion, College Station, EUA).

Para encontrar associações estatísticas entre as variáveis e o desfecho (reatividade a histoplasmina), foram realizadas análises bivariadas utilizando-se o teste do Qui-quadrado de Pearson.

Nas análises estatísticas foram calculados a razão de prevalência (RP), o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e o *p* valor. Foi considerado o *p* valor < 0,05.

### **3.12 Aspectos éticos**

Um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A), escrito, foi entregue a cada sujeito solicitando autorização para realização da pesquisa. Foi mantido e garantido verbalmente e por escrito total sigilo de todas as informações coletadas. Não houve qualquer tipo de constrangimento àquele funcionário ou estudante

que se recusou a participar da pesquisa, nem algum tipo de prejuízo no seu local de atividade, sendo os mesmos avisados previamente desta medida.

Esse estudo fez parte de um projeto maior que investiga a epidemiologia da infecção por *histoplasma* na cidade de Fortaleza, tendo sido submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São José e recebido aprovação em julho de 2008, protocolo n° 018/2008 (ANEXO C).

Foi submetido também ao Comitê de Ética em Pesquisa do HUWC e recebeu aprovação em fevereiro de 2011, protocolo n° 113.11.10 (ANEXO D) e à Coordenação do Sistema Municipal de Saúde Escola da Secretaria de Saúde do Município de Fortaleza, com parecer favorável em 08/02/2011 (ANEXO D).

Antes do início da coleta de dados em cada instituição foi solicitada autorização ao diretor e apresentado a este o parecer favorável do Comitê de Ética e o Projeto de Pesquisa.

Os resultados dos exames de imunodifusão foram expedidos pela bioquímica do LACEN-CE responsável pela realização dos mesmos e entregue aos participantes da pesquisa. O relatório final dos resultados será entregue aos diretores de cada instituição.

Esta pesquisa foi financiada com recursos do Edital MCT/CNPq 14/2009 – Universal.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. ARTIGO

**INFECÇÃO POR *Histoplasma capsulatum* EM PROFISSIONAIS E ESTUDANTES DE INSTITUIÇÕES DE SAÚDE DE UMA ÁREA ENDÊMICA NO NORDESTE DO BRASIL.**

**Histoplasma capsulatum INFECTION IN PROFESSIONAL AND STUDENTS OF HEALTH INSTITUTIONS IN AN ENDEMIC AREA IN NORTHEASTERN BRAZIL**

Autores:

<sup>1</sup>Mestrado em Saúde Pública, Departamento de Saúde Comunitária, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Brasil

<sup>2</sup>Departamento de Micologia. Instituto de Pesquisa Evandro Chagas. Fundação Oswaldo Cruz- Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil.

<sup>3</sup>Centro Especializado em Micologia Médica. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, Ceará, Brasil.

<sup>4</sup>Centro de Especialidades Médicas José de Alencar. Secretaria Municipal de Saúde. Fortaleza, Ceará, Brasil.

<sup>5</sup> Laboratório Central do Ceará-LACEN. Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, Brasil

**Running title: HISTOPLASMIN SURVEY IN ENDEMIC AREA**

Corresponding author:

Dra. Terezinha M. J. Silva Leitão.

Departamento de Saúde Comunitária.

Rua Prof. Costa Mendes, 1608, 5º andar.

Rodolfo Teófilo

CEP: 60430-140

Fortaleza, Ceará.

e-mail: [tsilva@ufc.br](mailto:tsilva@ufc.br).

**Artigo será submetido na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.**

## RESUMO

**INTRODUÇÃO.** Apesar do Estado do Ceará vir apresentando uma das maiores casuísticas de histoplasrose em pacientes com aids no mundo, poucos estudos abordaram a epidemiologia, os fatores de risco e a frequência deste fungo neste estado. **OBJETIVO.** Avaliar a prevalência da infecção por *H. capsulatum* em profissionais e estudantes de três instituições de saúde de Fortaleza, capital do Ceará e os fatores associados à aquisição desse fungo. **MÉTODOS.** Testes intradérmicos com solução 1:1000 de histoplasmina (fase miceliana) e sorologia (imunodifusão dupla) para *Histoplasma* foram realizados em 279 sujeitos. **RESULTADOS.** A média de idade da população do estudo foi de 43,46 anos, a maioria dos participantes pertencia ao sexo feminino (74,2%), tinha renda familiar de um a três salários mínimos (36,9%), estudaram mais de 12 anos (45,9%) e residia em casa (69,9%). A reatividade ao teste intradérmico foi de 20,78% e ao exame de imunodifusão foi de 0,35%. Presença de morcegos na residência na atualidade (RP= 1,76; IC95%= 1,03–2,99), presença de árvore mangueira (*Mangifera indica*) na residência na atualidade (RP= 1,72; IC95%= 1,02–2,89), ser estudante (RP= 2,07; IC95%= 1,07-4,03) foram fatores associados a positividade, enquanto ter idade acima 40 anos (RP= 0,43; IC95%= 0,25–0,72) e presença de pombos no trabalho atual mostrou associação negativa (RP= 0,61; IC95%= 0,37-0,99) ao teste intradérmico. Pode-se concluir que a cidade de Fortaleza constitui-se área com expressiva prevalência de infecção por *Histoplasma* e que condições associadas à presença de morcegos se associaram mais vezes à infecção pelo fungo.

**PALAVRAS CHAVE:** Histoplasrose, Histoplasmina, Epidemiologia

## INTRODUÇÃO

A histoplasmose é uma infecção causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum*, que tem o solo como seu habitat natural, atuando como fonte de infecção para homens e animais<sup>1</sup>. A infecção ocorre comumente em climas temperados e tropicais e é adquirida por via respiratória. Os pulmões e o sistema retículo-endotelial são os principais órgãos envolvidos, podendo acometer também pele, mucosas, glândulas suprarrenais e outros órgãos. A infecção primária é geralmente assintomática, podendo deixar lesão calcificada residual; em menor percentual dos infectados pode desencadear manifestações clínicas variáveis, desde formas agudas e crônicas até apresentação disseminada, sendo especialmente graves em imunodeprimidos, principalmente naqueles com aids<sup>2,3</sup>.

A doença é mais comum em pessoas envolvidas com atividades de remoção de terra, demolição de imóveis, visita à caverna, limpezas de casas antigas, e contato com fezes de aves e morcegos<sup>4,5</sup>. Casos de histoplasmose foram relatados em todos os continentes, exceto na Antártida<sup>6</sup>. As áreas endêmicas com a mais alta concentração de casos estão localizadas nas regiões centrais e sul dos Estados Unidos, ao longo dos vales dos rios Mississipi e Ohio<sup>1</sup>.

No Brasil epidemias de histoplasmose aguda têm ocorrido em áreas endêmicas e não endêmicas, após exposição a ambientes contaminados pelo fungo, com relatos nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Mato Grosso, Minas Gerais, Rio Grande do Sul e Amazônia<sup>7, 8, 3</sup>. Diversos inquéritos usando o teste cutâneo com histoplasmina revelaram uma prevalência bastante significativa da infecção no nosso país, demonstrando expressivos índices de positividade e distribuição focal da prevalência da infecção nas diferentes regiões do país: Sul (6.3-16%), Nordeste (2.6-29.8%), Sudeste (3.0-93.2%), Centro-Oeste (4.4-63.1%) e Norte (12.8-43.4 %) <sup>9</sup>.

As pesquisas sobre histoplasmose no Ceará apontam para uma elevada prevalência do fungo no nosso meio<sup>10, 11, 12</sup>. A histoplasmose disseminada (HD) é uma das mais frequentes infecções sistêmicas oportunistas em pacientes HIV positivos com avançada imunossupressão, perdendo apenas em ocorrência para tuberculose e à frente do calazar<sup>13</sup>. Um inquérito com histoplasmina para identificação da prevalência de histoplasmose infecção em pacientes com HIV/aids residentes na cidade de Fortaleza, encontrou uma frequência de 12,42%<sup>14</sup>. Os autores concluíram com este estudo que a cidade constitui-se em área de significativa prevalência de histoplasmose infecção.

Estudos que revelem a magnitude deste fungo no nosso meio e os fatores associados à sua exposição auxiliarão na melhor compreensão da epidemiologia da histoplasmose e permitirão a implantação de medidas de controle naqueles susceptíveis a formas graves da doença. Este estudo objetiva, portanto, estimar a prevalência da infecção por *H. capsulatum* em profissionais e estudantes que atuam em instituições de saúde de Fortaleza e identificar fatores associados a esta infecção.

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo transversal, descritivo com abordagem analítica, no qual se utilizou dados referentes à infecção por *Histoplasma capsulatum*. A população de estudo foi constituída de trabalhadores da saúde, técnicos administrativos, profissionais de limpeza e estudantes da área da saúde. Foram incluídos os maiores de 18 anos, de ambos os sexos, residentes em Fortaleza, que atuavam no Centro de Especialidades Médicas José de Alencar (CEMJA), no Hospital São José de Doenças Infecciosas do Ceará (HSJ) e no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), três instituições de saúde da cidade de Fortaleza (população total: 2,5 milhões de habitantes), capital do Ceará, no nordeste do Brasil. Foram excluídos aqueles que referiram qualquer afecção crônica ou aguda que levasse a um estado de diminuição da imunidade detectada por meio da entrevista, indivíduos com histórico de histoplasmose doença atual ou passado, ou que não retornaram para as leituras da intradermorreação no período de 48 a 72 horas.

Todos os incluídos na pesquisa preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e um formulário com informações sobre fatores de risco para infecção por *Histoplasma* no passado (mais de um ano atrás) e atualmente (até um ano antes), tais como: contato com pombos, galinhas, morcegos, presença de árvore mangueira (*Mangifera indica*) na residência ou vizinhança; visitas a sítios e cavernas; trabalho com jardinagem, agricultura, demolição de imóveis e escavação de poços; limpeza de ar condicionado e de forro de casa. Presença de doença pulmonar no passado, assim como dados sócios econômicos e demográficos também foram investigados.

O período de coleta dos dados ocorreu de 17 de junho de 2010 a 31 de março de 2011. Inicialmente, coletou-se 5 ml de sangue que foram armazenados a -20° C para posterior análise por imudifusão para histoplasmose. Em seguida, realizou-se o teste intradérmico através da aplicação intradérmica de 0,1 ml de antígeno histoplasmina (HMIN), fase micelial produzido e fornecido pelo Laboratório de Micologia do Instituto de Pesquisa Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz – IPEC/FIOCRUZ – Rio de Janeiro<sup>15</sup>, diluída em solução salina 1:1000. A leitura foi realizada entre 48 e 72 horas, sendo considerado positivo a induração  $\geq 5$  mm<sup>11</sup>. As aplicações e leitura das provas intradérmicas foram realizadas pelo mesmo pesquisador usando o mesmo instrumento medidor (régua milimetrada padronizada).

Os testes de imunodifusão incluíram antígeno e anticorpo comercial para *H. capsulatum* (antígeno de fase miceliana e controle positivo da Immy Imunodiagnóstico OK, EUA). Todas as lâminas continham controle positivo com antígeno e anticorpo comercial para *Coccidioides immitis* (antígeno e controle positivo da Immy Imunodiagnóstico OK, EUA). As sorologias por ID foram realizadas seguindo o protocolo para este exame do IPEC/FIOCRUZ<sup>16</sup>.

Um banco de dados foi elaborado com as variáveis coletadas a partir do formulário no programa Epi-Info 3.5.2 (CDC – EUA). A análise estatística foi realizada usando a versão STATA 10.1 (Stata Corporaion, College Station, EUA), com um nível de significância estatística de 5%. O teste qui-quadrado de Pearson foi usado para análise das variáveis.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HSJ, protocolo n° 018/2008; pelo CEP do HUWC protocolo n° 113.11.10 e pelo Sistema Municipal de Saúde Escola da Secretaria de Saúde de Fortaleza, com parecer favorável em 08/02/2011.

## RESULTADOS

Foram recrutados 287 indivíduos (256 profissionais e 31 estudantes) das três instituições de saúde. Houve oito perdas por não compareceram para leitura do teste intradérmico, de modo que, o número total dos incluídos foi de 279 indivíduos, assim distribuídos: 140 do HSJ, 65 do CEMJA e 74 do HUWC.

Das 279 pessoas que se submeteram ao exame intradérmico, 58 (20,78%) apresentaram resultado positivo. A leitura deste exame foi realizada com 48 horas em 16,5% da amostra e com 72 horas em 83,5%. A média de idade dos participantes do estudo foi de 43,46 anos, com predominância da faixa etária de  $\geq 41$  anos (60,9%). A maioria das pessoas era do sexo feminino (74,2%) e tinha renda entre 01 a 03 salários mínimos (36,9%). Não havia nenhum analfabeto e 45,9% tinha mais de 12 anos de estudo. A maioria dos participantes nasceu em Fortaleza (53,1%) e um número expressivo dos pesquisados morava em casas (69,9%). Apenas 20,8% haviam morado em outro Estado e 2,5% em outro país.

Em relação à atividade ocupacional a área assistencial ficou com maior número de participantes (41,6%), havendo, contudo uma expressiva participação da área

administrativa (25,8%), os serviços gerais representaram 21,5% e estudantes da saúde 11,1%.

Atividades anteriores ou paralelas reconhecidamente associadas com o risco de histoplasmose foram pouco citadas pelos membros da pesquisa: agricultura 9,6% (27), trabalhar com demolição/reforma de imóveis antigos 5,7% (16), trabalhar com escavação de solos 3,9% (11), jardinagem 16,4% (46), trabalho em empresas de limpeza/serviços gerais 12,9% (36) e trabalhar em granja/diretamente com outras aves 3,9% (11). Ao total as pessoas que referiram uma ou mais destas atividades foram 100 (35,8%). Elas foram consideradas expostas a atividades de risco para histoplasmose, sendo 68% do sexo feminino, 70% tinham mais que 41 anos, 43% ganhavam até um salário mínimo, 47% tinham até 12 anos de estudo, 44% nasceram em Fortaleza e 48% no interior do estado. A reatividade ao teste intradérmico entre estas pessoas foi de 19%, enquanto aqueles sem atividade de risco foi de 21,7%.

Na Tabela 1 consta a associação entre o resultado do teste intradérmico e algumas variáveis socioeconômicas e demográficas. Ter idade acima 40 anos mostrou associação negativa (RP= 0,43; IC95%= 0,25–0,72) para a infecção por *H. capsulatum*. Com relação à atividade ocupacional, ser estudante se mostrou estatisticamente significativa para histoplasmose (RP= 2,07; IC95%= 1,07-4,03).

As demais variáveis socioeconômicas: sexo, renda familiar, escolaridade, local de nascimento, tipo de moradia, assim como ter morado em outro estado e ter morado em outro país (dados não constantes na tabela), não apresentaram relação estatística com a positividade ao teste intradérmico.

**Tabela 1: Características socioeconômicas e demográficas segundo resultado do teste intradérmico com HMIN. Fortaleza, 2010-2011.**

CARACTERÍSTICA	TESTE INTRADÉRMICO				RP	IC 95%	P
	POSITIVO		NEGATIVO				
	N	%	N	%			
<b>Faixa etária</b>							
Até 30 anos	19	33,9	37	66,1	Ref. <sup>a</sup>		
31 a 40 anos	14	26,4	39	73,6	0,77	0,43-1,38	0,39
41 e mais anos	25	14,7	145	85,3	<b>0,43</b>	<b>0,25-0,72</b>	<b>0,001</b>
<b>Sexo</b>							
Masculino	17	23,6	55	76,4			
Feminino	41	19,8	166	80,2	0,83	0,50-1,37	0,49
<b>Renda Familiar</b>							
Até 01 SM <sup>b</sup>	17	20,5	66	79,5	Ref.		
Mais de 01 a 03 SM	18	17,5	85	82,5	0,85	0,47-1,55	0,60
Mais de 03 SM	23	24,7	70	75,3	1,21	0,69-2,10	0,50
<b>Escolaridade</b>							
01 a 09 anos de estudo	09	25,0	27	75,0	Ref.		
10 a 12 anos de estudo	21	18,3	94	81,7	0,73	0,36-1,44	0,37
Mais de 12 a. de estudo	28	21,9	100	78,1	0,87	0,45-1,68	0,69
<b>Local de Nascimento</b>							
Fortaleza	38	25,7	110	74,3	Ref.		
Interior do Estado	16	16,0	84	84,0	0,62	0,36-1,44	0,06
Outros Estados	04	12,9	27	87,1	0,50	0,19-1,31	0,12
<b>Tipo de Moradia</b>							
Casa	37	19,0	158	81,0			
Apartamento	21	25,0	63	75,0	1,32	0,82-2,11	0,25
<b>Ativid. Ocupacional</b>							
Área Assistencial	18	15,5	98	84,0	Ref.		
Área Administrativa	14	19,5	58	80,5	1,25	0,66-2,36	0,48
Serviços Gerais	16	26,7	44	73,3	1,71	0,94-3,12	0,07
Estudantes	10	32,3	21	67,7	<b>2,07</b>	<b>1,07-4,03</b>	<b>0,03</b>

Fonte: a autora

<sup>a</sup> variável referência

<sup>b</sup> Salário mínimo (SM) referente à R\$ 522,00 reais

A Tabela 2 mostra a associação entre o resultado do teste intradérmico e alguns fatores de risco para histoplasmose.

As variáveis relativas a contato com aves (pombos, pássaros e galinhas) não apresentaram significância quanto ao risco de infecção por histoplasma. No entanto, a presença de pombos no trabalho na atualidade mostrou associação estatística negativa à reatividade ao teste (RP= 0,61; IC 95%= 0,37-0,99).

Com relação à variável contato com morcego, a presença deste na residência na atualidade apresentou significância estatística para reatividade ao teste (RP= 1,76; IC95%= 1,03–2,99). As demais variáveis relacionadas diretamente a presença de morcego não foram significativas, contudo a presença da árvore mangueira na residência na atualidade foi estatisticamente significativa (RP= 1,72; IC95%= 1,02–2,89).

**Tabela 2: Fatores epidemiológicos segundo o resultado do teste intradérmico com HMIN. Fortaleza, 2010-2011.**

FATORES EPIDEMIOLÓGICOS		TESTE INTRADÉRMICO				RP	IC	P																																																																																																																																																																																																
		POSITIVO		NEGATIVO																																																																																																																																																																																																				
		N	%	N	%																																																																																																																																																																																																			
<b>Presença pombo na vizinhança na atualidade*</b>	Sim	22	22,0	78	78,0	1,09	0,68 – 1,75	0,70																																																																																																																																																																																																
	Não	36	20,1	143	79,9				<b>Presença pombo no trabalho na atualidade</b>	Sim	20	15,5	109	84,5	<b>0,61</b>	<b>0,37 – 0,99</b>	<b>0,04</b>	Não	38	25,3	112	74,7	<b>Presença galinheiro na vizinhança no passado**</b>	Sim	17	24,6	52	75,4	1,26	0,76 – 2,07	0,36	Não	41	19,5	169	80,5	<b>Contato com pássaros no passado**</b>	Sim	28	24,6	86	75,4	1,35	0,85 – 2,13	0,19	Não	30	18,2	135	81,8	<b>Presença morcego na residência na atualidade*</b>	Sim	12	33,3	24	67,7	<b>1,76</b>	<b>1,03 – 2,99</b>	<b>0,04</b>	Não	46	18,9	197	81,1	<b>Presença morcego na vizinhança no passado**</b>	Sim	18	26,9	49	73,1	1,42	0,87 – 2,30	0,15	Não	40	18,9	172	81,1	<b>Presença morcego no trabalho na atualidade*</b>	Sim	04	11,4	31	88,6	0,51	0,19 – 1,33	0,14	Não	54	22,1	190	77,9	<b>Presença mangueira na residência na atualidade*</b>	Sim	13	32,5	27	67,5	<b>1,72</b>	<b>1,02 – 2,89</b>	<b>0,04</b>	Não	45	18,8	194	81,2	<b>Presença mangueira na residência no passado**</b>	Sim	18	20,9	68	79,1	1,00	0,61 – 1,65	0,96	Não	40	20,7	153	79,3	<b>Trabalho com jardinagem no passado**</b>	Sim	04	9,5	38	90,5	0,41	0,15 – 1,09	0,051	Não	54	22,8	183	77,2	<b>Limpeza de forro de casa no passado**</b>	Sim	05	11,4	39	88,6	0,50	0,21 – 1,18	0,09	Não	53	22,5	182	77,5	<b>Atividade de agricultura no passado**</b>	Sim	08	32,0	17	68,0	1,62	0,87- 3,03	0,14	Não	50	19,7	204	80,3	<b>Visita à caverna no passado**</b>	Sim	07	18,9	30	81,1	0,89	0,44 – 1,82	0,76	Não	51	21,1	191	78,9	<b>Visita/Morada em sítio no passado**</b>	Sim	27	21,4	99	78,6	1,06	0,67 - 1,67	0,81	Não	31	20,3	122	79,7	<b>Trabalho com** demolição/reforma prédios antigos no passado</b>	Sim	03	18,8	13	81,2	0,89	0,31 – 2,55	0,83	Não
<b>Presença pombo no trabalho na atualidade</b>	Sim	20	15,5	109	84,5	<b>0,61</b>	<b>0,37 – 0,99</b>	<b>0,04</b>																																																																																																																																																																																																
	Não	38	25,3	112	74,7				<b>Presença galinheiro na vizinhança no passado**</b>	Sim	17	24,6	52	75,4	1,26	0,76 – 2,07	0,36	Não	41	19,5	169	80,5	<b>Contato com pássaros no passado**</b>	Sim	28	24,6	86	75,4	1,35	0,85 – 2,13	0,19	Não	30	18,2	135	81,8	<b>Presença morcego na residência na atualidade*</b>	Sim	12	33,3	24	67,7	<b>1,76</b>	<b>1,03 – 2,99</b>	<b>0,04</b>	Não	46	18,9	197	81,1	<b>Presença morcego na vizinhança no passado**</b>	Sim	18	26,9	49	73,1	1,42	0,87 – 2,30	0,15	Não	40	18,9	172	81,1	<b>Presença morcego no trabalho na atualidade*</b>	Sim	04	11,4	31	88,6	0,51	0,19 – 1,33	0,14	Não	54	22,1	190	77,9	<b>Presença mangueira na residência na atualidade*</b>	Sim	13	32,5	27	67,5	<b>1,72</b>	<b>1,02 – 2,89</b>	<b>0,04</b>	Não	45	18,8	194	81,2	<b>Presença mangueira na residência no passado**</b>	Sim	18	20,9	68	79,1	1,00	0,61 – 1,65	0,96	Não	40	20,7	153	79,3	<b>Trabalho com jardinagem no passado**</b>	Sim	04	9,5	38	90,5	0,41	0,15 – 1,09	0,051	Não	54	22,8	183	77,2	<b>Limpeza de forro de casa no passado**</b>	Sim	05	11,4	39	88,6	0,50	0,21 – 1,18	0,09	Não	53	22,5	182	77,5	<b>Atividade de agricultura no passado**</b>	Sim	08	32,0	17	68,0	1,62	0,87- 3,03	0,14	Não	50	19,7	204	80,3	<b>Visita à caverna no passado**</b>	Sim	07	18,9	30	81,1	0,89	0,44 – 1,82	0,76	Não	51	21,1	191	78,9	<b>Visita/Morada em sítio no passado**</b>	Sim	27	21,4	99	78,6	1,06	0,67 - 1,67	0,81	Não	31	20,3	122	79,7	<b>Trabalho com** demolição/reforma prédios antigos no passado</b>	Sim	03	18,8	13	81,2	0,89	0,31 – 2,55	0,83	Não	55	20,9	208	79,1										
<b>Presença galinheiro na vizinhança no passado**</b>	Sim	17	24,6	52	75,4	1,26	0,76 – 2,07	0,36																																																																																																																																																																																																
	Não	41	19,5	169	80,5				<b>Contato com pássaros no passado**</b>	Sim	28	24,6	86	75,4	1,35	0,85 – 2,13	0,19	Não	30	18,2	135	81,8	<b>Presença morcego na residência na atualidade*</b>	Sim	12	33,3	24	67,7	<b>1,76</b>	<b>1,03 – 2,99</b>	<b>0,04</b>	Não	46	18,9	197	81,1	<b>Presença morcego na vizinhança no passado**</b>	Sim	18	26,9	49	73,1	1,42	0,87 – 2,30	0,15	Não	40	18,9	172	81,1	<b>Presença morcego no trabalho na atualidade*</b>	Sim	04	11,4	31	88,6	0,51	0,19 – 1,33	0,14	Não	54	22,1	190	77,9	<b>Presença mangueira na residência na atualidade*</b>	Sim	13	32,5	27	67,5	<b>1,72</b>	<b>1,02 – 2,89</b>	<b>0,04</b>	Não	45	18,8	194	81,2	<b>Presença mangueira na residência no passado**</b>	Sim	18	20,9	68	79,1	1,00	0,61 – 1,65	0,96	Não	40	20,7	153	79,3	<b>Trabalho com jardinagem no passado**</b>	Sim	04	9,5	38	90,5	0,41	0,15 – 1,09	0,051	Não	54	22,8	183	77,2	<b>Limpeza de forro de casa no passado**</b>	Sim	05	11,4	39	88,6	0,50	0,21 – 1,18	0,09	Não	53	22,5	182	77,5	<b>Atividade de agricultura no passado**</b>	Sim	08	32,0	17	68,0	1,62	0,87- 3,03	0,14	Não	50	19,7	204	80,3	<b>Visita à caverna no passado**</b>	Sim	07	18,9	30	81,1	0,89	0,44 – 1,82	0,76	Não	51	21,1	191	78,9	<b>Visita/Morada em sítio no passado**</b>	Sim	27	21,4	99	78,6	1,06	0,67 - 1,67	0,81	Não	31	20,3	122	79,7	<b>Trabalho com** demolição/reforma prédios antigos no passado</b>	Sim	03	18,8	13	81,2	0,89	0,31 – 2,55	0,83	Não	55	20,9	208	79,1																								
<b>Contato com pássaros no passado**</b>	Sim	28	24,6	86	75,4	1,35	0,85 – 2,13	0,19																																																																																																																																																																																																
	Não	30	18,2	135	81,8				<b>Presença morcego na residência na atualidade*</b>	Sim	12	33,3	24	67,7	<b>1,76</b>	<b>1,03 – 2,99</b>	<b>0,04</b>	Não	46	18,9	197	81,1	<b>Presença morcego na vizinhança no passado**</b>	Sim	18	26,9	49	73,1	1,42	0,87 – 2,30	0,15	Não	40	18,9	172	81,1	<b>Presença morcego no trabalho na atualidade*</b>	Sim	04	11,4	31	88,6	0,51	0,19 – 1,33	0,14	Não	54	22,1	190	77,9	<b>Presença mangueira na residência na atualidade*</b>	Sim	13	32,5	27	67,5	<b>1,72</b>	<b>1,02 – 2,89</b>	<b>0,04</b>	Não	45	18,8	194	81,2	<b>Presença mangueira na residência no passado**</b>	Sim	18	20,9	68	79,1	1,00	0,61 – 1,65	0,96	Não	40	20,7	153	79,3	<b>Trabalho com jardinagem no passado**</b>	Sim	04	9,5	38	90,5	0,41	0,15 – 1,09	0,051	Não	54	22,8	183	77,2	<b>Limpeza de forro de casa no passado**</b>	Sim	05	11,4	39	88,6	0,50	0,21 – 1,18	0,09	Não	53	22,5	182	77,5	<b>Atividade de agricultura no passado**</b>	Sim	08	32,0	17	68,0	1,62	0,87- 3,03	0,14	Não	50	19,7	204	80,3	<b>Visita à caverna no passado**</b>	Sim	07	18,9	30	81,1	0,89	0,44 – 1,82	0,76	Não	51	21,1	191	78,9	<b>Visita/Morada em sítio no passado**</b>	Sim	27	21,4	99	78,6	1,06	0,67 - 1,67	0,81	Não	31	20,3	122	79,7	<b>Trabalho com** demolição/reforma prédios antigos no passado</b>	Sim	03	18,8	13	81,2	0,89	0,31 – 2,55	0,83	Não	55	20,9	208	79,1																																						
<b>Presença morcego na residência na atualidade*</b>	Sim	12	33,3	24	67,7	<b>1,76</b>	<b>1,03 – 2,99</b>	<b>0,04</b>																																																																																																																																																																																																
	Não	46	18,9	197	81,1				<b>Presença morcego na vizinhança no passado**</b>	Sim	18	26,9	49	73,1	1,42	0,87 – 2,30	0,15	Não	40	18,9	172	81,1	<b>Presença morcego no trabalho na atualidade*</b>	Sim	04	11,4	31	88,6	0,51	0,19 – 1,33	0,14	Não	54	22,1	190	77,9	<b>Presença mangueira na residência na atualidade*</b>	Sim	13	32,5	27	67,5	<b>1,72</b>	<b>1,02 – 2,89</b>	<b>0,04</b>	Não	45	18,8	194	81,2	<b>Presença mangueira na residência no passado**</b>	Sim	18	20,9	68	79,1	1,00	0,61 – 1,65	0,96	Não	40	20,7	153	79,3	<b>Trabalho com jardinagem no passado**</b>	Sim	04	9,5	38	90,5	0,41	0,15 – 1,09	0,051	Não	54	22,8	183	77,2	<b>Limpeza de forro de casa no passado**</b>	Sim	05	11,4	39	88,6	0,50	0,21 – 1,18	0,09	Não	53	22,5	182	77,5	<b>Atividade de agricultura no passado**</b>	Sim	08	32,0	17	68,0	1,62	0,87- 3,03	0,14	Não	50	19,7	204	80,3	<b>Visita à caverna no passado**</b>	Sim	07	18,9	30	81,1	0,89	0,44 – 1,82	0,76	Não	51	21,1	191	78,9	<b>Visita/Morada em sítio no passado**</b>	Sim	27	21,4	99	78,6	1,06	0,67 - 1,67	0,81	Não	31	20,3	122	79,7	<b>Trabalho com** demolição/reforma prédios antigos no passado</b>	Sim	03	18,8	13	81,2	0,89	0,31 – 2,55	0,83	Não	55	20,9	208	79,1																																																				
<b>Presença morcego na vizinhança no passado**</b>	Sim	18	26,9	49	73,1	1,42	0,87 – 2,30	0,15																																																																																																																																																																																																
	Não	40	18,9	172	81,1				<b>Presença morcego no trabalho na atualidade*</b>	Sim	04	11,4	31	88,6	0,51	0,19 – 1,33	0,14	Não	54	22,1	190	77,9	<b>Presença mangueira na residência na atualidade*</b>	Sim	13	32,5	27	67,5	<b>1,72</b>	<b>1,02 – 2,89</b>	<b>0,04</b>	Não	45	18,8	194	81,2	<b>Presença mangueira na residência no passado**</b>	Sim	18	20,9	68	79,1	1,00	0,61 – 1,65	0,96	Não	40	20,7	153	79,3	<b>Trabalho com jardinagem no passado**</b>	Sim	04	9,5	38	90,5	0,41	0,15 – 1,09	0,051	Não	54	22,8	183	77,2	<b>Limpeza de forro de casa no passado**</b>	Sim	05	11,4	39	88,6	0,50	0,21 – 1,18	0,09	Não	53	22,5	182	77,5	<b>Atividade de agricultura no passado**</b>	Sim	08	32,0	17	68,0	1,62	0,87- 3,03	0,14	Não	50	19,7	204	80,3	<b>Visita à caverna no passado**</b>	Sim	07	18,9	30	81,1	0,89	0,44 – 1,82	0,76	Não	51	21,1	191	78,9	<b>Visita/Morada em sítio no passado**</b>	Sim	27	21,4	99	78,6	1,06	0,67 - 1,67	0,81	Não	31	20,3	122	79,7	<b>Trabalho com** demolição/reforma prédios antigos no passado</b>	Sim	03	18,8	13	81,2	0,89	0,31 – 2,55	0,83	Não	55	20,9	208	79,1																																																																		
<b>Presença morcego no trabalho na atualidade*</b>	Sim	04	11,4	31	88,6	0,51	0,19 – 1,33	0,14																																																																																																																																																																																																
	Não	54	22,1	190	77,9				<b>Presença mangueira na residência na atualidade*</b>	Sim	13	32,5	27	67,5	<b>1,72</b>	<b>1,02 – 2,89</b>	<b>0,04</b>	Não	45	18,8	194	81,2	<b>Presença mangueira na residência no passado**</b>	Sim	18	20,9	68	79,1	1,00	0,61 – 1,65	0,96	Não	40	20,7	153	79,3	<b>Trabalho com jardinagem no passado**</b>	Sim	04	9,5	38	90,5	0,41	0,15 – 1,09	0,051	Não	54	22,8	183	77,2	<b>Limpeza de forro de casa no passado**</b>	Sim	05	11,4	39	88,6	0,50	0,21 – 1,18	0,09	Não	53	22,5	182	77,5	<b>Atividade de agricultura no passado**</b>	Sim	08	32,0	17	68,0	1,62	0,87- 3,03	0,14	Não	50	19,7	204	80,3	<b>Visita à caverna no passado**</b>	Sim	07	18,9	30	81,1	0,89	0,44 – 1,82	0,76	Não	51	21,1	191	78,9	<b>Visita/Morada em sítio no passado**</b>	Sim	27	21,4	99	78,6	1,06	0,67 - 1,67	0,81	Não	31	20,3	122	79,7	<b>Trabalho com** demolição/reforma prédios antigos no passado</b>	Sim	03	18,8	13	81,2	0,89	0,31 – 2,55	0,83	Não	55	20,9	208	79,1																																																																																
<b>Presença mangueira na residência na atualidade*</b>	Sim	13	32,5	27	67,5	<b>1,72</b>	<b>1,02 – 2,89</b>	<b>0,04</b>																																																																																																																																																																																																
	Não	45	18,8	194	81,2				<b>Presença mangueira na residência no passado**</b>	Sim	18	20,9	68	79,1	1,00	0,61 – 1,65	0,96	Não	40	20,7	153	79,3	<b>Trabalho com jardinagem no passado**</b>	Sim	04	9,5	38	90,5	0,41	0,15 – 1,09	0,051	Não	54	22,8	183	77,2	<b>Limpeza de forro de casa no passado**</b>	Sim	05	11,4	39	88,6	0,50	0,21 – 1,18	0,09	Não	53	22,5	182	77,5	<b>Atividade de agricultura no passado**</b>	Sim	08	32,0	17	68,0	1,62	0,87- 3,03	0,14	Não	50	19,7	204	80,3	<b>Visita à caverna no passado**</b>	Sim	07	18,9	30	81,1	0,89	0,44 – 1,82	0,76	Não	51	21,1	191	78,9	<b>Visita/Morada em sítio no passado**</b>	Sim	27	21,4	99	78,6	1,06	0,67 - 1,67	0,81	Não	31	20,3	122	79,7	<b>Trabalho com** demolição/reforma prédios antigos no passado</b>	Sim	03	18,8	13	81,2	0,89	0,31 – 2,55	0,83	Não	55	20,9	208	79,1																																																																																														
<b>Presença mangueira na residência no passado**</b>	Sim	18	20,9	68	79,1	1,00	0,61 – 1,65	0,96																																																																																																																																																																																																
	Não	40	20,7	153	79,3				<b>Trabalho com jardinagem no passado**</b>	Sim	04	9,5	38	90,5	0,41	0,15 – 1,09	0,051	Não	54	22,8	183	77,2	<b>Limpeza de forro de casa no passado**</b>	Sim	05	11,4	39	88,6	0,50	0,21 – 1,18	0,09	Não	53	22,5	182	77,5	<b>Atividade de agricultura no passado**</b>	Sim	08	32,0	17	68,0	1,62	0,87- 3,03	0,14	Não	50	19,7	204	80,3	<b>Visita à caverna no passado**</b>	Sim	07	18,9	30	81,1	0,89	0,44 – 1,82	0,76	Não	51	21,1	191	78,9	<b>Visita/Morada em sítio no passado**</b>	Sim	27	21,4	99	78,6	1,06	0,67 - 1,67	0,81	Não	31	20,3	122	79,7	<b>Trabalho com** demolição/reforma prédios antigos no passado</b>	Sim	03	18,8	13	81,2	0,89	0,31 – 2,55	0,83	Não	55	20,9	208	79,1																																																																																																												
<b>Trabalho com jardinagem no passado**</b>	Sim	04	9,5	38	90,5	0,41	0,15 – 1,09	0,051																																																																																																																																																																																																
	Não	54	22,8	183	77,2				<b>Limpeza de forro de casa no passado**</b>	Sim	05	11,4	39	88,6	0,50	0,21 – 1,18	0,09	Não	53	22,5	182	77,5	<b>Atividade de agricultura no passado**</b>	Sim	08	32,0	17	68,0	1,62	0,87- 3,03	0,14	Não	50	19,7	204	80,3	<b>Visita à caverna no passado**</b>	Sim	07	18,9	30	81,1	0,89	0,44 – 1,82	0,76	Não	51	21,1	191	78,9	<b>Visita/Morada em sítio no passado**</b>	Sim	27	21,4	99	78,6	1,06	0,67 - 1,67	0,81	Não	31	20,3	122	79,7	<b>Trabalho com** demolição/reforma prédios antigos no passado</b>	Sim	03	18,8	13	81,2	0,89	0,31 – 2,55	0,83	Não	55	20,9	208	79,1																																																																																																																										
<b>Limpeza de forro de casa no passado**</b>	Sim	05	11,4	39	88,6	0,50	0,21 – 1,18	0,09																																																																																																																																																																																																
	Não	53	22,5	182	77,5				<b>Atividade de agricultura no passado**</b>	Sim	08	32,0	17	68,0	1,62	0,87- 3,03	0,14	Não	50	19,7	204	80,3	<b>Visita à caverna no passado**</b>	Sim	07	18,9	30	81,1	0,89	0,44 – 1,82	0,76	Não	51	21,1	191	78,9	<b>Visita/Morada em sítio no passado**</b>	Sim	27	21,4	99	78,6	1,06	0,67 - 1,67	0,81	Não	31	20,3	122	79,7	<b>Trabalho com** demolição/reforma prédios antigos no passado</b>	Sim	03	18,8	13	81,2	0,89	0,31 – 2,55	0,83	Não	55	20,9	208	79,1																																																																																																																																								
<b>Atividade de agricultura no passado**</b>	Sim	08	32,0	17	68,0	1,62	0,87- 3,03	0,14																																																																																																																																																																																																
	Não	50	19,7	204	80,3				<b>Visita à caverna no passado**</b>	Sim	07	18,9	30	81,1	0,89	0,44 – 1,82	0,76	Não	51	21,1	191	78,9	<b>Visita/Morada em sítio no passado**</b>	Sim	27	21,4	99	78,6	1,06	0,67 - 1,67	0,81	Não	31	20,3	122	79,7	<b>Trabalho com** demolição/reforma prédios antigos no passado</b>	Sim	03	18,8	13	81,2	0,89	0,31 – 2,55	0,83	Não	55	20,9	208	79,1																																																																																																																																																						
<b>Visita à caverna no passado**</b>	Sim	07	18,9	30	81,1	0,89	0,44 – 1,82	0,76																																																																																																																																																																																																
	Não	51	21,1	191	78,9				<b>Visita/Morada em sítio no passado**</b>	Sim	27	21,4	99	78,6	1,06	0,67 - 1,67	0,81	Não	31	20,3	122	79,7	<b>Trabalho com** demolição/reforma prédios antigos no passado</b>	Sim	03	18,8	13	81,2	0,89	0,31 – 2,55	0,83	Não	55	20,9	208	79,1																																																																																																																																																																				
<b>Visita/Morada em sítio no passado**</b>	Sim	27	21,4	99	78,6	1,06	0,67 - 1,67	0,81																																																																																																																																																																																																
	Não	31	20,3	122	79,7				<b>Trabalho com** demolição/reforma prédios antigos no passado</b>	Sim	03	18,8	13	81,2	0,89	0,31 – 2,55	0,83	Não	55	20,9	208	79,1																																																																																																																																																																																		
<b>Trabalho com** demolição/reforma prédios antigos no passado</b>	Sim	03	18,8	13	81,2	0,89	0,31 – 2,55	0,83																																																																																																																																																																																																
	Não	55	20,9	208	79,1																																																																																																																																																																																																			

Fonte: a autora

\*Há menos de um ano

\*\* Há mais de um ano

Todas as amostras coletadas foram testadas para imunodifusão: 278 apresentaram resultado negativo, caracterizado pela ausência de linhas de precipitação M e/ou H. Em uma amostra foi observada linha de precipitação M, representando 0,35% das amostras testadas. Não foram observadas reações cruzadas para *Coccidioides immitis*.

## DISCUSSÃO

A reatividade a histoplasmina de 20,78% nos participantes deste estudo foi próxima à encontrada por pesquisadores em inquéritos com histoplasmina de populações urbanas do Brasil. Campos e Fava Neto<sup>17</sup> ao estudarem residentes de Bragança Paulista (SP), encontraram uma positividade de 21% para histoplasmina. Costa, Wanke e Barros<sup>18</sup> em inquérito intradérmico realizado com população de três municípios da Paraíba encontraram uma reatividade variando de 18,5% a 31,5% e Santos e Pedrosa<sup>19</sup> em 107 indivíduos procedentes do município de Arapiraca (AL) obtiveram uma positividade de 14,01%.

Em se tratando de estudos com populações específicas (indígenas, mineradores, soldados) a reatividade obtida mostrou prevalência mais elevada, variando de 17,5% a 89%<sup>20, 21, 22</sup>.

No Ceará os inquéritos realizados com histoplasmina, mostraram reatividades com valores bastante variáveis. Coelho et. al.<sup>10</sup> examinaram 138 pacientes do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Ceará (UFC) e encontraram 23,6% de positividade ao exame. Diógenes<sup>11</sup> realizou um inquérito na cidade serrana de Pereiro, em localidade com presença de grutas, cuja reatividade foi 61,5%. No município de Palmácia (região serrana), Façanha et. al<sup>12</sup> obteve uma prevalência de 38,93% de positividade numa população de lavradores, donas de casa, professores, estudantes e agentes de saúde. Bezerra<sup>14</sup> em estudo com pacientes soropositivos para HIV residentes em Fortaleza encontrou uma reatividade à histoplasmina de 12,42%.

Diferente de outros inquéritos epidemiológicos anteriores<sup>11,14,17,18,19,20,21,22,23,24</sup>, neste estudo indivíduos com idade abaixo de 40 anos apresentaram maior reatividade a histoplasmina (56,9%). Nas áreas endêmicas, os primeiros contatos com o agente ocorrem, principalmente nas duas primeiras décadas de vida<sup>24</sup>. O achado de menor reatividade na população com mais idade desse estudo, deve-se provavelmente a elevada positividade ao teste (11,1%) encontrada nos estudantes incluídos na amostra. Análise em separado desse grupo encontrou associação significativa com fatores de risco reconhecidos para esse fungo, como: presença de morcego na vizinhança na atualidade e no passado, assim como visita a sítio na atualidade e no passado.

Na literatura foram encontrados vários casos de infecção por *H. capsulatum* entre estudantes, que assim como os desse estudo, se expuseram a situações de risco

para contrair o fungo, tais como, visita a cavernas <sup>25</sup>, viagens a áreas endêmicas <sup>25</sup> e inalação de poeira de área contaminada por *Histoplasma* <sup>26</sup>. No Brasil, um levantamento de inquéritos epidemiológicos utilizando testes intradérmicos com histoplasmina, encontrou cinco estudos envolvendo estudantes, com reatividades que variaram de 5,5% a 43,4% <sup>23</sup>.

Mais da metade dos participantes desta pesquisa (52,7%) era procedente de Fortaleza. Estudos sobre a coinfeção aids e HD em hospital de referência para HIV/aids do Ceará, identificaram uma proporção de pacientes com HD naturais de Fortaleza que variaram de 45% a 71,3% <sup>27,28,29,30</sup>. Em estudo com pacientes soropositivos por HIV residentes na cidade de Fortaleza, em 18 houve reatividade a histoplasmina, 55,5% deles eram nascidos nessa cidade <sup>14</sup>. Estes dados indicam que a fonte de infecção destas pessoas pode ter sido em região urbana.

A atividade ocupacional com maior proporção de pessoas na presente pesquisa foi da área assistencial, porém ser estudante foi a que apresentou relação com a infecção por *Histoplasma*. A pouca presença de atividades reconhecidamente de risco para infecção pelo fungo, provavelmente se deu pela escolha de unidades de saúde para realização do estudo, que selecionou uma população com perfil profissional semelhante, ou seja, testamos pessoas residentes em Fortaleza, com pouca exposição a atividades de risco para a doença. Apesar disso houve uma expressiva positividade ao teste, demonstrando que fatores ambientes expuseram indivíduos à infecção pelo fungo. Podemos justificar esta afirmação ao verificar que a reatividade a histoplasmina entre os indivíduos deste estudo que em algum momento exerceram atividades de risco para histoplasmosose, ficou em 19%; enquanto aqueles sem atividade de risco foi de 21,7%.

A presença de pombos no trabalho na atualidade apresentou associação negativa para infecção por *H. capsulatum*. Essa ave é comumente encontrada em grandes centros urbanos e aqui não se mostrou importante como fator de risco para esse fungo. Quanto à associação negativa, esse achado pode se dever ao tamanho da amostra, de modo que um maior número de participantes poderia alterar esse resultado, haja vista o intervalo de confiança ter ficado muito próximo de um. Fazem-se necessários estudos futuros para melhor esclarecer este dado.

Presença de morcegos na residência na atualidade e presença da árvore mangueira na residência na atualidade mostraram-se significantes para a infecção por *H. capsulatum*. O que vai ao encontro com a literatura que associa a presença desse animal com infecção por esse fungo <sup>1, 3, 31, 32</sup>. A importância da árvore mangueira

provavelmente se deve ao hábito dos morcegos de apreciarem o seu fruto e serem atraídos pela presença das mesmas. Um inquérito epidemiológico com histoplasmina em indivíduos positivos para HIV na cidade de Fortaleza encontrou a mesma relação de significância estatística entre a presença de mangueira na residência na atualidade e ser reativo a histoplasmose <sup>14</sup>. Estes dados já apontam fortemente para a importância do morcego na epidemiologia da histoplasmose na cidade de Fortaleza.

Faz-se necessário agora a identificação de áreas com maior risco para a presença desse agente e produzir dados para orientar a prevenção daqueles mais susceptíveis as formas graves da doença.

Os exames de imunodifusão apresentaram uma positividade de 0,35%, percentual este aceitável, visto que, a amostra estudada era composta de pessoas saudáveis. Inquérito realizado com pacientes HIV + encontrou um percentual de 2,6% de positividade nos exames de imunodifusão <sup>14</sup>. A linha de precipitação M, apresentada no exame positivo está relacionada ao fato de que esta linha, persiste por meses a anos após a cura <sup>32</sup>.

Por fim, pode-se concluir que a cidade de Fortaleza constitui-se área com significativa prevalência de infecção por histoplasma e que condições relacionadas à presença de morcegos se associaram significativamente a infecção por esse fungo.

**REFERÊNCIAS:**

1. Negroni, R. Histoplasmose. In: Focaccia, R. (Ed.). Tratado de Infectologia Veronesi., 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005: 1415-1426.
2. Kauffman, CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. Clin. Microbiol. Rev. 2007; 20 (1): 115-132.
3. Zancopé-Oliveira, RM, Muniz, MM, Wanke, B. Histoplasmose. In: Coura J.R. (ed.). Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005: 1207- 1222.
4. Deus Filho, A, Wanke, B, Cavalcanti, MAS, Martins, LMS, Deus, ACB. histoplasmose no nordeste do Brasil. Relato de três casos. Rev. Port. Pneumologia 2009; 15(1): 109-14.
5. Huhn, GD, Austin, C, Carr, M, Heyer, D, Boudreau, P, Gilbert, G, Eimen, T, Lindsley, MD, Cali, S, Conover, CS, Dworkin MS. Two outbreaks of occupationally acquired histoplasmosis: more than workers at risk. Environ Health Perspect. 2005; 113 (5): 585-9.
6. Gómez, BL. Histoplasmosis: epidemiology in Latin America. Curr Fungal Infect Rep. 2011; 5:199–205.
7. Frey, MN, Bonamigo, RR, Ioppis, AEE, Prado, GP. Estudo sobre as características clínicas, epidemiológicas, histopatológicas e micológicas de pacientes com micoses profundas em um Serviço de Dermatologia de Porto Alegre, RS. Revista da AMRIGS 2011; 55(2): 123-129.
8. Saheki, MN, Schubach, AO, Salgueiro, MM, Conceição-Silva, F, Wanke, B, Lazera, M. Primary cutaneous histoplasmosis: case report on an immunocompetent patient and review of the literature. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2008; 41(6): 680-682.
9. Guimarães, AJ, Nosanchuck, JD, Zancopé-Oliveira, RM. Diagnosis of histoplasmosis. Braz. J. Microbiol. 2006; 37 (1): 1-13.
10. Coêlho, ICB, Gadelha, JB, Câmara, LMC. Estudo sobre a paracoccidioidomicose no Estado do Ceará: análise preliminar da paracoccidioidomicose infecção, utilizando reações intradérmicas com paracoccidioidina e histoplasmina. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 1986; 19: 45-57.
11. Diógenes, MJN, Gonçalves, HMG, Mapurunga, ACP, Alencar, KF, Andrade, FB, Nogueira-Queiroz, JA. Reações à histoplasmina e paracoccidioidina na Serra de Pereiro (Estado do Ceará – Brasil). Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo. 1990; 32 (2): 116-120.

12. Façanha, MC, Café, VS, Wanke, B, Souza, AQ, Bornay, FL, Coelho Filho, J. Estudo soro epidemiológico de paracoccidiodomicose e histoplasmose em Palmácia-Ce. (resumo). Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 1991; 24 (spl. II): 28.
13. Silva-Leitão, TMJ, Cavalcante, MS, Gonçalves, MV, Vale, EFN. Série histórica de doenças sistêmicas febris definidoras de AIDS, com ênfase na histoplasmose disseminada em Fortaleza, Ceará, de 1980 a 2006. In: XLIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2007, Campos do Jordão. Rev. Soc. Bras. Med. Trop.; 40: 78.
14. Bezerra, FS. Histoplasmose infecção em pacientes com HIV/aids residentes na cidade de Fortaleza, Ceará. (Dissertação) Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, Mestrado em Saúde Pública, 2009.
15. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - FIOCRUZ/IPEC. Protocolo de preparo do filtrado de cultura de *Histoplasma capsulatum* (histoplasmina). Rio de Janeiro. 2009.
16. Zancopé-Oliveira, RM, Muniz, MM, Pizzini, CV, Guimarães, AJ. Diagnóstico imunológico das micoses pulmonares. Apostila. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2006.
17. Campos, CM, Fava Neto, C. Reações intradérmicas de paracoccidiodina e de histoplasmina em habitantes urbanos de Bragança Paulista, estado de São Paulo, Brasil. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo 1978; 20 (5): 289-292.
18. Costa, W, Wanke, B, Barros, MAO. Paracoccidiodomicose e Histoplasmose capsulata. Inquérito intradêmico em três municípios do Estado da Paraíba, João Pessoa, Revista do CCS, João Pessoa, 1989; 11 (2): 181-188.
19. Santos, MCP, Pedrosa, CMS. Epidemiologic survey with histoplasmin and paracoccidiodine in Arapiraca – Alagoas. Rev. Soc. Bra. Med. Trop. 1990; 23(4): 213-215.
20. Coimbra Jr, CE, Wanke, B, Santos, RV, Do Valle, AC, Costa, RL, Zancopé-Oliveira, RM. Paracoccidiodin and histoplasmin sensitivity in Tupí-Mondé Amerindian populations from Brazilian Amazônia. Ann. Trop. Med. Parasitol. 1994; 88 (2): 197-207.
21. Rodrigues, MT, Resende, MA. Epidemiologic skin test survey of sensitivity to paracoccidiodin, histoplasmin and sporotrichin among gold mine workers of Morro Velho Mining, Brazil. Mycopathologia 1996; 135, (2): 89-98.
22. Zembruski, MM, Bassanesi, MC, Wagner, LC, Severo, LC. Intradermal inquest with histoplasm and paracoccidiodin in two regions of Rio Grande do Sul. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 1996; 29(1):1-3.
23. Fava, SDC, Fava Netto, C. Epidemiologic surveys of histoplasmin and paracoccidiodin sensitivity in Brazil. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo 1998; 40 (3): 155-164.

24. Martinez, R, Vitali, LH, Henriques, JHS, Machado, AA, Albernaz, A, Lima, AA. Inquérito soropidemiológico para infecções por fungos causadores de micoses sistêmicas na Reserva Indígena Xacriabá, Estado de Minas Gerais. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* Uberaba 2002; 35 (4): 347-350.
25. Panizo, MM, Dolande, M, Reviákina, V, Maldonado, B. Histoplasmosis pulmonar asociada con visita a cuevas. Descripción de un brote. *Rev. Soc. Ven. Microbiol.* 2001; 21 (1): 30-35.
26. Chamany, S, Mirza SA, Fleming, JW, Howell, JF, Lenhart, SW, Mortimer, VD, Phelan, MA, Lindsley, MD, Iqbal NJ, Wheat, J, Brandt, ME, Warnock, DW, Hajjeh, RA. A large histoplasmosis outbreak among high school students in Indiana, 2001. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2004; 23 (10): 909-914.
27. Freitas, AF. Condições clínicas orais de pacientes portadores de histoplasmosse disseminada associada à aids em hospital de referência de Fortaleza. (Dissertação) Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, Mestrado em Saúde Pública, 2010.
28. Ramos, I. C. Achados clínicos laboratoriais como auxiliares no diagnóstico de histoplasmosse disseminada em pacientes febris com aids de hospital de referência do Ceará. (Dissertação) Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, Mestrado em Saúde Pública, 2008.
29. Pontes, L. B. Características clínicas e evolução dos pacientes com histoplasmosse disseminada e aids atendidos em hospital de referência do Ceará. (Dissertação) Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, Mestrado em Saúde Pública, 2008.
30. Damasceno, LS. Morbimortalidade e sobrevida após o primeiro evento de histoplasmosse disseminada em pacientes com aids atendidos em unidades de referência de Fortaleza/Ceará (Dissertação). Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, Mestrado em Saúde Pública, 2011.
31. Sidrim, JJC, Oliveira, FGM. Micoses Profundas. In: Sidrim, JJC, Moreira, JLB (ed.). *Fundamentos Clínicos e Laboratoriais da Micologia Médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999: 152-70.
32. Ferreira, MS, Borges, AS. Histoplasmosse. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2009; 42: 192-198.

## **4. 2. DETALHAMENTO DOS RESULTADOS DA PESQUISA**

### **4.2.1 Descrição das características socioeconômicas e demográficas dos participantes e reatores da pesquisa:**

As informações sobre dados socioeconômicos e demográficos da população de estudo (279) e dos reatores (58) estão mostrados na Tabela 3.

Os dados dos participantes já foram apresentados na Tabela 1. Quanto aos reatores, a maioria deles tinha mais de 40 anos (44,8%), era do sexo feminino (70,7%) e tinha uma renda de mais de três salários mínimos (39,7%). Mais de quarenta e oito por cento tinham mais de doze anos de estudo (Tabela 3).

As atividades ocupacionais mais presente entre os reatores foi da área assistencial (29,3%), seguida dos serviços gerais com 27,6%. Quanto à procedência 65,5% eram de Fortaleza e 63,8% moravam em casa. A grande maioria não havia morado em outro estado (87,9%) nem em outro país (94,8%).

**Tabela 3: Distribuição dos participantes e reatores quanto às características socioeconômicas e demográficas. Fortaleza - CE, 2010-2011.**

<b>Características</b>	<b>População em estudo N=279</b>	<b>População de reatores N=58</b>
<b>Faixa etária</b>	43,46 <sup>a</sup>	39,07 <sup>c</sup>
Até 30 anos	56 (20,1%)	18 (31,0%)
31 a 40 anos	53 (19,0%)	14 (24,2%)
41 anos e mais	170 (60,9%)	26 (44,8%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	72 (25,8%)	17 (29,3%)
Feminino	207 (74,2%)	41 (70,7%)
<b>Renda Familiar</b>		
Até 01 salário mínimo <sup>b</sup>	83 (29,8%)	17 (29,3%)
Mais de 01 a 03 sal. mínimos	103 (36,9%)	18 (31,0%)
Mais de 03 salários mínimos	93 (33,3%)	23 (39,7%)
<b>Escolaridade</b>		
01 a 09 anos de estudo	36 (12,9%)	09 (15,5%)
10 a 12 anos de estudo	115 (41,2%)	21 (36,2%)
Mais de 12 anos de estudo	128 (45,9%)	28 (48,3%)
<b>Atividade Ocupacional</b>		
Área Assistencial	116 (41,6%)	17 (29,3%)
Área Administrativa	72 (25,8%)	15 (25,9%)
Serviços Gerais	60 (21,5%)	16 (27,6%)
Estudantes	31 (11,1%)	10 (17,2%)
<b>Local de Nascimento</b>		
Fortaleza	148 (53,1%)	38 (65,5%)
Interior do Estado	100 (35,8%)	16 (27,6%)
Outros Estados	31 (11,1%)	04 (6,9%)
<b>Tipo de Moradia</b>		
Casa	195 (69,9%)	37 (63,8%)
Apartamento	84 (30,1%)	21 (36,2%)
<b>Morou em outro estado</b>		
Sim	58 (20,8%)	07 (12,1%)
Não	221 (79,2%)	51 (87,9%)
<b>Morou em outro país</b>		
Sim	07 (2,5%)	03 (5,2%)
Não	272 (97,5%)	55 (94,8%)

Fonte: a autora

a. Média de idade dos participantes da pesquisa.

b. Salário mínimo referente à R\$ 522,00 reais.

c. Média de idade dos reatores.

A Figura 4 mostra a reação ao teste intradérmico com histoplasmina de um dos participantes da pesquisa.

**Figura 4: Foto representativa de um dos participantes da pesquisa que foi reagente ao teste com HMIN**



Fonte: Pesquisa “Infecção por *Histoplasma capsulatum* em profissionais e estudantes de instituições de saúde de Fortaleza”, ano: 2012.

#### **4.2.2 Caracterização dos participantes da pesquisa de acordo com a Instituição e a atividade profissional**

Os participantes ficaram assim distribuídos de acordo com a Instituição e a atividade profissional: no HSJ foram examinadas 140 pessoas, sendo 51 da área assistencial (21 auxiliares/técnicos de enfermagem, 14 médicos, 07 enfermeiros, 05 auxiliares/técnicos em laboratório, 03 assistentes sociais e 01 farmacêutico), 40 da área administrativa (31 agentes/técnicos administrativos, 03 administradores, 03 secretárias, 01 segurança, 01 técnico em informática e 01 telefonista), 40 dos serviços gerais (23 auxiliares de serviços gerais, 13 auxiliares de rouparia e 04 auxiliares de manutenção) e 09 estudantes de medicina do sexto ano (Internato); no CEMJA foram examinadas 65 pessoas, sendo 31 da área assistencial (16 auxiliares/técnicos de enfermagem, 04 enfermeiros, 08 auxiliares/técnicos em laboratório, 02 farmacêuticos e 01 técnico em radiologia), 26 da área administrativa (15 agentes/técnicos/apoio administrativos, 04 digitadores, 02 atendentes de farmácia, 02 seguranças, 01 ascensorista, 01 técnico em informática e 01 porteiro), 07 auxiliares de serviços gerais e 01 estudante do quarto semestre de farmácia; no HUWC foram examinadas 74 pessoas, sendo 34 da área assistencial (19 auxiliares/técnicos de enfermagem e 15 enfermeiros), 06 da área administrativa (03 técnicos administrativos, 03 copeiras), 13 dos serviços gerais (06

auxiliares de serviços gerais e 07 contínuos) e 21 estudantes da graduação (20 de Medicina e um de Psicologia). Todos foram recrutados durante as visitas feitas nas três instituições pesquisadas.

#### **4. 2. 3 Apresentação da análise da reatividade ao teste intradérmico com HMIN, por sexo**

Devido ao elevado número de pessoas do sexo feminino desse estudo (74,2%), realizou-se análise estatística da reatividade ao teste intradérmico com HMIN, por sexo.

Com relação às variáveis sócio-econômicas, foi encontrada uma associação negativa para a faixa etária de 41 anos e mais (RP= 0,27; IC95%= 0,15–0,49) no sexo feminino. As demais variáveis sócio-econômicas não apresentaram associação estatística na análise por sexo.

A Tabela 4 apresenta a análise entre os fatores epidemiológicos e o resultado do teste intradérmico com HMIN, de acordo com o sexo. Podemos observar que o sexo masculino apresentou significância estatística para as seguintes variáveis: presença de morcego na residência na atualidade (RP= 2,91; IC95%= 1,34–6,33) e presença de mangueira na residência na atualidade (RP= 2,91; IC95%= 1,34–6,33), já para o sexo feminino foi significativa a variável presença de morcego na vizinhança no passado (RP= 1,86; IC95%: 1,07–3,22).

As demais variáveis epidemiológicas apresentadas na Tabela 4 não apresentaram significância estatística.

**Tabela 4: Análise entre fatores epidemiológicos e o resultado do teste intradérmico com HMIN, de acordo com o sexo. Fortaleza, 2010-2011.**

FATORES EPIDEMIOLÓGICOS	SEXO	RESULTADO DO TESTE				RP	IC 95%	P	
		POSITIVO		NEGATIVO					
		N 58	%	N 221	%				
Presença morcego na residência na atualidade*	Sim	MAS	05	8,6	04	1,8	<b>2,91</b>	<b>1,34-6,33</b>	<b>0,01</b>
	Não		12	20,7	51	23,1			
	Sim	FEM	07	12,1	20	9,0	1,37	0,67-2,78	0,39
	Não		34	58,6	146	66,1			
Presença morcego na vizinhança no passado**	Sim	MAS	03	5,2	15	6,8	0,64	0,20-1,98	0,42
	Não		14	24,1	40	18,1			
	Sim	FEM	15	25,9	34	15,4	<b>1,86</b>	<b>1,07-3,22</b>	<b>0,02</b>
	Não		26	44,8	132	59,7			
Presença mangueira na residência na atualidade*	Sim	MAS	05	8,6	04	1,8	<b>2,91</b>	<b>1,34-6,33</b>	<b>0,01</b>
	Não		12	20,7	51	23,1			
	Sim	FEM	08	13,8	23	10,4	1,37	0,70-2,69	0,36
	Não		33	56,9	143	64,7			
Presença pombo no trabalho na atualidade*	Sim	MAS	04	6,9	24	10,9	0,48	0,17-1,33	0,14
	Não		13	22,4	31	14,0			
	Sim	FEM	16	27,6	85	38,5	0,67	0,38-1,18	0,16
	Não		25	43,1	81	36,6			
Presença galinha na residência no passado**	Sim	MAS	03	5,2	20	9,1	0,45	0,14-1,43	0,14
	Não		14	24,1	35	15,8			
	Sim	FEM	12	20,7	36	16,3	1,37	0,75-2,47	0,30
	Não		29	50,0	130	58,8			
Atividade de agricultura no passado**	Sim	MAS	03	5,2	09	4,1	1,07	0,36-3,16	0,90
	Não		14	24,1	46	20,8			
	Sim	FEM	05	8,6	08	3,6	2,07	0,98-4,37	0,08
	Não		36	62,1	158	71,5			
Visita a sítio no passado**	Sim	MAS	09	15,5	24	10,9	1,32	0,57-3,05	0,50
	Não		08	13,8	31	14,0			
	Sim	FEM	18	31,0	63	28,5	1,21	0,70-2,11	0,48
	Não		23	39,7	103	46,6			
Atividade de agricultura no passado**	Sim	MAS	02	3,4	04	1,8	1,46	0,43-4,94	0,15
	Não		15	25,9	51	23,1			
	Sim	FEM	02	3,4	15	6,8	0,57	0,15-2,17	0,38
	Não		39	67,3	151	68,3			

Fonte: a autora

\*Há menos de um ano

\*\* Há mais de um ano

#### 4. 2. 4 Apresentação da análise entre fatores epidemiológicos e ser estudante, de acordo com a reatividade a HMIN.

Para avaliar os motivos da significância estatística entre a reatividade ao teste e ser estudante, foi realizada análise entre estes últimos e as demais variáveis epidemiológicas, esta análise foi realizada apenas com os reatores (N=58). Na Tabela 5 encontra-se o resultado dessa análise

Encontrou-se uma associação de significância estatística entre ser estudante e as seguintes variáveis: presença de morcegos na vizinhança na atualidade (RP= 2,1; IC95%== 1,26–5,40), presença de morcegos na vizinhança no passado (RP= 2,4; IC95%== 1,18–4,85), visita a sítio na atualidade (RP= 3,84; IC95%== 2,03–7,22) e visita a sítio no passado (RP= 2,4; IC95%== 1,57–3,65). As demais variáveis epidemiológicas apresentadas na Tabela 5 não apresentaram significância estatística.

**Tabela 5: Análise entre fatores epidemiológicos e ser estudante, de acordo com a reatividade a HMIN. Fortaleza, 2010-2011.**

FATORES EPIDEMIOLÓGICOS		ESTUDANTE				RP	IC 95%	VALOR DE P
		SIM		NÃO				
		N 10	%	N 48	%			
Presença morcego na vizinhança na atualidade*	Sim	06	60,0	11	22,9	<b>2,61</b>	<b>1,26-5,40</b>	<b>0,01</b>
	Não	04	40,0	37	77,1			
Presença morcego na vizinhança no passado**	Sim	06	60,0	12	25,0	<b>2,40</b>	<b>1,18-4,85</b>	<b>0,02</b>
	Não	04	40,0	36	75,0			
Presença pombo no trabalho na atualidade*	Sim	04	40,0	16	33,3	1,20	0,50-2,83	0,68
	Não	06	60,0	32	66,7			
Presença mangueira na vizinhança no passado**	Sim	06	60,0	15	31,3	1,92	0,99-3,70	0,08
	Não	04	40,0	33	68,7			
Presença galinheiro na residência no passado**	Sim	02	20,0	13	27,1	0,73	0,19-2,77	0,64
	Não	08	80,0	35	72,9			
Contato com pássaro no passado**	Sim	04	40,0	24	50,0	0,80	0,35-1,79	0,56
	Não	06	60,0	24	50,0			
Visita a sítio na atualidade*	Sim	08	80,0	10	20,8	<b>3,84</b>	<b>2,03-7,22</b>	<b>0,0002</b>
	Não	02	20,0	38	79,2			
Visita a sítio no passado**	Sim	09	90,0	18	37,5	<b>2,40</b>	<b>1,57-3,65</b>	<b>0,0025</b>
	Não	01	10,0	30	62,5			
Visita à caverna na atualidade*	Sim	01	10,0	02	4,2	2,40	0,24-2,39	0,44
	Não	09	90,0	46	95,8			

Fonte: a autora

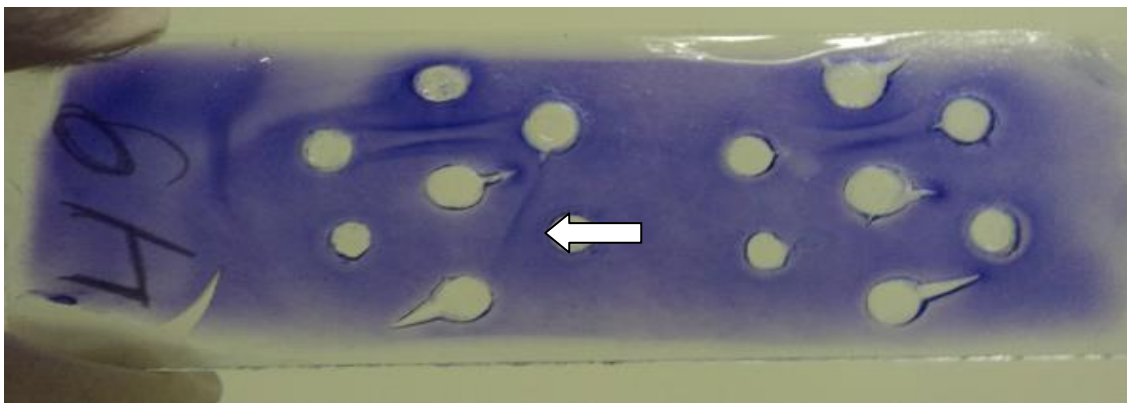
\*Há menos de um ano

\*\* Há mais de um ano

#### 4.2.5 Resultado dos exames de Imunodifusão Dupla

Todas as amostras coletadas foram testadas para imunodifusão: 278 apresentaram resultado negativo, caracterizado pela ausência de linhas de precipitação M e/ou H. Em uma amostra foi observada linha de precipitação M, resultado positivo, representando 0,35% das amostras testadas, como observado na Figura 5. Vale ressaltar que a pessoa cujo resultado da ID foi positivo, também apresentou IDR positiva. Todas as lâminas continham controle positivo com antígeno e anticorpo comercial para *Coccidioides immitis*, não sendo observadas reações cruzadas. A Figura 5 mostra a lâmina de imunodifusão com resultado positivo e na Figura 6 encontra-se o esquema utilizado nas lâminas de imunodifusão deste estudo.

**Figura 5: Lâmina de imunodifusão com resultado positivo**



Fonte: Pesquisa “Infecção por *Histoplasma capsulatum* em profissionais e estudantes de instituições de saúde de Fortaleza”, ano: 2012.

**Figura 6: Esquema da lâmina de imunodifusão (ZANCOPE-OLIVEIRA *et al.*, 2006)**

<b>Legenda lado A:</b>	<b>Legenda lado B:</b>
Poço 1: soro padrão (Anticorpo controle de <i>H. capsulatum</i> para ID)	Poço 1: soro padrão (Anticorpo controle de <i>Coccidioides immitis</i> para ID)
Poços 2, 3, 5 e 6: soros de pacientes	Poços 2, 3, 5 e 6: soros de pacientes
Poço 4: controle negativo (Anticorpo negativo para histoplasmose)	Poço 4: controle negativo (Anticorpo negativo para coccidiode)
Ag: Antígeno de <i>H. capsulatum</i> para ID	Ag: Antígeno de <i>Coccidioides immitis</i> para ID

Fonte: Pesquisa “Infecção por *Histoplasma capsulatum* em profissionais e estudantes de instituições de saúde de Fortaleza”, ano: 2012.

## 5. DISCUSSÃO

A reatividade a histoplasmina nos participantes deste estudo foi de 20,78%. Valores parecidos foram encontrados por pesquisadores brasileiros em inquéritos com histoplasmina em populações, semelhantes à deste estudo: Campos e Fava Neto (1978) ao estudarem habitantes urbanos de Bragança Paulista (SP), encontraram uma positividade de 21% para histoplasmina; Costa, Wanke e Barros (1989) em inquérito intradérmico realizado com população de três municípios da Paraíba apresentaram reatividade variando de 18,5% a 31,5% e Santos e Pedrosa (1990) em 107 indivíduos procedentes do município de Arapiraca (AL) obtiveram uma positividade de 14,01%.

Em se tratando de estudos com populações específicas a reatividade descrita mostrou prevalência mais elevada. Coimbra *et al.* (1994) realizou inquérito com três populações indígenas da Amazônia mostrando uma reatividade de 78,7% dos 265 participantes da comunidade de Suruí; 5,8% dos 173 índios da comunidade de Gavião e de 80,5% dos 114 participantes da comunidade de Zoró. Em Morro Velho (MG), de 417 mineradores estudados, 17,5% eram positivos para histoplasmina (RODRIGUES; RESENDE, 1996). No Rio Grande do Sul Zembrzuski *et al.* (1996) estudaram um grupo de 193 soldados em Cachoeira do Sul (Vale do rio Jacuí) e 161 em Santo Ângelo (encosta ocidental da chapada) encontrou uma prevalência de positividade cutânea para histoplasmina de 89% e 48% respectivamente.

No Ceará os inquéritos realizados com histoplasmina, mostraram reatividades com valores bastante variáveis. Coelho, Gadelha e Câmara (1986) examinaram 138 pacientes provenientes da zona rural internados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Ceará (UFC), demonstraram que 23,6% reagiram positivamente ao exame. Diógenes *et al.* (1990) realizou um inquérito na cidade serrana de Pereiro, em localidade com presença de grutas, cuja reatividade foi 61,5%. No município de Palmácia (região serrana), Façanha *et. al* (1991) obteve uma prevalência de 38,93% de positividade, numa população de lavradores, donas de casa, professores, estudantes e agentes de saúde. Bezerra (2009) em estudo com pacientes soropositivos para HIV residentes em Fortaleza encontrou uma reatividade à histoplasmina de 12,42%.

Diferente de outros inquéritos epidemiológicos anteriores, onde a reatividade foi maior em indivíduos de faixa etária acima de 40 anos (CAMPOS; FAVA NETO, 1978; COSTA; WANKE; BARROS, 1989; DIÓGENES, 1990; SANTOS; PEDROSA, 1990;

COIMBRA *et al.*, 1994; RODRIGUES; RESENDE, 1996; ZEMBRZUSKI *et al.*, 1996; FAVA; FAVA NETO, 1998; MARTINEZ *et al.*, 2002; BEZERRA, 2009), neste estudo indivíduos com idade abaixo de 40 anos apresentaram maior reatividade a histoplasmina (56,9%). Semelhante a este estudo Costa, Wanke e Barros (1989), em estudo realizado no interior da Paraíba, analisando os maiores de 18 anos, a população que mais respondeu positivamente ao teste foi entre os 20-29 anos com 16,5% dos participantes reativos, seguida pela população entre 30-39 com 16,6%. Taxas expressivas de positividade a histoplasmina em faixas etárias menor de 40 anos, também foram encontradas no Ceará por Diógenes *et al.* (1990). Embora este estudo tenha apresentado a faixa etária acima 50 anos com maior reatividade a histoplasmina (83,3%), as faixas etárias menores apresentaram reatividades significantes: 48,4% nos indivíduos entre 11 e 20 anos, 65% nos de 21 a 30 e de 75% nos de 31 a 40 (DIÓGENES *et al.*, 1990). Para Martinez *et al.* (2002) nas áreas endêmicas, os primeiros contatos com o agente ocorrem, principalmente nas duas primeiras décadas de vida.

Ter idade acima 40 anos mostrou-se como fator de proteção para a infecção por *H. capsulatum*. Isso provavelmente se deveu a elevada positividade a histoplasmina dentre os estudantes (11,1 %) da nossa amostra, todos entre 20 e 30 anos. A elevada reatividade a histoplasmina nos estudantes dessa pesquisa provavelmente se deveu a significância estatística encontrada entre estes e fatores epidemiológicos de risco para histoplasmose como: o contato com morcego na vizinhança na atualidade (RP= 2,1; IC95%= 1,26–4,40) e no passado (RP= 2,4; IC95%= 1,18–4,85); visita a sítio na atualidade (RP= 3,84; IC95%= 2,03–7,22) e no passado (RP= 2,4; IC95%= 1,57–3,65).

Na literatura foram encontrados vários casos de infecção por *H. capsulatum* entre estudantes, que assim como os desse estudo, se expuseram a situações de risco para contrair o fungo. Panizo *et al.* (2001) apresentaram um surto de histoplasmose pulmonar aguda em 31 estudantes que visitaram uma caverna na Venezuela, os autores fizeram uma revisão de literatura onde encontraram outros três surtos envolvendo estudantes em visita a cavernas: o primeiro nos Estados Unidos (1973), de 29 jovens, 23 desenvolveram a micose; o segundo na Costa Rica (1988) onde de 17 estudantes universitários, 15 apresentaram histoplasmose e por último um grupo de 44 estudantes norte americanos que viajaram a Acapulco (México), 21 deles adquiriram a doença. Chamany *et al.* (2004) relataram um grande surto de histoplasmose que ocorreu em um colégio de Indiana (EUA), das 523 pessoas que apresentaram evidência sorológica para a micose 439 (83,9%) eram estudantes. No Brasil, Fava e Fava-Neto (1998) em

levantamento de inquéritos epidemiológicos utilizando testes intradérmicos com histoplasmina, encontraram cinco estudos envolvendo estudantes: o primeiro em 1952 em Santarém (PA), de 623 estudantes, 18,8% reagiu positivamente a histoplasmina; um segundo em 1966 em Belém (PA), com 258 estudantes de medicina e pacientes hospitalares, a reatividade foi de 43,4%; um terceiro em Belo Horizonte (MG), de 38 estudantes 23,7% foi sensível; outro em 1976 em Volta Redonda (RJ), de 108 estudantes, 5,5% de positividade e um último em 1985 em Largo Rio da Prata (RJ) com 544 estudantes, 18,9% reagentes. Todos estes dados sugerem que os estudantes quando expostos à ambientes de risco são susceptíveis a se infectarem com *H. capsulatum*.

Com relação ao sexo, Negroni (2005) comenta que os casos masculinos de histoplasmose, superam os femininos. O fato da grande maioria dos participantes deste estudo serem do sexo feminino diferenciou-se de outros estudos (inquéritos epidemiológicos, séries históricas e estudos de casos) realizados anteriormente, onde sempre prevalece o sexo masculino (BORGES *et. al.*, 1997; SEVERO *et. al.*, 2001; LEIMANN *et. al.*, 2005; UNIS; OLIVEIRA; SEVERO, 2005; CHANG *et. al.*, 2007; RAMOS, 2008; SOUZA *et. al.*, 2008; BEZERRA, 2009; FREITAS, 2010). Porém estes estudos não fazem relação estatística do sexo com o risco de ter histoplasmose.

Neste estudo também não houve relação estatística de significância com a variável sexo. Porém na análise estatística realizada por sexo encontrou-se relação de proteção para a faixa etária de 41 anos e mais no sexo feminino (RP= 0,27; IC95%= 0,15–0,49) e de risco para: presença de morcego na vizinhança no passado nas mulheres (RP= 1,86; IC95% 1,07–3,22), presença de morcego na residência na atualidade para o sexo masculino (RP= 2,91; IC95%= 1,34–6,33) e presença da árvore mangueira na residência na atualidade nos homens (RP= 2,91; IC95%= 1,34–6,33). A relação de risco dessas duas últimas variáveis e a relação de proteção para a faixa etária mais elevada apresentaram a mesma significância na análise conjunta com os dois sexos. Estes resultados evidenciaram que o fato de existir maior número de mulheres neste estudo, não interferiu nos resultados da reatividade à histoplasmina e reforçou a importância do morcego na epidemiologia da histoplasmose.

A maioria dos participantes desta pesquisa (52,7%) era procedente de Fortaleza. Ramos (2008), Pontes (2008), Freitas (2010) e Damasceno (2011) em estudos sobre a coinfeção aids e HD em hospital de referência para HIV/aids do Ceará, identificaram uma proporção de pacientes com HD naturais de Fortaleza de 45%, 44%, 54,6% e 71,3%, respectivamente. No estudo de Bezerra (2009) com pacientes

soropositivos por HIV residentes em Fortaleza, dos 18 indivíduos reativos a HMIN, 55,5% moravam nesta cidade. Estes dados indicam que a fonte de infecção destas pessoas pode ter sido em Fortaleza.

Quanto à atividade ocupacional atual, houve maior proporção de pessoas da área assistencial devido à coleta dos dados ter ocorrido em instituições de saúde, porém ser estudante foi a que apresentou maior relação com a infecção por histoplasma. A pouca presença de atividades reconhecidamente de risco para infecção por histoplasma, provavelmente se deu pela escolha de unidades de saúde para realização da pesquisa que selecionou uma população com perfil profissional semelhante, ou seja, foram testadas pessoas residentes em Fortaleza, sem nenhuma exposição a atividades de risco para a doença. Apesar disso houve expressiva positividade ao teste, demonstrando que fatores ambientes expõem indivíduos à infecção pelo fungo. A prova disto é que ao calcular a reatividade a histoplasmina entre os indivíduos deste estudo que em algum momento exerceram atividades de risco para histoplasmosose, esta ficou em 19%; enquanto aqueles sem atividade de risco foi de 21,7%.

O perfil socioeconômico dos reatores foi muito semelhante ao da amostra geral, onde a maioria tinha mais de 41 anos, era do sexo feminino, tinha mais de 12 anos de estudo, era natural de Fortaleza e morava em casa. A diferença da amostra geral ficou por conta do aumento do percentual da faixa etária de até 30 anos (31,0%) e a renda familiar da maioria, que foi de mais de três salários (39,7%). Estas mudanças justificam-se pelo fato dos estudantes representarem 17,2% dos reagentes, percentual este que aumentou com relação à amostra total, aonde estes representavam 11,1 %; eles se encontravam na faixa etária de 20 a 30 anos e na faixa salarial de mais de três salários.

O percentual de 0,35% do resultado dos exames de imunodifusão é aceitável, visto que a amostra estudada era composta de pessoas sadias. Bezerra (2009) em inquérito realizado com pacientes HIV + encontrou um percentual de 2,6% de positividade nos exames de imunodifusão. A linha de precipitação M apresentada no exame positivo (Figura 5) está relacionada ao fato de que esta linha, persiste por meses a anos após a cura (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999).

A presença de pombos no trabalho na atualidade apresentou-se como fator de proteção para infecção por *H. capsulatum*. Isto é um dado totalmente diferente de toda a literatura especializada sobre o fungo, visto que o contato com as fezes deste animal é apontado como fator de risco para a infecção (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999;

NEGRONI, 2005; ZANCOPE-OLIVEIRA; MUNIZ; WANKE, 2005; FERREIRA; BORGES, 2009). Talvez o tamanho reduzido e as atividades profissionais da amostra tenham contribuído para este resultado. Outro motivo para encarar este dado com cautela, é o limite superior do intervalo de confiança muito próximo à unidade (IC95%= 0,375-0,996). Fazem-se necessários estudos futuros com uma amostra maior para melhor esclarecer este resultado. Porém este achado de presença de pombo no trabalho como fator de proteção para a infecção por *H.capsulatum*, não é importante para a infecção por este fungo no Estado do Ceará.

Presença de morcego na residência na atualidade e presença da árvore mangueira na residência na atualidade mostraram-se significantes para a infecção por *H. capsulatum*. O que vai ao encontro com a literatura de que contato com morcego é fator de risco para contrair histoplasmose (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999; NEGRONI, 2005; ZANCOPE-OLIVEIRA; MUNIZ; WANKE, 2005; FERREIRA; BORGES, 2009). A importância da árvore mangueira provavelmente se dê pelo hábito dos morcegos de apreciarem o seu fruto e serem atraídos pela presença das mesmas. Bezerra (2009) em inquérito epidemiológico com histoplasmina em indivíduos positivos para HIV na cidade de Fortaleza encontrou a mesma relação de significância estatística entre a presença de mangueira na residência na atualidade e ser reativo a histoplasmose. Estes dados podem indicar a importância do morcego na epidemiologia da histoplasmose na cidade de Fortaleza.

## 5. CONCLUSÕES

- A reatividade a histoplasmina deste estudo foi semelhante à encontrada em estudos brasileiros com populações urbanas.
- Os estudantes apresentaram elevada exposição a fatores de risco para infecção por *H. capsulatum*.
- Fatores ambientes e atividades ocupacionais expõem indivíduos à infecção pelo fungo.
- As associações estatísticas de significância entre os reativos a histoplasmina e o morcego, apontam que este animal é muito importante na epidemiologia da histoplasmose na cidade de Fortaleza.
- A cidade de Fortaleza constitui-se área com significativa prevalência de infecção por *Histoplasma*.

## **DIFICULDADES**

As dificuldades ficaram por conta da operacionalização dos exames e da adesão das pessoas à pesquisa. Como os exames foram realizados nos próprios locais de trabalhos, foi necessário fazer o deslocamento dentro das dependências das instituições com todo o material necessário para operacionalizá-los: caixa térmica com o reagente do teste intradérmico, material para coleta e aplicação dos exames e recipiente para descarte de pérfuro-cortante.

Quanto à adesão, foi necessário um ótimo poder de convencimento para conseguir a aceitação das pessoas, visto que se tratou de uma pesquisa onde o participante teria que fazer dois exames com instrumentos pérfuro-cortante, sendo informado antecipadamente que a intradermorreação poderia apresentar dor, hiperemia e endurecimento local.

**REFERÊNCIAS**

ALMEIDA, M. C.; VIANNA, L. G.; MORAES, M.A.P. Histoplasmosis com derrame pleural. Relato de um caso. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 32, n. 5, p. 375-378, 1990.

ANDREU, C. M. F.; VARONA, C. C.; MACHIN, G. M.; BARRERAS, M. E. R.; PEREZ, A. R. Histoplasmosis diseminada progresiva en pacientes con SIDA. **Rev. Cubana Med. Trop.**, v. 48, n. 3, p. 163-164, 1996.

ANTONELLO, V. S.; ZALTRON, V. F.; VIAL, M.; OLIVEIRA, F. M.; SEVERO, L. C. Oropharyngeal histoplasmosis: report of eleven cases and review of the literatura. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 44, n. 1, p. 26-29, 2011.

BADDLEY J. W.; SANKARA, I. R.; RODRIGUEZ, J. M.; PAPPAS, P. G.; MANY Jr., W. J. Histoplasmosis in HIV-infected patients in a southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. **Diag. Microb. Infect. Dis.**, v. 62, p. 151 – 156, 2008.

BENEVIDES, C. F. L.; DURÃES, R. O., SCHIAVON, L.L., NARCISO-SHIAVON, J. L.; BUZZOLETI, F. C. Bilateral adrenal histoplasmosis in an immunocompetent man. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 40, n. 2, p. 230 - 233, 2007.

BEZERRA, F. S. Histoplasmosis infecção em pacientes com HIV/aids residentes na cidade de Fortaleza, Ceará. 2009. 94f. **Dissertação (Mestrado em Saúde Pública)** – Departamento de Saúde Comunitária, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009.

BORGES, A. S.; FERREIRA, M. S.; SILVESTRE, M. T. A.; NISHIOKA, S. A.; ROCHA, A. Histoplasmosis em pacientes imunodeprimidos: estudo de 18 casos observados em Uberlândia, MG. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, Uberaba, v. 30, n. 2, p. 119-124, 1997.

BUITRAGO, M. J.; CUENCA-ESTRELLA, M. Epidemiología actual y diagnóstico de laboratorio de las micosis endémicas en España. **Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.**, v. 28, 2011. doi:10.1016/j.eimc.2011.09.014.

BULMER, A. C.; BULMER, G. S. Incidence of histoplasmin hypersensitivity in the Philippines. **Mycopathologia**, v. 149, n. 2, p. 69–71, 2000.

CALZA, I.; MANFREDI, R.; DONZELLI, C.; MARINACCI, G.; COLANGELI, V.; CHIODO, F. Disseminated histoplasmosis with atypical cutaneous lesions in an Italian HIV-infected patient: another autochthonous case. **HIV Medicine.**, v. 4, p. 145-148, 2003.

CAMPOS, C. M., FAVA NETTO, C. Reações intradérmicas de paracoccidiodina e de histoplasmina em habitantes urbanos de Bragança Paulista, estado de São Paulo, Brasil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 20, n. 5, p. 289-292, 1978.

CASOTTI, J. A. S.; MOTTA, T. Q. R.; FERREIRA JR., C. U. G.; CERUTTI JR., C. Disseminated histoplasmosis in HIV positive patients in Espírito Santo state, Brazil: a clinical-laboratory study of 12 cases (1999-2001). **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 10, n. 5, p. 1-8, 2006.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. (1993). 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. **Morbidity and Mortality Weekly Report.**, 41[RR 17], 1-19.

CERMEÑO, J. R.; HERNÁNDEZ, I.; CERMEÑO, J. J.; GODOY G.; CERMEÑO, J. J.; ORELLÁN, Y.; BLANCO, Y.; CABELLO, I.; GUZMÁN Y.; ALCALÁ, F.; GARCIA, T.; PENNA, S. Epidemiological survey of histoplasmine and paracoccidioidina skin reactivity in an agricultural area in Bolívar state, Venezuela. **Europ. J. Epidemiol.**, v. 19, p. 189-193, 2004.

CERMEÑO, J. R.; CERMEÑO, J. J.; HERNÁNDEZ, I.; GODOY G.; CERMEÑO, J. J.; CABELLO, I.; ORELLÁN, Y.; BLANCO, Y.; PENNA, S. Histoplasmine and paracoccidioidine epidemiological study in Upata, Bolívar State, Venezuela. **Trop. Med. Intern. Health.**, v. 3, p. 216-219, 2005.

CHAMANY, S.; MIRZA, S. A.; FLEMING, J. W.; HOWELL, J. F.; LENHART, S. W.; MORTIMER, V.D.; PHELAN, M. A.; LINDSLEY, M. D.; IQBAL, N. J.; WHEAT, J.; BRANDT, M. E.; WARNOCK, D.W.; HAJJEH, R. A. A large histoplasmosis outbreak among high school students in Indiana, 2001. **The Pediat. Infect. Dis. Jour.**, v. 23, n. 10, p. 909-914, 2004.

CHANG, M. R.; TAIRA, C. L.; PANIAGO, A. M. M.; TAIRA, D. L.; CUNHA, R. V.; WANKE, B. Study of 30 cases of Histoplasmosis observed in Mato Grosso do Sul state, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, São Paulo, v. 49, n. 1, p. 37-39, 2007.

CHEDID, M. F., CHEDID, A. D., GEYER, R., CHEDID, M. B. F., SEVERO, L. C. Histoplasmosis presenting as Addisonian crisis in an immunocompetent host. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 37, n. 1, p. 60 – 62, 2004.

COÊLHO, I. C. B.; GADELHA, J. B.; CÂMARA, L. M. C. Estudo sobre a paracoccidioidomicose no Estado do Ceará: análise preliminar da paracoccidioidomicose infecção, utilizando reações intradérmicas com paracoccidioidina e histoplasmina. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 19, p. 45-57, 1986.

COIMBRA JR., C. E.; WANKE, B.; SANTOS, R.V.; DO VALLE, A. C.; COSTA, R. L., ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M. Paracoccidioidin and histoplasmin sensitivity in Tupí-Mondé Amerindian populations from Brazilian Amazônia. **Ann. Trop. Med. Parasitol.**, v. 88, n. 2, p. 197-207, 1994.

COSTA, W.; WANKE, B.; BARROS, M. A. O. Paracoccidioidomicose e Histoplasmosis capsulata. Inquérito intradérmico em três municípios do Estado da Paraíba, João Pessoa. **Revista do CCS.**, v. 11, n. 2, p. 181-188, 1989.

CUELLAR-RODRIGUEZ, J.; AVERY, R. K.; LARD, M.; BUDEV, M.; GORDON, S. M.; SHRESTHA, N. K.; DUIN, D. van; OETHINGER, M.; MAWHORTER, S. D. Histoplasmosis in Solid Organ Transplant Recipients: 10 Years of Experience at a

Large Transplant Center in an Endemic Area. **Clin. Infect. Dis.**, v. 49, n. 5, p.710–716, 2009.

CURY, G. C.; FILHO, A. D.; CRUZ, A. G. C.; HOBAIKA, A. B. S. Surto de histoplasmose em Pedro Leopoldo, Minas Gerais, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 34, n. 5, p. 483-486, 2001.

DAHER, E. F.; BARROS, F. A. S.; SILVA JÚNIOR, G. B.; TAKEDA, C. F. V.; MOTA, R. M. S.; FERREIRA, M. T.; MARTINS, J. C.; OLIVEIRA, S. A. J.; GUTIÉRREZ-ADRIANZÉN, O. A. Risk factors for death in acquired immunodeficiency syndrome-associated disseminated histoplasmosis. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 74, n. 4, p. 600-603, 2006.

DAHER, E. F.; SILVA JÚNIOR, G. B.; BARROS, F. A. S.; TAKEDA, C. F. V.; MOTA, R. M. S.; FERREIRA, M. T.; OLIVEIRA, S. A. J.; MARTINS, J. C.; ARAÚJO, S. M. H. A.; GUTIÉRREZ-ADRIANZÉN, O. A. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis in HIV patients from Brazil. **Trop. Med. and Internat. Health**, v. 12, n. 9, p.1108 – 1115, 2007.

DAMASCENO, L. S. Morbimortalidade e sobrevida após o primeiro evento de histoplasmose disseminada em pacientes com aids atendidos em Unidade de Referência de Fortaleza/Ceará. 2011. 108f. **Dissertação (Mestrado em Saúde Pública)** – Departamento de Saúde Comunitária, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011.

DEUS FILHO, A de; WANKE, B.; CAVALCANTI, M. A. S.; MARTINS, L. M. S.; DEUS, A. C. B de. Histoplasmose no Nordeste do Brasil. Relato de três casos. **Rev. Port. Pneumologia**, v. 15, n. 1, p. 109-114, 2009.

DIÓGENES, M. J. N.; GONÇALVES, H. M. G.; MAPURUNGA, A. C. P.; ALENCAR, K. F.; ANDRADE, F. B.; NOGUEIRA-QUEIROZ, J. A. Reações à Histoplasmina e Paracoccidioidina na Serra de Pereiro (Estado do Ceará – Brasil). **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 32, n. 2, p. 116-120, 1990.

FAÇANHA, M. C.; CAFÉ, V. S.; WANKE, B.; SOUZA, A. Q.; BORNAY, F. L.; COELHO FILHO, J. M. Estudo soro epidemiológico de paracoccidioidomicose e histoplasmose em Palmácia-Ce. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 24, spl. II, p. 28, 1991.

FARINA, C.; RIZZI, M.; RICCI, L.; GABBI, E.; CALIGARIS, S.; GOGLIO, A. Imported and autochthonous. Histoplasmosis in Italy: new cases and old problems. **Rev. Iberoam. Micol.**, v. 22, n. 1, p. 169-171, 2005.

FAVA, S. C.; FAVA NETTO, C. Epidemiologic surveys of histoplasmin and paracoccidioidin sensitivity in Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 40, n. 3, p. 115-164, 1998.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Histoplasmose. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 42, n. 2, p. 192 – 198, 2009.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - FIOCRUZ/IPEC. **Protocolo de preparo do filtrado de cultura de *Histoplasma capsulatum* (histoplasmina)**. Rio de Janeiro. 2009.

FREITAS, A.F. Condições clínicas orais de pacientes portadores de histoplasmose disseminada associada à aids em hospital de referência de Fortaleza. 2010. 94f. **Dissertação (Mestrado em Saúde Pública)** – Departamento de Saúde Comunitária, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010.

FREY, M. N.; BONAMIGO, R. R.; IOPPI, A. E. E.; PRADO, G. P. Estudo sobre as características clínicas, epidemiológicas, histopatológicas e micológicas de pacientes com micoses profundas em um Serviço de Dermatologia de Porto Alegre, RS. **Revista da AMRIGS**, v.55, n.2, p.123-129, 2011.

FUNDAÇÃO CEARENSE DE METEOROLOGIA E RECURSOS HÍDRICOS – FUNCEME. **Produtos e serviços: Clima**. Disponível em: <http://www.funceme.br/DEMETS/index.htm>. Acesso em 08 de julho de 2011

GASPARETTO, E. L.; NETO, A. C.; ALBERTON, J.; DAVAUS, T.; PIANOVSKI, M. A. D.; YAMAUCHI, E.; TORRES, L. F. B. Histoplasmoma como lesão isolada do sistema nervoso central em paciente imunocompetente. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 63, n. 3-A, p. 689-692, 2005.

GIL-BRUSOLA, A.; PEMÁN, J.; SANTOS, M.; SALAVERT, M.; LACRUZ, J.; GOBERNADO, M. Disseminated histoplasmosis with hemophagocytic syndrome in a patient with AIDS: description of one case and review of the Spanish literature. **Rev. Iberoam. Micol.**, v. 24, p. 312-316, 2007.

GÓMEZ, B.L. Histoplasmosis: Epidemiology in Latin America. **Current Fungal Infection Report**, v. 5, n.4, p. 199 – 205, 2011.

GOSWAMI, R.P.; PRAMANIK, N.; BANERJEE, D.; RAZA, M.M.; GUHA, S. K.; MAITI, P. K. Histoplasmosis in eastern India: the tip of the iceberg? **Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 93, p. 540-542. 1999.

GUIMARÃES, A. J.; NOSANCHUCK, J. D.; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M. Diagnosis of histoplasmosis. **Braz. J. Microbiol.**, v. 37, n. 1, p.1-13, 2006.

HERNANDEZ, M. S.; ANDREU, M. F.; ORTIZ, A. E.; DESPAIGNE, C. Reactividad a la histoplasmina em trabajadores de granjas avícolas em la Provincia de Ciego de Avila, Cuba. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, São Paulo, v. 34, n. 4, p. 329-333, 1992.

HOLANDA, S. M.; MESQUITA, J. R. L.; PINHEIRO, M. Z.; ANGELO, M. R. F.; SILVA T. M. J. Importância do creme leucocitário no diagnóstico da Histoplasmose Disseminada em pacientes com AIDS no Hospital São José (HSJ) - Ceará. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.**, São Paulo, v. 31, supl. I, p. 37, 1998.

HUHN, G. D.; AUSTIN, C.; CARR, M.; HEYER, D; BOUDREAU, P.; GILBERT, G.; EIMEN, T.; LINDSLEY, M.D.; CALI, S.; CONOVER, C. S.; MARK; S.D. Two

outbreaks of occupationally acquired histoplasmosis: more than workers at risk. **Environ. Health Perspect.**, v. 113, n. 5, p. 585-589, 2005.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Censo 2010. A divulgação dos resultados.** Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/censo/divulgacao\\_internet.shtm](http://www.ibge.gov.br/censo/divulgacao_internet.shtm). Acessado em: 08 de julho de 2011.

JAWETZ, E.; MELNICK, J. L.; ADELBERG, E. A. **Microbiologia Médica.** 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 524.

KASUGA, T.; WHITE, T. J.; KOENIG, G.; MCEWEN, J.; RESTREPO, A.; CASTAÑEDA, E.; LACAZ, C. S.; HEINS-VACCARI, E. M.; FREITAS, R. S.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; QIN, Z.; NEGRONI, R.; CARTER, D. A.; MIKAMI, Y.; TAMURA, M.; TAYLOR, M. L.; MILLER, G. F.; POONWAN, N.; TAYLOR, J. W. Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. **Mol. Ecol.**, v. 12, p. 3383–3401, 2003.

KAUFFMAN, C. A. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 20, n. 1, p. 115-132, 2007.

KAUFFMAN C. A. Diagnosis of histoplasmosis in immunosuppressed patients. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, v. 21, n. 5, p. 421-425, aug. 2008.

KAUFFMAN C. A. Histoplasmosis. **Clin. Chest. Med.**, v. 30, n. 2, p. 217-225, 2009.

KIKUCHI, K.; SUGITA, T.; MAKIMURA, K.; URATA, K.; SOMEYA, T.; SASAKI, T.; KAMEI, K.; NIIMI, M.; HIRAMATSU, K.; UEHARA, Y. Is *Histoplasma capsulatum* a native inhabitant of Japan? **Microbiol. Immunol.**, v. 52, p. 455–459, 2008.

KIRSCH, C. M.; JENSEN, W. A.; KAGAWA, F. T.; CAMPAGNA, A. C. Acute histoplasmosis acquired in Mexico. **West J. Med.**, v. 160, n. 3, p. 257-259, 1994.

KWON - CHUNG, K. J.; BENNETT, J. E. Histoplasmosis. In: KWON-CHUNG, K. J.; BENNETT, J. E. **Medical mycology.** Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. p. 248-279.

LACAZ, C. S.; PORTO, E.; MARTINS J. E. C. **Micologia Médica.** 7 ed. São Paulo: Sarvier, 1984. 479 p.

LACAZ, C.S.; DEL NEGRO, G. M. B; VIDAL, M. S. M.; HEINS-VACCARI, E. M.; SANTOS, R. F.; MARTINS, M. A.; OZAKI, M. M.; ROMITI, R.; PROENÇA, R.; CASTRO, L. G. M. Atypical disseminated cutaneous histoplasmosis in an immunocompetent child, caused by an “aberrant” variant of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 41, n. 3, p. 195-202, 1999.

LAI, C. H.; HUANG, C. K.; CHIN, C.; YANG, Y. T.; LIN, H. F.; LIN, H. H.. Indigenous case of disseminated histoplasmosis, Taiwan. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 13, n. 1, p. 127-129, 2007.

LEIMANN, B. C. Q.; PIZZINI, C. V.; MUNIZ, M. M.; ALBUQUERQUE, P. C.; MONTEIRO, P.F.; REIS, R. S.; ALMEIDA-PAES, R.; LAZERA, M. S.; WANKE, B.; PÉREZ, M. A.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R.M. Histoplasmosis in a Brazilian center: clinical forms and laboratory tests. **Rev. Iberoam. Micol.**, v. 22, n. 3, p. 141-146, 2005.

LEVI, G. C.; POZZI, C. M.; HIRSCHHEIMER, S. M. D. S.; CHAHADE, W. H.; GOMES, H. R.; GRANATO, C. Histoplasmosse do sistema nervoso central como única manifestação da doença em pacientes imunocompetentes. Apresentação de dois casos. **Arq Neuropsiquiatr.**, v. 61, n. 3-B, p. 859-863, 2003.

LIBÓRIO, M. P.; SOUSA, A. Q.; LEITÃO, T. M. J. S.; POMPEU, M. M. L. Histoplasmosse como lesão expansiva do sistema nervoso central em paciente imunocompetente In: Congresso Brasileiro de Infectologia, 2009, Maceió. **Brazilian Journal of Infectious Disease**, 2009, v. 13. p. 98-98.

LIVRAMENTO, J.A.; MACHADO, L. R.; NÓBREGA, J. P. S.; VIANNA, L. S.; SPINA-FRANÇA, A. Histoplasmosse do sistema nervoso central estudo do líquido cefalorraqueano em 8 pacientes. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 51, n. 1, p. 80-86, 1993.

MANGIATERRA, M.; ALONSO, J.; GALVAN, M.; GIUSIANO, G.; GORODNER, J. Histoplasmin and paracoccidioidin skin reactivity in infantile population of northern Argentina. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 38, n. 5, p. 349-353, 1996.

MARTINEZ, R.; VITALI, L. H.; HENRIQUES, J. H. S.; MACHADO, A. A.; ALBERNAZ, A.; LIMA, A. A. Inquérito soropidemiológico para infecções por fungos causadores de micoses sistêmicas na Reserva Indígena Xacriabá, Estado de Minas Gerais. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 35, n. 4, p. 347-350, 2002.

MARTINS, E. M. L., MARCHIORI, E.; DAMATO, S. D.; POZES, A. C. G.; DALSTON, M. Histoplasmosse pulmonar aguda: relato de uma microepidemia. **Radiol. Bras.**, v. 36, n. 3, p. 147-151, 2003.

MCKINSEY, D. S.; SPIEGEL, R. A.; HUTWAGNER, L.; STANFORD, J.; DRIKS, M. R.; BREWER, J.; GUPTA, M. R.; SMITH, D. L.; O'CONNOR, M. C.; DALL, L. Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factors, and pathophysiology. **Clin. Infect. Dis.**, v. 24, n. 26, p. 1195-1203, 1997.

MOCHI, A.; EDWARDS, P. Q. Geographical distribution of histoplasmosis and histoplasmin sensitivity. **Bull. World Health Org.**, v. 5, p. 259-291, 1952.

MORAES, M.A.P.; ALMEIDA, M.M.R. Isolamento de *Histoplasma capsulatum* do solo de Humboldt (Estado de Mato Grosso, Brasil). **Acta Amazonica**, v. 6, n. 4 (Supl.), p: 43-47, 1976.

MOTA, J.; PAVILLARD, A.; PÉREZ, R.; PÉREZ-YBARRA, L.; LUIS-LEÓN, J. Prevalencia de la infección por *Paracoccidioides brasiliensis* e *Histoplasma capsulatum* en agricultores del "Caserío La Entrada". Estado Aragua. Venezuela. **Salud de los Trabajadores**, v.17, n.1, p. 33-47, 2009.

NEGRONI, R. Histoplasmose. In: FOCACCIA, R. (Ed.). **Veronesi Tratado de Infectologia.**, 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. Cap. 87, p. 1415-1426.

NEGRONI, R.; DURÉ, R.; ORTIZ NARETO, Á.; ARECHAVALA, A. I.; MAIOLO, E. I.; SANTISO, G. M.; IOVANNITTI, C.; IBARRA-CAMOU, B.; CANTEROS, C. E. Brote de histoplasmosis en la Escuela de Cadetes de la Base Aérea de Morón, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. **Rev. Argentina de Microb.**, v. 42, n. 2, p. 254-260, 2010.

OIKAWA, F.; CARVALHO, D.; MATSUDA, N. M.; YAMADA, A. T. Histoplasmosis in the nasal septum without pulmonary involvement in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: case report and literature review. **J. Med. São Paulo**, v. 128, n. 4, p. 236-238, 2010.

OLIVEIRA, F. M.; UNIS, G.; SEVERO, L. C. Microepidemia de histoplasmose em Blumenau, Santa Catarina. **J. Bras. Pneumol.**, v. 32, n. 4, p. 375-378, 2006.

OLIVEIRA, F. M.; FERNANDES, S. S.; SEVERO, C. B.; GUAZZELLI, L. S.; SEVERO, L. C. *Histoplasma capsulatum* fungemia in patients with acquired immunodeficiency syndrome: detection by lysis-centrifugation blood-culturing technique. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 49, n. 3, p. 135-138, 2007.

PANIZO, M.M.; DOLANDE, M.; REVIÁKINA, V.; MALDONADO, B. Histoplasmosis pulmonar asociada con visita a cuevas. Descripción de un brote. **Rev. Soc. Ven. Microbiol.**, v. 21, n. 1, p. 30-35, 2001.

PFALLER, M. A.; DIEKEMA, D. J. Epidemiology of invasive mycoses in North America. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 36, n. 1, p. 1-53, 2010.

PONTES, L. B. Características clínicas e evolução dos pacientes com histoplasmose disseminada e aids atendidos em hospital de referência do Ceará. 2008. 87 f. **Dissertação (Mestrado em Saúde Pública)** – Departamento de Saúde Comunitária, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2008.

PONTES, L. B.; LEITÃO, T. M. J. S.; LIMA, G. G.; GERHARD, E. S.; FERNANDES, T. A. Características clínico-evolutivas de 134 pacientes com histoplasmose disseminada associada a SIDA no Estado do Ceará. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 43, n. 1, p. 27-31, 2010.

PRADO, M.; SILVA, M. B.; LAURENTI, R.; TRAVASSOS, L. R.; TABORDA, C. P. Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, vol. 104, n. 3, p. 513-521, 2009.

RALPH, A.; RAINES, M.; RODE, J. W.; CURRIE, B. J. Histoplasmosis in two aboriginal patients from Australia's tropical Northern Territory. **Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 100, n. 9, p. 888-890, 2006.

RAMOS, I. C. Achados clínicos laboratoriais como auxiliares no diagnóstico de histoplasmose disseminada em pacientes febris com aids de hospital de referência do

Ceará. 2008. 103f. **Dissertação (Mestrado em Saúde Pública)** – Departamento de Saúde Comunitária, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2008.

RAPPO, U.; BEITLER J.R.; FAULHABER, J.R.; FIROZ,B.; HENNING, J.S.; THOMAS, K.M.; MASLOW, M.; GOLDFARB, D.S.; HOROWITZ, H.W. Expanding the horizons of histoplasmosis: disseminated histoplasmosis in a renal transplant patient after a trip to Bangladesh. **Transplant Infectious Disease**, v. 12, n. 2, p. 155-60, 2010.

REVIÁKINA, V.; PANIZO, M.; DOLANDE, M.; SELGRAD, S. Diagnóstico inmunológico de las micosis sistémicas durante cinco años 2002-2006. **Rev. Soc. Ven. Microbiol.**, v.27, n. 2, p. 112-119, 2007.

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.

SAHEKI, M. N.; SCHUBACH, A. O.; SALGUEIRO, M. M.; CONCEIÇÃO-SILVA, F.; WANKE, B.; LAZERA, M. Histoplasmosse cutânea primária: relato de caso em paciente imunocompetente e revisão de literatura. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 41, n. 6, p. 680-682, 2008.

SALOMON. J.; FLAMENT SAILLOUR, M.; De TRUCHIS, P.; BOUGNOUX, M. E.; DROMER, F.; DUPONT, B.; SAINT-HARDOUIN G. de; PERRONNE, C. An outbreak of acute pulmonary histoplasmosis in members of a trekking trip in Martinique, French west Indies. **J Travel Med.**, v. 10, n. 2, p. 87–93, 2003.

SANTOS, M. C. P.; PEDROSA, C. M. S. Inquérito epidemiológico com histoplasmina e paracoccidioidina em Arapiraca – Alagoas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 23, n. 4, p. 213-215, 1990.

SEVERO, L. C.; LEMOS, A. C. M.; LACERDA, H. R. Mediastinal histoplasmosis: report of the first two brazilian cases of mediastinal granuloma. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**; v. 47, n. 2, p. 103-105, 2005.

SEVERO, L. C.; OLIVEIRA, F. M.; IRION, K.; PORTO, N. S.; LONDERO, A. T. Histoplasmosis in Rio Grande do Sul, Brazil: a 21-year experience. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 43, n. 4, p. 183-187, 2001.

SHIMAMOTO, A; TAKAO, M.; SHOMURA, S.; TARUKAWA, T; SHIMPO, H. Pulmonary histoplasmosis as an example of imported mycoses in Japan. **Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 55, p. 335–338, 2007.

SIDRIM, J. J. C.; OLIVEIRA, F. G. M. Micose Profundas. In: SIDRIM, J. J. C.; MOREIRA, J. L. B. (Ed.). **Fundamentos Clínicos e Laboratoriais da Micologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. Cap. 14, p. 152-170.

SILVA-LEITÃO, T. M. J.; CAVALCANTE, M. S.; GONÇALVES, M. V.; VALE, E. F. N. Série histórica de doenças sistêmicas febris definidoras de AIDS, com ênfase na Histoplasmosse Disseminada em Fortaleza, Ceará, de 1980 a 2006. In: Congresso da

Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, XLIII, 2007, Campos do Jordão. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 2007, v. 40, p. 78-78.

SILVA-VERGARA, M. L.; MARTÍNEZ, R. Inquérito epidemiológico com paracoccidiodina e histoplasmina em área agrícola de café em Ibiá, Minas Gerais, Brasil. **Rev. Iberoam. Micol.**, v. 15, p. 294-297, 1998.

SOUZA, S. L.S.; FEITOZA, P.V.S.; ARAÚJO, J. R.; ANDRADE, R. V.; FERREIRA, L. C. L. Causas de óbito em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida, necropsiados na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 41, n. 3, p. 24-25, 2008.

TAYLOR, M. L.; CHAVEZ-TAPIA, C. B.; VARGAS-YAÑEZ, R.; RODRIGUES-ARELLANES, G.; PENA-SANDOVAL, G. R.; TORIELLO, C.; PEREZ, A.; REYES-MONTES, M. R. Environmental conditions favoring bat infection with *Histoplasma capsulatum* in mexican shelters. **Am. J. Trop. Méd. Hyg.**, v. 61, p. 914-919, 1999.

TAYLOR, M. L.; RUÍZ-PALACIOS, G. M.; REYES-MONTES, M. del R.; RODRÍGUEZ-ARELLANES, G.; CARRETO-BINAGHI, L. E.; DUARTE-ESCALANTE, E; HERNÁNDEZ-RAMÍREZ, A; PÉREZ, A.; SUÁREZ-ALVAREZ, R. O.; ROLDÁN-ARAGÓN, Y. A.; ROMERO-MARTÍNEZ, R.; SAHAZA-CARDONA, J. H.; SIFUENTES-OSORNIO, J.; SOTO-RAMÍREZ, L. E.; PENÁ-SANDOVAL, G. R. Identification of the infectious source of an unusual outbreak of histoplasmosis, in a hotel in Acapulco, state of Guerrero, Mexico. **FEMS Immunol. Med. Microbiol.**, v. 45, p. 435-441, 2005.

THIAGO, P. T. S.; SANTOS, J. I.; STEINDEL, M. Histoplasmosose em região de palato duro simulando lesão causada por *Leishmania*. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 31, n. 2, p. 225-229, 1998.

TROMBETTA, L.; BAVA, A. J. Laboratorio clínico y micológico em pacientes con histoplasmosis y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. **Acta. Bioquím. Clín. Latinoam.**, v. 39, n. 4, p. 471-6, 2005.

UNIS, G.; OLIVEIRA, F. M.; SEVERO, L. C. Histoplasmosose disseminada no Rio Grande do Sul. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 37, n. 6, p. 463-468, 2004.

UNIS, G.; SEVERO, L.C. Histoplasmosose pulmonar cavitária crônica simulando tuberculose. **J. Bras. Pneumologia**, v.31, n. 4, p. 318 – 324, 2005.

VALLE, A. C. F.; MOREIRA, L. C., ALMEIDA- PAES, R.; MOREIRA, J. S.; PIZZINI, C. V.; MUNIZ, M. M.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M. Chronic disseminated histoplasmosis with lesions restricted to the mouth: case report. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 48, n. 2, p. 113-116, 2006.

WHEAT, L.J. Approach to the diagnosis of the endemic mycoses. **Clin. Chest. Med.**, v. 30, p. 379-389, 2009.

WHEAT, L.J.; FREIFELD, A. G.; KLEIMAN, M. B.; BADDLEY, J.W.; MICKINSEY, D.S.; LOYD, J. E., KAUFFMAN, C. A. 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.

WHEAT, L. J.; KAUFFMAN, C. A. Histoplasmosis. **Infect. Dis. Clin. North America**, v. 17, n. 1, p. 1-19, 2003.

ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; MUNIZ, M. M.; PIZZINI, C. V.; GUIMARÃES, A. J. **Diagnóstico imunológico das micoses pulmonares**. Apostila. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2006.

ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; MUNIZ, M. M.; WANKE, B. Histoplasmosse. In: COURA, J. R. (Ed.). **Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. Cap. 102, p. 1207- 1222.

ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; TAVARES, P. M. S.; MUNIZ, M. M. Genetic diversity of *Histoplasma capsulatum* strains in Brazil. **FEMS Immunol. Med. Microbiol.**, v. 45, n. 3, p. 443-449, 2005.

ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; WANKE, B. Distribuição das fontes de infecção do *histoplasma capsulatum var. capsulatum* em Rio da Prata – Município do Rio de Janeiro (RJ). **Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo**, v. 29, n. 4, p. 243-250, 1987.

ZEMBRZUSKI, M. M.; BASSANESI, M. C.; WAGNER, L. C.; SEVERO, L. C. Inquérito intradérmico com histoplasmina e paracoccidioidina em duas regiões do Rio Grande do Sul. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 29, n.1, p. 1-3, 1996.

ZÖLLNER, M. S. A. C.; REZENDE, K. M. P. C.; BIRMAN, S.; ELIAS, C. P. F.; ARISAWA, E. A. L.; SANTOS, M. A. B. D. V. Clinical and evolutionary characteristics of four patients with pulmonary histoplasmosis reported in the Paraíba Paulista V Valley Region. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 4, n. 5, p. 599-601, 2010.

## APÊNDICES:

### Apêndice A

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos-lhe para participar da pesquisa: “INFECÇÃO POR *Histoplasma capsulatum* EM PROFISSIONAIS E ESTUDANTES DE INSTITUIÇÕES DE SAÚDE DE FORTALEZA”, desenvolvida pela mestrandia Anaíza Diógenes Soares sob a orientação da Profa. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará-UFC.

*Histoplasma capsulatum* é um fungo que pode ser transmitido por fezes de aves como galinhas, pombos ou de morcegos e causar uma doença chamada histoplasmose que tem sido muito comum no Ceará. Na maioria das pessoas não causa nenhum sintoma, mas nos indivíduos com defesas baixas por cânceres, transplantes de órgãos e aids pode desencadear uma infecção grave e com risco de morte, no entanto tem tratamento e é curável. Esse estudo pretende conhecer quantos indivíduos já tiveram contato com esse fungo e como pode ter adquirido essa infecção.

Serão realizados dois exames: o primeiro constará da coleta de um exame de sangue e o segundo de um teste para diagnosticar se teve ou não contato com esse fungo, através da aplicação de 0,1 ml de uma substância em sua pele utilizando uma seringa intradérmica (na parte mais superficial da pele) de calibre 11 x 4,5. Esse procedimento é chamado de “Teste Intradérmico”, a leitura da positividade ou não ao teste será realizada com 48 a 72hs através da medição do local com uma régua. É possível que durante e após o procedimento do Teste Intradérmico sinta dor local. Poderá ocorrer também pequeno sangramento local. Raramente ocorrerão complicações como hematoma (mancha escura na pele), infecção local (pele vermelha e quente), sensação de dormência e formigamento também no local. O resultado é positivo para histoplasmose quando no local onde foi aplicado a injeção ficar elevado. Uma foto da alteração da pele poderá ser tirada de 48 a 72 hs após, mas sem revelar sua identidade.

Uma vez o exame sendo positivo, você será informado, mas nenhum tratamento será feito, pois se você não tem febre e outras manifestações da doença, nenhum tratamento é recomendado. Caso aceite participar desta pesquisa, será preenchido também, um formulário com informações sobre: doenças anteriores, seus costumes e vida cotidiana. Toda e qualquer informação será guardada de forma sigilosa. Caso o senhor (a) concorde, basta somente assinar seu nome no final da página; caso recuse em participar do estudo, isso não trará nenhum prejuízo ao seu trabalho ou estudo nesse estabelecimento de saúde. A participação na pesquisa não é remunerada, o benefício é o conhecimento do contato com o fungo através dos resultados dos exames. Qualquer dúvida, favor entrar em contato com a pesquisadora Anaíza Diógenes Soares ou a Professora Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão, responsáveis pela pesquisa, cujos telefones e endereços seguem abaixo.

“Declaro ainda estar ciente dos meus direitos de participar ou deixar de participar se assim for minha vontade, em qualquer período da realização do estudo. Estou igualmente ciente de que os resultados e fotos do projeto serão publicados em documentos especializados nos meios de comunicação científicos, universitários e/ou

leigos que se fizerem necessários para levar a público os resultados obtidos. Estou informado (a) de que toda a obtenção e análise de dados sobre minha participação nas atividades do projeto estão de acordo com as normas do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa com seres humanos de 1996”.

Atenciosamente, Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Ass.Participante \_\_\_\_\_

Ass.Testemunha\_\_\_\_\_

Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão  
Fone: 9994.6710/ 3366.8044  
Rua: Av. dos Expedicionários, 4435

Anaíza Diógenes Soares  
Fone: 86708678/3366.8154  
Rua José Lourenço, 625

**Apêndice B**

**FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS FICHA Nº \_\_\_\_\_**

**EPIDEMIOLOGIA DA HISTOPLASMOSE INFECÇÃO NA CIDADE DE FORTALEZA**

**1. INSTITUIÇÃO:** ( ) CEMJA ( ) HUWC ( ) HSJ

**2. SETOR (ÁREA) QUE TRABALHA (ESTUDA):**

\_\_\_\_\_

**3. IDENTIFICAÇÃO:**

Endereço: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Tel.: \_\_\_\_\_

**4. DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS:**

- Atividade:

( ) Auxiliar/técnico de Enfermagem	( ) Serviços Gerais
( ) Enfermeiro	( ) Técnico Administrativo
( ) Médico	( ) Estudante
( ) Outros: _____	

-Idade: \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

-Cidade de nascimento: \_\_\_\_\_ Estado de nascimento: \_\_\_\_\_

-Sexo: ( ) masculino feminino ( )

-Renda: R\$ \_\_\_\_\_ (salário mínimo)

-Escolaridade: \_\_\_\_\_

( ) sem estudo	( ) ensino médio completo
( ) fundamental incompleto	( ) ensino superior incompleto
( ) fundamental completo	( ) ensino superior completo
( ) ensino médio incompleto	( ) pós-graduação

-Tipo de moradia atual:

( ) casa	( ) sítio
( ) apartamento	( ) outro: _____

**5. DADOS DEMOGRÁFICOS:**

-Já morou em outro Estado? Sim ( ) Não ( )

-Já morou em outro País? Sim ( ) Não ( )

## 6. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DA HISTOPLASMOSE INFECCÃO:

<b>Categoria</b>	<b>Atual</b> Menos de um ano S(SIM)ou N(NÃO)	<b>No Passado</b> Há mais de um ano S(SIM)ou N(NÃO)
Presença de pombos na residência?		
Presença de pombos na vizinhança?		
Presença de pombos no local de trabalho?		
Presença de galinheiro na residência?		
Presença de galinheiro na vizinhança?		
Limpeza de galinheiros?		
Contato com pássaros?		
Trabalho em granja?		
Trabalhou diretamente com outras aves?		
Morcegos na residência?		
Morcegos na vizinhança?		
Morcegos no local de trabalho?		
Visita sítios?		
Morada em sítio?		
Visita a cavernas?		
Presença de mangueira na residência?		
Presença de mangueira na vizinhança?		
Limpeza de forro de casa?		
Trabalho com limpeza de ar condicionado?		
Trabalho em empresas de limpeza (serviços gerais)?		
Já realizou trabalho de jardinagem?		
Já realizou atividade de agricultura?		
Já trabalhou com demolição de imóveis/reforma de prédios antigos?		
Já trabalhou com escavação de solo (poço etc..)?		

## 7. DOENÇAS PREGRESSAS:

-Já fez tratamento para doenças pulmonares? ( )Sim ( )Não

Se sim, qual? \_\_\_\_\_

-Tem alguma doença que fez ou está fazendo tratamento e que tenha causado queda da imunidade (Ex: HIV, câncer, hepatite crônica, doença auto-imune tipo lúpus, doença de pele)? ( )Sim ( )Não

-Já teve histoplasmoze? ( )Sim ( )Não

8. TESTE INTRADÉRMICO: Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

TEMPO DE APLICAÇÃO	ANTÍGENO	RESULTADO – Tamanho em mm	
		ENDURAÇÃO	REATOR S(SIM)/N(NÃO)
48 ( ) ou 72hs ( ) Data: ____/____/____	Histoplasmina		

9. RESULTADO DA IMUNODIFUSÃO: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## ANEXOS

### Anexo A

#### PROTOCOLO DO PREPARO DO FILTRADO DE CULTURA DE *Histoplasma capsulatum* (HISTOPLASMINA) – IPEC/FIOCRUZ-RJ

#### *Materias*

##### **Meio de Cultura (Smith-Asparagina)**

L-Asparagina .....	7,0g
Cloreto de amônio .....	7,0g
Fosfato monoácido de potássio.....	1,31g
Citrato de sódio.....	0,90g
Sulfato de magnésio heptahidratado.....	1,5g
Citrato férrico.....	0,3g
Glicose.....	10,0g
Glicerina.....	25,0g
Água destilada qsp.....	1000ml

#### *Procedimento*

- Dissolver a asparagina em cerca de 300 ml de água destilada aquecida a 50°C;
  - Dissolver os sais separadamente em 25 ml de água destilada, sendo que o citrato férrico deverá ser dissolvido em água quente;
  - Misturar as soluções dos sais com a solução de asparagina. Homogeneizar;
  - Acrescentar a glicose e glicerina;
  - Completar o volume com água destilada. Homogeneizar;
  - Distribuir o meio, porções de 200 ml, em frascos Erlenmeyer de 500 ml;
  - Autoclavar a 120°C durante 20 minutos;
- a) **Células fúngicas:** Semear 3 amostras diferentes de *Histoplasma capsulatum* nos frascos contendo o meio de cultura.
  - b) **Tamanho do inóculo:** Esgotar a cultura obtida após 4 semanas de pré-cultivo em cada frasco contendo 200ml de meio de cultura.
  - c) **Incubação:** Deixar as culturas à temperatura ambiente e no escuro, durante 4-6 meses em fase estacionária, ou por um mês sob agitação constante (150 rpm) a 25°C.
  - d) **Preservação:** Decorrido o prazo estabelecido, adicionar Thimerosal na concentração final de 1:10.000. Agitar para submergir os filamentos e deixar a temperatura ambiente durante uma semana.
  - e) **Controle de esterilidade.** Plaquear em ágar sangue ou similar.
  - f) **Filtração:** Filtrar as culturas em papel de filtro (0,45µm).
  - g) **Concentração:** Concentrar o antígeno 20X utilizando método de escolha (Pervaporação, Filtro Amicon, açúcar, Polietilenoglycol). Centrifugar a 2.500 rpm por 30 minutos para retirar debris.
  - h) **Estoque:** Distribuir o filtrado, que constitui o antígeno em alíquotas de 1-5 ml em frascos tipo penicilina, identificar, datar e estocar a 4°C.

- i) **Utilização em provas intradérmicas:** Após uma primeira filtração em papel de filtro (0,45 $\mu$ m), a histoplasmina é novamente filtrada em membrana esterilizante (0,22 $\mu$ m) e novamente é realizado controle de esterilidade. Para **padronização** utiliza-se o teste de coxim plantar em animais previamente sensibilizados ao *Histoplasma capsulatum*, utilizando histoplasmina padrão para fins de comparação. A histoplasmina a ser utilizada nas reações intradérmicas é geralmente diluída a 1:1.000 em solução fisiológica estéril sendo a diluição feita somente no momento de uso.

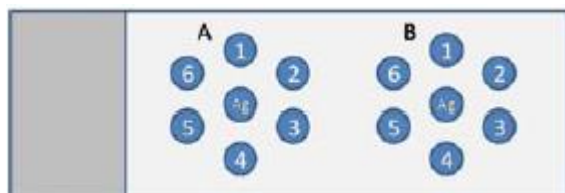
**Anexo B****PROTOCOLO PARA TESTE DE IMUNODIFUSÃO RADIAL DUPLA  
FIOCRUZ - IPEC****Materiais:**

Agarose a 1%  
 Citrato de sódio 5%  
 NaCl 0,9%  
 Corante Commassie Brilliant Blue R-250  
 Solução descorante  
 Lâminas de vidro (25 x 75 mm)  
 Papel de filtro

**Procedimento:**

1ª ETAPA (Preparo das lâminas) 1º dia:

1. Identificar a lâminas;
2. Filmar as lâminas com agarose a 1%;
3. Colocar sobre a lâmina previamente filmada 3,5 ml de gel de agarose a 1%;
4. Deixar solidificar por 5 minutos;
5. Incubar as lâminas prontas em câmara úmida entre 2-4°C por 10 minutos;
6. Perfurar as lâminas com um molde perfurador: fazer orifícios de 3 mm de diâmetro e retirar a agarose (o molde perfurador faz 1 orifício central e 6 periféricos, distantes entre si 6 mm), utilizar o molde duas vezes na mesma lâmina (conforme esquema abaixo): uma para o antígeno de histoplasma (Lado A) e outra para o controle de coccidioide (Lado B);



7. Colocar 10 ul do soro padrão (soro controle de *Histoplasma capsulatum* Immy®) na posição 1;
8. Colocar 10 ul da amostra (soro teste) nas posições 2, 3, 5 e 6 (sentido horário) e 10 ul do controle negativo na posição 4;
9. Incubar por 5 minutos à temperatura ambiente;
10. Repetir os passos 7 e 8, isto é, colocar mais 10 ul de soro padrão, dos soros testes e do controle positivo;
11. Incubar em câmara úmida entre 2-4°C por mais 30 minutos;
12. Colocar 10 ul do antígeno comercial de *Histoplasma capsulatum* Immy®;
13. Incubar por 5 min à temperatura ambiente;
14. Repetir o passo 12, isto é, colocar mais 10 ul do antígeno;

2ª ETAPA (Incubação) 2º Dia:

15. Incubar a temperatura ambiente em câmara úmida por 48 horas;

3ª ETAPA (Banhos) 3º dia:

16. Lavar as lâminas por 1 hora em citrato de sódio a 5%;
17. Lavar as lâminas em solução de NaCl 0,9% durante 24 horas, fazendo 3 trocas (1ª troca as 12 horas, 2ª troca às 17 horas e a 3ª troca às 8 horas do dia seguinte);

4ª ETAPA (Secagem) 4º e 5º dia:

18. Umedecer o papel de filtro em água destilada e embrulhar as lâminas uma a uma;
19. Incubar em estufa a 60° C por 30 minutos;
20. Mergular as lâminas envolvidas no papel de filtro em água destilada, retirando com cuidado o papel;
21. Caso fique fragmentos de papel filtro sobre o gel, mergulhar em água destilada para retirá-los;
22. Secar a temperatura ambiente;

5ª ETAPA (Coloração) 6º dia:

23. Colocar as lâminas em solução corante (Commassie Brilliant Blue R-250) durante 10 minutos;
24. Descorar com solução descorante para obter melhor visualização das linhas de precipitação (até estas ficarem nítidas);
25. Fazer leitura das lâminas: considerar reação positiva (soro reagente) quando houver a presença de linhas de precipitação com identidade total com o soro padrão.

#### ***Reagentes e Soluções:***

- **Commassie Brilliant Blue R-250**

Dissolver 0,15g de Commassie Brilliant Blue R em 100ml de solução descorante;

- **Solução descorante**

20 ml de ácido acético glacial;

40 ml de etanol;

40 ml de água destilada;

- **Agarose a 1%**

Dissolver 1g em 100 ml de água deionizada. Aquecer para dissolver bem;

- **NaCl 0,9%**

Pesar 9g de NaCl e dissolver em 1 litro de água destilada;

- **Citrato de sódio a 5%**

Pesar 50 g de citrato de sódio e dissolver em 1 litro de água destilada.

## Anexo C

## PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DO HSJ



ESTADO DO CEARÁ  
SECRETARIA DA SAÚDE

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

Ofício N.º 023/2008

Fortaleza, 21 de Julho de 2008

Referente ao Protocolo N.º 018/2008

Folha de Rosto N.º 190624

CAAE – 0025.0.042.000-08

Título do Projeto: “Epidemiologia de histoplasmoze infecção na cidade de Fortaleza, Ceará”.

Instituições Envolvidas: Hospital São José de Doenças Infecciosas  
Universidade Federal do Ceará

Pesquisadora Responsável: Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão

Senhor Diretor,

Levamos ao conhecimento de V. Sa. que, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São José de Doenças Infecciosas (CEP-HSJ), dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução N.º. 196 de outubro de 1996, publicada no Diário Oficial da União em 16 de outubro de 1996, **aprovou** o projeto em apreço na reunião ordinária do CEP-HSJ, em 21 de julho de 2008.

Sendo só o que se nos apresenta no momento, subscrevemo-nos.

Atenciosamente,

Dra. Maria Lúcia Duarte Pereira  
Coordenadora do CEP-HSJ

Ilmo. Sr.  
Dr. Anastácio de Queiroz Sousa  
Diretor Geral do Hospital São José  
Nesta

**Anexo D****PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DO HUWC**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO**  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**  
Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE  
FONE: (85) 3366-8589 / 3366.8613 E-MAIL: [cephuwc@huwc.ufc.br](mailto:cephuwc@huwc.ufc.br)

Protocolo nº: 113.11.10

Pesquisador(a) Responsável: Anaíza Diógenes Soares

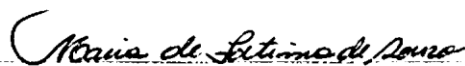
Departamento / Serviço:

Título do Projeto: **“Epidemiologia da Histoplasrose Infecção na cidade de Fortaleza - Ceará”.**

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio analisou, na reunião do dia 14/02/11, o projeto de pesquisa supracitado e, em tendo sido atendidas as pendências, baseando-se nas normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, 303/00, 304/00, 347/05, 346/05), resolveu classificá-lo como: **APROVADO**.

Salientamos a necessidade de apresentação de relatório ao CEP-HUWC da pesquisa dentro de 12 meses (data prevista: 14/02/12).

Fortaleza, 15 de fevereiro de 2011.

  
Dra. Maria de Fátima de Souza  
Coordenadora do CEP – HUWC

**Anexo E – PARECER DA PREFEITURAMUNICIPAL DE FORTALEZA**



SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE



SISTEMA MUNICIPAL DE SAÚDE ESCOLA

Rua do Rosário, 283, Sala 408. Centro. Fortaleza – Ce. (85) 3131 1694.

Ilmo(a). Coordenador (a) do Distrito de Saúde / Atenção Básica / Assessora Técnica  
Educação Permanente da SER II.

Solicitamos seu parecer sobre a viabilidade e relevância, referente à realização  
pesquisa intitulada: “EPIDEMIOLOGIA DA HISTOPLASMOSE NA CIDADE I  
FORTALEZA - CEARÁ”.

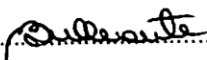
Seguem algumas informações sobre o estudo: A pesquisadora ANAÍZA DIÓGENI  
SOARES, é aluna do Curso de Mestrado em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará  
UFC.

- A cópia do projeto, a ser entregue ao Distrito de Saúde para análise, deverá ser providenciada pela pesquisadora.
- A pesquisa será realizada no CENTRO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS JOSÉ I ALENCAR – CEMJA.
- A coleta de dados ocorrerá durante os meses de FEVEREIRO A MARÇO DE 2011.
- A pesquisadora deverá apresentar após a defesa os resultados do estudo para o Sistema Municipal de Saúde Escola/Distrito de Saúde da SERII – oral e impresso.

Comunicamos ainda que o SMSE emitiu parecer favorável, conforme a competência sua Coordenação.

Fortaleza, 08 de fevereiro de 2011.

Ana Paula Cavalcante Ramalho Brilhante  
Coordenadora Geral do Sistema  
Municipal de Saúde Escola

.....  


Ana Paula Cavalcante Ramalho Brilhante

Coordenadora do Sistema Municipal de Saúde Escola

Ciente, 14/02/2011  
 ) Encaminhe-se ao CEMJA para  
 recebimento e parecer quanto a solicitação  
 o SMSE.

