



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

LISANDRA SERRA DAMASCENO

MORBIMORTALIDADE E SOBREVIVÊNCIA APÓS O PRIMEIRO EVENTO DE
HISTOPLASMOSE DISSEMINADA EM PACIENTES COM AIDS ATENDIDOS EM
UNIDADES DE REFERÊNCIA DE FORTALEZA/CEARÁ

FORTALEZA
2011

LISANDRA SERRA DAMASCENO

MORBIMORTALIDADE E SOBREVIVÊNCIA APÓS O PRIMEIRO EVENTO DE
HISTOPLASMOSE DISSEMINADA EM PACIENTES COM AIDS ATENDIDOS EM
UNIDADES DE REFERÊNCIA DE FORTALEZA/CEARÁ

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

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

FORTALEZA

2011

D162m Damasceno, Lisandra Serra

Morbimortalidade e Sobrevida após o primeiro evento de histoplasmose disseminada em pacientes com aids atendidos em Unidades de Referência de Fortaleza/Ceará./ Lisandra Serra Damasceno. – Fortaleza, 2011
108f.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão
Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Departamento de Saúde Comunitária

1. Histoplasmose. 2. Mortalidade. 3. Recidiva. 4. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. 5. Morbidade 6. Sobrevida. I. Leitão, Terezinha do Menino Jesus Silva (Orient.) II. Título.

CDD: 616.96901

LISANDRA SERRA DAMASCENO

MORBIMORTALIDADE E SOBREVIVÊNCIA APÓS O PRIMEIRO EVENTO DE
HISTOPLASMOSE DISSEMINADA EM PACIENTES COM AIDS ATENDIDOS EM
UNIDADES DE REFERÊNCIA DE FORTALEZA/CEARÁ

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

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dra. Lara Gurgel Fernandes Távora
Universidade de Fortaleza

Prof. Dr. Roberto da Justa Pires Neto
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Alberto Novaes Ramos Júnior
Universidade Federal do Ceará

Aos meus pais Pedro e Rosângela

À minha avó Osmarina

À minha irmã Alessandra

Porque família é tudo.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me conceder força, coragem e perseverança nesta jornada.

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

Aos Membros participantes das bancas do Objeto, Qualificação e Defesa, nas pessoas dos Professores: Dr. Roberto da Justa, Dr. Jörg Heukelbach, Prof^a. Rosa Maria Salani Mota, Dr. Alberto Ramos Novaes Júnior, Dr^a. Lara Gurgel Fernandes Távora, pelas sugestões e críticas construtivas.

Aos Professores Alberto Ramos Novaes Júnior e Carlos Henrique Moraes de Alencar pelo apoio e colaboração na análise estatística.

Às instituições onde o estudo foi realizado: Hospital São José de Doenças Infecciosas, Hospital Universitário Walter Cantídeo e Centro de Especialidades Médicas José de Alencar.

Ao Serviço de Arquivo Médico do Hospital São José de Doenças Infecciosas, nas figuras da Sr^a. Núbia da Silva Melo e do Sr. Francisco Redentor Ricardo Gomes pela disposição na busca pelos prontuários.

À Microbiologia do Hospital São José de Doenças Infecciosas, na pessoa da Sr^a. Maria Vânia de Freitas Gonçalves, pelo apoio na identificação dos casos de histoplasmosse disseminada.

Ao Centro Especializado em Micologia Médica, na pessoa do Dr. Júlio Sidrim e Daniel Lima, pelo apoio na identificação dos casos de histoplasmosse disseminada.

À bibliotecária Norma de Carvalho Linhares, da Biblioteca do Centro de Ciências da Saúde da UFC, pela revisão e correção da estrutura dessa dissertação;

Ao Prof. Vianney Mesquita, pela revisão de português;

A todas as pessoas que colaboraram direta ou indiretamente para realização desse projeto.

“Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo, todo mundo pode começar agora e fazer um novo final”.

(Chico Xavier)

RESUMO

A histoplasmose é uma das micoses sistêmicas oportunistas mais associada à aids na atualidade no Brasil e no mundo. O Ceará é o estado do Brasil com a maior casuística na última década da coinfeção HD/aids. O objetivo deste estudo foi caracterizar a morbimortalidade e sobrevida de pacientes com coinfeção HD/aids, após o 1º evento de HD, atendidos em unidades de referência para HIV/aids em Fortaleza/Ceará. Realizou-se uma coorte retrospectiva de pacientes com coinfeção HD/aids, tendo o 1º episódio de HD ocorrido no período de 2002-2008. Os dados foram coletadas a partir do diagnóstico de HD até 31/12/2010. Análise estatística foi realizada por meio do programa STATA 9.0. Foram incluídos no estudo 145 pacientes. A maioria era de adultos jovens, com média de idade de 34,6 anos (IC 95% = 33,2-36,0), do sexo masculino (83,5%), e sem atividade de risco definida para histoplasmose (80%). A prevalência da coinfeção foi de 38 casos/ano. HD foi 1ª infecção oportunista definidora de aids em 59% dos pacientes. Anfotericina B foi utilizada em 97% dos pacientes como droga de indução, e itraconazol em 92%, em dose de manutenção. O tempo médio de seguimento clínico foi de 3,38 anos (dp = 2,2; IC 95% = 3,01-3,75); 55,2% dos pacientes necessitaram de novos internamentos; 23,3% apresentaram recidiva da histoplasmose; 31,4% interromperam o uso de antifúngicos conforme orientação médica. A média do acompanhamento após a interrupção foi de 2,85 anos (IC 95% = 2,24-3,46). Somente um paciente recidivou após a interrupção do antifúngico. Os fatores riscos relacionados à recidiva foram não adesão à TARV ($p = 0,000$), uso irregular de antifúngico ($p = 0,000$), não recuperação do CD4+ ($p = 0,000$) e ter aids antes do diagnóstico de HD ($p = 0,025$). Somente não adesão à TARV (OR = 4,96; IC 95% = 1,26-30,10; $p = 0,026$) foi fator de risco independente para recidiva. Aos 60 meses a probabilidade de remissão foi de 67% (IC 95% = 55% -76%). Adesão à TARV (94% vs. 51% - $p = 0,000$), uso regular de antifúngico (87% vs. 48% - $p = 0,000$), recuperação do CD4+ (83% vs. 45% - $p = 0,000$) e não ter aids antes da HD (76% vs. 55% - $p = 0,035$) foram os principais fatores que contribuíram para manutenção da remissão. Óbito ocorreu em 30,2% dos pacientes; os fatores relacionados à mortalidade foram não adesão ao tratamento da aids ($p = 0,000$), uso irregular de antifúngico ($p = 0,000$), não recuperação do CD4+ ($p = 0,000$), ter tido um novo episódio de histoplasmose ($p = 0,000$) e ter aids antes da HD ($p = 0,009$). Não adesão à TARV foi o único fator de risco independente associado à mortalidade na análise multivariada (OR = 5,24; IC 95% = 1,28-21,38; $p = 0,021$). A sobrevida aos 60 meses foi de 68% (IC 95% = 57%-76%). Pacientes com adesão à TARV (92% vs. 54% - $p = 0,000$) e sem episódio de recidiva (77% vs. 32% - $p = 0,000$), tiveram melhor probabilidade de sobrevida. Uso regular de antifúngico (84% vs. 50% - $p = 0,000$), ter tido recuperação do CD4+ (89% vs. 54% - $p = 0,000$) e não ter tido aids antes da HD (75% vs. 57% - $p = 0,021$) também foram fatores associados a uma melhor sobrevida. Portanto, verificou-se nesse estudo, elevada prevalência de HD em pacientes com aids nessa região do Brasil, com altas taxas de recidiva e óbito. Adesão à TARV foi o único fator de risco independente associado aos desfechos, recidiva e óbito. A melhor sobrevida ocorreu em pacientes aderentes à TARV.

Palavras-chave: Histoplasmose; Recidiva; Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; Mortalidade; Morbidade; Sobrevida.

ABSTRACT

Histoplasmosis is one of the most opportunistic systemic mycoses associated with AIDS today in Brazil and worldwide. Ceará is the state of Brazil with the largest case in the last decade this co-infection. The objective of this study was to characterize the survival and morbimortality of patients with co-infection HD/AIDS after the 1st HD event, served in units of a reference for HIV/AIDS in Fortaleza/Ceará. Retrospective cohort study of patients with co-infection HD/AIDS, when the first HD episode occurred between 2002-2008. The data were collected from the diagnosis of HD until 12/31/2010. Statistical analysis was performed using STATA 9.0 program. The study included 145 patients. The majority were young adults with median age of 34.6 years (95%CI = 33.2-36.0), males (83.5%) and without risk activity associated with histoplasmosis (80%). The prevalence of co-infection was of 38 cases/year. HD was first defining opportunistic infection of AIDS in 59% of the patients. Amphotericin B was used in 97% of patients as induction drug and itraconazole in 92% on maintenance dose. The average clinical follow-up was 3.38 years (sd=2.2, 95%CI= 3.01 to 3.75); 55.2% of patients needed for new admissions; 23.3% presented relapse of histoplasmosis; 31.4% discontinued the use of antifungal as medical advice. The average follow-up after the interruption was 2.85 years (95%CI= 2.24 to 3.46). Only one patient relapsed after stopping the antifungal. Risk factors related to relapse were not adhering to ART ($p = 0.000$), irregular use of antifungal (e.g. $p = 0.000$), non-recovery of CD4 ($p = 0.000$) and have AIDS before diagnosis of HD ($p = 0.025$). Non-adherence to ART (OR 4.96; 95% CI = 1.26 - 30.10; $p = 0.026$) was the only independent risk factor for relapse. To 60 months the likelihood of remission was 67% (95%IC = 55% -76%). Join the ART (94% vs. 51% - $p = 0.000$), regular use of antifungal (87 vs. 48 - $p = 0.000$), recovery of CD4+ (83% vs. 45% - $p = 0.000$) and not having AIDS before the HD (76% vs. 55% - $p = 0.035$) were the main factors that contributed to maintenance of remission. Death occurred in 30.2% of patients; mortality-related factors were not adherence to treatment of aids ($p = 0.000$), irregular use of antifungal medication ($p = 0.000$), non-recovery of CD4+ ($p = 0.000$), have had a new episode of histoplasmosis ($p = 0.000$) and have AIDS before the HD ($p = 0.009$). Patients with adherence to ART (92% vs. 54% - $p = 0,000$) and without relapse episode (77% vs. 32% - $p = 0,000$), had better chances of survival. Regular use of secondary prophylaxis as a maintenance therapy in HD was a factor associated with lower probability of progression to death ($p = 0.000$). The survival at 60 months was of 68% (95%CI = 57%-76%). Regular use of antifungal (84% vs. 50% - $p = 0.000$), have had CD4+ recovery (89% vs. 54% - $p = 0.000$) and not have had AIDS before the HD (75% vs. 57% - $p = 0.021$) also were factors associated with better survival. Therefore, it was found in this study, high prevalence of HD in patients with AIDS in this region of Brazil, with high rates of relapse and death. Join the ART was the only independent risk factor associated with outcomes, relapse and death. The best survival occurred in patients adhering to ART.

Keywords: Histoplasmosis; Relapse; Acquired immunodeficiency syndrome; Mortality; Morbidity; Survival.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	Fase saprofítica de <i>H. capsulatum</i> em cultivo no meio ágar-Sabouraud, corado pelo lactofenol azul-algodão.....	35
FIGURA 2 -	Fase leveduriforme de <i>H. capsulatum</i> , em creme leucocitário corado pelo Giemsa.....	36
FIGURA 3 -	Distribuição geográfica da histoplasnose nas Américas.....	38
FIGURA 4 -	Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo com HD.....	66

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 -	Distribuição das principais doenças definidoras de aids. Fortaleza/Ceará, 1983-2006.....	26
GRÁFICO 2 -	Distribuição anual dos pacientes com a coinfeção HD/aids, diagnosticados em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	52
GRÁFICO 3 -	Patologias diagnosticadas durante novos internamentos, após o 1º episódio de HD, dos pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	59
GRÁFICO 4 -	Estimativa de remissão, dos pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	65
GRÁFICO 5 -	Estimativa de remissão, segundo adesão à TARV, dos pacientes com coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	67
GRÁFICO 6 -	Estimativa de remissão, segundo uso regular de antifúngico (dose de manutenção), dos pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	67
GRÁFICO 7 -	Estimativa de remissão, segundo recuperação do CD4+, dos pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	68
GRÁFICO 8 -	Estimativa de remissão, segundo ter aids antes da HD, dos pacientes com coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	68
GRÁFICO 9 -	Sobrevida dos pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	69

GRÁFICO 10 -	Sobrevida, segundo adesão à TARV, dos pacientes com coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	71
GRÁFICO 11 -	Sobrevida, segundo uso de antifúngico (dose de manutenção), dos pacientes com coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	71
GRÁFICO 12 -	Sobrevida, segundo recidiva, dos pacientes com coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	72
GRÁFICO 13 -	Sobrevida, segundo recuperação do CD4+, dos pacientes com coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	72
GRÁFICO 14 -	Sobrevida, segundo ter aids antes da HD, dos pacientes com coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	73

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	Indicações de tratamento específico em pacientes com histoplasmose.....	40
TABELA 2 -	Recomendações de antifúngicos para tratamento de histoplasmose.....	41
TABELA 3 -	Características sociodemográficas dos pacientes com coinfeção aids/HD, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	53
TABELA 4 -	Evolução clínica temporal dos pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	55
TABELA 5 -	Tratamento realizado em pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	57
TABELA 6 -	Tempo de tratamento realizado em pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	57
TABELA 7 -	Eventos clínicos ocorridos após o 1º evento de HD nos pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	58
TABELA 8 -	Fatores de risco associados à recidiva em pacientes com a coinfeção aids/HD, atendidos em unidades de referência para HIV/aids, Fortaleza/Ceará, 2002-2008.....	60
TABELA 9 -	Fatores de risco associados à mortalidade geral em pacientes com a coinfeção aids/HD, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	61

TABELA 10 -	Seguimento laboratorial (3º mês até o 1º ano) após o início do tratamento de HD, em pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	62
TABELA 11 -	Achados laboratoriais à época do diagnóstico de recidiva de histoplasmose, associados ao óbito, dos pacientes atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	63
TABELA 12 -	Fatores de risco independentes, associados à recidiva de histoplasmose, dos pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	64
TABELA 13 -	Fatores de risco independentes, associados ao óbito, dos pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	64
TABELA 14 -	Fatores preditores associados à probabilidade de remissão, em pacientes com a coinfeção HD/aids, acompanhados nas unidades de referência para HIV/aids no Ceará, 2002-2008.....	66
TABELA 15 -	Fatores preditores associados à probabilidade de sobrevida, dos pacientes com coinfeção HD/aids, atendidos em hospitais de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	70
TABELA 16 -	Fatores preditores de remissão de HD, dos pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	74
TABELA 17 -	Fatores preditores de sobrevida de HD, dos pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.....	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanino aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CV	Carga viral
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EIA	Imunoensaio enzimático (traduzido do inglês)
FA	Fosfatase Alcalina
HAART	Terapia Antiretroviral de Alta Potência (traduzido do inglês)
HD	Histoplasmose Disseminada
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (traduzido do inglês)
IDSA	Sociedade Americana de Doença Infecciosas (traduzido do inglês)
IFN- γ	Interferon gama
IL4	Interleucina 4
IL5	Interleucina 5
IL10	Interleucina 10
IP	Inibidor de protease
ITNN	Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
LBA	Lavado broncoalveolar
LDH	Desidrogenase láctica
LSN	Limite superior da normalidade
OR	Odds ratio
PAAS	Ácido Período de Shiff
RR	Risco relativo
Rx	Radiografia
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIRI	Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune
SNC	Sistema Nervoso Central
T CD4	Linfócitos T CD4
T CD8	Linfócitos T CD8
Th1	Linfócitos T helper 1
Th2	Linfócitos T helper 2
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
UNAIDS	Comitê do Programa das Nações Unidas em HIV/AIDS (traduzido do inglês)
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	Definição de Histoplasmose	18
1.2	Histórico	18
1.3	Aspectos morfológicos	19
1.4	Ecologia	21
1.5	Epidemiologia	23
1.5.1	Histoplasmose no mundo	23
1.5.2	Histoplasmose no Brasil	24
1.5.3	Histoplasmose no Ceará.....	25
1.6	Patogênese	26
1.7	Manifestações clínicas e laboratoriais.....	27
1.8	Histoplasmose disseminada e imunossupressão	29
1.9	Coinfecção HD/aids	31
1.9.1	Epidemiologia	31
1.9.2	Quadro clínico e laboratorial	33
1.9.3	Mortalidade e recidiva	35
1.10	Diagnóstico	36
1.11	Tratamento.....	39
1.12	Justificativa	42
2	OBJETIVOS	43
2.1	Objetivo geral.....	43
2.2	Objetivos específicos.....	43
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	44
3.1	Desenho do estudo	44
3.2	Locais do estudo.....	44
3.3	Período do estudo	45
3.4	População de estudo	45
3.5	Critérios de inclusão.....	46
3.6	Critérios de exclusão	46
3.7	Definições.....	46
3.8	Coleta de dados	48
3.9	Descrição das variáveis	48

3.10	Análise estatística.....	49
3.11	Aspectos éticos	50
4	RESULTADOS.....	51
4.1	Aspectos epidemiológicos	52
4.2	Aspectos clínicos do primeiro episódio de HD	54
4.3	Tratamento.....	56
4.4	Aspectos do seguimento clínico	58
4.5	Análise Multivariada - Regressão Logística.....	64
4.6	Análise da estimativa de remissão.....	65
4.7	Análise de sobrevida.....	69
4.8	Análise Multivariada – Regressão de Cox.....	74
5	DISCUSSÃO.....	75
6	CONCLUSÕES	85
	REFERÊNCIAS	86
	ANEXOS.....	102
	APÊNDICES	107

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição de Histoplasmose

A histoplasmose é uma micose sistêmica causada por um fungo dimórfico, intracelular e geofílico denominado *Histoplasma capsulatum*, que pode causar infecções no homem e em diversos animais. Existem três variedades patogênicas, *H. capsulatum* var. *capsulatum*, de distribuição universal, responsável pela maioria das infecções clássicas; *H. capsulatum* var. *duboisii*, responsável pela histoplasmose africana, sendo restrita a esse continente, e, por fim, *H. capsulatum* var. *farciminosum*, causador da linfangite epizootica dos equinos, de interesse na Medicina Veterinária¹⁻³. Apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas que vão desde infecções assintomáticas a formas graves e fatais¹⁻³. Ocorre após a inalação dos microconídios filamentosos, atingindo principalmente o sistema fagocítico-mononuclear de indivíduos com exposição a grande quantidade de propágulos ou com deficiência da imunidade celular inata ou adquirida.¹⁻³

1.2 Histórico

A descoberta do fungo *H. capsulatum* foi feita em 1905, por Samuel Taylor Darling, patologista dos Estados Unidos (EUA), que estava trabalhando no Ancon Hospital, durante a construção do Canal do Panamá.⁴

Darling, ao realizar necropsia de um homem negro, adulto, nativo da Martinica, que havia falecido de uma doença febril, originalmente atribuída à tuberculose miliar, verificou a presença de numerosos corpos pequenos intracelulares com cápsulas, no interior dos alvéolos pulmonares e de macrófagos e histiócitos de baço, fígado, linfonodos e medula óssea, semelhantes a espécies *Leishmanias*, descritas por Leishman e Donovan, porém sem cinetoplasto. Em razão desse fato, pensava tratar-se de um novo protozoário intracelular encapsulado, o qual denominou de *H. capsulatum*.⁴⁻⁵

Entre 1905 e 1908, Darling observou e descreveu mais dois casos fatais da nova doença. Os pacientes eram homens adultos, sendo um negro que trabalhava na Zona do Canal do Panamá e um chinês que morava há 15 anos no istmo do Panamá.⁴

Todos os pacientes examinados por Darling apresentavam emaciação, esplenomegalia, febre, leucopenia e anemia. Os achados patológicos evidenciaram invasão de células endoteliais e vasos sanguíneos por *H. capsulatum*, causando necrose hepática com cirrose, pseudogranuloma em pulmões e intestinos, e necrose de linfonodos.⁴

Em 1912, o patologista e microbiologista brasileiro Henrique da Rocha Lima, após comparar o material examinado por Darling, com lâminas de um material de paciente com leishmaniose visceral, chegou à conclusão de que o *H. capsulatum* estava mais intimamente relacionado com fungos do que protozoários.⁶

Quase 30 anos depois da primeira descrição da nova patologia, o primeiro caso diagnosticado ainda em vida foi feito por DeMonbreun em 1934. Após isolar o microorganismo em um meio de cultura artificial, observou o crescimento em temperatura ambiente e a 37°C, nas fases micelial e leveduriforme, comprovou sua natureza fúngica e seu caráter dimórfico.⁶⁻⁷

Em 1948, Emmons isolou o fungo pela primeira vez, em amostras de terra obtidas de solo de um galinheiro na entrada de uma toca de camundongos⁸. Em 1960, Emmons voltou a isolar o fungo em solo de um parque urbano no centro de Washington/EUA.⁹

No Brasil, o primeiro caso isolado de *H. capsulatum* foi obtido por Almeida e Lacaz (1939)¹⁰ com o cultivo de um fragmento de biópsia de uma lesão de cromomicose. Os mesmos autores descreveram o segundo isolamento, em 1941, em escarro de um paciente com tuberculose.¹

1.3 Aspectos morfológicos

Existem duas variedades patogênicas de *H. capsulatum* para o homem: a var. *capsulatum* e a var. *duboisii*. São encontradas sob a forma de micélio na fase miceliana ou saprofítica, ou na forma de levedura na fase leveduriforme. Ambas são indistinguíveis em sua forma miceliana, mas diferem na forma leveduriforme; na var. *duboisii*, as células são maiores e têm paredes mais espessas do que na var. *capsulatum*.¹¹

A fase saprofítica é encontrada no solo, onde vive sob a forma de micélio haplóide. Nesse substrato natural, bem como em cultivos mantidos até 35°C, apresenta-se como fungo filamentososo que pode ser de dois tipos de colônias, as do tipo A de coloração branca, que crescem mais rapidamente em cultura, porém tem menor capacidade de gerar esporos (macroconídios lisos), e as do tipo B de coloração acastanhada, que são mais virulentas do que as do tipo A, com hifas finas e escassas carregadas de microconídios tuberculados. Nessa fase, o fungo é composto por hifas hialinas finas, septadas e ramificadas, com diâmetro variando de 2 a 4µm. O micélio de reprodução é constituído por dois tipos de conídios. Os macroconídios são esféricos ou piriformes, de 8 a 15µm de diâmetro, com uma parede celular espessa e exospórios rugosos, com expansões digitiformes semelhantes a tubérculos, sendo conhecidos como macroconídios tuberculados. Os microconídios são ovalados, de parede lisa, com 2 a 5µm de diâmetro, localizados na extremidade de curtos conidióforos em ângulo reto com a hifa vegetativa^{1-3,12-13}. Desenvolvem-se em ágar-glicosado ou meio Sabouraud, ágar-batata-glicosado e lactrimel de Borelli incubados a 28°C. As colônias levam aproximadamente duas semanas para se fazerem evidentes, e três a quatro semanas para alcançar a maturidade.²

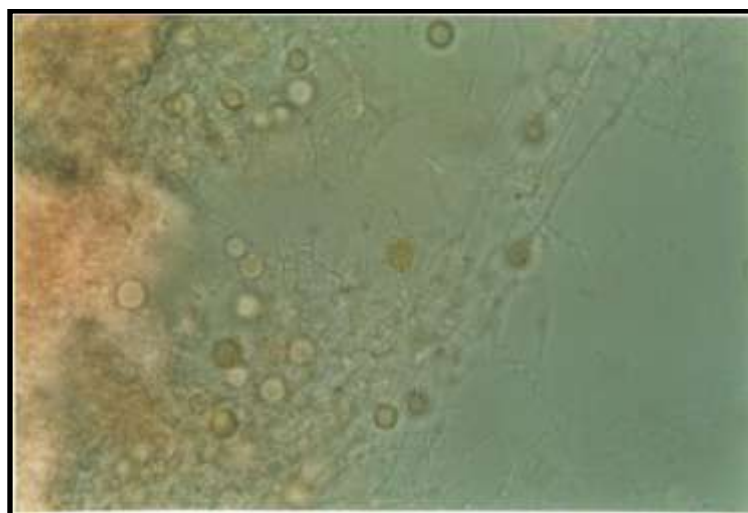


Figura 1 – Fase saprofítica de *H. capsulatum* em cultivo no meio ágar-Sabouraud, corado pelo lactofenol azul-algodão¹⁴

A fase leveduriforme é encontrada em parasitismo no interior de macrófagos ou células gigantes, raramente em polimorfonucleares, e quando cultivados a 37°C. São encontrados sob a forma de leveduras ovais, unibrotantes, uninucleadas, com diâmetro de 3 a

5µm e parede celular relativamente larga^{1-3,11-13,15}. Nas preparações coradas com Giemsa ou Wright, a parede celular não capta corante. Aparece como um halo claro, com uma massa cromática polar azul e na forma de meia lua. Na coloração de Gram, mostra-se como um Gram positivo, e nas preparações coradas com ácido periódico de Shiff (PAS) tem coloração arroxeadada. Tinge-se de marrom ou negro com a metanamina prata de Grocott^{2,11}. Nessa fase, a reprodução ocorre de forma sexuada, e o fungo recebe a denominação de *Ajellomyces capsulatus*, quando dois isolados de fenótipos (*mating type* - MAT+ e MAT-) compatíveis são semeados em meios especiais com adição de celulose ou filtrado esterilizado de solo em meio ágar e extrato de levedura. Ambos os tipos sexuais são encontrados com igual frequência, em cepas isoladas do solo, mas se observa predomínio do MAT- em isolados clínicos, em cerca de 90%.¹⁻³

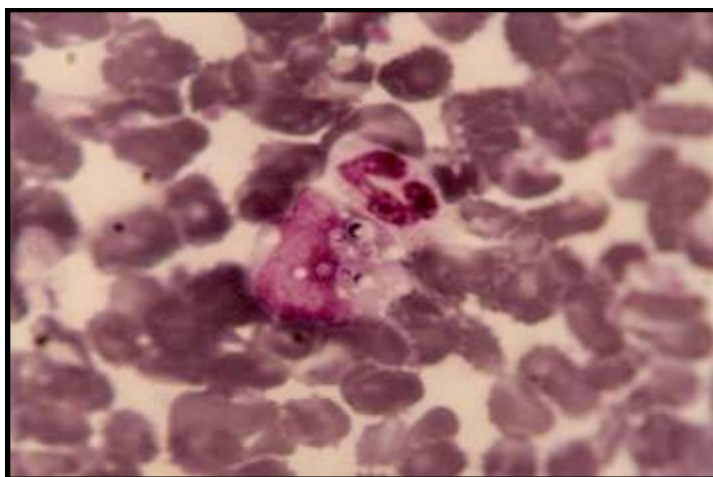


Figura 2 – Fase leveduriforme de *H. capsulatum*, em creme leucocitário corado pelo Giemsa¹⁶

1.4 Ecologia

H. capsulatum é um fungo encontrado no solo de várias regiões do mundo, principalmente ao longo de grandes vales fluviais ou na vizinhança de lagos. As condições que favorecem o crescimento desse fungo são temperatura média entre 22°C a 29°C, pluviometria entre 800 e 1200mm e umidade relativa do ar entre 67% a 87%. Essas condições são tipicamente encontradas em latitudes de 45° norte e 30° sul.^{1-3,11}

O fungo cresce bem nos solos ricos em substâncias orgânicas, com pH ácido e especialmente onde há dejeções de aves de criação, de morcegos ou pássaros agregados.

Situam-se a pouca profundidade, preferencialmente entre 15-20cm da superfície. Áreas de grande densidade de fungos são encontradas em microambientes abrigados com galinheiros sujos e abandonados, grutas ou cavernas habitadas por morcegos, cúpulas de prédios invadidas por morcegos, sendo denominados de “pontos epidêmicos”.²⁻³

No Município do Rio de Janeiro, na localidade de Rio da Prata, foram coletadas amostras de solo de galinheiros, em que se verificou que 7,2% (8/111) destas estavam contaminadas com *H. capsulatum*¹⁷. Níveis semelhantes aos encontrados em áreas endêmicas dos EUA¹⁸. O alto teor de ácido úrico e outros componentes nitrogenados de baixo peso molecular, encontrados nas excretas desses animais, inibem o crescimento de grande parte da microbiota competidora e favorecem o crescimento e proliferação de *H. capsulatum*, que utiliza esses componentes como fonte de nitrogênio.¹

H. capsulatum causa infecções naturais em várias espécies de animais, sendo mais frequentes em cães, roedores e morcegos². Estudo realizado no Nordeste do Brasil, em 224 amostras de sangue de cães com leishmaniose visceral, revelou que 1,78% desses tinham anticorpos contra *H. capsulatum*¹⁹.

Os morcegos estão entre os poucos mamíferos silvestres que desempenham papel importante na manutenção do ciclo biológico de *H. capsulatum* na natureza²⁰. A correlação entre morcegos e fungos patogênicos foi descrita primeiramente por Emmons²¹, em Maryland (EUA), após isolar *H. capsulatum* de solo contaminado pelo guano desses animais. Fava Netto *et al.*²² relataram o isolamento de *H. capsulatum* a partir de excretas de morcegos coletadas em uma casa situada no litoral Norte de São Paulo. Na cidade de Brasília (DF), Schmidt *et al.*²³ isolaram *H. capsulatum* a partir de solo de cavernas habitadas por quirópteros, assim como de vísceras e sangue de morcegos capturados no interior das cavernas. Os morcegos por terem hábito de agregação, geralmente transmitem a infecção à colônia quando excretam fungos nas fezes. São também dispersores do fungo na natureza, já que seu deslocamento pode ensejar aparição de novos focos.¹⁻²

As infecções de hospedeiros suscetíveis frequentemente ocorrem após revolvimento de solos contaminados, provocado pela dispersão aérea de elevado número de propágulos infectantes. Estes são capazes de atingir e infectar pessoas num raio de até 32km ao redor de fontes de infecção em locais abertos, como copa de árvores, mesmo sem o revolvimento de solos contaminados¹. Atividades ocupacionais ou de recreação, como escavação, construção, demolição, corte de árvores ocas e espeleologia, são associadas à microepidemias de histoplasmose aguda.^{1,3,12,15}

1.5 Epidemiologia

1.5.1 Histoplasmose no mundo

Casos de histoplasmose são relatados em todos os continentes (cerca de 60 países) com exceção da Antártica. Apresentam, entretanto, um nítido predomínio na América e na África.^{2-3,12,15}

O reconhecimento de uma área endêmica é determinado por inquéritos epidemiológicos, utilizando a intradermoreação de histoplasmina na população geral aparentemente sadia, associado com a identificação de casos clínicos autóctones da micose, comprovação da doença em animais silvestres ou domésticos da região e isolamento do fungo em amostras de terra.²

Nas Américas (Figura 3), estende-se desde o sul do Canadá até regiões centrais da Argentina. É 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, Guiana Francesa, Guatemala, Nicarágua, Panamá, em várias ilhas do Caribe (Jamaica, Porto Rico, Martinica e Cuba) e em diversos países sul-americanos, principalmente Venezuela, Colômbia, Peru, Brasil, Argentina e Uruguai^{11,24-25}. Segundo dados da literatura, as zonas de maior endemicidade estão situadas nos vales dos rios Mississippi e Ohio, da América do Norte, na bacia do Rio Prata e na Serra do Mar, na América do Sul.^{2,26}



Figura 3 – Distribuição geográfica da histoplasmose nas Américas.¹¹

Na África, as duas variedades (*capsulatum* e *duboisii*) coexistem. *H. capsulatum* var. *duboisii* ocorre exclusivamente nas áreas tropicais da África, principalmente nas regiões central e oeste da África Subsaariana, com 70% dos casos provenientes da Nigéria, Zaire, Uganda e Senegal.^{11,27}

Na Europa, poucos casos são diagnosticados. A Itália é o país com maior incidência. Alguns casos publicados são de imigrantes africanos, provenientes de áreas endêmicas da micose^{11,28}. Também são descritos casos no Oriente Médio, Austrália, Índia, Taiwan e extremo Oriente.^{2,13,29}

1.5.2 Histoplasmose no Brasil

A incidência da histoplasmose no Brasil é desconhecida. Antes do surgimento da aids, as microepidemias eram as formas mais frequentemente observadas nas regiões sul e sudeste, principalmente nos Estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais, com poucos relatos na região Centro-Oeste³⁰⁻³³. A forma disseminada era encontrada em pessoas com linfoma ou outras neoplasias e, esporadicamente, em transplantados renais.¹¹ Atualmente, dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Brasil revelam que histoplasmose é a quarta micose sistêmica mais mencionada como causa básica de óbito.³¹

Epidemias de histoplasmose aguda ocorrem em áreas endêmicas e não endêmicas após a exposição a ambientes contaminados com o fungo, particularmente cavernas e telhados de casas abandonadas habitadas por morcegos, em galinheiros etc.² Surto de histoplasmose pulmonar aguda (HPA) foram descritos por alguns autores. Martins *et al.* (2003)³² descreveram um surto em cinco crianças no Rio de Janeiro, que apresentaram sintomas com sete a 14 dias, após limparem um forno para produção de carvão mineral.

Em 1997, quatro pessoas desenvolveram quadro semelhante, após realizarem atividade recreativa em uma gruta habitada por morcegos em Minas Gerais, no Município de Pedro Leopoldo³³. Em Santa Catarina, na cidade de Blumenau, dois indivíduos desenvolveram a doença, após limpeza de forro de casa, que continha fezes de morcegos.³⁴ Em São Paulo no Município de Arapeí, em 2007, houve um surto de HPA em 34 pessoas após visitação de caverna habitada por morcegos.²⁰

As prevalências observadas em diversas áreas no Brasil são bem variáveis. Na região Centro-Oeste encontrou-se prevalências variando de 4,4 a 63,1%, e na região Sudeste a

variação foi de 3,0 a 93,2%, sendo esta última observada no Estado do Rio de Janeiro, na localidade de Praia Vermelha, no Município de Angra dos Reis³⁵. Chama a atenção, no entanto, a baixa frequência de reatividade à histoplasmina (3,9%) entre indígenas na aldeia de Xacriabá, em Minas Gerais.³⁶

Nos anos de 1980 a 1990, com a introdução da aids no Brasil, centenas de casos de histoplasmose, em particular na forma disseminada, foram observados¹¹. Estudos retrospectivos de histoplasmose disseminada (HD) em pacientes com aids já foram descritos em diversos estados do Brasil.

No Espírito Santo, 12 casos de HD foram diagnosticados no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, no período de 1999-2001³⁷. Em um levantamento realizado no Rio Grande do Sul, no período de 25 anos, 212 casos de HD foram diagnosticados na Santa Casa Complexo Hospitalar, em Porto Alegre³⁸. De 1992 a 2005, 57 casos foram diagnosticados no Hospital de Uberaba, Minas Gerais,³⁹ e de 1998 a 2005, trinta casos foram descritos por Chang (2007) no Estado do Mato Grosso do Sul³⁰; no entanto nenhum desses levantamentos de casos supera a frequência observada para o Estado do Ceará.

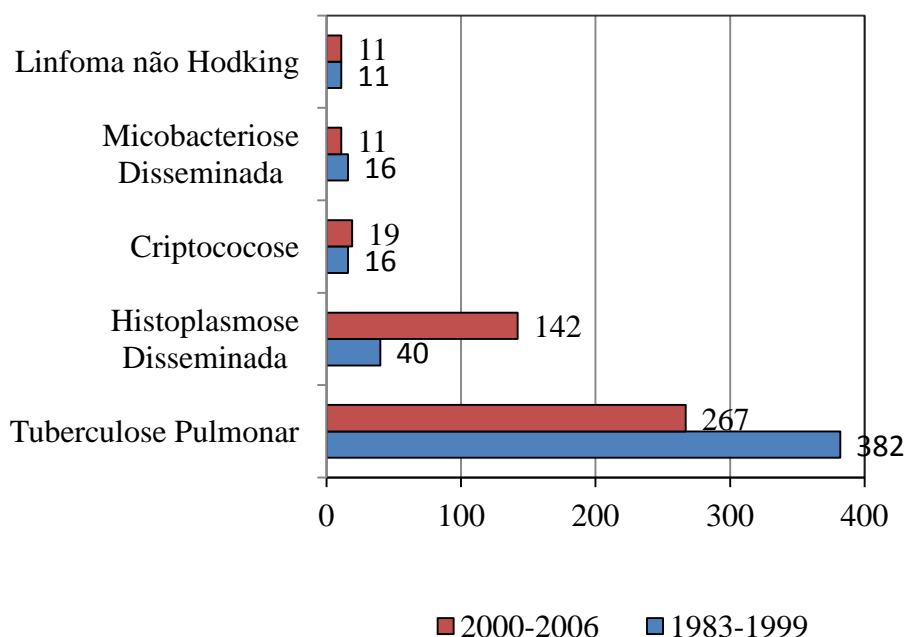
1.5.3 Histoplasmose no Ceará

A presença de infecção por histoplasma no Estado do Ceará já tinha sido revelada por inquérito epidemiológico realizado em 138 moradores no Município de Pereiro, quando se verificou uma positividade de 61,5% à intradermoreação à histoplasmina⁴⁰. Leitão *et al.* (2009)⁴¹, após realizarem inquérito epidemiológico em pacientes com HIV/aids e contagem de linfócitos T CD4+ maior que 350 células (cél)/mm³, observaram uma positividade à histoplasmina em aproximadamente 12% nesse grupo de pacientes, na cidade de Fortaleza.

A ocorrência da forma disseminada da doença em imunossuprimidos por aids foi investigada por Daher *et al.* (2007)⁴², no período de 1995 a 2004, quando verificou 164 casos diagnosticados de HD e aids, em hospital de referência em doenças infecciosas e parasitárias do Estado do Ceará.

Dados oficiais da Coordenação Municipal de DST-Aids do Município de Fortaleza-Ceará revelam que a HD é a segunda doença febril definidora de aids notificada por aquele órgão, com um aumento da frequência dessa patologia de 1,5% (1983-1999) para 3,7% (2000-2006) nos últimos anos em pacientes com aids.⁴³(Gráfico 1)

Gráfico 1 - Distribuição das principais doenças definidoras de aids. Fortaleza/Ceará, 1983-2006.



Fonte: Adaptado de ⁴³

1.6 Patogênese

A infecção por *H. capsulatum* depende de interações dinâmicas da imunidade inata com a imunidade adquirida e fatores de virulência fúngica. O controle da infecção é amplamente baseado na ativação da imunidade celular em conjunto com a resposta inata, sendo que a doença progressiva com disseminação ocorre predominantemente na ausência de imunidade celular intacta.^{3,44}

O principal mecanismo de resistência contra o fungo é representado por linfócitos T, fagócitos e células dendríticas. Células T CD4⁺ induzem a produção de citocinas do tipo Th1, particularmente IFN- γ e TNF- α , as quais ativam macrófagos que são as principais células efetoras de resistência do hospedeiro ao fungo^{2-3,11,13,26,44}. Podem, contudo, proporcionar um ambiente protetor para *H. capsulatum*, já que o fungo sobrevive e se replica no fagolisossomas dessas células.²⁶

Os fatores essenciais que podem resultar em infecção dependem dos mecanismos de transição do micélio para fase de levedura, da sobrevivência dos fungos nos macrófagos e

da regulação dos fatores de virulência associados^{3,26}. Existem sete tipos geneticamente distintos de *H. capsulatum*, que podem estar associados a manifestações clínicas variadas, distribuição geográfica e virulência.^{3,26}

Após a inalação, os microconídios atingem os alvéolos pulmonares e se transformam em leveduras gemulantes. Nessa fase, as leveduras se reproduzem inicialmente no parênquima pulmonar. Posteriormente, invadem os linfonodos hilomediastinais e disseminam-se para a corrente sanguínea. Ocorre uma fungemia assintomática, permitindo que o fungo invada todo o sistema monocítico-fagocitário.¹⁻²

O controle da infecção ocorre após a segunda ou terceira semanas. Células T CD4+ passam a secretar linfocinas do tipo Th1. Isso leva à formação de reação granulomatosa e tendência à calcificação^{2,11,26}. Fungos viáveis, contudo, podem permanecer nas áreas cicatrizadas por vários anos.¹¹

Formas progressivas e disseminadas de histoplasmose, assim como a gravidade das manifestações clínicas, geralmente decorrem da reativação fúngica quando há quedas ou falhas da imunidade celular ou dos mecanismos de fagocitose e lise dos macrófagos^{2,11}. Nas formas disseminadas, há uma resposta imune do tipo Th2. Citocinas do tipo IL4, IL5 e IL10 são produzidas e inibem a resposta protetora Th1. O curso da doença é agudo e grave, e os granulomas são mal formados ou não se formam.^{2,11}

1.7 Manifestações clínicas e laboratoriais

Exposição a *H. capsulatum* é bastante comum em pessoas que vivem em áreas endêmicas. A maioria das infecções é assintomática ou subclínica¹¹⁻¹². Manifestações clínicas ocorrem em um pequeno número de pessoas (menos de 1%) quando infectadas pelo fungo.^{12,15}

Infecções sintomáticas que se seguem após exposição primária ao fungo ocorrem quando há inalação de grande quantidade de propágulos, ou pela reativação da infecção latente. Podem ficar restritas aos pulmões, ou expandir-se para órgãos adjacentes (linfonodos mediastinais) e para todo o sistema fagocítico-mononuclear na forma disseminada, acometendo vários órgãos e sistemas.³

Na sequência estão descritas as características clínicas, epidemiológicas, laboratoriais e radiológicas, das formas clínicas mais comuns de histoplasmose.

Quadro 1 - Características clinicoepidemiológicas de histoplasmose.

Forma clínica	Características epidemiológicas	Manifestações clínicas	Sinais clínicos	Evolução
HPA	Exposição maciça a fontes de infecção Período de incubação: 7-21 dias	Febre alta Calafrios Cefaléia Tosse seca Astenia Hiporexia Dor torácica Manifestações de hiperergia (2-3 semanas, após o início dos sintomas)*	Hepatoesplenomegalia Adenomegalias superficiais Frêmitos ou crepitações pulmonares	Cura espontânea (maioria) Reinfecção: reexposição (quadro mais agudo)
HPC	Indivíduos com DPOC Maiores de 50 anos	Febre baixa Expectoração mucopurulenta Dor torácica Dispnéia Perda de peso Astenia Sudorese noturna Hemoptise (estágios mais tardios)	Alterações próprias de enfisema pulmonar	Óbito em até 80% dos casos
HDA	Disfunção imunológica grave	Febre elevada e prolongada Perda de peso Diarreia Astenia Tosse Meningoencefalite	Hepatoesplenomegalia Adenomegalias generalizadas Lesões cutâneas de aspecto variado Sinais de irritação meníngea	Óbito se não instituir terapêutica rapidamente
HDS	Evolução mais prolongada e deterioração clínica mais lenta que na HDA	Febre (50%) Perda de peso Síndrome de Addison Meningite	Hepatoesplenomegalia Úlceras em orofaringe	
HDC	Adultos maiores que 40 anos Sexo masculino Disfunção imunológica leve**	Perda de peso Lesão cutâneo-mucosa (50-90%), em naso e orofaringe Febre baixa (30%) Meningite crônica		

Fonte: Adaptado de ^{1-3,11-12,15,45-47}

HPA= histoplasmose pulmonar aguda; HPC= histoplasmose pulmonar crônica; HDA= histoplasmose disseminada aguda; HDS= histoplasmose disseminada subaguda; HDC= histoplasmose disseminada crônica; DPOC= doença pulmonar obstrutiva crônica;

*Eritema nodoso, conjuntivite flictenular, pleuresia fibrinosa, pericardite e artrite.**Idade avançada, alcoolismo crônico, diabetes, tumores sólidos, doses baixas e prolongadas de corticóide e linfoma crônico.

Quadro 2 - Alterações laboratoriais inespecíficas e radiológicas de acordo com a forma clínica de histoplasmose.

Forma clínica	Alterações laboratoriais inespecíficas	Alterações radiológicas
HPA	Aumento da VHS Leucocitose (neutrofilia) ou leucopenia Elevação das transaminases e fosfatase alcalina Função pulmonar - padrão restritivo ou obstrutivo	Infiltrados pulmonares difusos uni ou bilaterais Nódulos únicos ou múltiplos Adenomegalia hilar ou mediastinal Aumento da área cardíaca – pericardite
HPC	Aumento da VHS Anemia hipocrômica e microcítica Leucocitose Elevação da fosfatase alcalina	Infiltrados pulmonares apicais bilaterais Espessamento pleural Cavitações Fibrose pulmonar Desvio traqueal Nódulos calcificados
HDA	Aumento da VHS, PCR e LDH Pancitopenia Aumento da ferritina sérica	Infiltrado intersticial micronodular difuso Linfonodos hilares Alargamento do mediastino
HDS	Anemia Leucopenia (40%) Trombocitopenia (20%)	Histoplasmoma Fibrose pulmonar
HDC	Incomuns	Infiltrados intersticiais difusos bilaterais

Fonte: Adaptado de ^{1-3,11-12,15}

HPA= histoplasmose pulmonar aguda; HPC= histoplasmose pulmonar crônica; HDA= histoplasmose disseminada aguda; HDS= histoplasmose disseminada subaguda; HDC= histoplasmose disseminada crônica; VHS= Velocidade de hemossedimentação; PCR= Proteína C reativa; LDH= Desidrogenase láctica;

1.8 Histoplasmose disseminada e imunossupressão

A histoplasmose é considerada disseminada quando o fungo é encontrado em órgãos extrapulmonares e/ou extralinfonodais⁴⁸. Antes da pandemia da aids, casos de HD eram pouco descritos. Geralmente eram observados em indivíduos com disfunção imunológica grave, como portadores de doenças neoplásicas hematológicas (leucose, linfoma), usuários de drogas imunossupressoras, portadores de imunodeficiências celulares primárias,^{1-3,11-12,45} ou relacionadas com idade avançada, alcoolismo crônico e *Diabetes Mellitus*.¹⁻³

No Rio Grande Sul, entre 1978-1999, 26 casos de HD foram identificados em pessoas não infectadas por HIV. As principais condições associadas foram *Diabetes Mellitus* (4/26), linfoma (3/26), uso de agentes citotóxicos (1/26) e receptor de transplante renal (1/26). Em 17 pacientes, não foi encontrada nenhuma condição imunossupressora.⁴⁹

Na Colômbia, 52 pacientes com HD foram estudados no período de 1979-2001. Destes, 30 apresentavam aids, 11 outras comorbidades e em 11 não havia nenhuma condição imunossupressora. Dentre as comorbidades identificadas, destacaram-se cirrose hepática alcoólica (4/11), desnutrição (3/11), *Diabetes Mellitus* (2/11), insuficiência adrenal (1/11) e neoplasia maligna (1/11).⁵⁰

Assi *et al.* (2007)⁵¹, após realizarem estudo retrospectivo de 111 pacientes com histoplasmose sistêmica, no período de 1978-1982, em Indianápolis (EUA), verificaram que 59% dos casos ocorreram em pacientes imunocomprometidos. A maioria era usuários de corticóides (22%), portadores de neoplasias malignas (15%) e transplantados de órgãos sólidos ou células-tronco.

Unis (2004)³⁸ descreveu 111 casos de HD. Aids foi a doença de base em 70 (63,1%) pacientes. Dezesesseis pacientes apresentavam outro fator conhecido predispondo à doença disseminada, como *Diabetes Mellitus* (5,4%), doença linfoproliferativa (2,7%) e uso de droga imunossupressora (6,3%). Em 25 (22,5%) doentes não se conseguiu identificar nenhuma condição associada.

Relatos de casos foram publicados em pacientes com imunodeficiências primárias, como a síndrome da hiperimmunoglobulina M *X-linked*,⁵²⁻⁵³ síndrome de Job⁵⁴ e deficiência do receptor 1 de Interferon – γ ⁴⁵. Asrani (2008)⁵⁵ descreveu um caso de HD em paciente portador de artrite reumatóide que fez uso de adalimumabi, antagonista de fator de necrose tumoral – α (TNF- α), por nove meses. Em 1997, Borges *et al.*⁵⁶ identificaram um caso de HD após necropsia em paciente portador de cirrose hepática alcoólica.

Cuellar-Rodriguez *et al.* (2009)⁵⁷ identificaram 14 casos de histoplasmose ativa em 3.436 pacientes transplantados de órgãos sólidos no período de 1997-2007. A maioria dos pacientes (93%) residia em Ohio, área endêmica para histoplasmose nos EUA. A taxa de ataque para cada 1.000 transplante foi de 26,3 para transplante de pâncreas e de 9,8 para transplante de rim-pâncreas. O regime imunossupressor mais comumente usado foi a associação de prednisona, tacrolimus e micofenolato mofetil. A média de tempo entre o transplante para o diagnóstico da infecção foi de 17 meses.

Em 20% dos pacientes com HD, não há fator de risco identificável⁵⁸. Isto sugere defeitos não reconhecidos na imunidade celular⁵⁶ ou mecanismos supressores da célula T mediados pelo *H. capsulatum*.⁵⁹

1.9 Coinfecção HD/aids

1.9.1 Epidemiologia

Segundo dados do Comitê do Programa das Nações Unidas em HIV/AIDS (UNAIDS), em 2009, cerca de 33,3 milhões de pessoas viviam com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) no mundo. Nesse mesmo ano, ocorreram 2,6 milhões de novas infecções e 1,8 milhão de mortes. Na América Latina, foram estimadas 92 mil novas infecções, elevando para 1,4 milhão o número de pessoas vivendo com HIV nessa região.⁶⁰

O Brasil representa um dos principais países responsáveis pela epidemia da América Latina, onde vive aproximadamente 1/3 das pessoas com o HIV dessa região⁵⁹. De 1980 a junho de 2010, quase 600 mil pessoas com aids foram identificadas no Brasil. A região Nordeste foi a terceira (12,5%) em número de casos nesse mesmo período.⁶¹

Desde 1983, ano de registro do primeiro caso de aids no Ceará, até setembro de 2010, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) 9.722 casos de aids no Ceará,⁶¹ representando este o terceiro estado em número de casos de aids da região Nordeste.⁶¹

Somente em 2009, houve registro de 627 casos novos no Ceará, com taxa de incidência de 7,3/100.000 habitantes. Fortaleza, a capital, é o município com maior número de casos no Estado (63%), tendo notificado 6.050 casos após o início da epidemia.⁶²

Cinquenta e oito mil óbitos por doenças associadas à aids ocorreram em 2009 na América Latina⁶⁰. Dados do SIM revelam que o Brasil registrou 229.222 óbitos por aids no período de 1980 a 2009, tendo 10,5% ocorrido na região Nordeste⁶¹. O coeficiente de mortalidade no Brasil em 2009 foi de 6,2/100.000 habitantes, e no Ceará, o coeficiente de mortalidade foi de 3,3/100.000 habitantes, sendo o terceiro estado da região Nordeste em número de óbitos.⁶¹

O primeiro caso de HD em paciente com aids foi relatado em 1982, e com a crescente identificação desta associação, em 1987, os *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) expandiram a definição de aids para incluir histoplasmose extrapulmonar em indivíduos infectados pelo HIV como doença definidora de aids.⁴⁸

Nos EUA, de acordo com Hammerman (1974 apud PFALLER; DIEKMA, 2010)⁶³, estima-se que 50 milhões de pessoas já foram infectadas pelo fungo, ocorrendo até

500 mil novas infecções por ano. Dentre as micoses sistêmicas, histoplasmose é a causa mais comum de hospitalizações nos EUA, com taxas que variam de 16,7 a 20,6 de pessoas/ milhão pessoas-ano em áreas endêmicas⁶⁴.

Desde o início da epidemia da aids, alguns estudos já documentavam casos de HD no Brasil, como foi verificado em Rocha e Severo (1994),⁶⁵ quando descreveram 25 casos de HD em pacientes com aids no Rio Grande do Sul, entre 1986-1992.

Severo *et al.* (2001)⁴⁹ realizaram levantamento de casos de histoplasmose no Rio Grande do Sul, no período de 21 anos (1978-1999), e verificaram 92 casos de HD, 70% dos quais ocorreram em pacientes com aids.

Estudo realizado por Borges *et al.* (1997),⁵⁶ em Uberlândia/MG, em 18 pacientes com quadro de HD, entre 1985-1995, revelou que 17 pacientes tinham aids associada. HD foi a doença definidora de aids em 22,2% dos casos. O diagnóstico *post-mortem* ocorreu em cinco pacientes infectados por HIV.

Estudo retrospectivo realizado com base nos registros do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ, no Brasil, no período de 1987-2003, identificou 74 casos de histoplasmose. As formas mais encontradas foram: disseminada (46/74), pulmonar crônica (9/74), pulmonar aguda (10/74) e mediastinite (5/74). Coinfecção com aids foi identificada em 38 pacientes, ocorrendo em todos a forma disseminada. Não foram descritas outras condições associadas com os outros casos de HD.⁶⁶

No Ceará, HD é a micose sistêmica mais frequente. Estudo realizado por Pontes (2008)⁶⁷ identificou uma média aproximada de 19 casos/ano de coinfecção HD/aids, diagnosticados no período de 1999-2005. Ramos (2008)⁶⁸, entretanto, no período de um ano (2006-2007), identificou 48 pacientes com coinfecção HD/aids. Representa o estado do Brasil com maior número de casos, e um dos maiores do mundo.^{15,31}

HD acomete principalmente homens adultos jovens e é a forma mais incidente de histoplasmose em pacientes com aids, cerca de 95%⁶⁹. Geralmente ocorre por infecção aguda ou reativação da infecção latente³⁷⁻³⁹. A incidência estimada de histoplasmose varia de 5 a 25% em moradores de áreas endêmicas⁷⁰⁻⁷². Na América do Norte, entretanto, a incidência desta coinfecção varia de 3 a 5%.⁷³

Os fatores de risco associados são contagem de células T CD4+ menor que 150cél/mm³, história de exposição a galinheiros e sorologia de fixação de complemento sabidamente positiva.^{3,11,24,39,70}

Poucos estudos encontraram história epidemiológica sugestiva de contato com microfocos contaminados,³⁰ porém pacientes sintomáticos devem ser investigados mesmo sem esse fator de risco, pois as infecções podem ocorrer pela reativação de foco latente.³⁸

Estudo recente realizado no Ceará verificou que presença de mangueiras na vizinhança atual, atividade com terra no passado e visitar sítio no passado foram fatores associados à infecção por *H. capsulatum* em pacientes com HIV/aids.⁴¹

1.9.2 Quadro clínico e laboratorial

HD em pacientes com aids ocorre como primeira infecção oportunista ou como doença definidora de aids, em 34-100% dos casos^{28,37,39,66-68,73}. Pode estar associada com outras infecções oportunistas, principalmente tuberculose pulmonar e candidose oroesofágica.^{30,38-39,71,74-76}

Vários autores descreveram as características clínicas e laboratoriais da coinfeção HD/aids. Os principais sintomas e sinais encontrados são febre prolongada (83-97%), perda de peso (62-92%), sintomas respiratórios (43-80%), astenia (63-69%), hepatomegalia (40-83%) e manifestações gastrointestinais (46-75%)^{30,38-39,42,50,71,74-75}. Lesões cutâneas são observadas, principalmente em pacientes oriundos de países da América Latina, especialmente no Brasil, onde vários estudos verificaram uma frequência elevada de 35-85%^{38-39,50,68-69,77}. Em países da América do Norte (6,5%-10%), Guiana Francesa (13,4%) e Panamá (17,5%), as lesões cutâneas são pouco frequentes^{71,74,78-79}. A síndrome clínica associada manifesta-se de forma variada, como pústulas com crostas, nódulos, lesões acne-like, úlceras e pápulas umbilicadas,^{11,37,66,78} podendo ocorrer de forma isolada em pacientes com aids.⁸⁰⁻⁸²

Daher *et al.* (2007)⁴² demonstraram que os fatores de risco independentes relacionados com diagnóstico de HD em pacientes com aids foram: insuficiência renal aguda, hepatoesplenomegalia, insuficiência respiratória, proteinúria, hipotensão, lesões cutâneas e perda de peso.

Alguns estudos sugerem que a presença de lesões cutaneomucosas podem estar relacionadas com diferentes cepas de *H. capsulatum* encontrados na América Latina. Goldani *et al.* (2009)⁸³ encontraram duas cepas diferentes do fungo idênticas às encontradas na Argentina e Colômbia, diferentemente daquelas encontradas nos EUA, após realizarem

estudos genéticos em fungos isolados de oito pacientes com manifestações mucocutâneas no Brasil. Isso poderia explicar o dermatotropismo dessas cepas. Acredita-se também que estejam associadas com pior prognóstico, pois geralmente ocorrem nos estádios mais tardios da coinfeção.^{46,80}

Baddley *et al.* (2008)⁷⁴ identificaram alguns fatores de risco independentes para pior prognóstico, como insuficiência renal (considerando creatinina maior ou igual a 2,0 mg/dl), fungemia e idade. Seu aumento foi associado com menor chance de óbito. Outros estudos também verificaram que insuficiência renal aguda, hipoalbuminemia (menor do que 3,5g/dl), elevação da desidrogenase láctica (LDH), trombocitopenia (menor do que 100.000), elevação de aspartato aminotransferase (AST) maior que 2,5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) e anemia (hemoglobina menor do que 8,0mg/dl) foram fatores independentes associados a pior desfecho, como doença grave e óbito.^{24,78,84-86}

As alterações laboratoriais inespecíficas mais encontradas são anemia (72,4% - 100%), leucopenia (62,1% - 91,7%), aumento da LDH (50% - 98%), aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS - 100%), elevação das transaminases (50%) e trombocitopenia (50%)^{37,39,50,69,75}. Infiltrados pulmonares intersticiais micronodulares difusos são os achados radiológicos mais descritos à radiografia de tórax.^{38-39,50,69,71,74}

O diagnóstico pode ser realizado pelo isolamento do fungo por meio de culturas, pesquisa por microscopia direta e histopatologia. Os materiais biológicos comumente implicados são fluidos e tecidos, como sangue, creme leucocitário, medula óssea, pele e linfonodos^{37-38,70,75,87}. Sorologias têm baixa sensibilidade em pacientes com coinfeção HD/aids, entretanto testes de antígenos podem revelar uma positividade em 85 a 95 % dos casos.^{66,70}

Síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI) é observada em pacientes com episódios anteriores de HD. Ocorre após alguns meses do início da terapia antirretroviral de alta potência (HAART) com a recuperação do CD4+^{25,87}. Geralmente as manifestações são atípicas, como abscessos hepáticos, obstrução intestinal por linfonodomegalias intra-abdominais e meningite. A histopatologia revela reações granulomatosas com infiltrados histiocitários de células gigantes e necrose caseosa com observação das leveduras intracelulares, semelhantes àquelas verificadas em pacientes imunocompetentes.⁸⁷

Estudo de coorte realizado na Guiana Francesa, área endêmica de histoplasmose, demonstrou que pacientes que estavam em uso de HAART por um período inferior a dois meses tiveram uma incidência de HD de 17,7/100 pessoas-ano, significativamente maior do que em pacientes virgens de HAART (2,8/100 pessoas-ano), com uma *odds ratio* (OR) de

3,7. O mesmo estudo verificou que pacientes em uso de HAART por mais de seis meses têm baixo risco de desenvolver HD, semelhante a pacientes não tratados com HAART.²⁵

1.9.3 Mortalidade e recidiva

A dificuldade na identificação da patologia e a não instituição rápida e adequada da terapia antifúngica podem levar o paciente a óbito por várias complicações, como *sepsis-like*, choque séptico, insuficiência respiratória, insuficiência renal aguda e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas.^{12,24,30,39,78,86}

Necropsias realizadas em 62 pacientes com aids no Estado do Amazonas verificaram que a histoplasmose representou a segunda doença (21%) mais diagnosticada no *post mortem*.⁸⁸ Prado *et al.* (2009)³¹ após analisarem registros de óbitos por aids no Brasil, no período de 1996 a 2006, observaram que histoplasmose foi mencionada em 10% das declarações de óbitos por aids, sendo a terceira micose sistêmica mais frequente. O Ceará foi o estado do Nordeste que mais registrou óbitos por histoplasmose como causa primária de morte nesse mesmo estudo.³¹

A mortalidade é relativamente elevada no primeiro mês após o diagnóstico ou quando há retardo no diagnóstico^{30,38-39,42,67,71,74}. Mora *et al.* (2007)³⁹ estudaram 57 pacientes com coinfeção HD/aids no período de 1992-2005, e verificaram uma mortalidade de 31,5% (18/57) poucas horas ou dias após a admissão em pacientes que não haviam recebido terapia antifúngica, e de 16% (9/57) entre aqueles que estavam em uso da terapia de indução nas primeiras semanas. Esse mesmo estudo revelou que, dos 23 pacientes diagnosticados após 1997, seis morreram antes do diagnóstico. Sete pacientes morreram anos após a infecção, porém não houve relato do tempo e das causas de óbito nesses pacientes.

Estudo realizado no Panamá, em 2005, revelou taxa de mortalidade menor, de 12,5%, em 104 pacientes com coinfeção HD/aids. Dez pacientes foram a óbito com menos de 30 dias da admissão.⁷¹

No final da década de 1990, a mortalidade por histoplasmose no Hospital São José em Fortaleza era de 65%⁸⁹. Estudo de Ramos (2008)⁶⁸ verificou uma queda da mortalidade (21%) nesse mesmo hospital, após estudar 48 pacientes, no período de 2007-2008. Análise de sobrevivência por dois anos em um estudo caso-controle de 134 pacientes com HD/aids e 119

controles internados de 1999 a 2005, em Fortaleza, revelou que a mortalidade foi significativamente maior para o grupo com HD (32,8%) durante o primeiro mês após o diagnóstico, igualando-se aos controles a partir do terceiro mês de acompanhamento.⁶⁷

Após resolução do quadro, mesmo com o tratamento adequado, as recidivas ocorriam em até 80% dos casos^{70,90-91}. Por isso, a terapia de manutenção para prevenção de recidiva com antifúngicos é recomendada por tempo indeterminado^{70,89-90}. O uso da profilaxia secundária associado a HAART levou a uma redução significativa das recidivas, com incidência de aproximadamente 5%.^{70,91}

Gutierrez *et al.* (2005),⁷¹ após estudarem 104 pacientes no Panamá, encontraram um índice de recidiva de 5,8%, no período de sete anos. No Ceará, taxas de recidiva são elevadas. Estudo realizado por Pontes (2008)⁶⁷ verificou 21,8% de recidivas em 134 pacientes com HD e aids, além de letalidade de 65% durante essa fase.

Poucos estudos descreveram e avaliaram as causas de mortalidade após a terapia de indução e durante o período da terapia de manutenção nesses pacientes. Goldman *et al.* (2004)⁷³ realizaram seguimento clínico de 32 pacientes que suspenderam a profilaxia secundária, de acordo com os seguintes critérios: uso de terapia de manutenção por 12 meses, CD4+ maior do que 150cél/mm³ e uso de HAART por mais de seis meses. Durante 24 meses de seguimento, verificaram que nenhum paciente apresentou recidiva após a suspensão da profilaxia. Apenas um paciente morreu após 12 meses de seguimento, por sepse estafilocócica, sem evidência clínica de HD.

Experiências atuais de seguimento clínico revelam que as recidivas são praticamente nulas, desde que haja recuperação imunológica desses pacientes, com o uso da HAART e de profilaxia secundária^{70,73,90,92}; entretanto, ainda não há padronização mundial para suspensão da terapia de manutenção.^{70,91}

1.10 Diagnóstico

O diagnóstico de histoplasmose deve ser realizado buscando sempre a identificação do fungo, por meio do diagnóstico micológico. Sorologia, pesquisa de antígenos, intradermoreação à histoplasmina e reação em cadeia da polimerase (PCR) são outros métodos disponíveis, e que podem ser utilizados de acordo com a forma de apresentação da doença.⁹³

Em pacientes com coinfeção HD/aids, os métodos com maior relevância para realização do diagnóstico de HD são identificação do fungo, por meio de culturas, pesquisa direta e histopatologia de fluidos ou tecidos e testes de detecção de antígenos.⁹⁴

1.10.1 Cultura

O isolamento de *H. capsulatum* em culturas de tecidos ou fluidos corporais representa o padrão ouro para o diagnóstico de histoplasmose⁶². A realização desse método é obrigatória na complementação diagnóstica, principalmente nas formas de HD e HPC, e apresenta alta sensibilidade, variando de 50%-85% e 80%-90%, respectivamente.^{1,12,72,94-96}

Os espécimes biológicos obtidos são semeados em meios especiais, como ágar-Sabouraud com clorafenicol ou Sabouraud com clorafenicol e actidiona (ágar-Mycosel^R), e incubados a 25°C durante seis a 12 semanas, observando-se crescimento inicial de hifas por volta de três a quatro semanas.^{1,12,66,94,97}

Para confirmar o isolamento do fungo, são necessárias outras técnicas, pois alguns fungos saprófitas dos gêneros *Chrysosporium* e *Sepedonium* apresentam estruturas de propagação semelhantes. A técnica utilizada mais rotineiramente é realizada por meio de repiques de colônias em meios enriquecidos como ágar-sangue ou ágar-infusão cérebro-coração (BHI). Essa técnica permite a conversão da fase micelial para a fase leveduriforme.^{1,12}

A positividade da cultura aumenta quanto maior o número de espécimes biológicos coletados e, é maior em pacientes com aids (77% vs. 58%), podendo chegar a 90% em LBA de pacientes com manifestações pulmonares.^{3,66} Aspirados de medula óssea em pacientes com HD podem ser positivos em 50% a 77% das amostras^{3,75}. Técnicas de lisocentrifugação demonstram que o tempo de isolamento do fungo é mais rápido e mais sensível do que métodos convencionais.^{12,91,98}

1.10.2 Microscopia direta

É uma técnica de baixo rendimento, pouco sensível e de interpretação difícil, em razão da semelhança do *H. capsulatum* com outros fungos patogênicos. As colorações mais comumente usadas são a metanamina prata de Gomori ou Grocott, e Giemsa.^{1,12,66,94-95,98} Geralmente 50% das amostras de aspirados de medula óssea e cerca de 70% de LBA de pacientes com aids/HD com envolvimento pulmonar são positivas.⁹⁵

1.10.3 Histopatologia

Em pacientes imunocompetentes são visualizadas reações granulomatosas típicas com necrose caseosa, que, com o passar do tempo, tendem a calcificar². Em pacientes imunossuprimidos, são observados granulomas mal formados com grande quantidade de elementos leveduriformes, tanto intra quanto extracelulares². As colorações de Grocott ou PAS permitem a visualização do fungo, como leveduras de paredes celulares fortemente coradas, unibrotantes, pequenas e ovaladas.¹

1.10.4 Teste de detecção de antígenos

A detecção de antígenos polissacárides de *H. capsulatum* na urina e no sangue foi descrita em 1986¹². É um método de rápido diagnóstico, ordinariamente utilizado em pacientes com infecções disseminadas e nas fases iniciais de histoplasmoze aguda. São detectados na urina e no sangue.^{1,12,66,94-95}

A técnica utilizada atualmente é o ensaio imunoenzimático do tipo sanduíche.^{3,12,94} Essa técnica tem uma sensibilidade maior em amostras de urina do que no soro (95%-100% vs. 90%-93%) em pacientes com HD/aids, com especificidade de 99%^{3,12,92,94,98-99}. Pode ser usado também para monitoração do tratamento e das recidivas.^{3,12,94-95,100}

1.11 Tratamento

As indicações para o tratamento da histoplasmose, segundo as últimas diretrizes da Sociedade Americana de Doença Infecciosas (IDSA), de 2007, encontram-se bem definidas (Tabelas 1 e 2). Os agentes antifúngicos que têm melhor efetividade e que são de escolha para o tratamento são: anfotericina B, nas suas diversas formulações, e o itraconazol⁹⁰. A anfotericina B é indicada para formas disseminadas e pulmonares graves. É usada até a resposta clínica favorável, por meio da melhora dos sintomas, quando então a terapia pode ser continuada com antifúngicos azólicos por via oral.^{70,91}

Itraconazol é o antifúngico de escolha para terapia das formas leves ou moderadas, e também para dar continuidade à terapia inicial com anfotericina B^{70,91}. Em virtude da metabolização ser realizada pelo fígado, pode haver alterações na concentração desse fármaco, quando coadministrado com indutores das enzimas do citocromo P450, como inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) ou inibidores de protease (IP), o que leva a uma queda ou aumento sérico de itraconazol, respectivamente.^{9,91,101-106} Outros azólicos, como fluconazol, podem ser usados em pacientes com HD sem aids, sendo efetivo em até 70% dos casos^{70,91}. Apesar de posaconazol e voriconazol terem demonstrado atividade *in vitro* contra *H. capsulatum*, os resultados ainda são considerados insuficientes *in vivo*.⁹¹

No Brasil as recomendações existentes são para tratamento das diversas formas de histoplasmose pulmonar, e seguem as diretrizes da IDSA (dose e tempo de tratamento)¹⁰⁷. Em relação ao tratamento da HD, não há padronização formal. Recomenda-se apenas profilaxia secundária com Itraconazol (200mg duas vezes ao dia) por tempo indeterminado¹⁰⁸.

1.11.1 Tratamento na coinfeção aids/HD

Em pacientes com HD/aids, a terapia deve sempre ser realizada, iniciando com a terapia de indução com anfotericina B ou itraconazol, dependendo da gravidade clínica. Em 2004, os CDC definiram como caso de HD grave em pacientes com aids a presença de um ou mais dos seguintes critérios: temperatura maior do que 39°C, pressão sistólica menor do que 90mmHg, pO₂ menor que 70mmHg, perda de peso maior que 5% do basal, índice de

Karnofsky menor do que 70, hemoglobina menor do que 10g/dl, contagem de neutrófilos menor do que 1.000cél/s/ μ l, contagem de plaquetas menor do que 100.000cél/s/ μ l, AST maior do que duas vezes e meia o LSN, bilirrubina ou creatinina maior do que duas vezes o LSN, albumina menor do que 3,5g/dl, coagulopatia, presença de disfunção de outros órgãos e sistemas, ou meningite confirmada¹⁰⁹. Nesses casos, a terapia de indução deve ser realizada com anfotericina B, por uma a duas semanas ou até a melhora clínica, seguida de itraconazol na dose de 600mg/dia, dividida em três tomadas por três dias, e posteriormente 400mg/dia, dividida em duas tomadas por 12 meses. Nos casos leves, inicia-se com itraconazol na dose de 600mg/dia, dividida em três tomadas por três dias, seguida da dose de 400mg/dia dividida em duas tomadas por 12 meses.⁹⁵

Após a terapia de indução, inicia-se a terapia de supressão ou de manutenção em pacientes com coinfeção HD/aids, devendo ser realizada com itraconazol 200mg/dia por tempo indeterminado. A interrupção da terapia de manutenção parece ser segura em pacientes que receberam itraconazol por mais de um ano, apresentaram hemoculturas negativas para *H. capsulatum*, antígeno sérico de histoplasma menor do que duas unidades, contagem de CD4+ maior do que 150cél/s/mm³, e que estavam em uso de HAART por mais de seis meses.^{52,72,76} Se o paciente evoluir com redução do CD4+ abaixo de 150cél/s/mm³, a terapia de supressão deve ser reiniciada⁹⁵. Para pacientes de áreas endêmicas, com CD4+ menor do que 150 cél/s/mm³, em que a incidência de histoplasmose é maior do que dez casos/100 pacientes-ano ou quando há risco de exposição ocupacional, deve ser realizada a profilaxia primária com itraconazol 200mg/dia, que poderá ser suspensa em pacientes com CD4+ maior do que 150 cél/s/mm³ por mais de seis meses em uso de HAART.⁹⁵

Tabela 1 - Indicações de tratamento específico em pacientes com histoplasmose.

Indicação definida – eficácia comprovada

- HPA difusa com sintomas graves ou moderados
- HPC
- HD
- Histoplasmose de SNC

Indicação indefinida – eficácia desconhecida

- HPA em pacientes assintomáticos ou com sintomas leves e persistentes por mais de 1 mês
- Linfadenites ou granuloma mediastinal
- Síndromes inflamatórias

Não recomendada – eficácia desconhecida e ineficaz

- Fibrose mediastinal
 - Nódulo pulmonar
 - Broncolitíase
 - Histoplasmose ocular
-

Tabela 2 - Recomendações de antifúngicos para tratamento de histoplasmose.

Forma clínica	Antifúngico	Grau de recomendação e força de evidencia
HPA grave ou moderada	Anfotericina B lipossomal (3-5mg/Kg/dia) ou Anfotericina B deoxicolato (0,7-1mg/Kg/dia), por 1-2 semanas, seguido de itraconazol (200mg duas vezes ao dia), até completar 12 semanas.	A-III
HPA leve	Se sintomas com menos de 4 semanas – terapia não é indicada.	A-III
	Se sintomas com mais de 4 semanas - Itraconazol (200mg uma ou duas vezes ao dia), por 6-12 semanas.	B-III
HPC	Itraconazol (200mg uma ou duas vezes ao dia), por até 12 meses.	A-II
HD grave ou moderada	Anfotericina B lipossomal (3mg/Kg/dia) ou Anfotericina B deoxicolato (0,7-1mg/Kg/dia), por 1-2 semanas, seguido de itraconazol (200mg duas vezes ao dia), por até 12 meses.	A-I
HD leve	Itraconazol (200mg duas vezes ao dia), por até 12 meses.	A-II
Histoplasmose de SNC	Anfotericina B lipossomal (5mg/Kg/dia) por 4-6 semanas, seguido de itraconazol (200mg 2-3 vezes ao dia), até completar 12 meses.	B-III

Fonte: Wheat *et al*⁹¹

1.12 Justificativa

A histoplasmose é uma micose endêmica no Continente Americano, entretanto, no Brasil, sua incidência é pouco conhecida. Antes da pandemia de HIV/aids, os casos diagnosticados no mundo geralmente estavam relacionados a surtos em pessoas que realizavam atividades recreativas ou ocupacionais em locais com focos de histoplasma ou em pacientes com alguma doença imunossupressora que não aids. Com o surgimento da aids na década de 1980, houve aumento do número de casos da forma disseminada.

HD é a principal micose sistêmica que acomete pacientes com aids no Ceará, e a segunda infecção oportunista mais importante nesses pacientes. Na última década, dezenas de estudos publicados, verificaram que o Ceará é o estado brasileiro com maior registro de casos dessa patologia. Por tratar-se de uma patologia que ocorre em indivíduos com avançada imunossupressão, geralmente manifesta-se de forma grave, o que muitas das vezes, leva o paciente a necessitar de cuidados intensivos. As conseqüências desse cenário revelam altas taxas de mortalidade principalmente no primeiro mês após o diagnóstico, custos elevados com a assistência médica prestada e o diagnóstico tardio da aids.

Sabe-se que o tratamento padronizado para HD é prolongado, e deve ser realizado em duas fases: a terapia de indução, que deve durar 12 meses, e a de supressão, que deve ser mantida por tempo indeterminado. Esta conduta proporcionou queda significativa das taxas de recidivas mundialmente. No Ceará, entretanto, elevadas taxas de recidivas ocorrem, e com letalidade importante durante esse período. Dados sobre a evolução e fatores associados à morte mais tardiamente, assim como condições relacionadas às recidivas em pacientes que sobreviveram ao primeiro episódio de HD, ainda não foram descritos.

É possível que algumas condições, como dificuldade de manter terapia de supressão por tempo indefinido, má adesão às medicações, surgimento de efeitos adversos decorrente de interações medicamentosas e ausência de recuperação da imunidade celular, sejam fatores relacionados aos elevados índices de recidivas e óbitos nesse grupo de pacientes.

Portanto, considerando a magnitude que esta micose sistêmica representa em pacientes portadores de HIV/aids no Estado do Ceará, faz-se necessário maior conhecimento da realidade local, com a finalidade de se demonstrar quais fatores e causas estão associadas a mortalidade tardia e alta taxa recidiva, para que se possa traçar estratégias a fim de se promover melhores condições de sobrevida nesses pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- ✓ Caracterizar a morbimortalidade tardia e sobrevida de pacientes com coinfeção HD/aids atendidos em unidades de referência para HIV/aids em Fortaleza/Ceará.

2.2 Objetivos específicos

- ✓ Caracterizar padrões de morbimortalidade nos pacientes com HD e aids;
- ✓ descrever a conduta terapêutica adotada na população do estudo;
- ✓ determinar a proporção de casos de recidiva;
- ✓ identificar os fatores de risco associados à recidiva e mortalidade geral;
- ✓ estimar a sobrevida dos pacientes em 60 meses; e
- ✓ analisar os fatores preditores associados à remissão de HD e sobrevida aos 60 meses;

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Realizou-se uma coorte retrospectiva baseada em dados secundários, de pacientes com coinfeção HD/aids, em que o 1º episódio de HD tenha ocorrido no período de 2002-2008, diagnosticados em unidades de referência para acompanhamento de portadores de HIV/aids em Fortaleza, Ceará.

3.2 Locais do estudo

O estudo foi realizado em três unidades do Sistema Único de Saúde (SUS), referências para atendimento de pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) no Estado do Ceará. Foram inseridos dois hospitais terciários e um Serviço de Atendimento Especializado em HIV/aids, localizados no Município de Fortaleza, capital do Ceará.

O Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ) é um hospital de ensino fundado em 31 de julho de 1970, público, financiado pelos Ministérios da Saúde e Educação, vinculado à Secretaria de Saúde do Estado do Ceará. Referência em doenças infecciosas e parasitárias no Estado do Ceará. Realiza acompanhamento de 80-85% de PVHA do Estado. Possui um ambulatório específico, serviço de emergência, unidade de terapia intensiva, hospital-dia, farmácia ambulatorial e 131 leitos. Conta com laboratório de microbiologia próprio. Realiza isolamento e identificação de diversas bactérias e fungos, através de culturas semiautomatizadas.¹¹⁰

O Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) é o hospital-escola da Universidade Federal do Ceará, integrado a esta universidade em 1954. Hospital público, financiado pelos Ministérios da Saúde e da Educação. Desde 2002, atende PVHA nos planos ambulatorial e de internação, possuindo seis leitos para tal atividade. Conta com o apoio do Centro Especializado em Micologia Médica (CEMM), da Universidade Federal do Ceará,

para isolamento e identificação dos mais diversos fungos. Em junho de 2008, passou a contar com hospital-dia para PVHA.¹¹¹

O Centro de Especialidades Médicas José de Alencar (CEMJA) é um órgão público, integrado ao SUS, vinculado à Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza, destinado ao atendimento ambulatorial em diversas especialidades médicas. Desde 2006 conta com Serviço de Atendimento Especializado em HIV/aids. Realiza acompanhamento de PVHA do Município, com diagnóstico recente de HIV. Atende pacientes encaminhados de outros serviços (hospitais, unidades básicas de saúde da família) já com diagnóstico sorológico de HIV/aids, ou pacientes diagnosticados no próprio serviço, após aconselhamento pré e pós-teste para sorologia anti-HIV. Este serviço foi incluído no estudo apenas por acompanhar ambulatorialmente, alguns pacientes que foram diagnosticados com HD/aids nos hospitais supracitados, após o início do tratamento.¹¹²

3.3 Período do estudo

O estudo inclui o período de 2002-2008 como referência para a definição da população do estudo. Os dados de cada paciente foram obtidos desde o diagnóstico de HD até a data da última observação em 31/12/2010.

3.4 População de estudo

Pacientes com aids, segundo critérios do Ministério da Saúde do Brasil (Anexos B, C e D),¹¹³ maiores de 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de HD confirmada pela identificação de *H. capsulatum* por microscopia (histologia ou citologia) e/ou cultura de tecidos afetados, ou fluidos desses, com exceção de tecidos pulmonares e/ou ganglionares.⁴⁸

3.5 Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os pacientes com coinfeção HD/aids , de ambos os sexos, maiores de 18 anos, que tiveram o 1º episódio de HD confirmada, no período de 2002-2008, acompanhados nas unidades de referência para PVHA supracitadas.

3.6 Critérios de exclusão

Pacientes que evoluíram para o óbito em decorrência do primeiro episódio de HD, em razão da impossibilidade de se caracterizar a evolução clínica a longo prazo.

Pacientes que não continuaram o acompanhamento nas unidades dos locais de estudo ou que não continham informações subsequentes no prontuário após o tratamento de HD.

3.7 Definições

Para realização das definições, este estudo tomou por base as seguintes referências: CDC (1987)⁴⁸, Ramos (2008)⁶⁸, BRASIL (2008)¹¹⁴ e Descritores em Ciências da Saúde.¹¹⁵

- ✓ **HD confirmada:** paciente com identificação de *H. capsulatum*, por meio de cultivos, exames microscópicos diretos ou histopatológicos de tecidos extrapulmonares e/ou extraganglionares.

- ✓ **HD presumida:** paciente que realizou tratamento empírico para HD sem confirmação laboratorial.

- ✓ **Atividade de risco para histoplasmose:** paciente que realizava alguma atividade relacionada ao revolvimento de solos (escavação, construção, demolição, agricultura etc), à criação de galinhas ou recreativa (visitação de grutas ou cavernas).
- ✓ **Remissão da HD:** paciente que evoluiu com melhora dos sinais e sintomas, após o primeiro mês de tratamento.
- ✓ **Recidiva de histoplasmose:** paciente que apresentou um novo episódio de histoplasmose confirmado por isolamento do fungo em qualquer tecido ou fluido corporal, independentemente do tempo decorrido, após o primeiro evento de HD.
- ✓ **Adesão aos antirretrovirais:** foi avaliada por meio de dois critérios de adesão. O autorrelato do paciente registrado pelo médico assistente e a indetectabilidade da carga viral. Considerou-se paciente não aderente aquele que apresentava CV detectável no resultado do exame laboratorial e/ou havia registro de má adesão. Pacientes que durante o seguimento voltaram a ter CV detectável, por falha ao tratamento (resistência viral), foram considerados aderentes à TARV.
- ✓ **Uso regular de antifúngicos (dose de manutenção):** foi avaliada por meio do registro médico no prontuário, durante as consultas ambulatoriais de seguimento.
- ✓ **Recuperação do CD4+:** foi considerada quando o paciente alcançou CD4+ maior que $150\text{cél}/\text{mm}^3$, em duas ou mais medidas consecutivas.
- ✓ **Interrupção do uso de antifúngicos:** foi considerada quando havia registro no prontuário sobre suspensão do antifúngico por orientação médica.

3.8 Coleta de dados

- ✓ 1ª Etapa: realizou-se identificação dos pacientes através da busca ativa dos casos de HD, registrados no Laboratório de Microbiologia do HSJ e no CEMM/UFC.
- ✓ 2ª Etapa: os dados foram coletados por meio da revisão de prontuários arquivados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do HSJ e HUWC. Os pacientes identificados no HSJ e HUWC, e que eram acompanhados no CEMJA, a coleta de dados deu-se pelo sistema de prontuário básico – prontuário eletrônico. Para a coleta de dados em todos os serviços foi utilizado instrumento de coleta semiestruturado contendo variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais (Apêndice A).

3.9 Descrição das variáveis

- ✓ **Sociodemográficas:** idade, sexo, ocupação, procedência (Proced), naturalidade.
- ✓ **Clínicas:** diagnóstico (tipo de exame, material, data), se HD foi 1ª IO definidora de aids, data do diagnóstico de HIV, data do diagnóstico da aids, uso prévio de terapia antiretroviral (TARV), outras IO durante o internamento.
- ✓ **Tratamento:** droga antifúngica de indução no internamento e ambulatorio (tempo e dose), droga antifúngica de manutenção (tempo e dose).
- ✓ **Seguimento clínico:** realização de consultas (datas), adesão à terapia antirretroviral (TARV), uso regular de antifúngicos (em dose de manutenção), interrupção do uso de antifúngicos (data, motivo), desfecho clínico (remissão, recidiva ou óbito), outros internamentos (data e diagnóstico).
- ✓ **Seguimento laboratorial:** hemoglobina (Hb), leucócitos (Leuco) e plaquetas (Plaq), AST, ALT, LDH, fosfatase alcalina (FA), albumina, ureia, creatinina, pesquisa direta do fungo em creme leucocitário (Pesq. CL), pesquisa direta do fungo em aspirado de medula óssea (AMO), cultura de sangue (Cult. SG), cultura de creme leucocitário

(Cult. CL), cultura de medula óssea (Cult. MO), outros métodos diagnósticos, CD4, carga viral (CV). Os valores coletados foram referentes á época do diagnóstico, e posteriormente aos exames realizados entre 3º-12º mês após o 1º episódio de HD, bem como durante episódios de recidivas.

- ✓ **Variáveis temporais geradas:** tempo de internamento: (data da saída – data da admissão), tempo para o diagnóstico de HD (data do diagnóstico – data da admissão), tempo de início do tratamento de HD (data do início do tratamento – data do diagnóstico), tempo para iniciar TARV (data do início da TARV – data da admissão), tempo de indução no internamento (data do último dia de indução do antifúngico no hospital – data do início do tratamento), tempo de indução no ambulatório (data do último dia de indução do antifúngico no ambulatório – data do primeiro dia de indução do antifúngico extrahospitalar), tempo de uso de antifúngico em dose de manutenção (data do último dia de antifúngico em dose de manutenção no ambulatório – data do primeiro dia de antifúngico em dose de manutenção no ambulatório).

3.10 Análise estatística

Após a coleta, os dados foram consolidados em um banco de dados utilizando o programa Epi-info 3.5.1. Todas as análises paramétricas e não paramétricas foram realizadas por intermédio do programa *Data Analysis and Statistical Software* (STATA 9.0). Foi realizada análise descritiva das características sociodemográficas, clínicas e de tratamento, utilizando medidas de frequências, medidas de tendência central e de dispersão, apresentados em gráficos e tabelas.

Para se encontrar associações estatísticas isoladas com os desfechos (recidiva e óbito), foram realizadas análises bivariadas, utilizando-se teste do Qui-quadrado, de Pearson, e o teste Exato de Fisher. Para comparação das médias das variáveis contínuas (laboratoriais), realizou-se o teste de Mann-Whitney, pelo fato de se ter uma amostra pequena e com desigualdade de variâncias.

A fim de se identificar fatores de risco independentes relacionados a recidivas e mortalidade durante o seguimento clínico, realizou-se análise multivariada, através da técnica de regressão logística. Foram consideradas as variáveis estatisticamente significantes e as que

tenham interesse clínico e epidemiológico para os desfechos em questão. Assim, realizou-se uma seleção “para trás” das variáveis, obtendo-se o primeiro modelo ajustado com todas as variáveis pré-selecionadas, excluindo-se possíveis fatores de confundimento. Apesar de tratar-se de um estudo de coorte, optou-se por apresentar os resultados utilizando-se a *odds ratio* (OR) ajustado como medida de associação e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%), tendo em vista o uso da regressão logística no modelo multivariado.

Para análise da estimativa de remissão e de sobrevida aos 60 meses, utilizou-se o estimador de Kaplan-Meier, para se fazer a curva de probabilidade de remissão e sobrevida, utilizando a variável tempo (dependente) como tempo de histoplomose e a variável desfecho como recidiva ou óbito, respectivamente. Para comparação das curvas obtidas para categorias diferentes da mesma variável foi aplicado o teste de log-rank. Após a análise inicial, as variáveis que apresentaram significância estatística pelo teste de log-rank, foram submetidas à análise multivariada de regressão de Cox, por ser um modelo apto a estudar variáveis independentes simultaneamente das curvas de geradas pelo estimador de Kaplan-Meier, podendo-se estimar separadamente fatores preditores de remissão e sobrevida. Foram excluídas do modelo possíveis variáveis de confundimento.

Nas análises estatísticas, foram calculados: risco relativo (RR), OR ajustado, IC 95% e *p* valor. Foi considerado significativo o *p* valor < 0,05.

3.11 Aspectos éticos

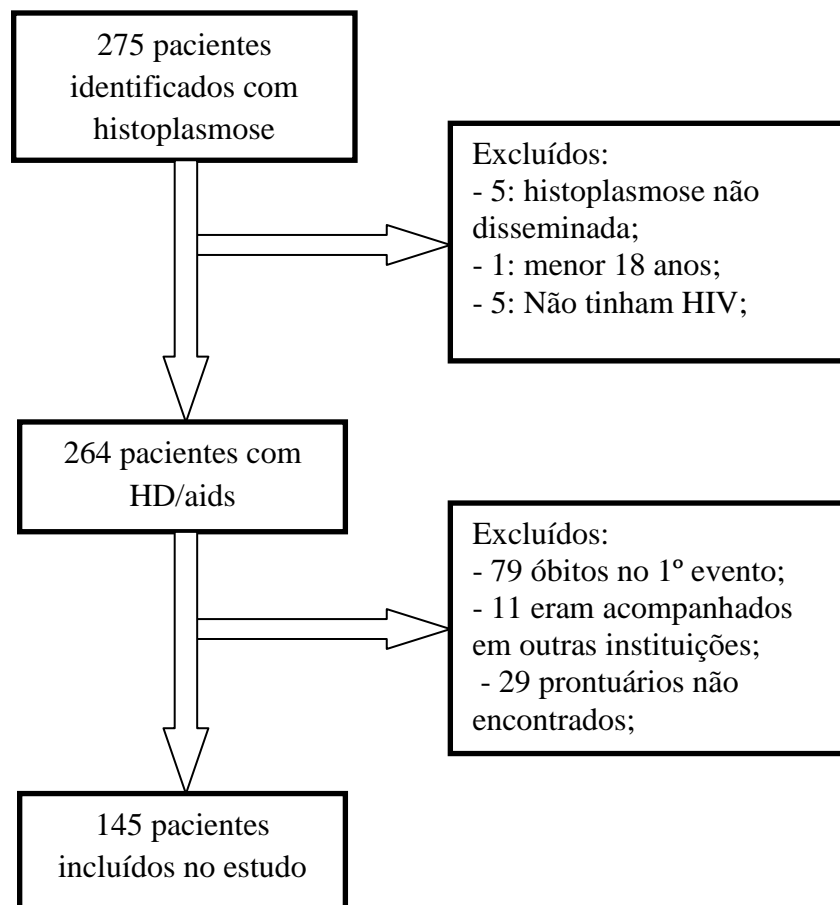
O projeto de pesquisa foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) do HSJ (protocolo nº 029/2008) e HUWC (protocolo nº 115.09.09), conforme os requisitos da resolução do CNS 196/96, que regulamentam a pesquisa em seres humanos. A Chefia do CEMJA autorizou a coleta de dados, após constatar a aprovação do projeto pelos dois outros CEPs das instituições envolvidas.

Os dados coletados dos prontuários para pesquisa ficarão arquivados confidencialmente e serão mantidos em absoluto sigilo, mantendo a autora como fiel depositária das informações adquiridas.

4 RESULTADOS

Neste estudo, foram identificados 275 pacientes com histoplasmose, no período de 2002-2008. Na sequência encontra-se o fluxograma da população do estudo.

Figura 4 - Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo com HD.



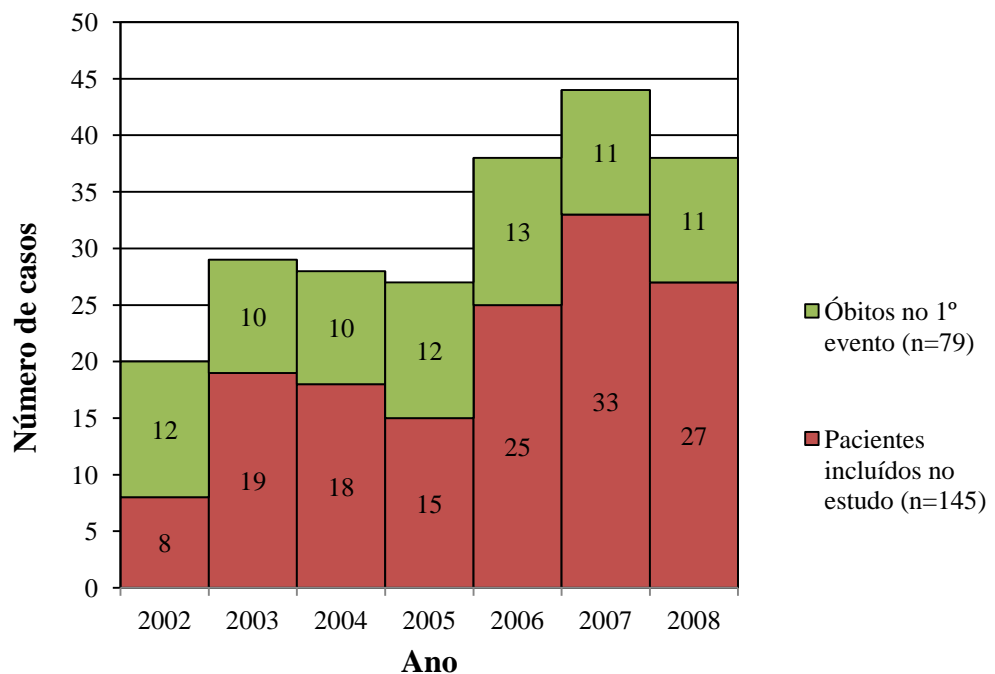
Fonte e elaboração própria.

4.1 Aspectos epidemiológicos

No período de 2002-2008, foram identificados 275 pacientes com histoplasmose nos locais do estudo. Destes, 264 (96%) apresentavam coinfeção HD/aids. Foram excluídos 119 pacientes: 79 (30%) evoluíram para o óbito ainda no primeiro evento de HD; 11(4%) pacientes eram acompanhados em outras instituições que não as do estudo; e 29 (11%) pacientes não foram encontrados os prontuários de acompanhamento ambulatorial. Cento e quarenta e cinco pacientes foram incluídos no estudo.

A prevalência da coinfeção HD/aids foi de 38 casos/ano. O gráfico seguinte demonstra a distribuição anual dos pacientes incluídos no estudo, e os óbitos ocorridos no 1º evento de HD/aids. Verifica-se um aumento do número de casos nos últimos três anos do estudo.

Gráfico 2 - Distribuição anual dos pacientes com a coinfeção HD/aids, diagnosticados em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.



Em relação às características sociodemográficas dos pacientes com HD/aids, percebe-se que a maioria era de adultos jovens, com média de idade de 34,6 anos (IC 95%= 33,2-36,0). O sexo masculino foi o mais frequente (83,5%). O HSJ (85,6%) foi a unidade do estudo que mais acompanhou os pacientes com coinfeccção HD/aids. Em geral, os pacientes eram procedentes da Capital do Ceará (71,3%) e não tinham atividade de risco definida para histoplasmosose (80%).

Tabela 3 - Características sociodemográficas dos pacientes com coinfeccção aids/HD, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.

Características	Nº	%
Unidades do estudo (n=145)		
HSJ	124	85,6
HUWC	14	9,6
CEMJA	7	4,8
Sexo (n=145)		
Masculino	121	83,5
Feminino	24	16,5
Procedência (n=136)		
Capital	97	71,3
Interior	39	28,7
Atividade de risco para histoplasmosose (n=115)		
Sim	23	20,0
Não	92	80,0

4.2 Aspectos clínicos do primeiro episódio de HD

Histoplasmose disseminada foi a 1ª infecção oportunista (IO) definidora de aids em 59% (85/144) dos pacientes. Em um paciente não foi possível definir se o diagnóstico de aids foi antes ou concomitante a HD, em razão da falta de dados da internação.

Em 141 pacientes foi possível estabelecer a relação temporal entre a ocorrência de HD e a infecção por HIV e aids. No quadro abaixo, foram criados quatro cenários. Observa-se que nos cenários um e três, os pacientes que apresentaram HD já tinham diagnóstico prévio de aids, com um tempo médio de 2,53 anos (dp = 2,83; IC 95% = 1,78-3,28). No cenário dois, o diagnóstico de HD foi concomitante com o diagnóstico de aids, porém o status sorológico para o HIV já era previamente conhecido. No cenário quatro, tanto o status sorológico para HIV, assim como os diagnósticos de aids e HD foram descobertos no mesmo período. A média de CD4+ à época do diagnóstico foi de 71cél/mm³ (IC 95% = 46-94).

Quadro 3 – Relação temporal entre a ocorrência de HD e a infecção por HIV e aids dos pacientes atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.

Cenários	Evolução para HD (n=141)			Nº	%
	HIV	AIDS	HD		
1	HIV	AIDS	HD	36	25,5
2	HIV	AIDS/HD		37	26,2
3	HIV/AIDS		HD	22	15,6
4	HIV/AIDS/HD			46	32,7

Durante o internamento, 25% (34/136) dos pacientes tiveram outras IOs. As mais frequentemente diagnosticadas concomitantes com HD foram: neurotoxoplasmose (20,6%), citomegalovírus de trato gastrointestinal (11,8%), tuberculose pulmonar (11,8%), herpes genital (11,8%) e candidose oral (8,8%).

Na tabela 4, estão postas as características temporais do internamento, diagnóstico e tratamento de HD e do início da TARV dos pacientes com coinfeção HD/aids.

Tabela 4 - Evolução clínica temporal dos pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.

Evolução	Média (dias)	dp	IC (95%)
Tempo de internamento (n=134)	28,4	20	25-32
Tempo para diagnóstico de HD (n=121)	4,9	7,09	3,6-6,1
Tempo de início do tratamento – HD (n=123)	6,8	14,1	4,3-9,3
Tempo para iniciar TARV (n=75)	33,5	40,43	24,2-42,8

Vinte e três pacientes tiveram internamento anterior (≤ 60 dias) ao diagnóstico de HD; destes, 13 (56%) tiveram o diagnóstico de HD após a alta por isolamento do fungo em culturas de medula óssea (5/13), creme leucocitário (7/13) e sangue (1/13). Por ocasião do internamento anterior, houve os seguintes diagnósticos: pneumocistose (5/13), citomegalovírus de trato gastrointestinal (2/13), neurotoxoplasmose (2/13), isosporidiose (1/13), leishmaniose visceral (1/13), tuberculose pulmonar (1/13) e sem outra definição além de aids (1/13).

Noventa pacientes iniciaram TARV, após o diagnóstico de HD, entretanto, o tempo para iniciar TARV só foi possível de ser avaliado em 75 (83,3%) pacientes. O tempo médio para o início da TARV foi de 33 dias, após o início do tratamento para HD. Dos 90 pacientes que iniciaram TARV, verificou-se o esquema antirretroviral utilizado em 87 pacientes. A maioria fez uso de esquema contendo dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), principalmente a dupla zidovudina (AZT) com lamivudina (3TC), em 56% dos pacientes, associados a um ITRNN (57% efavirenz – EFZ) ou a um IP (31% lopinavir com ritonavir – LPV/R).

Dentre aqueles que já tinham o diagnóstico de aids previamente ao diagnóstico de HD, 93,2% (55/59) já estavam em uso de TARV. A média de uso de TARV nesses pacientes foi de 1,4 ano (dp = 2,48; IC 95% = 0,5-2,29). A maioria (71%) fazia uso de esquema antirretroviral contendo AZT/3TC, associados ao EFZ (46%) ou LPV-R (19%).

4.3 Tratamento

Em sete dos 145 pacientes, não foi possível a localização dos dados de internação, apesar de terem informações subsequentes. Dos 138 restantes, 136 (98,5%) iniciaram o tratamento durante o internamento. Dois pacientes realizaram tratamento extra-hospitalar, sendo um no plano ambulatorial e outro pelo do Programa de Internamento Domiciliar do Hospital São José.

Anfotericina B deoxicolato foi utilizada em 97% dos pacientes durante o internamento. O itraconazol foi usado na continuação da terapia de indução no ambulatório, entretanto, ela só foi registrada em menos de 30% dos prontuários avaliados.

Tratamento de indução com itraconazol como droga única foi realizado em cinco pacientes. A maioria (4/5) tinha adesão irregular à TARV e ao antifúngico. Desses, um recidivou. Três permaneceram vivos até o final do estudo.

A falta de informação no prontuário prejudicou uma melhor avaliação da média do tempo do tratamento de indução (internamento + ambulatorial), assim como do tempo de uso de antifúngico em dose de manutenção; a primeira só pôde ser avaliada em 23 pacientes, sendo de aproximadamente 67 dias (IC 95% = 46,7-87,2) e a segunda foi registrada somente em cerca de 10% (14/142) dos prontuários, sendo a média de 587,5 dias.

O uso de antifúngico em dose de manutenção ocorreu em 83% (120/145) dos pacientes acompanhados ambulatorialmente. Itraconazol em dose de manutenção foi utilizado em 92% destes.

Adesão à TARV ocorreu em 33,8% (49/145) dos pacientes, e ao uso de antifúngicos em 50,8% (67/132).

Na tabela 5, verifica-se a droga utilizada no tratamento de HD, e na tabela 6 o tempo de tratamento realizado nos pacientes com a coinfeção HD/aids, durante o período do estudo.

Tabela 5 - Tratamento realizado em pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.

Tratamento	Nº (%)	Dose (mg) Anfotericina B* IC (95%)	Dose diária de Itraconazol (mg)
Terapia de indução no internamento** (n=135)			
Anfotericina B + Itraconazol	73 (54,0%)	722,13 (645-798)	400
Anfotericina B	58 (43,0%)	717,94 (628-807)	-
Itraconazol	4 (3,0%)	-	400
Continuação da terapia de indução Ambulatorial (n=40)			
Itraconazol	23 (57,5%)	-	400
Anfotericina B	16 (40,0%)	647,81 (442-852)	-
Anfotericina B + Itraconazol	1 (2,5%)	500	400
Uso de antifúngico em dose de manutenção (n=120)			
Itraconazol	83 (69,2%)	-	200
Anfotericina B + Itraconazol	28 (23,3%)	50mg/1 x sem	200
Anfotericina B	9 (7,5%)	50mg/1 x sem	-

*Média da dose acumulada de Anfotericina B ou dose semanal durante profilaxia secundária. **1 paciente foi transferido e realizou tratamento em outra instituição hospitalar;

Tabela 6 - Tempo de tratamento realizado em pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.

Tempo	Média (dias)	Dp	IC (95%)
Indução no Internamento (n=125)	22,3	13,68	19,9-24,7
Indução Ambulatorial (n=22)	47,6	41,13	29,3-65,8
Uso de Antifúngico em dose de manutenção (n=14)	587,5	512,32	291-883

4.4 Aspectos do seguimento clínico

O tempo médio de seguimento clínico foi de 3,38 anos (dp = 2,2; IC 95%= 3,01-3,75). Dezenove pacientes perderam o seguimento, antes do fim do estudo.

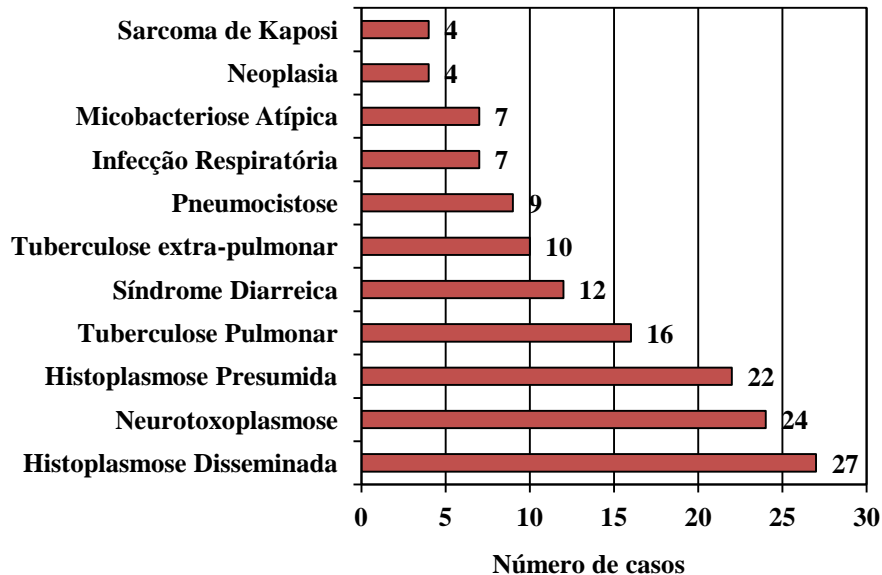
Durante o acompanhamento, verificou-se que mais de 50% dos pacientes necessitaram de novos internamentos. Trinta pacientes (23,3%) tiveram segundo episódio de histoplasmosose e 38 (30,2%) evoluíram para o óbito até o fim do estudo (Tabela 7). A maioria (27/30 - 90%) recidivou sob a forma disseminada da histoplasmosose.

Tabela 7 – Eventos clínicos ocorridos após o 1º evento de HD nos pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.

Eventos clínicos	Nº	%
Outros Internamentos (n=145)		
Sim	80	55,2
Não	65	44,8
Recidiva (n=129)		
Sim	30	23,3
Não	99	76,7
Óbito (n=126)		
Sim	38	30,2
Não	88	69,8

Dos pacientes que necessitaram de novas internações durante o período do acompanhamento, 38 internaram-se somente uma vez (47,5%) e 42 tiveram mais de um internamento (52,5%). A média do tempo para o 1º reinternamento foi de 405 dias (dp=498; IC 95% = 291-519); as patologias mais comumente diagnosticadas nesse período encontram-se descritas no gráfico abaixo.

Gráfico 3 - Patologias diagnosticadas durante novos internamentos, após o 1º episódio de HD, dos pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.



A interrupção do uso de antifúngicos foi avaliada em 86 pacientes. Vinte e sete (31,4%) pacientes suspenderam o antifúngico conforme orientação médica. Desses, a média de CD4+ no período da suspensão foi de 378cél/mm³ (IC 95% = 317-438). Todos estavam com carga viral indetectável. O tempo médio de uso de antifúngico, como indução e/ou manutenção, nesses pacientes, foi de aproximadamente 27 meses. Até o final do estudo verificou-se que somente um paciente recidivou sob a forma pulmonar (localizada) da histoplasmoses. O mesmo paciente evoluiu para o óbito.

4.4.1 Recidiva

Dos 30 pacientes que recidivaram, 24 tiveram (80%) somente o segundo episódio de histoplasmoses, e seis (20%) mais de um episódio. Metade dos pacientes recidivou ainda no 1º ano após o diagnóstico de HD (média = 205 dias; IC 95% = 161-248). Daqueles que recidivaram após o 1º ano do diagnóstico, o tempo médio para recidiva foi 793 dias (média = 499 dias; IC 95% = 591-995). Vinte e sete (90%) pacientes recidivaram sob a forma disseminada e três (10%) sob a forma localizada da doença (dois tiveram a forma pulmonar e um a forma ganglionar).

Na análise bivariada avaliou-se os fatores de risco associados à recidiva. As variáveis que tiveram significância estatística foram: não adesão à TARV (RR=1,68; p=0,000), uso irregular de antifúngico (RR=1,97; p=0,000), não recuperação do CD4+ (RR=2,69; p=0,000), e ter aids antes da ocorrência de HD (RR=1,67; p=0,023) .

Tabela 8 - Fatores associados à recidiva em pacientes com a coinfeção aids/HD, atendidos em unidades de referência para HIV/aids, Fortaleza/Ceará, 2002-2008.

Fatores	Recidiva				
	Não	Sim	RR	IC (95%)	p
Sexo (n=129)					
Masculino	81 (75,7%)	26 (24,3%)	0,73	0,26-2,0	0,536
Feminino	18 (81,8%)	4 (18,2%)			
Atividade de risco para histoplasmose (n=103)					
Não	66 (78,6%)	18 (21,4%)	0,34	0,64-3,56	0,345
Sim	13 (68,4%)	6 (31,6%)			
Adesão à TARV (n=129)					
Não	55 (66,3%)	28 (33,7%)	1,68	1,37-2,05	0,000
Sim	44 (95,6%)	2 (4,4%)			
Uso regular de antifúngico - dose de manutenção (n=116)					
Não	35 (62,5%)	21 (37,5%)	1,97	1,42-2,74	0,000
Sim	54 (90,0%)	6 (10,0%)			
Uso de EFZ no TARV (n=123)					
Não	45 (79,0%)	12 (21,0%)	1,04	0,70-1,53	0,823
Sim	51 (77,3%)	15 (22,8%)			
Recuperação do CD4+ (n=96)					
Não	20 (55,6%)	16 (44,4%)	2,69	1,70-4,23	0,000
Sim	54 (90,0%)	6 (10,0%)			
Tempo de Internamento > 30 dias (n=122)					
Não	55 (73,3%)	20 (26,7%)	0,68	0,36-1,3	0,217
Sim	39 (83,0%)	8 (17,0%)			
Ter aids antes da HD (n=128)					
Não	64 (84,2%)	12 (15,8%)	1,65	1,10-2,48	0,025
Sim	35 (67,3%)	17 (32,7%)			

4.4.2 Óbito

A proporção de óbitos durante o período do estudo foi de 30,2%, e o tempo médio para o óbito foi de 1,5 ano. Somente dez (26,3%) dos 38 pacientes que morreram apresentaram HD confirmada durante o internamento que levou ao óbito. A letalidade por HD foi de 33% (10/30) durante episódios de recidiva. A tabela 9 descreve fatores que contribuíram para mortalidade geral desses pacientes.

Tabela 9 - Fatores associados à mortalidade geral em pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.

Fatores	Óbito				
	Não	Sim	RR	IC (95%)	<i>p</i>
Sexo (n=126)					
Masculino	71 (68,3%)	33 (31,7%)	0,68	0,27-1,72	0,403
Feminino	17 (77,3%)	5 (22,7%)			
Atividade de risco para histoplasmose (n=101)					
Não	57 (68,7%)	26 (31,3%)	1,07	0,44-2,61	0,868
Sim	12 (66,7%)	6 (33,3%)			
Adesão à TARV (n=126)					
Não	46 (56,8%)	35 (43,2%)	1,76	1,41-2,19	0,000
Sim	42 (93,3%)	3 (6,7%)			
Uso regular de antifúngico - dose de manutenção (n=114)					
Não	28 (51,8%)	26 (48,2%)	2,01	1,40-2,88	0,000
Sim	50 (83,3%)	10 (16,7%)			
Recuperação do CD4+ (n=95)					
Não	19 (54,3%)	16 (45,7%)	3,15	2,02-4,93	0,000
Sim	56 (93,3%)	4 (6,7%)			
Recidiva (n=126)					
Não	77 (77,8%)	22 (22,2%)	3,36	1,72-6,56	0,000
Sim	11 (40,7%)	16 (59,3%)			
Ter aids antes da HD (n=126)					
Não	59 (78,7%)	16 (21,3%)	1,75	1,17-2,62	0,009
Sim	29 (56,9%)	22 (43,1%)			
Recidivou no 1º ano (n=27)					
Não	7 (50,0%)	7 (50,0%)	1,54	0,63-3,77	0,309
Sim	4 (30,8%)	9 (69,2%)			

4.4.3 Aspectos laboratoriais associados à recidivas e óbitos

Na tabela 10, avaliou-se o seguimento laboratorial realizado entre o 3º e 12º mês após o início do tratamento. Presença de citopenias, alteração de AST ($> 4 \times \text{LSN}$), LDH $> 1.000\text{UI/L}$ e ausência de recuperação imune ($\text{CD4+} < 150\text{cél/s/mm}^3$) foram os achados laboratoriais significativamente associados à recidiva na análise bivariada.

Tabela 10 – Seguimento laboratorial (3º mês até o 1º ano) após o início do tratamento de HD, em pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.

	Recidiva						<i>p</i>
	Não			Sim			
	Média	dp	IC (95%)	Média	dp	IC (95%)	
Hemoglobina (g/dl)	11,2	2,66	10,2-12,1	9,1	2,17	7,8-10,4	0,011
Leucócitos (cél/s/mm³)	4.870	2.451	3.986-5.753	2.685	1.659	1.682-3.688	0,002
Plaquetas (x 10³ célula/mm³)	215	87,6	183-247	142	108	77-208	0,005
AST (UI/L)	28	15,5	22-35,6	201	184	60-343	0,011
Uréia (mg/dl)	52	44	30-74	53,7	46,6	24-83	0,932
Creatinina (mg/dl)	1,22	1,06	0,7-1,7	1,27	1,22	0,5-2,05	0,772
LDH (UI/L)	788	691	370-1.206	3.648	2.960	1.768-5.529	0,005
CD4+ (cél/s/mm³)	198	132	157-239	95	62	38-153	0,034

Na tabela 11, verifica-se que nenhum dos achados laboratoriais à época das recidivas de histoplasrose estavam relacionados ao óbito.

Tabela 11 – Achados laboratoriais à época do diagnóstico de recidiva de histoplasrose, associados ao óbito, dos pacientes atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.

Achados Laboratoriais	Média	Não dp	Óbito				<i>p</i>
			IC (95%)	Média	Sim Dp	IC (95%)	
Hemoglobina (g/dl)	10,2	1,89	8,87-11,6	9,21	3,04	7,58-10,83	0,653
Leucócitos (cél/mm³)	3.476	2.344	1.798-5.153	2.721	2.122	1.590-3.852	0,384
Plaquetas (x 10³ células/mm³)	155	117	70-237	113	96,7	61-164	0,342
AST (UI/L)	197	188	39,7-355	116	111	30,6-202	0,500
Uréia (mg/dl)	38	11,7	28,7-46,6	53,7	47,2	25,1-82,2	0,893
Creatinina (mg/dl)	0,94	0,2	0,7-1,1	1,23	1,21	0,53-1,93	0,478
LDH (UI/L)	3.675	3.275	1.157-6.193	3.596	2.835	1.691-5.501	0,909
CD4+ (cél/mm³)	100	113,61	24,2-176,8	62,7	52,2	22,4-103,1	0,648

4.5 Análise Multivariada - Regressão Logística

Para análise dos fatores de risco independentes associados à recidiva e óbito, a variável não recuperação do CD4+ foi excluída do modelo inicial, devido ser um fator de confundimento, já que é uma consequência natural da não adesão à TARV. Permaneceu como fator de risco independente para recidiva e óbito, apenas não adesão à TARV, no modelo de regressão logística (Tabela 12 e 13).

Tabela 12 – Fatores de risco independentes, associados à recidiva de histoplasmose, dos pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.

Fatores de risco para recidiva	OR ajustado	IC 95%	<i>p</i>
Não adesão a TARV	4,96	1,26-30,10	0,026
Uso irregular de antifúngico (dose de manutenção)	1,65	0,99-8,87	0,051
Ter aids antes da HD	1,16	0,91-6,20	0,074

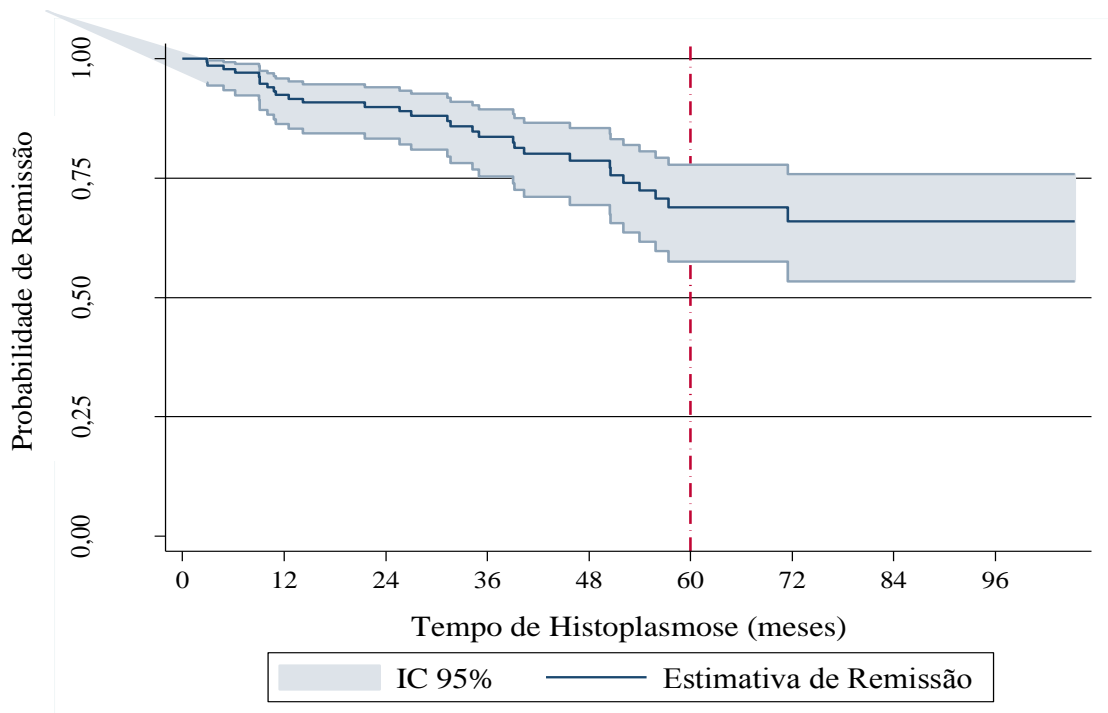
Tabela 13 – Fatores de risco independentes, associados ao óbito, dos pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.

Fatores de risco para o óbito	OR ajustado	IC 95%	<i>p</i>
Não adesão a TARV	5,24	1,28-21,38	0,021
Uso irregular de antifúngico (dose de manutenção)	2,10	0,76-5,80	0,151
Recidiva	2,78	0,96-8,04	0,059
Ter aids antes da HD	2,47	0,97-6,30	0,058

4.6 Análise da estimativa de remissão

Realizou-se análise da estimativa de remissão, mediante a função de sobrevivida (estimador de Kaplan-Meier), utilizando-se como desfecho a recidiva. Aos 60 meses (Gráfico 5), após o 1º evento de HD, a probabilidade dos pacientes com a coinfeção HD/aids de permanecerem em remissão foi de 67% (IC 95%= 55%-76%).

Gráfico 4 – Estimativa de remissão, dos pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.



Pacientes do sexo feminino tiveram probabilidade de remissão mais elevada em relação ao sexo masculino (78% vs. 66%), assim como aqueles sem atividade de risco para histoplasmose (71% vs. 42%), entretanto, sem significância estatística. Adesão a TARV (94% vs. 51% - $p = 0,000$), uso regular de antifúngicos (87% vs. 48% - $p = 0,000$), recuperação do CD4+ (83% vs. 45% - $p = 0,000$) e não ter o diagnóstico de aids antes da HD (76% vs. 55% - $p = 0,035$) foram os principais fatores que contribuíram para manter a remissão em pacientes com a coinfeção HD/aids (Tabela 14).

Tabela 14 – Fatores preditores associados à probabilidade de remissão, em pacientes com a coinfeção aids/HD, atendidos em unidades de referência para HIV/aids no Ceará, 2002-2008.

Fatores	Recidiva		Probabilidade de remissão aos 60 meses	IC (95%)	P (log-rank)
	Não	Sim			
Sexo					
Masculino (n=107)	81 (75,7%)	26 (24,3%)	0,66	0,51-0,75	0,576
Feminino (n=22)	18 (81,8%)	4 (18,2%)	0,78	0,42-0,90	
Atividade de risco para histoplasmose					
Não (n=84)	66 (78,6%)	18 (21,4%)	0,71	0,56-0,81	0,164
Sim (n=19)	13 (68,4%)	6 (31,6%)	0,42	0,08-0,73	
Adesão à TARV					
Não (n=83)	55 (66,3%)	28 (33,7%)	0,51	0,34-0,63	0,000
Sim (n=46)	44 (95,6%)	2 (4,4%)	0,94	0,79-0,98	
Uso regular de antifúngicos – dose de manutenção					
Não (n=56)	35 (62,5%)	21 (37,5%)	0,48	0,29-0,63	0,000
Sim (n=60)	54 (90,0%)	6 (10,0%)	0,87	0,74-0,94	
Recuperação do CD4+					
Não (n=36)	20 (55,6%)	16 (44,4%)	0,45	0,25-0,63	0,000
Sim (n=60)	54 (90,0%)	6 (10,0%)	0,83	0,64-0,92	
Ter aids antes da HD					
Não (n=76)	64 (84,2%)	12 (15,8%)	0,76	0,60-0,86	0,035
Sim (n=52)	35 (67,3%)	17 (32,7%)	0,55	0,37-0,70	

Gráfico 5 – Estimativa de remissão, segundo adesão à TARV, dos pacientes com coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.

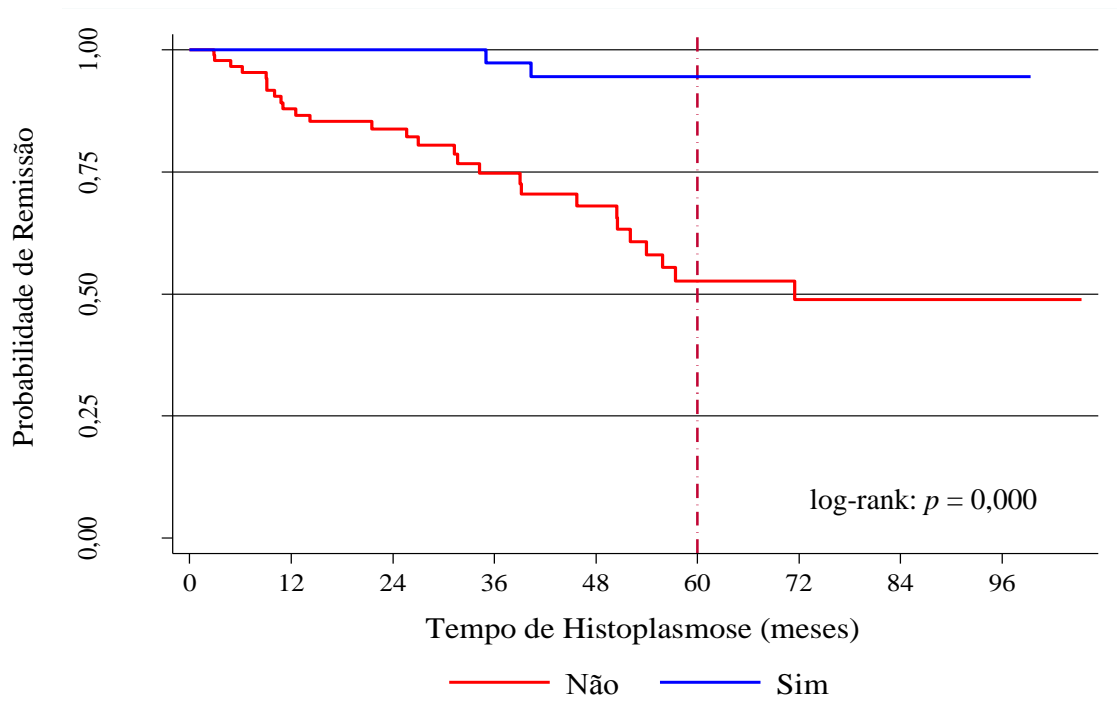


Gráfico 6 – Estimativa de remissão, segundo uso regular de antifúngico (dose de manutenção), dos pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.

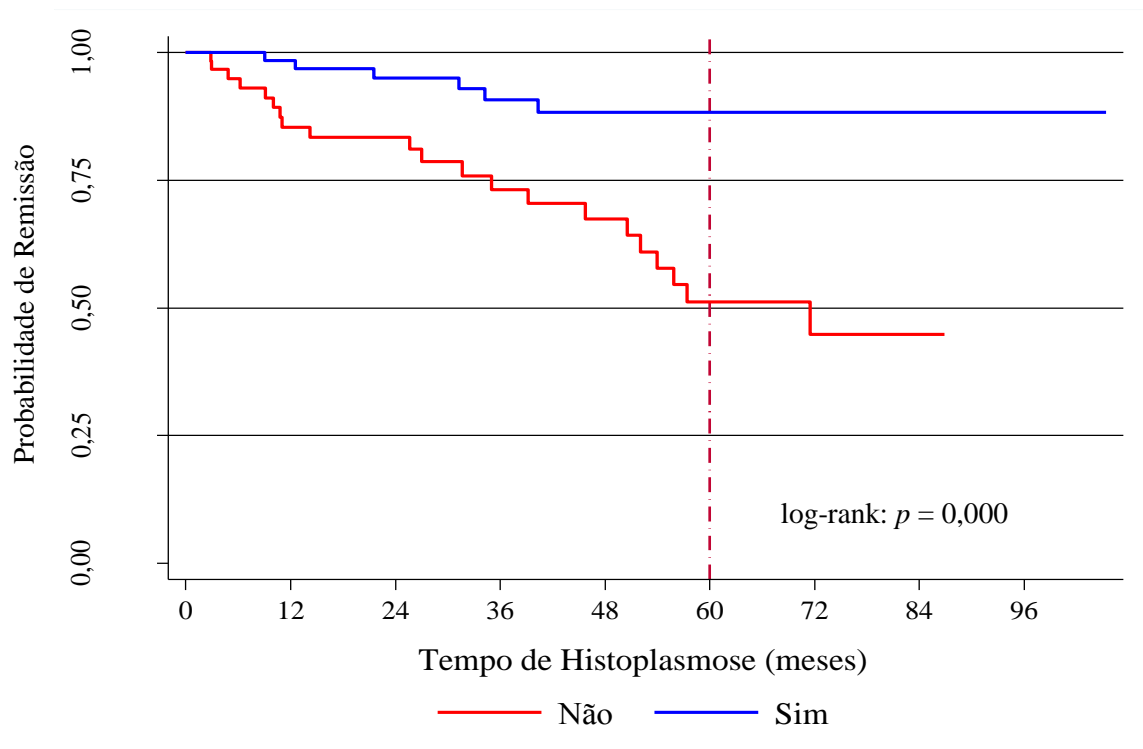


Gráfico 7 – Estimativa de remissão, segundo recuperação do CD4+, dos pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.

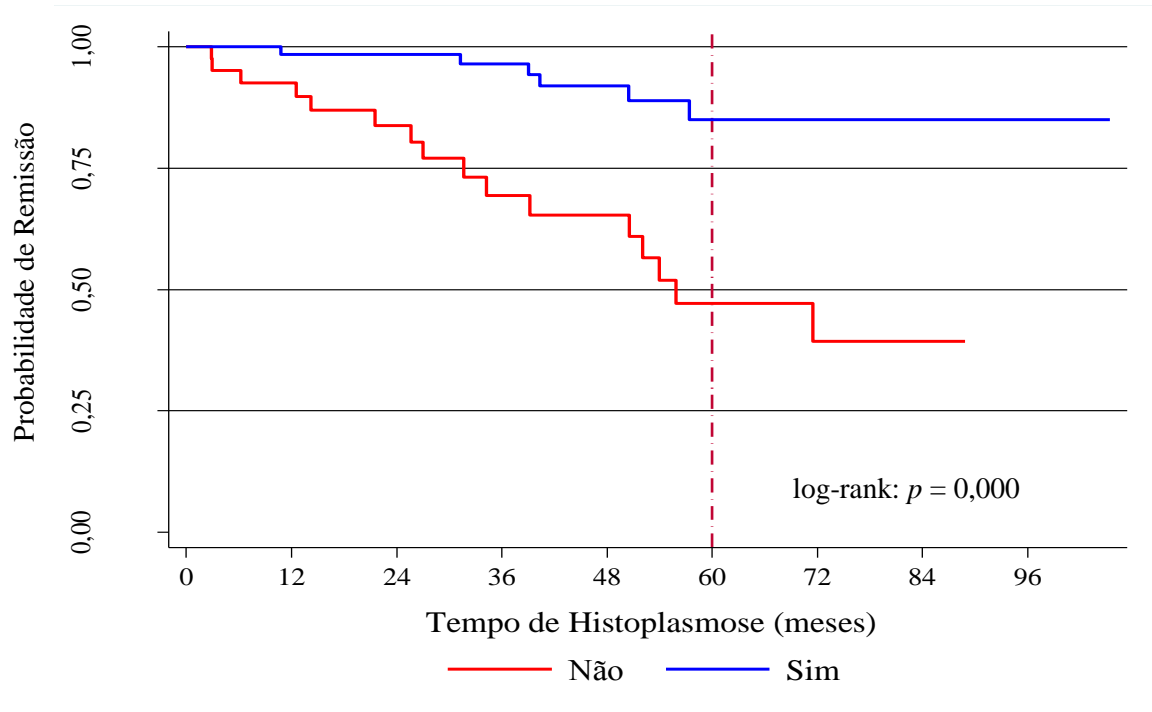
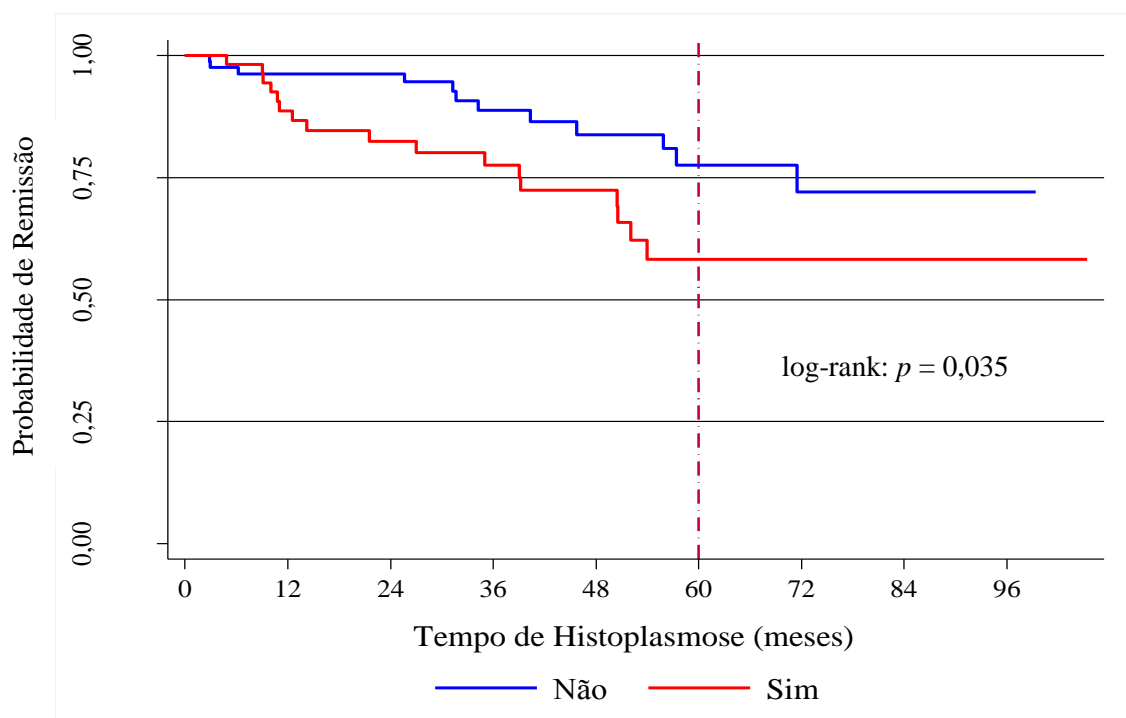


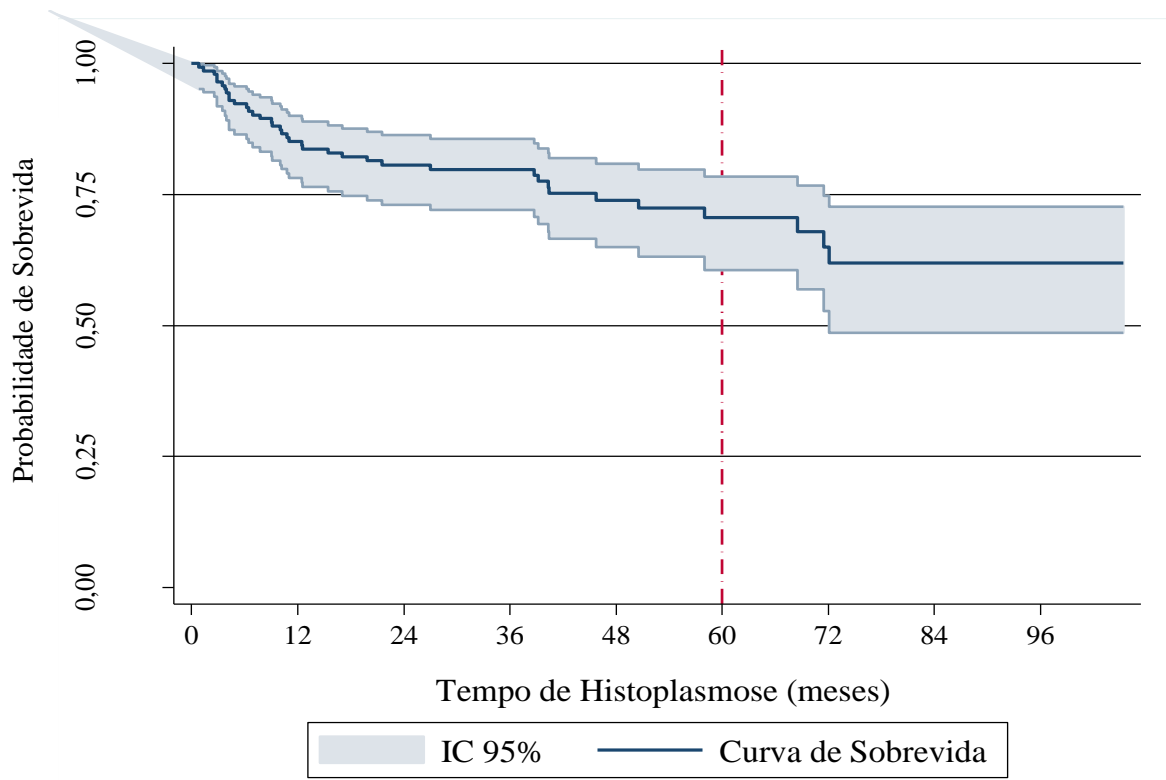
Gráfico 8 – Estimativa de remissão, segundo ter aids antes da HD, dos pacientes com coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.



4.7 Análise de sobrevida

Realizou-se análise de sobrevida aos 60 meses. Observou-se que aos 60 meses após o 1º evento de HD, a probabilidade de sobrevida dos pacientes foi de 68% (IC 95% = 57%-76%).

Gráfico 9 – Sobrevida dos pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.



Aos 60 meses, a probabilidade de sobrevida foi significativamente inferior nos pacientes que recidivaram (32% vs.77% - $p = 0,00$). Pacientes aderentes à TARV têm uma chance de sobrevida maior em relação aos não aderentes (92% vs. 54% - $p = 0,00$). O uso regular de antifúngicos em dose de manutenção na HD foi um fator associado a menor probabilidade de evolução para óbito (84% vs. 50% - $p = 0,00$). Quando se avaliou a recuperação do CD4+, houve maior probabilidade de sobrevida em pacientes que alcançaram CD4+ > 150cél/mm³ (89% vs. 54% - $p = 0,000$). Pacientes que tinham aids antes da ocorrência de HD, tiveram uma menor sobrevida neste estudo (57% vs. 75% - $p = 0,021$).

Tabela 15 – Fatores preditores associados à probabilidade de sobrevida, dos pacientes com coinfeção HD/aids, atendidos em hospitais de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.

Fatores	Óbito		Probabilidade de sobrevida em 60 meses	IC (95%)	<i>p</i> (log-rank)
	Não	Sim			
Sexo					
Masculino (n=104)	71 (68,3%)	33 (31,7%)	0,66	0,54-0,75	0,532
Feminino (n=22)	17 (77,3%)	5 (22,7%)	0,77	0,53-0,90	
Atividade de risco para histoplasmose					
Não (n=83)	57 (68,7%)	26 (31,3%)	0,67	0,55-0,77	0,697
Sim (n=18)	12 (66,7%)	6 (33,3%)	0,60	0,30-0,80	
Adesão à TARV					
Não (n=81)	46 (56,8%)	35 (43,2%)	0,54	0,41-0,65	0,000
Sim (n=45)	42 (93,3%)	3 (6,7%)	0,92	0,70-0,98	
Uso regular de antifúngico – dose de manutenção					
Não (n=54)	28 (51,8%)	26 (48,2%)	0,50	0,33-0,63	0,000
Sim (n=60)	50 (83,3%)	10 (16,7%)	0,84	0,71-0,91	
Recidiva					
Não (n=99)	77 (77,8%)	22 (22,2%)	0,77	0,66-0,85	0,000
Sim (n=27)	11 (40,7%)	16 (59,3%)	0,32	0,12-0,55	
Recuperação do CD4+					
Não (n=35)	19 (54,3%)	16 (45,7%)	0,54	0,34-0,70	0,000
Sim (n=60)	56 (93,3%)	4 (6,7%)	0,89	0,73-0,96	
Ter aids antes da HD					
Não (n=75)	59 (78,7%)	16 (21,3%)	0,75	0,60-0,84	0,021
Sim (n=51)	29 (56,9%)	22 (43,1%)	0,57	0,41-0,70	

Gráfico 10 – Sobrevida, segundo adesão à TARV, dos pacientes com coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.

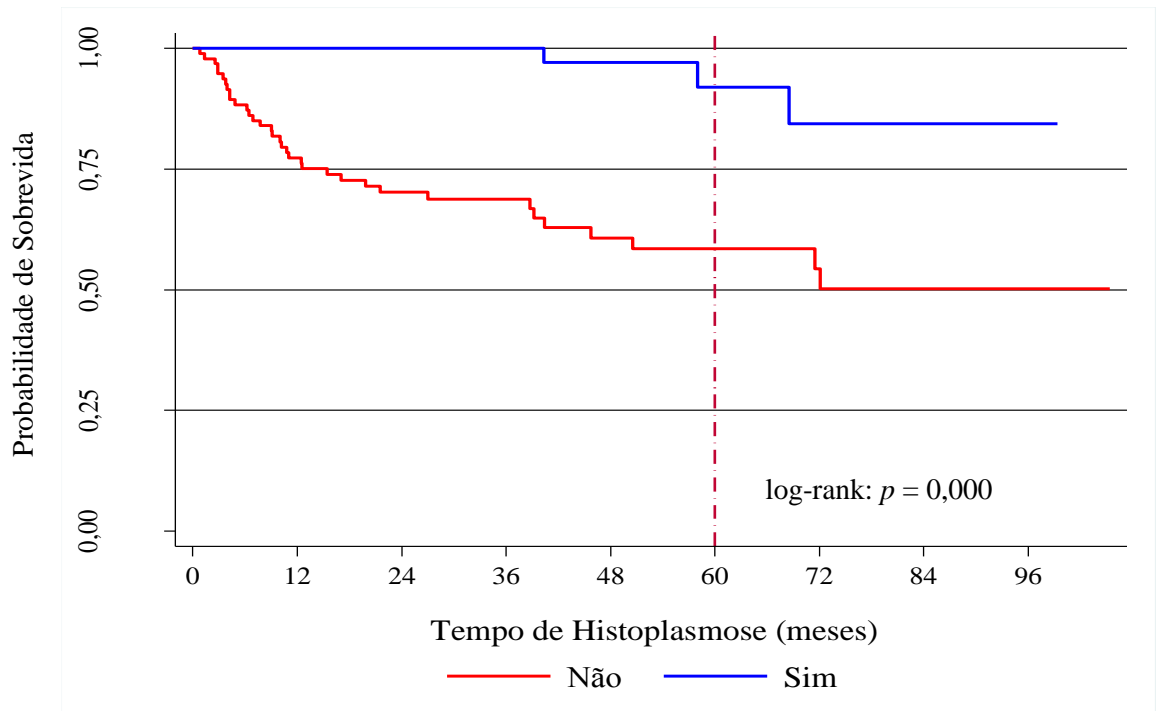


Gráfico 11 – Sobrevida, segundo uso de antifúngico (dose de manutenção), dos pacientes com coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.

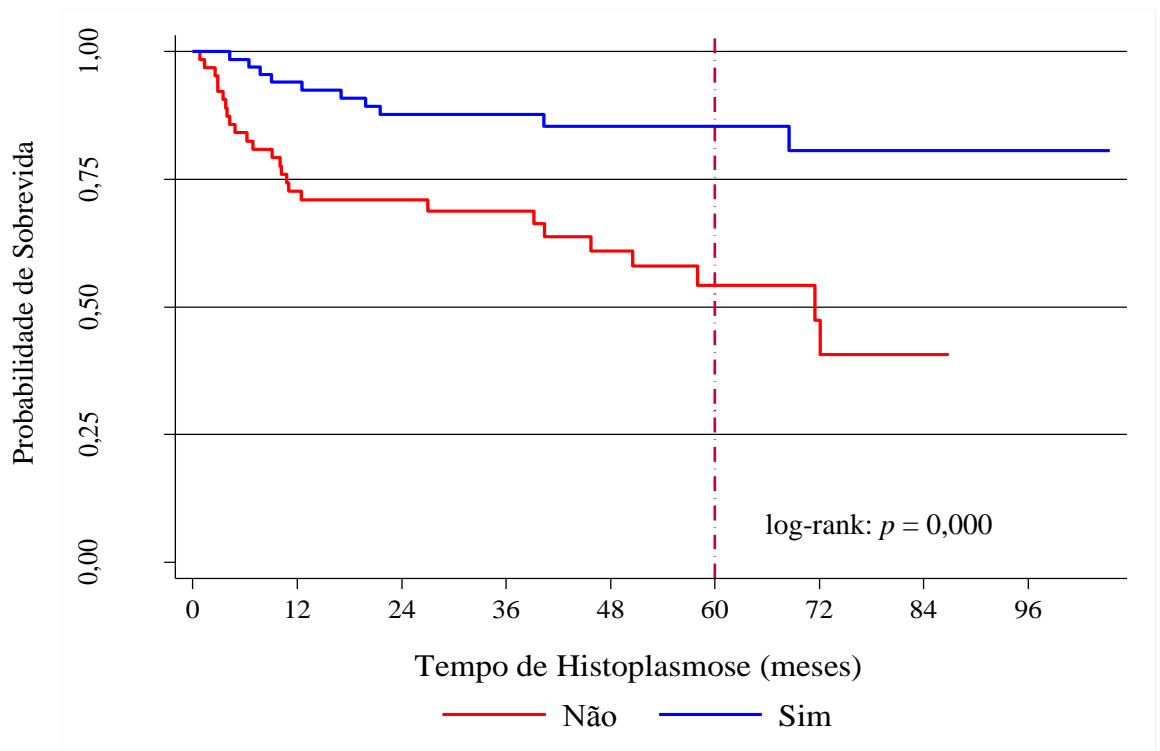


Gráfico 12 – Sobrevida, segundo recidiva, dos pacientes com coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.

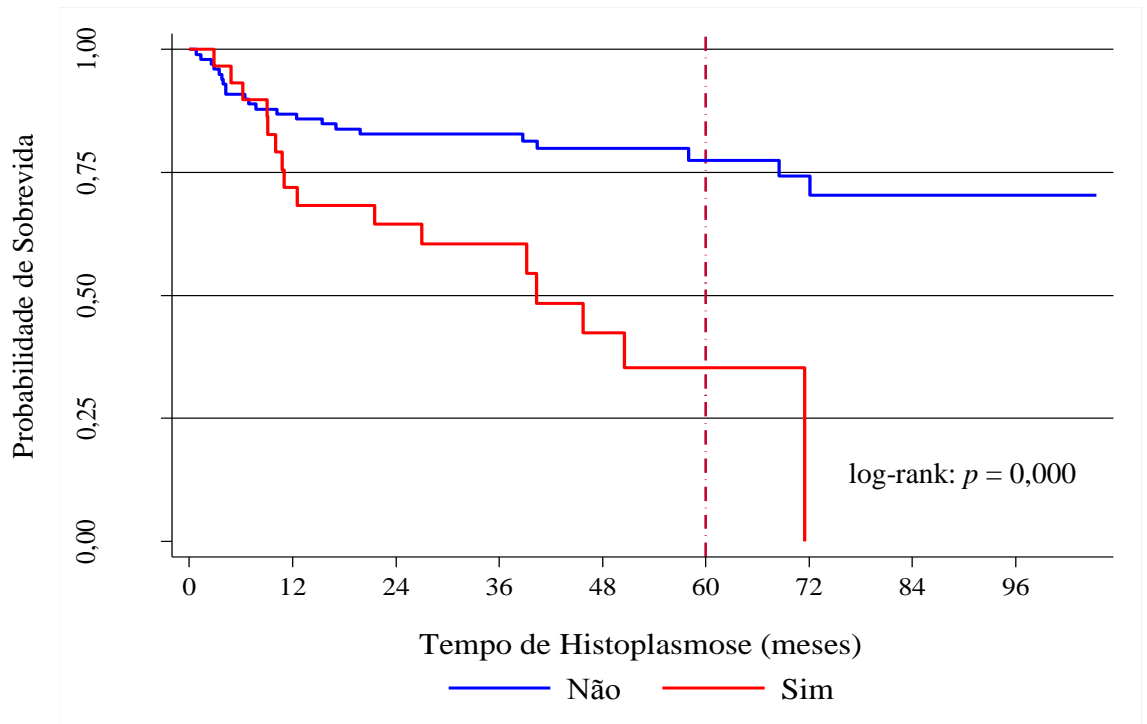


Gráfico 13 – Sobrevida, segundo recuperação do CD4+, dos pacientes com coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.

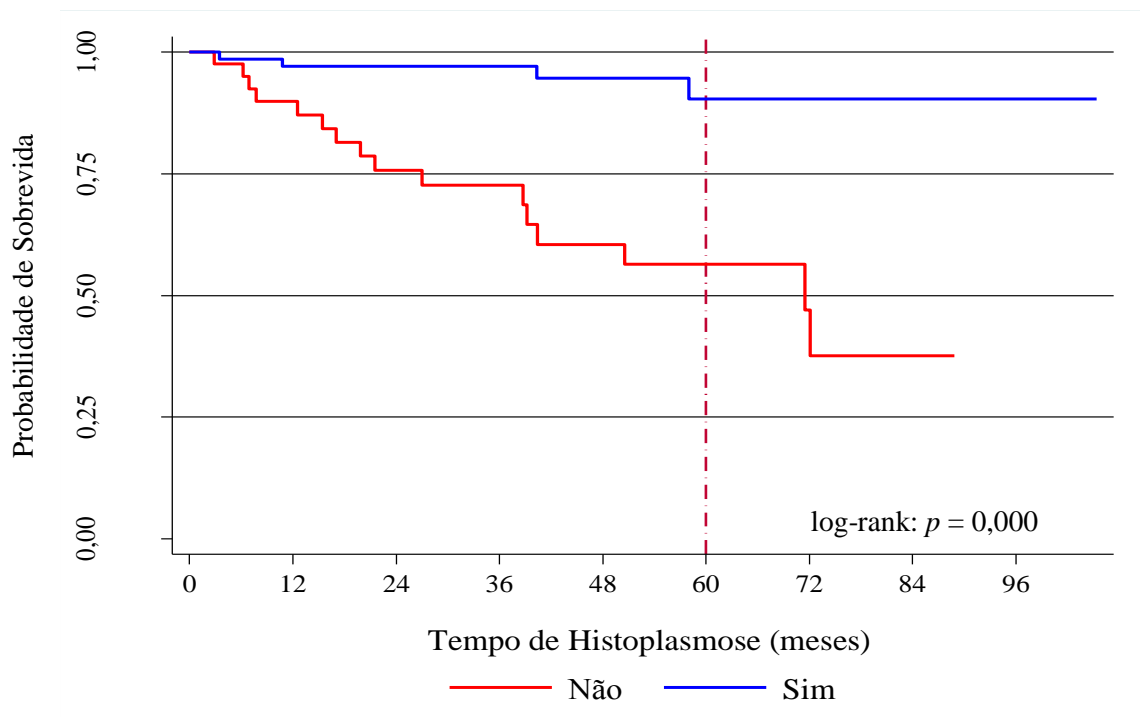
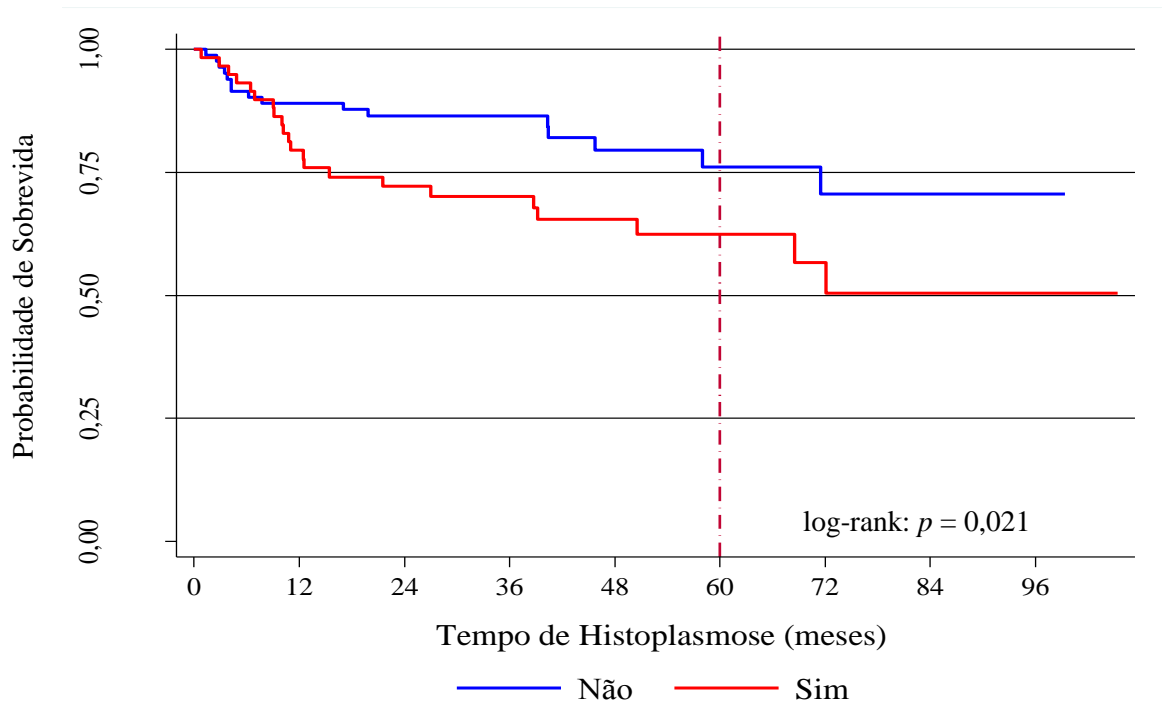


Gráfico 14 – Sobrevida, segundo ter aids antes da HD, dos pacientes com coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.



4.8 Análise Multivariada – Regressão de Cox

Para identificar os fatores preditores de remissão e sobrevida, foi realizada análise de regressão de Cox das curvas de probabilidade de remissão e sobrevida, respectivamente. Adesão à TARV foi a única variável estatisticamente significativa.

Tabela 16 – Fatores preditores de remissão de HD, dos pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.

Fatores preditores de remissão	RR	IC 95%	P
Adesão à TARV	0,15	0,03-0,68	0,014
Uso regular de antifúngico (dose de manutenção)	0,39	0,15-1,01	0,055
Não ter aids antes da HD	0,50	0,23-1,09	0,083

Tabela 17 – Fatores preditores de sobrevida de HD, dos pacientes com a coinfeção HD/aids, atendidos em unidades de referência para HIV/aids. Fortaleza, Ceará. 2002-2008.

Fatores preditores de sobrevida	RR	IC 95%	P
Adesão à TARV	0,18	0,52-0,65	0,009
Uso regular de antifúngico (dose de manutenção)	0,57	0,25-1,27	0,174
Não ter recidivado	0,56	0,27-1,17	0,129
Não ter aids antes da HD	0,55	0,28-1,09	0,091

5 DISCUSSÃO

Este estudo verificou uma elevada taxa de prevalência de HD em pacientes com a aids, assim como uma alta taxa de mortalidade ao longo do seguimento. Anfotericina B deoxicolato foi utilizada na maioria dos pacientes, como tratamento de indução. Quase ¼ dos pacientes apresentaram um novo episódio de histoplasmose, sendo a maioria sob a forma disseminada da doença. Não adesão à TARV foi fator de risco independente associado com os desfechos, recidiva e óbito. Adesão à TARV foi o principal fator preditor de sobrevida e remissão.

A histoplasmose é uma das micoses sistêmicas oportunistas mais associada a aids na atualidade no Brasil e no mundo^{15,31}. Áreas endêmicas encontram-se distribuídas em praticamente todo o mundo, principalmente nas Américas, África, sul da Europa e sudeste asiático¹⁵. Na América Latina, o Brasil representa uma das áreas de maior prevalência⁹³. Estudo realizado em 1994 verificou que as áreas de maior endemicidade no Brasil, eram as regiões Sudeste e Centro-Oeste⁹³, entretanto, na última década, vários estudos publicados, apontam o Estado do Ceará como uma área de elevada prevalência dessa micose sistêmica, superando o números de casos relatados nessas regiões.^{24,67-68,86}

Neste estudo, foi encontrada uma prevalência de HD de 38 casos/ano. Estudos realizados em áreas endêmicas, como Guiana Francesa (prevalência de nove casos/ano – 82 casos em nove anos) e Panamá (prevalência de 28 casos/ano – 197 casos em sete anos), revelaram números inferiores à casuística atual. Estudos anteriores realizados também no Hospital São José haviam encontrado uma prevalência menor.^{24,67,78,86}

Esse aumento de casos no Ceará foi verificado nos últimos três anos, com acréscimo de 42%. É possível que isso decorra de maior busca de casos e maior suspeita da doença, em vez de representar um real acréscimo na ocorrência da patologia. É possível, também, que o aumento do número de casos decorra do fato de se ter realizado o estudo em duas instituições hospitalares do Ceará, o que ainda não havia ocorrido até o momento. Apesar de estas serem as unidades do Estado que mais internam doentes com aids, é provável ainda que a prevalência de histoplasmose esteja subestimada.

A incidência de histoplasmose em diversas áreas endêmicas varia de 5-25%⁷⁰⁻⁷². Segundo dados da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, a população adulta estimada de PVHA foi de 4.578 para o período do estudo⁶². Como nessa série foram diagnosticados 275

pacientes com histoplasmose, a incidência dessa micose foi de 6,0%, caracterizando o Ceará como área endêmica.

As características epidemiológicas dos pacientes deste estudo foram semelhantes às observadas em outros trabalhos; em geral indivíduos do sexo masculino, adultos jovens e sem atividade de risco conhecida para histoplasmose. A população do sexo masculino, em relação ao sexo feminino, teve proporção de 5:1, duas vezes maior quando se comparou com a proporção encontrada em outra região endêmica, Guiana Francesa, que foi de 2,2:1⁷⁵ em um período de 25anos. A média de idade de 34 anos foi compatível com a população com maior taxa de detecção de casos de aids em 2009 no Ceará, onde predominaram as faixas de 20-39 anos,⁶² assim como em outros estudos realizados nos EUA e Guiana Francesa.^{31,73}

Pacientes desta casuística não tiveram nenhuma atividade de risco associada à micose em estudo, achado semelhante descrito em Ramos (2008)⁶⁸. Sabe-se que pacientes com imunossupressão grave (linfócitos T CD4+ abaixo de 200cél/mm³), geralmente manifestam HD por mecanismo de reativação latente. Estudo realizado na Espanha, área não endêmica de histoplasmose, verificou 39 casos importados dessa patologia. A maioria tinha aids associada (96,6%) com a micose, e 77% foram identificados em imigrantes que haviam residido por longo tempo na América do Sul¹¹⁶. Logo, acredita-se que o contato prévio com *H. capsulatum* em áreas de alta endemicidade ou em ambientes favoráveis ao crescimento do fungo, associado ao quadro de imunossupressão, esteja relacionado com um maior número de casos de HD diagnosticados atualmente. Leitão *et al.* (2009)⁴¹ descreveram alguns fatores epidemiológicos associados à infecção latente por *H. capsulatum*, como presença de mangueiras na vizinhança e atividades pregressas (laborativas ou recreativas) com solo.

Quase sessenta por cento dos pacientes desse estudo tiveram HD como 1ª infecção oportunista definidora de aids. Esses dados foram semelhantes a vários outros estudos, em que HD foi doença definidora de aids^{28,37,39,66-67,73}. O diagnóstico tardio da infecção pelo HIV, conforme demonstrado nesta pesquisa, ainda é uma realidade presente em várias regiões do Brasil. Guibu *et al.* (2011)¹¹⁷, ao analisarem a sobrevida de pacientes com aids das regiões Sul e Sudeste do Brasil, em uma coorte de 1998-1999, verificaram que o diagnóstico tardio de aids foi identificado como um preditor significativo de mortalidade. Faz-se necessário ampliar a busca ativa pelo diagnóstico precoce, no intuito de retardar a evolução para aids e prevenir doenças oportunistas, através de uma maior oferta de testes sorológicos para HIV por toda a rede pública do SUS, principalmente para população de adultos jovens.

Não menos preocupante é o fato de que mesmo aqueles que tiveram detecção de HIV sem doença definidora evoluíram posteriormente para grave imunossupressão

representada pelo adoecimento por HD. Esses pacientes tinham em média de 2,5 anos de aids antes do diagnóstico de HD. Medidas simples de prevenção secundária como orientações e esclarecimentos sobre a progressão da infecção poderiam contribuir para evitar a evolução para doenças oportunistas graves; coloca-se, de certa forma, a histoplasmose como um importante marcador para avaliar a repostas de políticas públicas à assistência de PVHA.

Atualmente, as diretrizes da IDSA recomendam a profilaxia primária para histoplasmose somente em pessoas com exposição ocupacional ou indivíduos que residem em áreas hiperendêmicas (> 10 casos/100 pessoas-ano)⁷⁰. No Brasil não existe recomendação formal para profilaxia primária em nenhum guia disponível atualmente^{107,108}, entretanto, pelo fato do Ceará ser uma região endêmica e de alta prevalência de histoplasmose, é plausível se recomendar a profilaxia primária para PVHA em indivíduos com imunossupressão grave.

Em relação às características do internamento, verificou-se um longo período de internação, em média 30 dias, o que gera impacto econômico negativo para o SUS. Estudo realizado Portela e Lotrowska (2006)¹¹⁸ no Brasil revelou que só em 2004 foram gastos pelo SUS mais de 27 milhões de reais, com internações em pacientes com aids. A média do custo de internação nesses pacientes subiu de R\$ 550,00 em 1998, para R\$ 700,00 em 2004. O mesmo estudo verificou o crescente aumento de internações por aids nas regiões Norte, Nordeste e Centro-oeste, e o decréscimo na região Sudeste. Observou-se ainda que o tempo médio de internação em pacientes com múltiplas infecções ou com micoses sistêmicas foi de 21 e 18 dias respectivamente.

A média para o início da TARV ficou em torno de 33 dias. Estudos publicados no período de diagnóstico e tratamento desses pacientes, sugeriam iniciar TARV, após 4 semanas do início do tratamento para doença oportunista, principalmente tuberculose, devido a possibilidade de desenvolvimento de SIRI¹¹⁹. Essa síndrome caracteriza-se por intensa e exacerbada resposta inflamatória associada à reconstituição imune, ocasionada pela TARV¹⁰⁸. Os fatores de risco mais associados a SIRI são: $CD4+ < 100$ céls/mm³, diminuição rápida da carga viral e instituição da TARV concomitante com a IO no primeiro mês de tratamento¹²⁰. Agentes mais comumente relacionados à SIRI são o herpes zoster, citomegalovírus, *M. tuberculosis*, complexo *M. avium* e o *Cryptococcus neoformans*¹⁰⁸. Acredita-se que isso possa ter contribuído para a instituição da TARV, após 30 dias do diagnóstico de HD. Estudo recente em pacientes com coinfeção aids e tuberculose, demonstrou que o início da TARV em torno de 2 semanas, diminui significativamente a mortalidade, em pacientes com $CD4+ < 200$ céls/mm³.¹²¹

Na presente casuística, alguns pacientes tiveram diagnóstico de HD após a alta de internamentos prévios, mediante o isolamento do fungo em culturas. Alguns fatores podem ter contribuído para o retardo no diagnóstico dessa micose, como manifestações sistêmicas inespecíficas da própria HD e achados laboratoriais semelhantes, que podem ser observados em outras doenças oportunistas, como leishmaniose visceral, tuberculose disseminada e citomegalovirose. Além disso, o comprometimento respiratório da HD pode ser confundido principalmente com pneumocistose. Já está bem documentada a ação fungistática do sulfametoxazol-trimetoprim (SMZ/TMP) sobre alguns fungos patogênicos, como na paracoccidioidomicose, aspergilose invasiva em pacientes com aids, candidíase e pneumocistose, sendo a droga de escolha para o tratamento desta¹²²⁻¹²⁵. Recentemente, Brilhante *et al.* (2010)¹²⁶ demonstraram a ação *in vitro* do SMZ/TMP sobre *H. capsulatum*. Portanto, supõe-se que o SMZ/TMP possa ter contribuído para amenizar a evolução e retardar o diagnóstico de HD.

Outro fato que pode dificultar ainda mais o diagnóstico de HD é a associação de mais de uma patologia oportunista. Nesta casuística, 25% dos pacientes manifestaram outras infecções concomitantes com HD, proporção semelhante ao encontrado por Gutierrez *et al.* (2005)⁷¹ no Panamá, que foi de 26%. Tuberculose pulmonar e a candidose oral foram as patologias mais descritas como outras doenças associadas a HD^{69,71,75,79,91}; diferentemente do encontrado neste estudo, que teve maior frequência de neurotoxoplasmose e citomegalovirose de trato gastrointestinal.

Em relação ao tratamento, a anfotericina B deoxicolato foi utilizada na maioria (97%) dos casos como início da terapia de indução. A dose média acumulada acima de 700mg foi compatível com a dose recomendada pela IDSA (0,7-1,0mg/kg/dia por 1-2 semanas), assim como a dose diária de itraconazol⁷⁰. De acordo com as recomendações atuais da literatura, o tratamento de indução deve ser realizado por 12 meses, e o de manutenção por tempo indefinido. Este estudo verificou uma média de tempo de indução muito abaixo do recomendado (67 dias). Itraconazol em dose de manutenção foi utilizado em 92% dos pacientes. O tempo médio de uso desse antifúngico em dose de manutenção só pode ser avaliado em 14 pacientes. Nestes, o tempo de uso foi de aproximadamente 19 meses. É possível que tanto o tempo de indução, como o de manutenção, tenham sido subestimados. A falta de registros nos prontuários médicos durante as consultas ambulatoriais, sobre o tempo das terapias de indução e manutenção dificultou uma melhor avaliação do impacto dessas variáveis em relação à recidiva e óbitos. Faz-se necessário qualificar a atenção frente a esta coinfeção, de evolução crônica, que é cada vez mais prevalente no Estado.

Vários estudos já demonstraram os benefícios da HAART no tratamento de PVHA, como queda dos coeficientes de mortalidade, redução da incidência de infecções oportunistas, aumento da qualidade de vida e, principalmente, aumento significativo da sobrevivência¹²⁷⁻¹³¹. No Brasil, a disponibilidade universal e gratuita de antirretrovirais na rede pública teve impacto notável na morbimortalidade por aids¹³². Apesar disso, as infecções oportunistas continuam sendo as principais causas de morbimortalidade de PVHA. Fagundes *et al.* (2010)¹³³ analisaram a ocorrência de infecções oportunistas na era pré e pós-HAART, em 175 pacientes do Paraná, e verificaram que 42,3% dos pacientes apresentaram doenças oportunistas na era pós-HAART, principalmente candidose oral, diarreias e pneumocistose. A maioria fazia uso irregular da HAART (46%). Neste estudo, 55% dos pacientes foram reinternados durante o acompanhamento. A maioria reinternou com quadros de HD, neurotoxoplasmose, histoplasmose presumida e tuberculose pulmonar. Geralmente as novas internações ocorreram em média com mais de 400 dias. Nacher *et al.* (2011),¹³⁴ observaram que a incidência da histoplasmose se manteve elevada mesmo na era pós-HAART, na Guiana Francesa.

A taxa de recidiva de 23,3% foi semelhante ao estudo realizado por Pontes *et al.* (2010)¹³⁵. É considerada uma taxa deveras elevada quando comparada a outras regiões endêmicas, como Panamá e EUA, onde os índices de recidiva variam de 0-6%^{71,73}. Portanto com base nesses dados, o Ceará é uma das regiões com maior índice de recidiva por histoplasmose do mundo. A média para o segundo episódio de histoplasmose foi de aproximadamente 1,37 ano. Essa taxa pode ainda ser maior, já que alguns pacientes tiveram diagnóstico de HD presumida, por não terem confirmação diagnóstica por meio do isolamento do fungo (22 pacientes). Apesar disso, realizaram tratamento para HD, baseados em alterações clinicolaboratorias, com melhora do quadro. Sabe-se que a sensibilidade da pesquisa direta e cultura é de aproximadamente 50% e 77% respectivamente, portanto é possível que alguns casos de histoplasmose presumida fossem realmente HD.^{3,66,95}

Ainda não há definição na literatura mundial no que concerne à interrupção da profilaxia secundária para histoplasmose. Estudos realizados em 32 pacientes nos EUA e 20 na Argentina já demonstraram ser possível a interrupção da profilaxia secundária, desde que o paciente use itraconazol profilático por mais de 12 meses e haja recuperação imune com uso da HAART^{73,90}. Os mesmos estudos não encontraram nenhum episódio de recidiva após um seguimento maior que 24 meses. Dos 27 pacientes que descontinuaram o uso de antifúngicos (dose de manutenção) nesta casuística, apenas um deles apresentou novo episódio de histoplasmose até o fim do estudo, sob a forma localizada da doença. Todos tiveram

recuperação imunológica ($CD4+ > 150\text{cél}/\text{mm}^3$) com o uso da TARV, e usaram antifúngico de forma regular por um período de 27,6 meses. A média do acompanhamento após a interrupção foi de 2,85 anos (IC 95%= 2,24-3,46; dados não apresentados). Portanto, este estudo veio reforçar os achados dos estudos citados acima, que demonstraram ser segura a suspensão da profilaxia secundária, desde que haja recuperação imune. Pelo fato de ser baixo, porém, o número indivíduos acompanhados após a suspensão, acredita-se que estudos mais amplos devam ser realizados para melhor conclusão sobre a interrupção do uso de antifúngicos.

Nenhum estudo até o momento havia descrito associações de fatores relacionados às recidivas por histoplasmose. Na análise bivariada, observou-se que sexo, idade, ter atividade de risco para histoplasmose não foram variáveis associadas a um maior risco de recidiva, assim como tempo da 1ª consulta ambulatorial após o início do tratamento e o tempo de internamento.

Sobre a interação do EFZ com o itraconazol, alguns trabalhos verificaram que há uma tendência à diminuição dos níveis séricos deste último^{101-102,105}. Isso poderia estar associado a um maior número de recidivas, entretanto, apesar de a maioria dos pacientes deste trabalho utilizar esse antirretroviral no esquema terapêutico, esse fator não teve impacto na recidiva, já que não houve diferença significativa do número de recidivas quando comparado com o grupo que não utilizou EFZ no TARV. Koo *et al.* (2007)¹⁰¹ relataram um caso de aumento dos níveis do antígeno urinário $> 4,0\text{UI}$ (marcador de recidiva muito utilizado nos EUA) em paciente que havia tido a coinfeção HD/aids, e que estava em uso de profilaxia secundária juntamente com o esquema antirretroviral composto por estavudina (D4T), 3TC e EFZ havia dois anos. Após a substituição da TARV por tenofovir (TDF), entricitabina (FTC) e atazanavir com ritonavir (ATV-R), houve queda importante dos níveis do antígeno urinário. Além do mais, o EFZ deve ser usado preferencialmente aos IPs, em pacientes com tuberculose, que é uma das principais infecções diagnosticadas concomitantemente com HD. Cordeiro *et al.* (2011)¹³⁶ demonstraram a interação de drogas antituberculosas, principalmente a isoniazida e a pirazinamida com o itraconazol *in vitro*, e verificaram um sinergismo importante entre essas medicações. Portanto, a interação do EFZ com drogas antituberculosas e itraconazol é bastante complexa. Estudos *in vivo* que acompanhem esses pacientes a longo prazo ajudarão a definir essa questão.

Não adesão à TARV, uso irregular de antifúngicos (dose de manutenção), não recuperação do $CD4+$ e ter aids previamente ao diagnóstico de HD foram os fatores significantes associados à elevada taxa de recidiva neste estudo, na análise bivariada. Já na

análise multivariada de regressão logística, o fator que contribui de forma independente para recidiva foi somente não adesão à TARV.

A adesão deve ser compreendida como um fenômeno dinâmico, multideterminado e de corresponsabilidade entre paciente e equipe de saúde¹¹⁸. Neste estudo a adesão à TARV (33%) foi inferior a taxa média de adesão observada em inúmeros estudos, a qual situa-se em torno de 50% para todos os tipos de tratamento.¹³⁷⁻¹³⁸

As medidas de aderência variam conforme o método utilizado. Há basicamente dois métodos de medida: perguntar diretamente ao paciente (entrevistas ou *self-reports*) ou estimar indiretamente por contagem manual ou eletrônica (*chips* eletrônicos que marcam a abertura do recipiente de pílulas), por marcadores biológicos (como carga viral) ou por dosagem de metabólitos das drogas prescritas na urina ou sangue. Classicamente, considera-se que os métodos diretos tendem a superestimar as medidas, porque parte dos pacientes não é fiel à realidade quando questionados sobre os medicamentos tomados¹³⁹. Entretanto, como forma de minimizar erros sobre a estimativa de aderência à TARV, este estudo por ser uma coorte retrospectiva, utilizou não somente os registros médicos, como marcador direto, mas também a indetectabilidade da carga viral, como marcador indireto de adesão.

Vários fatores podem contribuir para baixa adesão e uso irregular de medicamentos prescritos para pacientes com coinfeção HD/aids, dentre os quais se destacam modificações na vida cotidiana, uso diário dos medicamentos, número de comprimidos, efeitos colaterais e dificuldade da compreensão a respeito da orientação recebida na prescrição. Estudos qualitativos e quantitativos destacam os fatores socioeconômicos e culturais como pontos cruciais para não adesão aos medicamentos prescritos, como uso de bebidas alcoólicas, estilo de vida caótico, uso de drogas ilícitas, baixa nível de instrução e baixa renda¹⁴⁰⁻¹⁴¹. Portanto, a constituição de equipes interdisciplinares parece ser de fundamental importância para a qualificação da assistência prestada, pois facilita a abordagem adequada às dificuldades médicas e psicossociais de adesão à TARV em PVHA.

Além disso, observa-se que a recidiva é multifatorial, pois pacientes que não tiveram recuperação imune e que já tinham aids antes da HD, provavelmente, tinham problemas ou dificuldades de adesão à TARV. Portanto, acredita-se que a verificação de adesão deva ser inserida na rotina da equipe de saúde que realiza o seguimento ambulatorial de PVHA.

Fatores laboratoriais, avaliados no período do seguimento ambulatorial (3º ao 12º mês após o início do tratamento), associados à recidiva foram: ausência de recuperação imune ($CD4+ < 150\text{cél}/\text{mm}^3$), presença de citopenias, alteração de AST ($> 4 \times \text{LSN}$) e LDH $>$

1.000UI. Até o momento nenhum estudo havia descrito associação de alterações laboratoriais durante o seguimento clínico, com o desenvolvimento de novos episódios de histoplasmose.

Foram realizadas estimativas de remissão de HD aos 60 meses, por meio do estimador de Kaplan-Meier. A probabilidade de remissão foi significativamente maior no grupo de pacientes aderentes à TARV, que usaram antifúngico regularmente, que tiveram recuperação do CD4+ e que não tinham aids antes da HD. Isso demonstra claramente a importância de se identificar pacientes com dificuldade em relação ao tratamento e, conseqüentemente, com risco de recidiva. Na análise de regressão do Cox, das curvas de remissão, o único fator preditor independente de remissão foi adesão à TARV. Este foi o primeiro estudo que avaliou os fatores preditores de remissão em pacientes com coinfeção HD/aids.

Segundo dados da UNAIDS (2010)⁶⁰, os óbitos relacionados à aids estão diminuindo na medida em que se amplia o acesso ao tratamento. Em Cuiabá, histoplasmose foi a 2ª micose sistêmica mais associada ao óbito em 60 pacientes com aids, no período de 2005-2008¹⁴². Conforme dados do SIM, entretanto, HD é a principal micose associada ao óbito em pacientes com HIV/aids³¹. Poucos são os estudos que avaliaram a mortalidade ao longo do seguimento de doentes com HD. Geralmente as taxas de mortalidade encontradas na literatura são relacionadas à mortalidade durante o internamento, e estas estão em torno de 33%^{67-68,71}. A mortalidade geral neste estudo durante o período do seguimento foi de 30%. É considerada uma mortalidade elevada quando comparada com estudo de Gutierrez *et al.* (2005),⁷¹ que encontraram uma mortalidade de 12,5%. No segundo episódio de histoplasmose, a letalidade foi de 32%, bem menor quando comparado com o resultado de Pontes (2008)⁶⁷, que foi de 65%. A diferença de períodos entre os dois estudos pode justificar os resultados obtidos, apontando para maior suspeita da doença e mais rápida intervenção terapêutica. Entretanto, a mortalidade pode ter sido subestimada devido a exclusão de prontuários não encontrados no arquivo morto do HSJ.

Os fatores relacionados à mortalidade na análise bivariada foram não adesão à TARV, uso irregular de antifúngicos, ter tido um novo episódio de histoplasmose, não recuperação do CD4+ e ter aids antes da HD. Na análise multivariada de regressão logística, apenas a variável não adesão à TARV permaneceu como fator chave para esse desfecho. Das alterações laboratoriais durante recidiva, nenhum fator avaliado foi associado à maior letalidade por histoplasmose.

Somente um estudo até o momento havia avaliado a sobrevida em pacientes com a coinfeção HD/aids em um período de dois anos, em que a probabilidade de sobrevida foi

55%⁶⁷. Este estudo foi o primeiro a avaliar a sobrevida desses pacientes a longo prazo, utilizando um período de 60 meses. A probabilidade de sobrevida nesses pacientes foi de 68%.

Pacientes que recidivaram tiveram probabilidade de sobrevida significativamente inferior àqueles que não recidivaram ($p=0,000$). Quando se avaliou a adesão à TARV, verificou-se que aqueles que eram aderentes, tiveram sobrevida maior, em relação aos não aderentes ($p=0,000$). Uso regular de antifúngicos, ter tido recuperação imunológica e não ter aids antes da HD também foram fatores associados a uma melhor sobrevida. Guerreiro *et al.* (2001)¹⁴³ demonstraram o benefício da TARV na sobrevida dos pacientes, principalmente a partir do segundo ano de TARV. Os dados desta casuística foram compatíveis com outros estudos, em que a recuperação do $CD4+ > 100\text{cél}/\text{mm}^3$ diminuiu a incidência de doença oportunista e teve um impacto significativamente melhor na sobrevida de pacientes com aids^{117,144}. Assim como outros autores, não se encontrou diferenças significativas em relação à sobrevida, segundo sexo, idade e procedência^{117,143}.

Quando se avaliou os fatores preditores independentes das curvas de sobrevida, com a análise de regressão de Cox, a única variável que apresentou significância estatística, associado com uma maior sobrevida, foi adesão à TARV.

Grupos de adesão, com orientações sobre os medicamentos, avaliação da compreensão dos pacientes em relação ao tratamento indicado, identificação das dificuldades com o tratamento, formados por equipe interdisciplinar (médico, farmacêutico, psicólogo, assistente social etc) são fundamentais para diminuir o risco de recidiva e óbitos nessa população, aumentando consequentemente a sobrevida desses pacientes.

Algumas limitações podem ser apontadas neste estudo. Por ser uma coorte retrospectiva, baseou-se em registros de prontuários, o que gerou dificuldade na coleta de dados. Além disso, com frequência verificou-se letras ilegíveis, falta de registros importantes sobre a terapêutica utilizada (tempo, dose) e dificuldade na obtenção dos prontuários de óbitos. Foi um estudo realizado em múltiplos serviços, o que impossibilitou a homogeneidade do seguimento ambulatorial, já que não existe um protocolo de atendimento específico a esse grupo de pacientes. As definições utilizadas na metodologia foram obtidas de várias fontes de dados, devido não haver padronização na literatura.

Apesar das dificuldades citadas anteriormente, este estudo foi extremamente relevante porque foi o primeiro a identificar fatores associados com as altas taxas de recidivas e óbitos no Estado do Ceará. Proporcionou aos serviços de saúde que acompanham PVHA, envolvidos nesta pesquisa, uma reflexão sobre a qualidade do atendimento realizado nesse

grupo de pacientes, sugerindo-se uma melhoria das equipes de saúde sobre monitoramento da adesão à TARV e a instituição de protocolos de atendimento para essa coinfeção. Faz-se necessário estudos prospectivos ou de intervenção para melhor elucidar outras questões que possam estar relacionadas com os elevados índices de recidiva e óbitos nessa população.

6 CONCLUSÕES

- ✓ Alta taxa de prevalência da coinfeção HD/aids foi observado nesse estudo;
- ✓ mais de 50% dos pacientes foram reinternados com outras IOs durante o seguimento;
- ✓ a proporção de óbitos foi 30,2% ao longo do estudo;
- ✓ anfotericina B deoxicolato foi o antifúngico utilizado na maioria dos pacientes na fase de indução;
- ✓ o tempo de indução foi inferior ao preconizado na literatura;
- ✓ itraconazol foi utilizado em dose de manutenção na maioria dos pacientes, durante o seguimento ambulatorial;
- ✓ recidiva ocorreu em 23,3% dos pacientes;
- ✓ na análise bivariada as variáveis não adesão à TARV, uso irregular de antifúngicos (dose de manutenção), não recuperação do CD4+ e ter aids antes da HD foram associadas com os desfechos recidiva e óbito; além disso, ter tido um novo episódio de histoplasmoze também foi associado ao óbito;
- ✓ não adesão à TARV foi fator de risco independente na análise multivariada para recidiva e óbito;
- ✓ alterações laboratoriais durante o seguimento clínico, como ausência de recuperação imune, presença de citopenias, alteração de AST (> 4 x LSN) e LDH > 1.000UI, foram variáveis associadas com recidiva;
- ✓ a sobrevida dos pacientes aos 60 meses foi de 68%;
- ✓ adesão à TARV, uso regular de antifúngicos, recuperação do CD4+ e não ter tido aids antes da HD estiveram associados a maior probabilidade de remissão e sobrevida aos 60 meses;
- ✓ não ter apresentado recidiva esteve associada a maior probabilidade de sobrevida aos 60 meses; e
- ✓ adesão à TARV foi o único fator preditor na análise de regressão de Cox, associado com maior probabilidade de remissão e sobrevida aos 60 meses.

REFERÊNCIAS

1. WANKE, B.; LAZÉRA, M. Histoplasmose clássica e africana. In: SIDRIM, J. J.C.; ROCHA, M. F. G. **Micologia médica à luz de autores contemporâneos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 22, p. 222-236.
2. NEGRONI, R. Histoplasmose. In: FOCACCIA, R. **Veronesi Tratado de infectologia**. São Paulo: Atheneu, 2005. cap. 87, p. 1415-1426.
3. DEEP JR, G. S. *Histoplasma capsulatum*. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. **Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases**. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier, 2005. cap. 264, p. 3012-3026.
4. DARLING, S. T. The morphology of the parasite (*Histoplasma capsulatum*) and the lesions of histoplasmosis, a fatal disease of tropical america. **Journal of Experimental Medicine**, v. 11, n. 4, p. 515-531, 1909.
5. _____. A protozoön general infection producing pseudotubercles in the lung and focal necroses in the liver, spleen and lymphonodes. **Journal of the American Medical Association**, v. 46, n. 17, p. 1283-1285, 1906.
6. CONANT, N. F. Cultural study of the life-cycle of *histoplasma capsulatum* darling 1906. **Journal of Bacteriology**, v. 41, n. 5, p. 563-579, 1941.
7. DEMONBREUM, W. A. The Cultivation and cultural characteristics of darling's *histoplasma capsulatum*. **American Journal of Tropical Medicine**, v. 14, n. 2, p. 93-125, 1934.
8. EMMONS, C. W. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil. **Public Health Reports**, v. 64, p. 892-896, 1949.
9. _____. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil in Washington, D.C. **Public Health Reports**, v. 76, n.7, p. 591-595, 1961.
10. ALMEIDA, L.; LACAZ, C. S. Cogumelos do gênero *Histoplasma* isolados de lesões de cromomicose. Associação de fungos nas lesões. **Folia Clinica el Biologica**, v. 9, p. 65-69, 1939.

11. FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Histoplasmose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 2, p. 192-198, 2009.
12. KAUFFMAN, C. A. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 20, n. 1, p. 115-132, 2007.
13. SUBRAMANIAN, S.; ABRAHAM, O. C.; RUPALI, P.; ZACHARIAH, A.; MATHEWS, M. S.; MATHAI, D. Disseminated histoplasmosis. **Journal of the Association of Physicians of India**, v. 53, p. 185-189, 2005.
14. LEITÃO, T.M.J.S. Fase saprofítica de *H. capsulatum* em cultivo no meio Ágar sabouraud, corado pelo lactofenol azul-algodão. Fortaleza/Ceará, 2009. 1 fotografia, color 6,61cm x 9,82cm.
15. KAUFFMAN, C. A. Histoplasmosis. **Clinics in Chest Medicine**, v. 30, n. 2, p. 217-225, 2009.
16. LEITÃO, T. M. J. S. Fase leveduriforme de *H. capsulatum*, em creme leucocitário corado pelo Giemsa. Fortaleza/Ceará, 2009. 1 fotografia, color 6,14cm x 9,39cm.
17. ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R.; WANKE, B. Distribuição das fontes de infecção do *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* em Rio da Prata - Município do Rio de Janeiro (RJ). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 29, n. 4, p. 243-250, 1987.
18. AJELLO, L. *Histoplasma capsulatum* soil studies. **Mykosen**, v. 3, n. 2, p. 43-48, 1960.
19. CORDEIRO, R.A.; COELHO, C.G.V.; BRILHANTE, R.S.N.; SIDRIM, J.J.C.; CASTELO-BRANCO, D.S.C.M.; MOURA, F.B.P.; ROCHA, F.A.C.; ROCHA, M.F.G. Serological evidence of *Histoplasma capsulatum* infection among with leishmaniasis in Brazil. **Acta Tropica**, v. 119, n. 2-3, p. 203-205, 2011.
20. VICENTINI-MOREIRA, A. P.; KOHARA, V. S.; PASSOS, A. N.; FELICIANO, R. S.; BARRETO, L. C.; FREITAS, R. R.; SANTOS, M. A. B. D. V.; GARCIA, M. C. A. Microepidemia de histoplasmose no município de Arapeí, São Paulo. **Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 5, n. 58, 2008. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa58_histoplasmosis.htm. Acesso em: 10 jul 2011.
21. EMMONS, C. W. Histoplasmosis in animals. **Public Health Monograph**, v. 39, p.272-273, 1956.

22. FAVA NETTO, C.; ANDRADE, S. U.; CHAMMAS, F.; LACAZ, C. S. Histoplasmose epidêmica: estudo clínico, radiológico, micológico e imunológico de surto ocorrido no Estado de São Paulo. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.9, n.4, p. 222-232, 1967.
23. SCHIMIDT, S.; MACHADO, O. P.; GALVÃO, A. B. Microepidemia de histoplasmose em zona rural de Brasília-DF. II Estudo epidemiológico e parasitológico da fonte de infecção. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.7, p. 107-115, 1973.
24. COUPPIE, P.; AZNAR, C.; CARME, B.; NACHER, M. American histoplasmosis in developing countries with a special focus on patients with HIV: diagnosis, treatment, and prognosis. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 19, n. 5, p. 443-449, 2006.
25. NACHER, M.; SARAZIN, F.; EL GUEDJ, M.; VAZ, T.; ALVAREZ, F.; NASSER, V.; RANDRIANJOHANY, A.; AZNAR, C.; CARME, B.; COUPPIÉ, P. Increased incidence of disseminated histoplasmosis following highly active antiretroviral therapy initiation. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 41, p. 468-470, 2006.
26. NOSANCHUK, J. D.; GACSER, A. *Histoplasma capsulatum* at the host-pathogen interface. **Microbes and Infection**, v. 10, n. 9, p. 973-977, 2008.
27. LOULERGUE, P.; BASTIDES, F.; BAUDOUIN, V.; CHANDENIER, J.; MARIANI-KURKDJIAN, P.; DUPONT, B.; VIARD, J. P.; DROMER, F.; LORTHOLARY, O. Literature review and case histories of *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* infections in HIV-infected patients. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 11, p. 1647-1652, 2007.
28. ANTINORI, S.; MAGNI, C.; NEBULONI, M.; PARRAVICINI, C.; CORBELLINO, M.; SOLLIMA, S.; GALIMBERTI, L.; RIDOLFO, A. L.; WHEAT, L. J. Histoplasmosis among human immunodeficiency virus-infected people in Europe: report of 4 cases and review of the literature. **Medicine**, v. 85, n. 1, p. 22-36, 2006.
29. LAI, C. H.; HUANG, C. K.; CHIN, C.; YANG, Y. T.; LIN, H. F.; LIN, H. H. Indigenous case of disseminated histoplasmosis, Taiwan. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p. 127-129, 2007.
30. 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 the Mato Grosso do Sul State, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 49, n. 1, p. 37-39, 2007.

31. 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. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 3, p. 513-521, 2009.
32. MARTINS, E. M. L.; MARCHIORI, E.; DAMATO, S. D.; POZES, A. S.; SILVA, A.C.G.; DALSTON, M. Histoplasmosse pulmonar aguda: relato de uma microepidemia. **Radiologia Brasileira**, v. 36, n. 3, p. 147-151, 2003.
33. CURY, G. C.; DINIZ FILHO, A.; COSTA E CRUZ, A. G.; HOBAIKA, A. B. S. Surto de Histoplasmosse em Pedro Leopoldo, Minas Gerais, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, n. 5, p. 483-486, 2001.
34. OLIVEIRA, F. M.; UNIS, G.; SEVERO, L. C. Microepidemia de Histoplasmosse em Blumenau, Santa Catarina. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, n. 4, p. 375-378, 2006.
35. ZACONPÉ-OLIVEIRA, R. M.; TAVARES, P. M. S.; MUNIZ, M. M. Genetic diversity of *Histoplasma capsulatum* strains in Brazil. **Federation of European Microbiological Societies Immunology and Medical Microbiology**, v. 45, n. 3, p. 443-449, 2005.
36. 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. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 4, p. 347-350, 2002.
37. CASOTTI, J. A.; MOTTA, T. Q. R.; FERREIRA JÚNIOR, C. U. G.; CERUTTI JUNIOR, C. Disseminated histoplasmosis in HIV positive patients in Espírito Santo state, Brazil: a clinical-laboratory study of 12 cases (1999-2001). **Brazilian Journal of Infectious Disease**, v. 10, n. 5, p. 327-330, 2006.
38. UNIS, G.; OLIVEIRA, F. M.; SEVERO, L. C. Histoplasmosse disseminada no Rio Grande do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 6, p. 463-468, 2004.
39. MORA, D. J.; DOS SANTOS, C. T.; SILVA-VERGARA, M. L. Disseminated histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome patients in Uberaba, MG, Brazil. **Mycoses**, v. 51, n. 2, p. 136-140, 2007.
40. FAVA, S. D. C.; FAVA NETO, C. Epidemiologic surveys of histoplasmin and paracoccidioidin sensitivity in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 40, n. 3, p. 155-164, 1998.

41. LEITÃO, T. M. J. S. *et al.* Histoplasmosse Infecção em pacientes HIV positivos residentes em Fortaleza, Ceará. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE INFECTOLOGIA, 16., 2009, Maceió/AL.
42. DAHER, E. F.; SILVA Jr., G. B.; BARROS, F. A.; TAKEDA, C. F.; MOTA, R. M.; FERREIRA, M. T.; OLIVEIRA, S. A.; MARTINS, J. C.; ARAÚJO, S. M.; GUTIÉRREZ-ADRIANZÉN, O. A. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis in HIV patients from Brazil. **Tropical Medicine & International Health**, v. 12, n. 9, p. 1108-1115, 2007.
43. FORTALEZA. Secretaria Municipal de Saúde. Coordenação Municipal de DST/AIDS. Fortaleza, 2007.
44. LÁZAR-MOLNÁR, E.; GACSER, A.; FREEMAN, G. J.; ALMO, S. C.; NATHENSON, S. G.; NOSANCHUK, J. D. PD-1/PD-L costimulatory pathway critically affects host resistance to the pathogenic fungus *Histoplasma capsulatum*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 105, n. 7, p. 2658-2663, 2008.
45. ZERBE, C. S.; HOLLAND, S. M. Disseminated histoplasmosis in persons with interferon-receptor 1 deficiency. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, n. 4, p. 38-41, 2005.
46. COUPPIE, P.; CLYTI, E.; NACHER, M.; AZNAR, C.; SAINTE-MARIE, D.; CARME, B.; PRADINAUD, R. Acquired immunodeficiency syndrome-related oral and/or cutaneous histoplasmosis: a descriptive and comparative study of 21 cases in French Guiana. **International Journal of Dermatology**, v. 41, n. 9, p. 571-576, 2002.
47. FERREIRA, O. G.; CARDOSO, S. V.; BORGES, A. S.; FERREIRA, M. S.; LOYOLA, A. M. Oral Histoplasmosis in Brazil. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 93, n. 6, p. 654-659, 2002.
48. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1987 Revision of the CDC Surveillance Case Definition for Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 36, s. 1, p. 1-15, 1987.
49. SEVERO, L. C.; OLIVEIRA, F. M.; IRION, K.; PORTO, N. S.; LONDERO, A.T. Histoplasmosis in Rio Grande do Sul, Brazil: a 21 year experience. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.43, n.4, p.183-187, 2001.

50. TOBON, A. M.; AGUDELO, C. A.; ROSERO, D. S.; OCHOA, J. E.; DE BEDOUT, C.; ZULUAGA, A.; ARANGO, M.; CANO, L. E.; SAMPEDRO, J.; RESTREPO, A. Disseminated histoplasmosis: a comparative study between patients with acquired immunodeficiency syndrome and non-human immunodeficiency virus-infected individuals. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 73, n. 3, p. 576-582, 2005.
51. ASSI, M. A.; SANDID, M. S.; BADDOUR, L. M.; ROBERTS, G. D.; WALKER, R. C. Systemic histoplasmosis a 15-year retrospective institutional review of 111 patients. **Medicine**, v. 86, n. 3, p. 162-169, 2007.
52. TU, R.K.; PETERS, M. E.; GOURLEY, G. R.; HONG, R. Esophageal Histoplasmosis in a child with immunodeficiency with hyper-IgM. **American Journal of Roentgenology**, v. 157, n. 2, p. 381-382, 1991.
53. WINKELSTEIN, J. A.; MARINO, M. C.; OCHS, H.; FULEIHAN, R.; SCHOLL, P. R.; GEHA, R.; STIEHM, E. R.; CONLEY, M. E. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. **Medicine (Baltimore)**, v. 82, n. 6, p. 373-384, 2003.
54. GRIMBACHER, B.; HOLLAND, S. M.; GALLIN, J. I.; GREENBERG, F.; HILL, S. C.; MALECH, H. L.; MILLER, J. A.; O'CONNELL, A. C.; PUCK, J. M. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections - an autosomal dominant multisystem disorder. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 9, p. 692-702, 1999.
55. ASRANI, N. S. Disseminated Histoplasmosis associated with the treatment of rheumatoid arthritis with anticytokine therapy. **Annals of Internal Medicine**, v. 149, n. 8, p. 594-595, 2008.
56. BORGES, A. S.; FERREIRA, M. S.; SILVESTRE, M. T. A.; NISHIOKA, S. A.; ROCHA, A. Histoplasmose em pacientes imunodeprimidos: estudo de 18 casos observados em Uberlândia, MG. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 30, n. 2, p. 119-124, 1997.
57. CUELLAR-RODRIGUEZ, J.; AVERY, R. K.; LARD, M.; BUDEV, M.; GORDON, S. M.; SHRESTHA, N. K.; VAN DUIN, D.; OETHINGER, M.; MAWHORTER, S. D. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients: 10 years of experience at a large transplant center in na endemic area. **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, n. 5, p. 710-716, 2009.
58. WHEAT, L. J. Laboratory diagnosis of histoplasmosis: update 2000. **Seminars in Respiratory Infections**, v.16, p.131-140, 2001.

59. PAYAN, D. G.; WHEAT, L. J.; BRAHMI, Z.; IP, S.; HANSEN, W. P.; HOFFMAN, R. A.; HEALEY, K.; RUBIN, R. H. Changes in immunoregulatory lymphocyte populations in patients with histoplasmosis. **Journal of Clinical Immunology**, v.4, n. 2, p. 98-107, 1984.

60. PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE HIV/AIDS- UNAIDS.

Relatório Global sobre a Epidemia de Aids 2010. Disponível em:

<http://www.unodc.org/documents/southerncone//noticias/2010/11/RELATÓRIO_MUNDIAL_20101123_FS_America_Latina_America_do_Sul_csa_em_en_PORT.pdf>. Acesso em: 10 jul 2011.

61. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico - Aids e DST**. Brasília, 2010.

62. CEARÁ. Governo do Estado. Secretaria de Saúde do Estado. **Informe Epidemiológico AIDS**. Fortaleza, 2010.

63. 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.

64. CHU, J. H.; FEUDTNER, C.; HEYDON, K.; WALSH, T. J.; ZAOUTIS, T. E. Hospitalization for endemic mycosis: a population-based national study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, n. 6, p. 822-825, 2006.

65. ROCHA, M. M.; SEVERO, L. C. Histoplasmose Disseminada em pacientes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Estudo de 25 casos. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 36, n. 2, p. 167-170, 1994.

66. LEIMANN, B. C. Q.; PIZZINI, C. V.; MUNIZ, M. M.; ALBUQUERQUE, P. C.; MONTEIRO, P. C.; 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. **Revista Iberoamericana de Micologia**, v. 22, n. 3, p. 141-146, 2005.

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

68. RAMOS, I. C. **Achados Clínicos laboratoriais como auxiliar no diagnóstico de histoplasmose disseminada em pacientes febris com aids de hospital de referência do Ceará.** Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Faculdade de Medicina, Departamento de Saúde Comunitária, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2008.
69. PIETROBON, D.; NEGRO-MARQUÍNEZ, L.; KILSTEIN, J.; GALÍNDEZ, J.; GRECA, A.; BATTAGLIOTTI, C. Disseminated histoplasmosis and AIDS in an Argentine hospital: clinical manifestations, diagnosis and treatment. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 22, n. 3, p. 156-159, 2004.
70. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 58, n. RR-4, p. 1-216, 2009.
71. GUTIERREZ, M. E.; CANTON, A.; SOSA, N.; PUGA, E.; TALAVERA, L. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: a review of 104 cases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 40, n. 8, p. 1199-1202, 2005.
72. WHEAT, L. J.; KAUFFMAN, C. A. Histoplasmosis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 17, n. 1, p. 1-19, 2003.
73. GOLDMAN, M.; ZACKIN, R.; FICHTENBAUM, C. J.; SKIEST, D. J.; KOLETAR, S. L.; HAFNER, R.; WHEAT, L. J.; NYANGWESO, P. M.; YIANNOUTSOS, C. T.; SCHNIZLEIN-BICK, C. T.; OWENS, S.; ABERG, J. A. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n. 10, p. 1485-1489, 2004.
74. BADDLEY, J. W.; SANKARA, I. R.; RODRIQUEZ, J. M.; PAPPAS, P. G.; MANY, W. J JR. Histoplasmosis in HIV-infected patients in a southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 62, n. 2, p. 151-156, 2008.
75. HUBER, F.; NACHER, M.; AZNAR, C.; PIERRE-DEMAR, M.; EL GUEDJ, M.; VAZ, T.; VANTILCKE, V.; MAHAMAT, A.; MAGNIEN, C.; CHAUVET, E.; CARME, B.; COUPPIÉ, P. AIDS-related *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* infection: 25 years experience of French Guiana. **AIDS**, v. 22, n. 9, p. 1047-1053, 2008.
76. JEONG, H. W.; SOHN, J. W.; KIM, M. J.; CHOI, J. W.; KIM, C. H.; CHOI, S. H.; KIM, J.; CHO, Y. Disseminated Histoplasmosis and tuberculosis in a patient with HIV infection. **Yonsei Medical Journal**, v. 48, n. 3, p. 531-534, 2007.

77. MATA-ESSAYAG, S.; COLELLA, M. T.; ROSELLÓ, A.; DE CAPRILES, C. H.; LANDAETA, M. E.; DE SALAZAR, C. P.; MAGALDI, S.; OLAIZOLA, C.; CALATRONI, M. I.; GARRIDO, L. Histoplasmosis: a study of 158 cases in Venezuela, 2000-2005. **Medicine (Baltimore)**, v. 87, n. 4, p. 193-202, 2008.
78. COUPPIE, P.; SOBESKY, M.; AZNAR, C.; BICHAT, S.; CLYTI, E.; BISSUEL, F.; EL GUEDJ, M.; ALVAREZ, F.; DEMAR, M.; LOUVEL, D.; PRADINAUD, R.; CARME, B. Histoplasmosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome: a study of prognostic factors. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, p. 134-138, 2004.
79. KARIMI, K.; WHEAT, L. J.; CONNOLLY, P.; CLOUD, G.; HAJJEH, R.; WHEAT, E.; ALVES, K.; LACAZ, CD CDA S.; KEATH, E. Differences in histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency in the United States and Brazil. **Journal of Infectious Diseases**, v. 186, n. 11, p. 1655-1661, 2002.
80. BONIFAZ, A.; CHANG, P.; MORENO, K.; FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, V.; MONTES DE OCA, G.; ARAIZA, J.; PONCE, R. M. Disseminated cutaneous histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome: report of 23 cases. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 34, n. 4, p. 481-486, 2008.
81. BAGWAT, P. V.; HANUMANTHAYYA, K.; TOPHAKHANE, R. S.; RATHOD, R. M. Two unusual cases of histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected individuals. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 75, n. 2, p. 173-176, 2009.
82. CUNHA, V. S.; PEREIRA, P. R.; SPRINZ, E. Cutaneous histoplasmosis as initial presentation of AIDS. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 14, n. 3, p. e271-272, 2010.
83. GOLDANI, L. Z.; AQUINO, V. R.; LUNARDI, L. W.; CUNHA, V. S.; SANTOS, R. P. Two specific strains of *Histoplasma capsulatum* causing mucocutaneous manifestations of histoplasmosis: preliminary analysis of a frequent manifestation of histoplasmosis in southern Brazil. **Mycopathologia**, v. 167, n. 4, p. 181-186, 2009.
84. HAJJEH, R. A.; PAPPAS, P. G.; HENDERSON, H.; LANCASTER, D.; BAMBERGER, D. M.; SKAHAN, K. J.; PHELAN, M. A.; CLOUD, G.; HOLLOWAY, M.; KAUFFMAN, C. A.; WHEAT, L. J. Multicenter case-control study of risk factors for histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected persons. **Clinical Infectious Diseases**, v. 32, n. 8, p. 1215-1220, 2001.

85. WHEAT, L. J.; CHETCHOTISAKD, P.; WILLIAMS, B.; CONNOLLY, P.; SHUTT, K.; HAJJEH, R. Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. **Clinical Infectious Diseases**, v. 30, n. 6, p. 877-881, 2000.
86. DE FRANCHESCO DAHER, E.; de SOUSA BARROS, F. A.; da SILVA JÚNIOR, G. B.; TAKEDA, C. F.; MOTA, R. M.; FERREIRA, M. T.; MARTINS, J. C.; OLIVEIRA, S. A.; GUTIÉRREZ-ADRIANZÉN, O. A. Risk factors for death in acquired immunodeficiency syndrome-associated disseminated histoplasmosis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 74, n. 4, p. 600-603, 2006.
87. BRETON, G.; ADLE-BIASSETTE, H.; THERBY, A.; RAMANOELINA, J.; CHOUDAT, L.; BISSUEL, F.; HUERRE, M.; DROMER, F.; DUPONT, B.; LORTHOLA, O. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients with disseminated histoplasmosis. **AIDS**, v. 20, n. 1, p. 119-121, 2006.
88. 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. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 3, p. 247-251, 2008.
89. HOLANDA, E. M.; MESQUITA, J. R. L.; PINHEIRO, M. Z.; ÂNGELO, M. R. F.; SILVA, T. M. J. Importância do creme leucocitário no diagnóstico de histoplasmose disseminada em pacientes com AIDS no Hospital São José - Ceará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 31, supl 1, p. 37, 1998.
90. NEGRONI, R.; HELOU, S.H.; LOPEZ-DANERI, G.; ROBLES, A.M.; ARECHAVALA, A.I.; BIANCHI, M.H. Interrupción de la prophylaxis secundaria antifungica em la histoplasmosis asociada al sida. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 21, n. 2, p. 75-78, 2004.
91. WHEAT, L. J.; FREIFELD, A. G.; KLEIMAN, M. B.; BADDLEY, J. W.; MCKINSEY, 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. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 7, p. 807-825, 2007.
92. SUN, H. Y.; CHEN, M. Y.; HSIEH, S. M.; HUNG, C. C.; CHANG, S. C. Successful discontinuation of secondary prophylaxis for histoplasmosis after highly active antiretroviral therapy. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 103, n. 7, p. 546-548, 2004.
93. GUIMARÃES, A. J.; NOSANCHUK2, J. D.; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M. **Diagnosis of Histoplasmosis**. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 37, p. 1-13, 2006.

94. KAUFFMAN, C. A. Diagnosis of histoplasmosis in immunosuppressed patients. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 21, n. 4, p. 421-425, 2008.
95. WHEAT, L. J. Approach to the diagnosis of the endemic mycoses. **Clinics in Chest Medicine**, v. 30, p. 379-389, 2009.
96. _____. Current diagnosis of histoplasmosis. **Trends in Microbiology**, v. 11, n. 10, p. 488-494, 2003.
97. SEVERO, L. C. Micoses. In: FOCACCIA, R. **Veronesi Tratado de infectologia**. São Paulo: Atheneu, 2005. cap. 79, p. 1273-1312.
98. SANTIAGO, A. R.;HERNANDEZ, B.; RODRIGUEZ, M.; ROMERO, H. Comparación del método de hemocultivo convencional con el de lisis/centrifugación modificado para el diagnóstico de fungemias. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 21, n. 4, p. 198-201, 2004.
99. GUTIERREZ, M. E.; CANTON, A.; CONNOLLY, P.; ZARNOWSKI, R.; WHEAT, L. J. Detection of *Histoplasma capsulatum* antigen in Panamanian patients with disseminated histoplasmosis and AIDS. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 15, n. 4, p. 681-683, 2008.
100. CONNOLLY, P. A.; DURKIN, M. M.; LEMONTE, A. N.; HACKETT, E. J.; WHEAT, L. J. Detection of histoplasma antigen by a quantitative enzyme immunoassay. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 14, n. 12, p. 1587-1591, 2007.
101. ANDRADE, R. A.; EVANS, R. T.; HAMILL, R. J.; ZERAI, T.; GIORDANO, T. P. Clinical evidence of interaction between itraconazole and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-infected patients with disseminated histoplasmosis. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 43, n. 5, p. 908-913, 2009.
102. KOO, H. L.; HAMILL, R. J.; ANDRADE, R. A. Drug-drug interaction between itraconazole and efavirenz in a patient with AIDS and disseminated histoplasmosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 6, p. 77-79, 2007.
103. JARURATANASIRIKUL, S.; SRIWIRIJAJAN, S. Pharmacokinetic study of interaction between itraconazole and nevirapine. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 63, n. 5, p. 451-456, 2007.

104. KAUL, S.; JI, P.; DUDLEY, J. Pharmacokinetic interaction between efavirenz and diltiazem or itraconazole after multiple-dose administration in adult healthy subjects. In: CONFERENCE ON RETROVIRUS AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS (CROI), 14., 2007, Los Angeles/EUA. p. 25.
105. HUET, E.; HADJI, C.; HULIN, A.; BOTTEREL, F.; BRETAGNE, S.; LÉVY, Y. Therapeutic monitoring is necessary for the association itraconazole and efavirenz in a patient with AIDS and disseminated histoplasmosis. **AIDS**, v. 22, n. 14, p. 1885-1896, 2008.
106. CROMMENTUYN, K. M. L.; MULDER, J. W.; SPARIDANS, R. W.; HUITEMA, A. D.; SCHELLENS, J. H.; BEIJNEN, J. H. Drug-drug interaction between itraconazole and the antiretroviral drug Lopinavir/Ritonavir in an HIV-1- infected patient with disseminated histoplasmosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n. 8, p. e73-75, 2004.
107. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças Infecciosas e Parasitárias: guia de bolso**. Brasília, 2008. (Série B. Textos Básicos de Saúde).
108. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV: manual de bolso**. Brasília, 2008. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
109. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 53, n. RR-15, p. 34-35, 2004.
110. CEARÁ. Secretaria de Saúde do Estado. Disponível em: <<http://www.hsj.ce.gov.br>> Acesso em: 28 de out 2010.
111. UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ. Hospital Universitário Walter Cantídeo. Disponível em: <<http://www.huwc.ufc.br>> Acesso em: 24 de set 2010.
112. PREFEITURA DE FORTALEZA. Secretaria Municipal de Saúde. Disponível em: <<http://www.fortaleza.ce.gov.br/sms/>> Acesso em: 04 de jan 2011.
113. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Crterios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças**. Brasília, 2003. (Série Manuais nº 60).

114. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Manual de adesão ao tratamento para pessoas vivendo com HIV e Aids**. Brasília, 2008. (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Série Manuais nº 84).
115. DESCRITORES EM CIÊNCIAS DA SAÚDE. Biblioteca Virtual em Saúde. Disponível em: <[http:// desc.bsv.br](http://desc.bsv.br) Acesso em: 12 de ago 2010.
116. BUITRAGO, M. J.; BERNAL-MARTÍNEZ, L.; CASTELLI, M. V.; RODRÍGUEZ-TUDELA, J. L.; CUENCA-ESTRELLA, M. Histoplasmosis and paracoccidioidomycosis in a non-endemic area: a review of cases and diagnosis. **Journal of Travel Medicine**, v. 18, n.1, p. 26-33, 2011.
117. GUIBU, A. I.; BARROS, M. B. A.; DONALÍSIO, M. R.; TAYRA, Â.; ALVES, M. C. G. P. Survival of AIDS in the Southeast and South of Brazil: analysis of the 1998-1999 cohort. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, sup.1, p. 579-592, 2011.
118. PORTELA, M. C.; LOTROWSKA, M. Assistência aos pacientes com HIV/Aids no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 40 (Supl), p. 70-79, 2006.
119. SCHIFFER, J. T.; STERLING, T. R. Timing of Antiretroviral Therapy Initiation in Tuberculosis Patients with AIDS. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v. 44, n. 2, p. 229-234, 2007.
120. MANABE, Y. C.; CAMPBELL, J. D.; SYDNOR, E.; MOORE, R. D. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome - Risk Factors and Treatment Implications. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v. 46, n. 4, p. 456-462, 2007.
121. BLANC, F.X.; SOK T.; LAUREILLARD, D. *et al.* Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV- infected adults with newly diagnosed tuberculosis. In: XVIII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE, 2010, Viena/Áustria, p. 18-23.
122. STEVENS, D. A.; VO, P. T. Synergistic interaction of trimethoprim and sulfamethoxazole on *Paracoccidioides brasiliensis*. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 21, p. 852-854, 1982.
123. BEGGS, W. H. Combined activity of ketoconazole and sulphamethoxazole against *Candida albicans*. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**, v. 10, p. 539-541, 1982.

124. AFELTRA, J.; MEIS, J. F. G. M.; VITALE, R. G.; MOUTON, J. W.; VERWEIJ, P. E. In vitro activities of pentamidine, pyrimethamine, trimethoprim, and sulfonamides against *Aspergillus species*. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 46, n. 6, p. 2029-2031, 2002.
125. AFELTRA, J.; MEIS, J. F.; MOUTON, J. W.; VERWEIJ, P. E. Prevention of invasive aspergilosis in AIDS by sulfamethoxazole. **AIDS**, v. 15, p. 1067-1068, 2001.
126. BRILHANTE, R. S. N.; BEZERRA FECHINE, M. A.; De AGUIAR CORDEIRO, R.; GADELHA ROCHA, M. F.; FONTELES RIBEIRO, J.; JALLES MONTEIRO, A.; CHAVES DE LIMA, R. A.; LIMA MESQUITA, J. R. ; PIRES DE CAMARGO, Z.; COSTA SIDRIM, J. J. In vitro Effect of Sufametoxazole-Trimethoprim against *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 54, n.9, p. 3978-3979, 2010.
127. DETELS, R.; MUÑOZ, A.; MCFARLANE, G.; KINGSLEY, L. A.; MARGOLICK, J. B.; GIORGI, J.; SCHRAGER, L. K.; PHAIR, J. P. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with know HIV infection duration. **Journal of the American Medical Association**, v. 280, n.17, p. 1487-1503, 1998.
128. SENDI, P. P.; BUCHER, H. C.; CRAIG, B. A.; PFLUGER, D.; BATTEGAY, M. Estimating AIDS-free survival in a severely immunosuppressed asymptomatic HIV-infected population in the era of antiretroviral triple combination therapy. For the Swiss HIV Cohort Study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v. 20, n.4, p. 377-381, 1999.
129. PEZZOTI, P.; NAPOLI, P. A.; ACCIAI, S.; BOROS, S.; URCIUOLI, R.; LAZZERI, V.; REZZA, G. Increasing survival time after AIDS in Italy: the role of new combination antiretroviral therapies. For the Tuscany AIDS Study Group. **AIDS**, v. 13, n.2, p. 249-255, 1999.
130. KHOLOUD, P. Survival after introduction of HAART in people with know duration of HIV-1 infection. **The Lancet**, v. 355, n.9210, p. 1158-1159, 2000.
131. CONTI, S.; MASOCCO, M.; PEZZOTTI, P.; TOCCACELI, V.; VICHI, M.; BOROS, S.; URCIUOLI, R.; VALDARCHI, C.; REZZA, G. Diferential impact of combined antiretroviral therapy on the survival of Italian patients with specific AIDS-defining illnesses. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**, v. 25, n.5, p. 451-458, 2000.
132. POLEJACK L.; SEIDL, E. M. F. Monitoramento e avaliação da adesão ao tratamento antiretroviral para HIV/aids: desafios e possibilidades. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 15, supl.1, p. 1201-1208, 2010.

133. FAGUNDES, V. H. V.; OLIVEIRA, J. H. T.; VIEIRA, S.; SPACK JUNIOR, M.; PUPULIN, A. R. T. Infecções oportunistas em indivíduos com infecção pelo HIV e relação com uso de terapia antiretroviral. **Acta Scientiarum Health Sciences**, v. 32, n.2, p. 141-145, 2010.

134. NACHER, M.; ANTOINE ADENIS, A.; ADRIOUCH, L.; DUFOUR, J.; PAPOT, E.; HANF, M.; VANTILCKE, V.; CALVEZ, M.; AZNAR, C.; CARME, B.; COUPPIÉ, P. Short report: What is AIDS in the Amazon and the Guianas? Establishing the burden of disseminated histoplasmosis. **American Journal Tropical Medicine Hygiene**, v. 84, n.2, p. 239-240, 2011.

135. PONTES, L. B.; LEITÃO, T. M. J. S.; LIMA, G. G.; GERHARD, E. S.; FERNANDES, T. A. Características clínico-evolutivas de 134 pacientes com histoplasmoze disseminada associada a SIDA no Estado do Ceará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n.1, p. 27-31, 2010.

136. CORDEIRO, R.A.; MARQUES, F.J.F.; BRILHANTE, R.S.N.; SILVA, K.R.C; MOURÃO,C.I.; CAETANO, E.P.; FECHINE, M.A.B.; RIBEIRO, J.F.; CASTELO BRANCO, D.S.C.M.; LIMA, R.A.C.; MESQUITA, J.R.L.; MONTEIRO, A.J.; ROCHA F.A.C.; ROCHA, M.F.G.; SIDRIM, J.J.C. Synergistic effect of antituberculosis drugs and azoles *in vitro* against *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 2011. In Press. Disponível em: <http://aac.asm.org/cgi/content/short/AAC.01471-10v1>>. Acesso em: 20 jun 2011

137. HAYNES, R. B.; MCKIBBON, K. A.; KANANI, R. Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. **Lancet**, v. 348, n. 9024, p. 383-386, 1996.

138. WRIGTH, E. C. Noncompilance - or how many aunts has Matilda? **The Lancet**, v. 342, p. 909-913, 1993.

139. TEIXEIRA, P. R.; PAIVA, V.; SHIMMA, E. Tá difícil de engolir? Experiências de adesão ao tratamento anti-retroviral em São Paulo. Disponível em <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/ta_dificil.pdf. Acesso em: 29 maio 2011

140. NEMES, M. I. B.; CARVALHO, H. B.; SOUZA, M. F. M. Antiretroviral therapy adherence in Brazil. **AIDS**, v. 18, supl.3, p. 15-240, 2004.

141. MELCHIOR, R.; NEMES, M. I. B.; ALENCAR, T. M. D.; BUCHALLA, C. M. Desafios da adesão ao tratamento de pessoas vivendo com HIV/aids no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, supl. 2, p. 87-93, 2007.

142. RIBEIRO, L. C.; HAHN, R. C.; FAVALESSA, O. C.; TADANO, T.; FONTES, C. J. F. Micoses sistêmicas: fatores associados ao óbito em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, Cuiabá, Estado de Mato Grosso, 2005-2008. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 6, p. 698-705, 2009.
143. GUERREIRO, M. F.; KERR-PONTES, L. R. S.; MOTA, R. S.; FRANÇA JUNIOR, M. C.; TÁVORA, F. F.; CAMINHA, I. Survival of adult AIDS patients in a reference hospital of a metropolitan area in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 36, n.3, p. 278-284, 2001.
144. GADELHA, A. J.; ACCACIO, N.; COSTA, R. L. B.; GALHARDO, M. C.; COTRIM, M. R.; SOUZA, R. V.; MORGADO, M.; MARZOCHI, K.; LOURENÇO, M. C.; ROLLA, V. C. Morbidity and Survival in advanced AIDS in Rio de Janeiro, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 44, n.4, p. 179-186, 2002.

ANEXO A
CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO DE CASO DE AIDS EM ADULTOS (TREZE ANOS DE
IDADE OU MAIS). MINISTÉRIO DA SAÚDE (2004).

RESUMO DOS CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO DE CASO DE AIDS EM INDIVÍDUOS COM 13 ANOS DE IDADE OU MAIS
CRITÉRIO CDC ADAPTADO Existência de dois (2) testes de triagem reagentes ou um (1) confirmatório para detecção de anticorpos anti-HIV + Evidência de imunodeficiência* Diagnóstico de pelo menos uma (1) doença indicativa de aids e/ou Contagem de linfócitos T CD4+ < 350 células/mm ³
E/OU
CRITÉRIO RIO DE JANEIRO/CARACAS Existência de dois (2) testes de triagem reagentes ou um (1) confirmatório para detecção de anticorpos anti-HIV + Somatório de pelo menos dez (10) pontos, de acordo com uma escala de sinais, sintomas ou doenças**
OU
CRITÉRIO EXCEPCIONAL ÓBITO Menção a aids/sida (ou termos equivalentes) em algum dos campos da Declaração de Óbito (DO) + Investigação epidemiológica inconclusiva ou Menção a infecção pelo HIV (ou termos equivalentes) em algum dos campos da DO, além de doença(s) associada(s) à infecção pelo HIV + Investigação epidemiológica inconclusiva

*ANEXO B

**ANEXO C

ANEXO B

CRITÉRIO DCD ADAPTADO EM INDIVÍDUOS COM TREZE OU MAIS ANOS DE IDADE. MINISTÉRIO DA SAÚDE (2004).

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

ANEXO C

CRITÉRIO DE DEFINIÇÃO DE AIDS RIO DE JANEIRO/CARACAS: ESCALA DE SINAIS, SINTOMAS OU DOENÇAS. MINISTÉRIO DA SAÚDE (2004).

Sinais, sintomas ou doença	DESCRIÇÃO	Pontos
Anemia e/ou Linfopenia e/ou Trombocitopenia	Anemia: hematócrito < 30% em homens e < 25% em mulheres; ou hemoglobina < 6,80 mmol/L (< 11,0 g/dL) em homens e < 6,20 mmol/L (< 10,0 g/dL) em mulheres. Linfopenia: contagem absoluta de linfócitos < 1 x 10 ⁹ /L (< 1.000 células/mm ³). Trombocitopenia: contagem de plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L (< 100.000 células/mm ³).	2
Astenia	Por um período = ou > um (1) mês, excluída a tuberculose como causa básica.	2
Caquexia	Perda de peso involuntária superior a 10% do peso habitual do paciente com ou sem emaciação, excluída a tuberculose como causa básica.	2
Dermatite persistente	Lesões eczematosas localizadas ou generalizadas de evolução crônica, lesões papulovesiculosas disseminadas sem etiologia definida ou micoses superficiais de evolução crônica resistentes ao tratamento habitual.	2
Diarréia	Constante ou intermitente, por um período = ou > um (1) mês.	2
Febre	= ou > a 38°C, de forma constante ou intermitente, por um período = ou > um (1) mês, excluída a tuberculose como causa básica.	2
Linfadenopatia	= ou > um (1) centímetro acometendo dois (2) ou mais sítios extra-inguinais, por um período = ou > um (1) mês.	2
Tosse	Tosse persistente associada ou não a qualquer pneumonia (exceto tuberculose) ou pneumonite, determinadas radiologicamente ou por qualquer outro método diagnóstico.	2
Candidose oral ou leucoplasia pilosa	Candidose oral: inspeção macroscópica de placas brancas removíveis em base eritematosa ou pela inspeção microscópica de material obtido da mucosa oral com achados característicos. Leucoplasia pilosa: placas brancas não removíveis na língua.	5
Disfunção do sistema nervoso central	Confusão mental, demência, diminuição do nível de consciência, convulsões, encefalite, meningites de qualquer etiologia conhecida (exceto a por <i>Cryptococcus neoformans</i>) ou desconhecida, mielites e/ou testes cerebelares anormais, excluídas as disfunções originadas por causas externas.	5
Herpes zoster em indivíduo < 60 anos	Lesões dermatológicas em diferentes fases de evolução, precedidas e/ou acompanhadas por dor, acometendo um ou mais dermatômos.	5
Tuberculose pleural, pulmonar ou de linfonodos localizados numa única região	Tuberculose de linfonodos com localização única, pleural, pulmonar não-especificada ou cavitária diagnosticada por padrão radiológico específico, inspeção microscópica (histologia ou citologia), cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	5
Outras formas de Tuberculose	Tuberculose de linfonodos localizados em mais de uma cadeia, disseminada, atípica ou extra-pulmonar diagnosticada por padrão radiológico específico (miliar, infiltrado intersticial, não cavitário) e/ou inspeção microscópica (histologia ou citologia), pesquisa direta, cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	10
Sarcoma de Kaposi	Diagnóstico definitivo (inspeção microscópica: histologia ou citologia) ou presuntivo (reconhecimento macroscópico de nódulos, tumorações e/ou placas eritematosas/violáceas características na pele e/ou mucosas)	10

ANEXO D
PROTOCOLO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HSJ.



GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ
 SECRETARIA DA SAÚDE

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE DOENÇAS INFECCIOSAS

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP-HSJ)

Ofício N°82/2009

Referente ao protocolo n° 029/2008 CAAE: 0031..0.042.000.-09
 Instituições envolvidas: Universidade Federal do Ceará-UFC
 Hospital São José de Doenças Infecciosas
 Título do projeto: " Seguimento pós alta de pacientes com aids e histoplasmosose
 disseminada em hospital de referência do Ceará "
 Pesquisadora Responsável: Dra. Lisandra Serra Damasceno

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° 196 de outubro de 1996, publicada no Diário Oficial da União em 16 de outubro de 1996, aprovou o projeto em apreço no dia 21 de setembro de 2009.

Fortaleza, 23 de setembro de 2009.

Dr. Robério Dias Leite
 Dr. Robério Dias Leite
 Coordenador do CEP-HSJ

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

Rua Nestor Barbosa, 315 – Parcelândia Fortaleza / Ceará
 CEP 60.455-610 FONE (85) 3101.2363 FAX (85) 3101.2319
 e-mail: hsj@nsj.ce.gov.br

ANEXO E
PROTOCOLO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HUWC.

HUWC/UFCE
Comitê de Ética em Pesquisa
Cód CEP- 335.09.09



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

Protocolo nº: 115.09.09

Pesquisadora Responsável: Lisandra Serra Damasceno

Departamento / Serviço:

Título do Projeto: “Seguimento pós alta de pacientes com AIDS e histoplasmose disseminada em hospital de referência do Ceará”

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio analisou na sessão do dia 28/09/09 o projeto de pesquisa supracitado e 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: 28/09/10).

Fortaleza, 28 de setembro de 2009.

Dra. Mônica Cardoso Façanha
Coordenadora do CEP-HUWC

APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA

IDENTIFICAÇÃO			
Iniciais:	Idade:	Sexo: () 1-feminino 2-masculino	Nº Pront:
Ocupação:	Proced:	Naturalidade:	Data Int: ___/___/___
DADOS DA DOENÇA			
Diag: () 1- exame direto 2- cultura 3- biópsia			
Material: () 1-sangue 2- medula óssea 3- creme leucocitário 4- pele 5- outros			
Data Diag: ___/___/___	1ª IO: () 1- sim 2- não		Data HIV: ___/___/___
Data aids: ___/___/___	Já usava TARV: () 1- sim 2- não Esquemas anteriores:		Esquema atual: Data início: ___/___/___
Outras IO no internamento: () 1- sim 2- não	Qual (is):		
SEGUIMENTO CLÍNICO			
TRATAMENTO			
Iniciou TARV: () 1- sim 2- não	Data início: ___/___/___	Esquema:	
Druga de Indução no internamento:			
1-Anfotericina B Dose total: _____ mg	Data Início: ___/___/___	Data término: ___/___/___	
2- Itraconazol Dose total: _____ mg	Data Início: ___/___/___	Data término: ___/___/___	
3- Outros Dose total: _____ mg	Data Início: ___/___/___	Data término: ___/___/___	
Druga de Indução no ambulatório:			
1-Anfotericina B Dose total: _____ mg	Data Início: ___/___/___	Data término: ___/___/___	
2- Itraconazol Dose total: _____ mg	Data Início: ___/___/___	Data término: ___/___/___	
3- Outros Dose total: _____ mg	Data Início: ___/___/___	Data término: ___/___/___	
Druga de Manutenção no ambulatório:			
1-Anfotericina B Dose total: _____ mg	Data Início: ___/___/___	Data término: ___/___/___	
2- Itraconazol Dose total: _____ mg	Data Início: ___/___/___	Data término: ___/___/___	
3- Outros Dose total: _____ mg	Data Início: ___/___/___	Data término: ___/___/___	
ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL			
1-Consulta Data: ___/___/___ Uso de antifúngico: () 1- sim 2- não 3-IGN	2-Consulta Data: ___/___/___ Uso de antifúngico: () 1- sim 2- não 3-IGN	3-Consulta Data: ___/___/___ Uso de antifúngico: () 1- sim 2- não 3-IGN	

4-Consulta Data: ___/___/___ Uso de antifúngico: () 1- sim 2- não 3-IGN	5-Consulta Data: ___/___/___ Uso de antifúngico: () 1- sim 2- não 3-IGN	6-Consulta Data: ___/___/___ Uso de antifúngico: () 1- sim 2- não 3-IGN
7-Consulta Data: ___/___/___ Uso de antifúngico: () 1- sim 2- não 3-IGN	8-Consulta Data: ___/___/___ Uso de antifúngico: () 1- sim 2- não 3-IGN	9-Consulta Data: ___/___/___ Uso de antifúngico: () 1- sim 2- não 3-IGN
10-Consulta Data: ___/___/___ Uso de antifúngico: () 1- sim 2- não 3-IGN	11-Consulta Data: ___/___/___ Uso de antifúngico: () 1- sim 2- não 3-IGN	12-Consulta Data: ___/___/___ Uso de antifúngico: () 1- sim 2- não 3-IGN
Adesão: 1- sim 2- não TARV () Antifúngicos () Consultas ()	Suspensão do antifúngico: () 1- sim 2- não 3-IGN Data: ___/___/___	Motivo da suspensão: () 1- ordem médica 2- conta própria 3- intolerância 4- IGN

EVOLUÇÃO CLÍNICA

Evolução: ()
1-Remissão Data: ___/___/___ 2-Recidiva Data: ___/___/___
3-Óbito Data: ___/___/___ Causa: _____

Outras interações:

Diag: _____ Data: ___/___/___
Diag: _____ Data: ___/___/___
Diag: _____ Data: ___/___/___
Diag: _____ Data: ___/___/___
Diag: _____ Data: ___/___/___
Diag: _____ Data: ___/___/___

ACOMPANHAMENTO LABORATORIAL

Exames/Data								
Hb								
Leuco								
Plaq								
TGO								
TGP								
LDH								
FA								
Albumina								
Uréia								
Creatinina								
Pesq. CL								
Cult. SG								
Cult. CL								
Cult. MO								
Outros métodos diagnósticos								
CD4								
CV								

Hb= Hemoglobina; Leuco= leucócitos totais; Plaq= plaquetas; FA= fosfatase alcalina; Pesq. CL= pesquisa direta de fungo no creme leucocitário; Cult. SG= hemocultura para *Histoplasma capsulatum*; Cult. CL= cultura para *Histoplasma capsulatum* no creme leucocitário; Cult. MO= cultura para *Histoplasma capsulatum* em medula óssea; IGN= ignorado;

Pesquisador: _____

Data: ___/___/___