



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA

THAÍSA CRISTINA SILVA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM
HISTOPLASMOSE DISSEMINADA ASSOCIADA À AIDS EM
GOIÂNIA-GO**

Dissertação de Mestrado

Goiânia
2013

THAÍSA CRISTINA SILVA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM
HISTOPLASMOSE DISSEMINADA ASSOCIADA À AIDS EM
GOIÂNIA-GO**

**Orientadora:
Professora Dra. Lúcia Kioko Hasimoto e Souza**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás, como requisito para obtenção do Título de Mestre em Medicina Tropical e Saúde Pública, área de concentração de Microbiologia.

Estudo realizado com o apoio financeiro do CNPq.

Goiânia
2013

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
GPT/BC/UFG**

S586p Silva, Thaísa Cristina.
Perfil epidemiológico dos pacientes com histoplasmose disseminada associada à aids em Goiânia-GO [manuscrito] / Thaísa Cristina Silva. - 2013.
xvi, 63 f. : figs., tabs.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Lúcia Kioko Hasimoto e Souza.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, 2013.

Bibliografia.

Inclui lista de figuras, tabelas, siglas e abreviaturas.

1. Histoplasmose. 2. *Histoplasma capsulatum*. 3. AIDS (doença) – Histoplasmose. I. Título.

CDU: 616.98:579.887

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: Thaísa Cristina Silva

Orientadora: Dra. Lúcia Kioko Hasimoto e Souza

Membros:

1. Prof. Dra. Lúcia Kioko Hasimoto e Souza

2. Prof. Dra. Josiane Faganello

3. Prof. Dra. Maria do Rosário Rodrigues Silva

Data: 28/02/2013

*“Foi o tempo que dedicaste à tua rosa
que a fez tão importante.”
Antoine de Saint-Exupéry*

*“Aos meus pais Itamar e Ruth pelo apoio,
compreensão e por todo carinho dedicado
ao longo desse percurso.”*

AGRADECIMENTOS

A Deus por me acompanhar nessa jornada.

À minha orientadora Prof^a Dra Lúcia Kioko Hasimoto e Souza pelos ensinamentos. Meus sinceros agradecimentos pela consideração, carinho e confiança. A você muita admiração e respeito.

À Prof^a Dra Mária do Rosário Rodrigues Silva pelo incentivo, e pela oportunidade de crescimento, carinho e apoio ao longo dos anos, sendo sempre exemplo de competência e sabedoria. Agradeço a confiança em mim depositada.

À Prof^a Carolina Rodrigues Costa pelo carinho e consideração.

Ao Prof. Dr. João Bosco Siqueira Júnior pela colaboração e sugestões na análise dos dados e epidemiologia.

Aos professores Dr^a Josiane Faganello, Dr^a Megmar Aparecida dos Santos Carneiro, Dr. João Alves de Araújo Filho e Dr^a.Orionalda de Fátima Lisboa, que gentilmente aceitaram participar das bancas de qualificação e de defesa, e por suas tão importantes sugestões e contribuições neste trabalho.

Aos amigos do Laboratório de Micologia: Fernando Yano, Flávio Ezzedinne El Assal, Fábio Silvestre de Ataíde, Milton Camplesi Junior, Reginaldo Teixeira Nunes, Pedro Henrique Dias Botelho, Cícero Júnior, Laís Carneiro Naziasene Lima, Hildene Meneses e Silva, Maysa Paula da Costa, Thayse Silva dos Santos, Camila Pereira da Silva pelas contribuições e incentivos durante a caminhada acadêmica. À Fernanda Almeida Andrade pela compreensão, carinho e amizade.

À diretoria do Hospital de Doenças Tropicais - Dr. Anuar-Auad por permitir a realização deste trabalho. Aos colegas do DEAM pelo auxílio na busca de prontuários.

À Ana Flávia Mendonça pela atenção e acolhimento no laboratório do HDT, auxílio nas coletas, armazenamento e processamento de material biológico.

Agradeço à Dra Cássia Miranda Godoy de Brito, pelo incentivo quanto à necessidade de se realizar este trabalho, e por informar sobre os casos suspeitos de HD.

Agradeço, de forma especial, a Ana Laura de Sene Amâncio Zara, pela fundamental ajuda na análise dos dados e epidemiologia deste trabalho, pela incrível disponibilidade, dedicação e interesse em me ajudar a concluir esta dissertação. Obrigada pela amizade construída ao longo desse período, por acreditar em mim e não permitir que eu desanimasse em um só momento! A você minha eterna gratidão!

Carolina Martins Treméa, minha gratidão por todo o auxílio durante a execução do trabalho, na coleta de dados e por contribuir com preciosas sugestões. Pela amizade, companheirismo e apoio que encontrei em momentos difíceis.

Aos meus amigos e amigas que sempre estiveram presentes me incentivando com carinho e dedicação.

E por último, agradeço aos meus pais que não mediram esforços para que eu chegasse até aqui. A vocês toda minha gratidão e sinceros agradecimentos.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	VII
FIGURAS E TABELAS	XI
SIGLAS E ABREVIATURAS	XIII
RESUMO	XV
ABSTRACT	XVI
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 ASPECTOS GERAIS	1
1.1.1 HISTOPLASMOSE	2
1.1.1.1 DEFINIÇÃO	2
1.1.1.2 HISTÓRICO	3
1.1.1.3 ECOLOGIA	4
1.1.2 PATOGENIA	5
1.1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	6
1.1.3.1 INFECÇÃO ASSINTOMÁTICA	7
1.1.3.2 INFECÇÃO PULMONAR	7
1.1.3.3 HISTOPLASMOSE PULMONAR CRÔNICA	7
1.1.3.4 HISTOPLASMOSE DISSEMINADA	8
1.1.4 DIAGNÓSTICO	9
1.1.5 TRATAMENTO	11
1.1.6 EPIDEMIOLOGIA	13
1.1.7 HISTOPLASMOSE E AIDS	15
2 JUSTIFICATIVA	18
3 OBJETIVOS	19
3.1 OBJETIVO GERAL	19
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
4 METODOLOGIA	20
4.1 TIPO DE ESTUDO	20
4.2 LOCAL DO ESTUDO	20
4.3 PERÍODO DO ESTUDO	20

4.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO	20
4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	20
4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	21
4.7 COLETA DE DADOS.....	21
4.8 VARIÁVEIS.....	21
4.9 ANÁLISE DE DADOS.....	21
4.10 ASPECTOS ÉTICOS	22
5 RESULTADOS	23
5.1 DESCRIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS	23
5.2 DESCRIÇÃO DOS SINAIS E SINTOMAS	26
5.3 DIAGNÓSTICO DA HISTOPLASMOSE	27
5.4 COINFEÇÕES FÚNGICAS	28
5.5 DESCRIÇÃO DOS EXAMES LABORATORIAIS E RADIOGRÁFICOS	29
5.6 TRATAMENTO ANTIFÚNGICO.....	31
5.7 EVOLUÇÃO	31
5.7.1 EVOLUÇÃO E DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS.....	32
5.7.2 EVOLUÇÃO E SINAIS E SINTOMAS	33
5.7.3 EVOLUÇÃO E COINFEÇÕES FÚNGICAS.....	35
5.7.4 EVOLUÇÃO E EXAMES LABORATORIAIS.....	35
5.7.5 EVOLUÇÃO E TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.....	37
6 DISCUSSÃO	38
7 LIMITAÇÕES	46
8 CONCLUSÃO.....	47
9 REFERÊNCIAS	49
10 ANEXOS	61
ANEXO 1 - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	61
ANEXO 2 - ARTIGO A SER SUBMETIDO	62
11 APÊNDICES	83
APÊNDICE 1 - FICHA DO PACIENTE	83

FIGURAS E TABELAS

Figura 1. <i>H. capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i> . (A) Cultivo da fase filamentosa; (B) Aspecto microscópico da fase filamentosa com macroconídios mamilonados e microconídios lisos; (C) Cultivo a 37 ⁰ C (Acervo pessoal).	3
Figura 2. Lesão necrótica da pele e mucosa nasal de paciente com HD e aids internada no HDT (Acervo pessoal).....	9
Figura 3. Distribuição anual e prevalência de pacientes com HD e aids atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.	23
Figura 4. Distribuição (frequência absoluta) por sexo e faixa etária dos pacientes com HD e aids atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.	24
Figura 5. Percentual de diagnóstico de histoplasmose de acordo com os procedimentos realizados em pacientes com aids atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.	28
Tabela 1. Características sociodemográficas de pacientes com HD e aids atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.	25
Tabela 2. Percentual de pacientes com HD e aids de acordo com a categoria ocupacional e o sexo, atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.....	26
Tabela 3. Manifestações clínicas à admissão em pacientes com aids e HD atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.	27
Tabela 4. Principais coinfeções fúngicas em pacientes com aids e HD atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.	28
Tabela 5. Alterações laboratoriais à admissão hospitalar de pacientes com HD e aids atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.....	30
Tabela 6. Terapia antifúngica nos pacientes internados com HD e aids no HDT, durante o período de 2000 a 2012.	31
Tabela 7. Dados sociodemográficos e evolução dos pacientes com HD e aids atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.	32
Tabela 8. Ocupação/profissão e evolução clínica dos pacientes com HD e aids atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.	33
Tabela 9. Principais manifestações clínicas e evolução dos pacientes com HD e aids atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.....	34

Tabela 10. Perda de peso e óbitos por HD e outras causas em pacientes atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.	34
Tabela 11. Coinfecções fúngicas associadas à evolução clínica dos pacientes com HD e aids atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.	35
Tabela 12. Dados laboratoriais na admissão hospitalar e evolução clínica em pacientes com HD e aids atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.	36
Tabela 13. Adesão à terapia antirretroviral associada à evolução clínica dos pacientes com HD e aids atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.	37

SIGLAS E ABREVIATURAS

Aids	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
BHI	Infusão de Cérebro-coração
AMPc	Adenosina Monofosfato Cíclico
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CR3	Receptor Fagocítico do tipo CR3
CR4	Receptor Fagocítico do tipo CR4
DEAM	Divisão de Estatística e Arquivo Médico
DHL	Desidrogenase Láctica
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
<i>H. capsulatum</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>
HAART	<i>High Activity Antiretroviral Therapy</i>
HC-UFU	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
HD	Histoplasrose Disseminada
HDT	Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad
HE	Hematoxilina-eosina
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
ID	Imunodifusão em Gel
IDSA	Infectious Disease Society of America
OR	<i>Odds ratio</i>
<i>P. jirovecii</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i>
PAS	Ácido Periódico de Schiff
RFC	Reação de Fixação de Complemento
RIA	Radioimunoensaio
RNA	Ácido Ribonucleico
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatístico

SIH-SUS	Sistema de Internação Hospitalar do Sistema Único de Saúde
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TARV	Terapia Antirretroviral
UI	Unidade Internacional
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas

RESUMO

Introdução: A histoplasmose é uma micose sistêmica considerada um importante problema de saúde pública, especialmente em portadores do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), nos quais a doença está associada com mau prognóstico e alta mortalidade. Possui distribuição mundial, com maior prevalência em zonas tropicais e temperadas, e no Brasil tem sido relatada frequentemente nas regiões Sul e Sudeste.

Objetivos: Realizar análise descritiva dos aspectos sociodemográficos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos nos pacientes com histoplasmose e aids atendidos entre janeiro de 2000 a junho de 2012, no Hospital de Doenças Tropicais - Dr. Anuar Auad (HDT).

Metodologia: Trata-se de um estudo descritivo, observacional, transversal e retrospectivo, com análise de dados secundários dos prontuários arquivados no Setor de Divisão de Estatística e Arquivo Médico (DEAM) do HDT. Foram incluídos na amostra todos os casos confirmados de histoplasmose disseminada (HD) por meio de exame laboratorial.

Resultados: Neste estudo foi encontrada uma prevalência de 4,2%, o que corresponde a 279 casos de HD associada a aids. A maioria dos pacientes eram homens adultos jovens, solteiros e com baixa escolaridade, principalmente do interior de Goiás e residentes em áreas urbanas. As principais ocupações/profissões exercidas pelos pacientes foram atividades relacionadas à construção civil, atividades do lar e rurais. Em relação aos sinais e sintomas, os mais frequentes foram: febre (84,2%), tosse (63,4%), perda de peso (63,1%), dispneia (56,3%) e astenia (53,8%). O diagnóstico foi realizado através de hemocultura (59,5%) e exame direto de sangue periférico (24,8%). Candidíase oral, pneumocistose e criptococose foram infecções oportunistas encontradas associadas à histoplasmose nestes pacientes. Os achados laboratoriais prevalentes foram hemoglobina < 10 g/dL (61,2%), plaquetas > 100.000 células/mm³ (60,6%), creatinina < 1,5 mg/dL (75,9%), aspartato aminotransferase (AST) ≥ 45 UI/L (76,2%), desidrogenase láctica (DHL) ≥ 480 UI/L (79,1%) e contagem de células CD4 inferior a 150 células/mm³ em 85,9% dos pacientes. Após o diagnóstico, 86,7% dos pacientes foram tratados com anfotericina B, dos quais 70,3% evoluíram para óbito com taxa de letalidade de 6,45%. Quando analisados fatores de risco associados ao óbito por HD nenhuma variável foi significativa.

Conclusão: A histoplasmose apresentou alta prevalência e letalidade em pacientes com aids em Goiânia, mostrando a necessidade de adotar medidas para facilitar o diagnóstico precoce, tratamento adequado e, conseqüentemente, melhorar o prognóstico.

Palavras-chave: Histoplasmose disseminada. *Histoplasma capsulatum*. Aids. Micologia.

ABSTRACT

Introduction: Histoplasmosis is a systemic mycosis considered an important public health problem, especially in patients with the human immunodeficiency virus (HIV), in which the disease is associated with poor prognosis and high mortality. It has worldwide distribution with higher prevalence in tropical and temperate zones, and in Brazil has been reported more frequently in the South and Southeast. **Objectives:** Conduct a descriptive sociodemographic, clinical, laboratory and treatment analysis of patients with histoplasmosis and aids treated between January 2000 and June 2012, at the Hospital for Tropical Diseases - Dr. Anuar Auad (HDT). **Methodology:** It is a descriptive, observational, cross-sectional and retrospective study, with secondary data analysis of records filed in Sector Statistics Division and Medical File (DEAM) of HDT. All confirmed cases of disseminated histoplasmosis (HD) were sample through laboratory testing. **Results:** This study found a prevalence of 4.2%, which corresponds to 279 cases of AIDS associated HD. Most patients were young adult males, unmarried and with low education, and most from the interior of Goiás and urban area residents. The main occupations/professions exercised by patients were related to construction activities, home activities and rural. Regarding the signs and symptoms the most frequent were: fever (84.2%), cough (63.4%), weight loss (63.1%), dyspnea (56.3%) and asthenia (53.8 %). The diagnosis was made by blood culture (59.5%) and direct examination of peripheral blood (24.8%). Oral candidiasis, cryptococcosis and pneumocystosis were opportunistic infections associated with histoplasmosis found in these patients. Prevalent laboratory findings were hemoglobin < 10 g/dL (61.2%), platelets > 100,000 cells/mm³ (60.6%), creatinine < 1.5 mg/dL (75.9%), aspartate aminotransferase (AST) ≥ 45 UI/L (76.2%), lactate dehydrogenase (LDH) ≥ 480 UI/L (79.1%) and CD4 cell count below 150 cells/mm³ in 85.9% of patients. After diagnosis, 86.7% of patients were treated with amphotericin B, and 70.3% died and the fatality rate presented was 6.45%. When analyzed risk factors associated with death from HD no variable was significant. **Conclusion:** Histoplasmosis showed high prevalence and lethality in AIDS patients in Goiânia, showing the need to adopt actions to facilitate early diagnosis, proper treatment and thus improved prognosis.

Keywords: Histoplasmosis disseminated. *Histoplasma capsulatum*. AIDS. Micology.

1 INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS GERAIS

A maior incidência de infecções fúngicas ocorre provavelmente devido ao aumento da população de pacientes sob fatores de risco, como imunossupressão, transplantes de medula óssea e de órgãos sólidos, procedimentos cirúrgicos, uso de dispositivos invasivos, maior agressividade de tratamentos intensivos, quimioterapia, uso de antibióticos de amplo espectro e longa sobrevivência dos pacientes com doenças graves como aids (Bow et al. 1997; Borzotta & Beardsley 1999; Patterson et al. 2000; Groll & Grist 2009).

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é uma das grandes preocupações da humanidade sendo responsável por um dos maiores problemas de saúde pública, pois acomete pessoas no mundo todo (Ranganathan & Hemalatha 2006). De acordo com os dados epidemiológicos do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids (Unaid) até o final de 2011, cerca de 34 milhões de pessoas eram portadoras do HIV (UNAIDS 2012).

No Brasil, de 1980 a junho de 2012, foram notificados 656.701 casos de aids. Em 2011 foram notificados 38.776 novos casos, com taxa de incidência nacional de 20,4/100.000 habitantes (Datusus 2013). Ao longo dos últimos 12 anos observou-se uma estabilização da taxa de incidência no Brasil, mas diminuiu na Região Sudeste e aumentou nas demais regiões (Brasil 2012). No Estado de Goiás, o primeiro caso de aids ocorreu em 1984 e, a partir desta data até junho de 2012, 12.883 foram registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) (Datusus 2013).

Desde o início da pandemia do HIV, as infecções fúngicas oportunistas têm sido identificadas como complicações comuns relacionadas à infecção por este vírus (Chakraborty et al. 2008). Alguns destes fungos são bem conhecidos, como *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum* e *Cryptococcus neoformans*. Outros fungos, reconhecidos como patógenos emergentes durante as últimas décadas, incluem espécies de *Candida* não-*albicans*, *Trichosporon* sp., *Fusarium* sp., *Penicillium marneffei*,

Coccidioides immitis e alguns zigomicetos como *Rhizopus* têm sido relatados como causadores de infecções nestes pacientes (Walsh & Groll 1999; Lortholary & Dupont 2011; Ramos-e-Silva et al. 2012).

Mesmo com uma diminuição progressiva da incidência de doenças oportunistas com o advento da terapia antirretroviral altamente ativa (“*high activity antiretroviral therapy*”- HAART), estas infecções oportunistas ainda são causas de morbimortalidade para a população com aids (Fagundes et al. 2010).

Candidíase, criptococose e histoplasmose são as principais infecções fúngicas capazes de causar danos à população com aids. Neste trabalho serão considerados os casos de histoplasmose visto à escassez de estudos desta infecção fúngica na região Centro-Oeste.

1.1.1 HISTOPLASMOSE

1.1.1.1 DEFINIÇÃO

A histoplasmose clássica é uma infecção fúngica causada pelo fungo dimórfico térmico, *Histoplasma capsulatum*, presente no meio ambiente associado a solos úmidos que contenham elevados teores de nitrogênio (Cury et al. 2001; Flor et al. 2003). *H. capsulatum* apresenta duas diferentes morfologias: a filamentosa na temperatura ambiente e a leveduriforme no tecido do hospedeiro. A forma filamentosa produz hifas septadas hialinas e conídios, os quais são inalados, constituindo a forma de infecção. Após inalação, no pulmão do hospedeiro, os fragmentos de hifas e conídios diferenciam-se em leveduras que sobrevivem e proliferam desenvolvendo a infecção (Figura 1) (Farrell et al. 1953; Rossini & Goulart 2006).

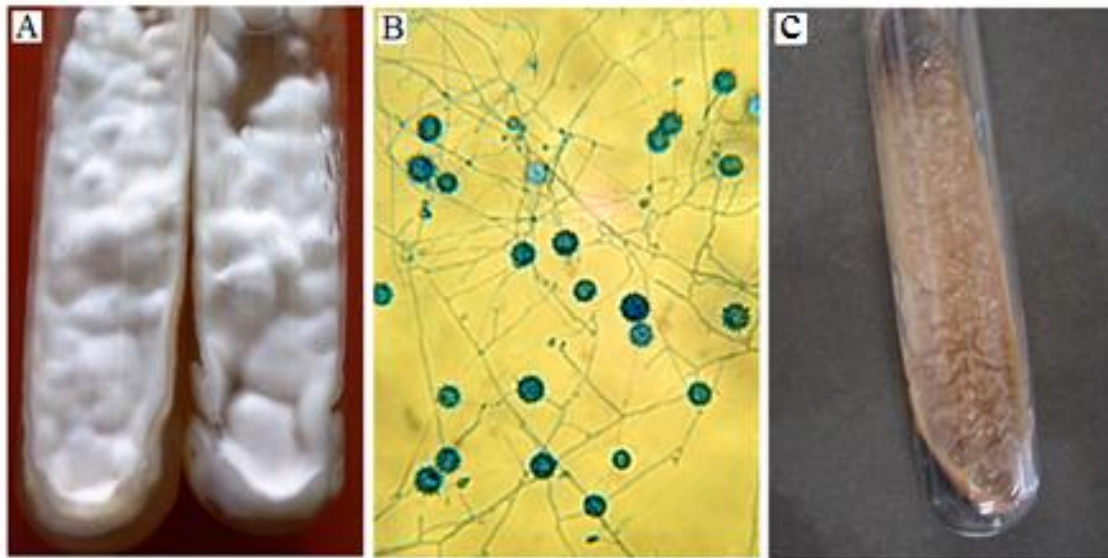


Figura 1. *H. capsulatum* var. *capsulatum*. (A) Cultivo da fase filamentosa; (B) Aspecto microscópico da fase filamentosa com macroconídios mamilonados e microconídios lisos; (C) Cultivo a 37°C (Acervo pessoal).

Existem três variedades do fungo que são distintos evolutivamente, ecologicamente e biologicamente: *H. capsulatum*: var. *capsulatum*, var. *duboisii* e var. *farciminosum* (Wheat 2001; Kasuga et al. 2003; Imano 2005). *H. capsulatum* var. *duboisii* é mais restrito ao continente africano, causando a “histoplasmose africana” (Negróni 1997; Perrotta et al. 2001) e difere de *H. capsulatum* var. *capsulatum* pelo tamanho e pela parede mais espessa observados na fase leveduriforme (Hay 1999). A variedade *farciminosum* não infecta humanos, sendo de interesse em medicina veterinária, responsável pelo acometimento de cavalos e mulas e é descrito em regiões como em parte do nordeste da África e Oriente Médio (Kasuga et al. 2003; Andreu et al. 2011).

1.1.1.2 HISTÓRICO

A histoplasmose foi descrita pela primeira vez no Panamá pelo patologista Samuel Taylor Darling em 1905, que observou células leveduriformes no interior de células gigantes ao realizar necropsia de trabalhadores que morreram na construção do canal. Darling procurava em suas necropsias casos suspeitos de leishmanioses, escolhendo doentes que haviam falecido com quadro de febre, leucopenia e hepatoesplenomegalia. Pela semelhança com as características da leishmaniose visceral, o agente etiológico da histoplasmose foi erroneamente considerado como um

protozoário encapsulado, denominado *H. capsulatum* (Goodwin & Des Prez 1978; Negroni 1997). O patologista brasileiro Henrique da Rocha Lima, revendo o material de Darling em 1912, reconheceu o agente como um fungo, determinando *H. capsulatum*. Apenas em 1934, *H. capsulatum* foi corretamente identificado como um fungo com dimorfismo térmico. O fungo foi isolado pela primeira vez do solo, por Emmons em 1948 (Goodwin & Des Prez 1978; Wanke & Lazéra 2004).

1.1.1.3 ECOLOGIA

A ampla distribuição geográfica de *H. capsulatum* é afetada diretamente por fatores físico-químicos e biológicos do solo, como temperatura, umidade e pH, associados ao enriquecimento do mesmo por dejetos de aves e quirópteros (Zancopé-Oliveira & Wanke 1986). Diversos autores têm considerado que estas características poderiam ter a função de meio de cultura adequado para o crescimento, desenvolvimento e disseminação desse patógeno, sendo as características do solo de importância primordial na prevalência dessa infecção em determinadas regiões (Goodwin & Des Prez 1973; Know-Chung & Bennett 1992; Cano & Hajjeh 2001; Rezende et al. 2003).

Clima tropical e temperado fornece condições ideais para o crescimento deste fungo, que incluem temperatura de 22°C a 29°C, precipitação anual de 35 a 50 mm, umidade relativa de 60% a 87% e latitude de 45° norte e 30° sul do equador (Deepe 2010).

A estreita relação existente entre *H. capsulatum* e ambiente ecológico constituído por solos ácidos e úmidos, contendo elevado teor de nitrogênio, como os enriquecidos com excretas de aves, morcegos e galinhas, tem sido descrita em diversos trabalhos (Kauffman 2007; Brasil 2010b; Deepe 2010; Colombo et al. 2011).

H. capsulatum é encontrado em várias espécies de animais, com maior frequência em cães, roedores e morcegos, sendo esses últimos considerados marcadores geográficos para essa doença (Zancopé-Oliveira & Wanke 1986). No entanto, somente os morcegos participam ativamente no ciclo epidemiológico da histoplasmose, porque eles podem se infectar e excretar o fungo nas fezes. As aves, ao contrário, não albergam o fungo devido à sua alta temperatura corporal, podendo somente transportar o microrganismo e contribuir para sua propagação (Goodwin & Des Prez 1973, 1978;

Brasil 2010b; Gómez 2011). Para Zancopé-Oliveira & Wanke (1987), fezes de morcegos e de aves na natureza não são os únicos responsáveis pela distribuição do fungo no ambiente, outros fatores ecológicos devem ter importante função sobre o crescimento e sobrevivência do fungo, devido ao fato de que em muitas áreas povoadas por esses animais não há relatos da infecção.

O risco do indivíduo adquirir a infecção depende da natureza do ambiente, das atividades executadas e do grau de exposição ao solo ou partículas em suspensão. A partir da inalação das partículas em suspensão ocorre a infecção, cuja progressão depende de vários fatores. Locais onde existem elevadas concentrações de excretas podem dar origem a surtos epidêmicos, sendo essas áreas consideradas potenciais fontes de infecção. A própria movimentação do solo proporciona o transporte de microconídios pelo ar, através da formação de aerossóis passivos de serem inalados (Know-Chung & Bennett 1992; Cano & Hajjeh 2001; Wheat & Kauffman 2003). Atividade de limpeza de galinheiro, pombais, remoção de dejetos de granja, exploração de caverna oferecem alto risco de contágio, uma vez que proporcionam exposição a um grande inóculo do fungo (Ashford et al. 1999; Chamany et al. 2004; Vicentini-Moreira et al. 2008).

1.1.2 PATOGENIA

A entrada de *H. capsulatum* no hospedeiro ocorre através da inalação tanto dos microconídios quanto de pequenos fragmentos de hifas (Howard et al. 1980), que se convertem em levedura, morfotipo responsável pela sua patogênese (Berry 1969; Colonna-Romano et al. 1998). O dimorfismo exige que o microrganismo adapte-se às diferentes condições de vida, expressando genes específicos da fase, cujos produtos são importantes para sua sobrevivência e colonização (Woods 2003).

O processo de conversão da forma micelial para uma levedura brotante de *H. capsulatum* é termicamente regulado e ocorre nos pulmões que é o sítio de infecção (Newman 2004). Apesar de a temperatura ser suficiente estímulo para que ocorra a transição dimórfica, outras condições do meio ambiente também são importantes (Maresca & Kobayashi 2000). Por exemplo, a cisteína e adenosina monofosfato cíclico (AMPC) são compostos que influenciam na morfogênese, provavelmente associado com a participação de fatores relacionados ao hospedeiro (Howard et al. 1980; Retallack & Woods 1999).

A entrada nos macrófagos do hospedeiro ocorre através de vários mecanismos, um dos quais é a opsonofagocitose, após a ligação com as imunoglobulinas, adesinas ou receptores fagocíticos, como CR3 e CR4 (Newman et al. 1990; Newman et al. 1993; Allen & Deepe 2005), podendo também ocorrer uma interação com a lectina ou lectinofagocitose (Bohse & Woods 2005).

No interior dos macrófagos as leveduras de *H. capsulatum* se multiplicam, deslocando-se até os linfonodos hilares e mediastinais, onde atingem a circulação sanguínea, podendo disseminar para qualquer órgão ou sistema (Conces 1996). Para que consiga multiplicar no ambiente hostil de um fagócito, *H. capsulatum* possui mecanismos que modulam o pH microambiental e que resistem aos radicais tóxicos de oxigênio, aos metabólitos intermediários de nitrogênio e às enzimas degradantes. Além disso, passam a ativar mecanismos que permitem suportar condições de inanição, como baixa concentração de ferro e cálcio intracelular e alterações na biossíntese de precursores de ácidos nucleicos (Woods et al. 1998; Zancopé-Oliveira et al. 1999; Woods 2003).

Em torno de duas a três semanas após a exposição, é gerada a imunidade mediada por células T e os macrófagos de todo sistema reticuloendotelial ingerem e sequestram o microrganismo evitando a sua disseminação. Em hospedeiro imunocompetente, a ação fungicida dos macrófagos efetores leva à morte intracelular das leveduras fagocitadas (Newman 2001). Nos sítios de infecção como pulmão, linfonodos, fígado, baço e medula óssea ocorre a formação de necrose caseosa, que posteriormente fibrosam e calcificam, levando à cura da infecção (Wang et al. 1996). Dentro de poucos anos, a infecção primária é calcificada em granulomas, e algumas vezes, o fungo pode permanecer latente, viável no parênquima pulmonar ou em outros tecidos e em áreas cicatrizadas por vários anos (Goodwin & Des Prez 1973; Goodwin et al. 1981).

1.1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas de pacientes com histoplasose podem variar de infecção assintomática à doença disseminada grave, dependendo do tamanho do inóculo, de fatores predisponentes do hospedeiro e da virulência do microrganismo (Goodwin & Des Prez 1978; Sathapatayavongs et al. 1983; Kauffman 2007).

1.1.3.1 INFECÇÃO ASSINTOMÁTICA

Indivíduos hígidos normalmente apresentam-se sem sintomatologia ou com sintomatologia clinicamente insignificantes (Goodwin & Des Prez 1978), compreendendo cerca de 90% a 95% dos casos de histoplasmose. Nestes casos, podem ser evidenciados radiologicamente nódulos pulmonares calcificados, infiltrados pulmonares ou linfadenomegalias hilares ou mediastinais, além de apresentarem reação intradérmica positiva ao antígeno de *H. capsulatum* (Wanke & Capone 1990; Wanke & Lazéra 2004).

1.1.3.2 INFECÇÃO PULMONAR

Doença sintomática, causada por intensa exposição ao fungo, cuja gravidade é determinada pela quantidade de conídios inalados (Conces 1996). A infecção pulmonar aguda é manifestada por febre, calafrios, cefaleia, tosse, dor torácica pleurítica ou subesternal, mal estar, mialgia, podendo ser confundida com uma doença gripal. Cerca de 10% dos pacientes desenvolvem artrite e artralguas associados ao quadro de eritema nodoso. Embora a histoplasmose pulmonar aguda tenha cura espontânea, alguns pacientes requerem uma terapia mais prolongada especialmente quando ocorre falha respiratória (Goodwin et al. 1981; Wanke & Lazéra 2004; Hage et al. 2008). O diagnóstico rápido da histoplasmose pulmonar aguda é de grande importância porque o tratamento precoce pode diminuir o curso clínico e gravidade da doença, muitas vezes fatal.

1.1.3.3 HISTOPLASMOSE PULMONAR CRÔNICA

A histoplasmose pulmonar crônica está relacionada à presença de enfisema centrolobular ou bolhoso ou defeito estrutural na anatomia do órgão, que favorece a instalação do foco inicial da doença. Assemelha-se à tuberculose quanto à sintomatologia e às suas alterações radiográficas, embora as manifestações sejam mais leves e indolentes (Wanke & Lazéra 2004). A histoplasmose pode progredir lentamente para uma forma fibrocavitária crônica em indivíduos tabagistas, com mais de 50 anos e nos portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). As manifestações clínicas mais frequentes são: febre vespertina, perda de peso, sudorese noturna, dor torácica, tosse com expectoração hemoptóica. A radiografia e a tomografia

computadorizada do tórax revelam infiltrados intersticiais nos ápices pulmonares, com cavitações de parede espessas. Da mesma forma que a histoplasmose aguda, o diagnóstico clínico precoce pode ser altamente benéfico para o tratamento, pois quando ocorre insuficiência respiratória e caquexia, essa forma clínica é fatal em 80% dos casos (Goodwin & Des Prez 1973; Goodwin et al. 1976; Wheat et al. 1990; Borges et al. 1997; Hage et al. 2008).

1.1.3.4 HISTOPLASMOSE DISSEMINADA

Histoplasmose disseminada (HD) ocorre quando o fungo tem crescimento em múltiplos órgãos do sistema. Este tipo clínico pode se desenvolver após nova exposição a uma grande quantidade de inóculo ou ainda pela reativação de foco endógeno latente (Goodwin et al. 1980; Deepe 2010). Sua maior ocorrência é entre os indivíduos transplantados, em doentes renais crônicos, que fazem uso de corticosteroides e, especialmente, em pacientes com aids (Goodwin et al. 1980; Wheat 1995). Os sintomas apresentados pelos pacientes podem incluir anorexia, dor de cabeça, perda de peso, mal estar, tosse, aumento de baço, fígado e linfonodos (Wheat 1997; Kurowski & Ostapchuk 2002).

Além dessas manifestações, os pacientes podem apresentar ainda pneumonia difusa com sintomas respiratórios. Ocorrem manifestações no sistema nervoso central em aproximadamente 10 a 20% dos pacientes, incluindo encefalite e meningite (Gómez 2011). Outros sítios da doença podem ser a pele (Figura 3) e o trato gastrointestinal, incluindo a orofaringe com ulcerações de mucosa (Antonello et al. 2011). Cerca de 10% a 20% dos pacientes apresentam sepse com falência múltipla dos órgãos e coagulação intravascular disseminada (Goodwin & Des Prez 1973; Goodwin et al. 1980; Wheat et al. 1990).



Figura 2. Lesão necrótica da pele e mucosa nasal de paciente com HD e aids internada no HDT (Acervo pessoal).

1.1.4 DIAGNÓSTICO

As manifestações clínicas associadas aos fatores relacionados ao hospedeiro são importantes na escolha do teste diagnóstico da HD (Leimann et al. 2005). Aliados à história clínica e epidemiológica e aos aspectos radiológicos, os exames laboratoriais como pesquisa direta do fungo ou cortes de tecidos corados e cultura do material clínico (sangue, secreções e/ou tecidos) além de reações sorológicas podem ser úteis como diagnóstico (Wheat 1989; Aidé 2002; Ferreira & Borges 2009).

O diagnóstico da HD requer demonstração do microrganismo em locais extrapulmonares (Murray et al. 2009; Wheat 2003), podendo ser utilizado sangue periférico, aspirado de medula óssea ou biópsia de vários órgãos. As hemoculturas permitem o isolamento de *H. capsulatum* em 70% dos casos associados à aids, através da técnica de lise-centrifugação, enquanto as mieloculturas são positivas em mais de 60% dos casos (Negroni 1997; Wheat 2003). A pesquisa do fungo no esfregaço de creme leucocitário obtido do sangue periférico, corado pelo Giemsa, é uma opção fácil e permite um diagnóstico rápido, porém, apresenta sensibilidade de 50% (Holanda et al. 1998).

O diagnóstico histopatológico realizado por cortes corados com hematoxilina-eosina (HE), ácido periódico de Schiff (PAS) ou Gomori, evidencia a presença de leveduras de 2 a 4 μm , e, que na maioria das vezes, mostram-se fagocitadas por macrófagos (Wheat 1989; Kauffman 2008).

A cultura é considerada padrão-ouro e apresenta 85% de sensibilidade, representando um método diagnóstico de grande importância em pacientes com HD (Guimarães et al. 2006). É realizada através da inoculação de amostras biológicas em ágar Sabouraud com cloranfenicol e ágar Sabouraud acrescido com cicloheximida. A formação de conídios rugosos e lisos com a presença de filamentos finos, ramificados, septados e hialinos caracteriza *H. capsulatum* à temperatura ambiente. Este fungo apresenta o dimorfismo térmico, sendo que, quando cultivado à temperatura de 37°C, muda a sua morfologia, mostrando-se como células leveduriformes em meios enriquecidos com sangue ou infusão de cérebro-coração (BHI) (Eissenberg & Goldman 1991; Aidé 2009).

Por outro lado, a biópsia apresenta algumas limitações como a necessidade de procedimento invasivo para obter amostras, a cultura apresenta crescimento lento, o que requer de duas a seis semanas para apresentar positividade e, ainda, a possibilidade de resultados falsos negativos (Wheat & Kauffman 2003; Buitrago et al. 2006; Guimarães et al. 2006). Os testes sorológicos, baseados na detecção de antígenos ou de anticorpos, podem ser utilizados no diagnóstico da HD, com resultados positivos em 80% dos casos (Flor et al. 2003). A detecção de antígenos realizada principalmente por técnicas imunoenzimáticas como radioimunoensaio (RIA) e ELISA de inibição, possui grande valor diagnóstico por permitirem a detecção de antígenos circulantes logo no início da infecção (Wheat 1989).

Segundo Guimarães et al. (2006) a reação de fixação do complemento (RFC) e imunodifusão dupla (ID) são as duas principais técnicas mais utilizadas devido à conveniência, disponibilidade e precisão. Os testes de RFC constituem o procedimento amplamente usado para o diagnóstico de todos os estágios da histoplasmose. O princípio está baseado na pesquisa de anticorpos contra o antígeno extraído da fase leveduriforme do *H. capsulatum*. Os resultados são interpretados de acordo com os títulos, tanto mais alto o título da reação, maior a gravidade da infecção. Apresenta ótima sensibilidade, porém sua especificidade é variável dependendo do antígeno utilizado, sendo células leveduriformes como antígeno (90%) ou a histoplasmina (80%) (Wanke & Lazéra 2004).

A ID é a metodologia mais empregada para auxiliar o diagnóstico de micoses sistêmicas (Wanke & Lazéra 2004), pois oferece baixo custo operacional, sensibilidade variável, principalmente quando se trata da fase aguda da doença, soroconversão, ou seja, o aparecimento dos anticorpos entre 2 e 6 semanas após a infecção, e apresenta

especificidade próxima a 100%. Tem seu princípio na pesquisa de anticorpos específicos (H e M). A observação da banda M pode ser detectada em 75% dos doentes com histoplasmose aguda e em quase todos com histoplasmose crônica, já a banda H está presente em apenas 20% dos pacientes. A banda H indica atividade da doença, e a banda M indica contato recente com o fungo (Wheat 2001).

Além desses testes, outros têm sido descritos com elevada sensibilidade e baixa especificidade: contra-imunoeletoforese, reação de aglutinação em látex, ensaios radiométricos, *Western blot* e imunoenaios. As reações de detecção de anticorpos têm sido úteis no monitoramento do tratamento antifúngico e prognóstico desta infecção (Guimarães et al. 2006).

No intuito de melhorar o diagnóstico, novas técnicas moleculares vêm sendo utilizadas na detecção e sequenciamento do DNA e RNA e estão dando suporte aos métodos tradicionais para melhorar a especificidade do diagnóstico (Dial 2007). A técnica de PCR, ao contrário da cultura, é segura devido à rápida degradação do patógeno pela extração do material genético, o que limita a possibilidade de contaminações laboratoriais, e permite diagnóstico precoce antes da cultura se tornar positiva. Esta técnica não substitui a cultura, mas acrescenta muito ao arsenal diagnóstico (Buitrago et al. 2006; Guimarães et al. 2006).

1.1.5 TRATAMENTO

Os antifúngicos mais empregados no tratamento da HD são anfotericina B e itraconazol, cuja terapia depende da gravidade da infecção e das manifestações clínicas, associadas aos fatores de risco (Aidé 2002). Muitos estudos têm estabelecido a efetividade do itraconazol para formas brandas a moderadas (Wheat et al. 2000a). O fluconazol tem se mostrado menos efetivo do que a anfotericina B e o itraconazol no tratamento da histoplasmose em pacientes com aids, utilizado somente como terapia alternativa quando o paciente demonstra intolerância ao itraconazol ou apresenta insuficiência renal (Wheat et al. 1995; Wheat et al. 2007). O posaconazol é um agente triazólico de segunda geração de amplo espectro e tem sido utilizado nas formas graves de histoplasmose em casos de intolerância à terapia padrão ou doença refratária (Wheat et al. 2007).

A maioria dos pacientes com histoplasmose pulmonar aguda não necessita de tratamento antifúngico, uma vez que é uma infecção autolimitada e a recuperação

ocorre no prazo de quatro a seis semanas após o início dos sintomas. Aqueles que permanecem sintomáticos por períodos de tempo mais longos devem ser tratados com itraconazol (200mg) uma ou duas vezes por dia, durante seis a 12 semanas (Wheat et al. 2000a; Wheat et al. 2007).

O tratamento da forma pulmonar crônica é imprescindível por ser uma doença progressiva e fatal, utilizando o itraconazol (200 mg) com acompanhamento cuidadoso para a detecção de recidivas. A anfotericina B é utilizada em pacientes que necessitam de internação ou são incapazes de absorver o itraconazol por via oral (Wheat et al. 2000a; Wheat et al. 2007).

A formulação lipossomal da anfotericina B, é a mais recomendada, por ser menos tóxica, tem vantagem de reduzir a mortalidade, erradicar a fungemia e baixar a febre mais rapidamente do que a anfotericina B convencional (desoxicolato) (Johnson et al. 2002; Wheat et al. 2007), que é indicada em pacientes com menor risco de nefrotoxicidade ou quando os elevados custos não permitem o uso da lipossomal (Wheat et al. 2007; Marques 2010).

A mortalidade da HD quando não tratada é de 80%, porém com o tratamento antifúngico pode ser reduzida para menos de 25%. Dentre os antifúngicos empregados no tratamento da HD, a anfotericina B é efetiva em 74-88% dos casos, o itraconazol em 85% e o fluconazol (dose alta) em 74% (Wheat 2004; Wheat et al. 2007; Aidé 2009).

O tratamento de histoplasmose em pacientes com aids, segundo recomendação da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA), é de 12 semanas de terapia de indução, inicialmente com anfotericina B ou lipossomal por uma a duas semanas, com posterior substituição por itraconazol oral (Wheat et al. 2007). Após a terapia de indução, com o objetivo de prevenir recaídas, é necessária uma terapia de manutenção prolongada com o uso do itraconazol (Wheat et al. 2007). Para os pacientes que não podem reverter a imunossupressão ou tiveram recaída da doença, apesar de terem feito a terapia adequada, a IDSA recomenda profilaxia secundária com itraconazol 200 mg/dia por tempo indeterminado. Após a introdução da HAART, em pacientes com aids com níveis de linfócitos CD4 restaurados, a terapia de manutenção pode ser suspensa (Goldman et al. 2004).

A interrupção da profilaxia secundária é recomendada para pacientes com hemoculturas negativas, níveis de antígenos séricos e urinários de histoplasma inferiores a 2ng/mL e contagem de CD4 superior a 150 células/mm³ (Wheat et al. 2000a; Wheat et al. 2007).

O papel da profilaxia da histoplasmose ainda é contraditório. Recomenda-se a terapia profilática em pessoas com infecção pelo HIV com contagem de CD4 < 150 células/mm³ e residentes em área endêmica (> 10 casos/100 pacientes-anos) (Wheat et al. 2007). Embora a profilaxia com itraconazol 200 mg/dia seja uma estratégia para diminuir a incidência de histoplasmose, o Centro para Controle de Doenças dos EUA (CDC-*Center for Disease Control and Prevention*) recomenda que pacientes que possuam CD4 < 200 células/mm³ evitem atividades reconhecidas de risco, como levantar poeira quando em trabalho no solo, limpar galinheiros, remexer solos com áreas de poleiro, limpar, reformar ou demolir prédios antigos ou explorar cavernas (Kaplan et al. 2002).

1.1.6 EPIDEMIOLOGIA

A histoplasmose possui distribuição mundial, descrita em mais de 60 países, com maior prevalência em zonas tropicais e temperadas. Esta infecção é prevalente nas regiões central e sul dos Estados Unidos, ao longo do rio Mississippi e Ohio, parte das ilhas do Caribe e Américas Central e Sul (Leimann et al. 2005; Aidé 2009; Ferreira & Borges 2009; Brilhante et al. 2010; Knox & Hage 2010; Marques 2010; Kroetz & Deepe 2012). Há casos descritos na África, onde existe uma variável da doença, histoplasmose africana, cujo curso clínico é mais indolente e tem uma maior tendência a infectar pele e ossos (GESIDA 2008). Na Europa, somente na Itália foram relatados alguns casos (Ferreira & Borges 2009).

A histoplasmose é uma das micoses sistêmicas de grande importância nas Américas (Ferreira & Borges 2009). Na América Latina, ocorre com maior frequência na Venezuela, Equador, Brasil, Uruguai e Argentina. No Brasil, apresenta ampla distribuição em todas as regiões, com áreas endêmicas relatadas nas regiões Sul e Sudeste (Borges et al. 1997; Unis et al. 2004; Leimann et al. 2005; Oliveira et al. 2006; Pontes et al. 2010). A real prevalência desta doença no Brasil encontra-se subestimada, possivelmente pela falta de métodos diagnósticos mais eficazes, associada à não obrigatoriedade de notificação dos casos confirmados aos órgãos de saúde. Não são disponibilizados dados oficiais sobre a doença, cujos dados de morbidade e de mortalidade são obtidos pelo Sistema de Internações Hospitalares do Sistema Único de Saúde - SIH-SUS e reforçam a subnotificação (Vicentini-Moreira et al. 2008; Brasil 2010b; Dias et al. 2010). Documento preliminar do Ministério da Saúde de julho de

2010, que tem como objetivo desenvolver um sistema de vigilância da histoplasmose para determinar a magnitude da doença no país (Brasil 2010b).

Casos de histoplasmose, doença e/ou infecção, são relatados por diferentes pesquisadores em vários estados: São Paulo, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Minas Gerais, Espírito Santo, Goiás e Mato Grosso do Sul (Almeida et al. 1990; Unis et al. 2004; Casotti et al. 2006; Chang et al. 2007; Ferreira & Borges 2009). Em Arapeí, município de São Paulo, foi relatada uma microepidemia em 2007 em um grupo de 35 pessoas, que visitaram uma caverna habitada por morcegos. Após análise do soro coletado para a realização da pesquisa de anticorpos circulantes anti-*H* por *imunoblot*, verificou-se que todos apresentaram reatividade frente às frações H e M, comprovando a infecção por *H. capsulatum* (Vicentini-Moreira et al. 2008).

Unis et al.(2004) descreveram 111 casos de HD entre 1977 e 2002, em revisão de 212 prontuários na Santa Casa de Porto Alegre, no Rio Grande do Sul, dos quais a aids foi doença predisponente em 70 pacientes.

No Espírito Santo, Casotti et al. (2006) realizaram uma análise de pacientes atendidos de junho de 1999 a maio de 2001, em pacientes com aids, no Hospital Universitário em Vitória, confirmando a presença de doze casos de HD.

No Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), foram descritos 18 casos de pacientes com HD durante um período dez anos, sendo 17 pacientes com aids e um associado à cirrose hepática (Borges et al. 1997).

Na região centro-oeste há poucos estudos sobre a doença. Em 1999, Aguiar estudou a prevalência da infecção por *H. capsulatum* e *Paracoccidioides brasiliensis* em escolares, granjeiros e população indígena da região de Sidrolândia-MS. Entre 721 pessoas, foi realizado teste intradérmico, com resultados positivos para *H. capsulatum* em 9% dos indivíduos que frequentavam o ensino médio, 15,2% dos granjeiros e 5,1% de indígenas. A análise evidenciou que os granjeiros foram significativamente mais expostos que os índios, não existindo diferença destes grupos com os escolares (Aguiar 2000).

Em 2007, Chang et al. relataram 30 casos de histoplasmose no estado do Mato Grosso do Sul, no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2005, onde 63,3% dos indivíduos eram naturais e procedentes do estado e 83,3% tinham aids como doença subjacente.

Apesar dos poucos relatos de histoplasmose em nossa região, Rezende et al. (2003) ao analisarem 24 amostras de material orgânico de morcego na Gruta Lago Azul,

Bonito-MS, identificaram *H. capsulatum* em duas amostras, confirmando presença do fungo no meio ambiente.

Em Goiás, Almeida et al. (1990) descreveram um caso de histoplasmose em uma paciente do sexo feminino, com 46 anos de idade, natural e procedente de Alexânia, sem antecedentes de fatores de risco e exposição.

1.1.7 HISTOPLASMOSE E AIDS

A aids foi identificada em meados de 1981, nos Estados Unidos, a partir de relatos de um número elevado de pacientes homossexuais e moradores de San Francisco, que apresentavam comprometimento do sistema imune, com sarcoma de Kaposi e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Em 1984, o grupo de pesquisa liderado por Robert Gallo nos EUA, descreveu a nova síndrome que teve seu agente isolado de linfonodos de pacientes com aids (Negroni 1997).

O Ministério da Saúde considera como caso de aids, principalmente, a partir dos critérios do CDC modificado, todo indivíduo com 13 anos de idade ou mais que apresentar dois testes de triagem para detecção de anticorpos anti-HIV ou um confirmatório reagente, tenha pelo menos uma doença indicativa de aids e/ou contagem de CD4 abaixo de 350 células/mm³, independente da presença de outras causas de imunodeficiência (Brasil 2004).

A infecção ocorre quando o vírus HIV infecta principalmente células CD4 e células da linhagem dos macrófagos, elementos chave da defesa imune. Os linfócitos T que expressam CD4, entre outras funções, ajudam a iniciar e amadurecer respostas imunes através da produção de citocinas. Os macrófagos, por sua vez, têm papel na fagocitose, apresentação de antígenos e secreção de citocinas que ativam e promovem respostas imunes adaptativas. O vírus altera a função destas células e provoca infecção lítica dos linfócitos CD4. O número de células CD4 e CD8 é reduzido e a função dos macrófagos diminuída, comprometendo todo o sistema imunológico (Murray et al. 2009).

Após a exposição ao HIV, manifestações clínicas podem ocorrer em cerca de 50% a 90% dos indivíduos (Brasil 2008). A fase aguda da infecção é geralmente assintomática e corresponde ao período de alta viremia. As manifestações surgem de duas a quatro semanas após a contaminação e podem apresentar características clínicas inespecíficas como febre, linfadenopatia, cefaleia, mialgia, artralgia, anorexia, náusea,

vômito, diarreia e exantema maculopapular eritematoso. Na infecção aguda de curso mais grave, exames laboratoriais demonstram uma diminuição na contagem de células CD4, geralmente transitória, com rápida progressão da doença. A infecção pelo HIV evolui com amplo espectro de apresentações clínicas, que vão desde a fase aguda até a fase avançada da doença (Bartlett & Moore 1999; Brasil 2008).

A contagem de linfócitos CD4 é um importante marcador da aids, sendo utilizada tanto para estimar o prognóstico e avaliar a indicação de início de terapia antirretroviral, quanto para definição de casos de aids, com fins epidemiológicos (Brasil 2008). Pacientes com contagem de linfócitos CD4 inferior a 200 céls/mm^3 , correm sérios riscos de adquirir graves infecções fúngicas ou outras complicações pelo HIV, sendo indicado o tratamento antirretroviral imediato (Dybul et al. 2002). Este tratamento tem como objetivo reduzir morbimortalidade, a viremia plasmática a níveis indetectáveis, preservar o sistema imunológico e melhorar a qualidade de vida (Brasil 2008).

Com a era da terapia antirretroviral (TARV), houve um aumento substancial na sobrevida das pessoas com aids, apesar dos efeitos colaterais dificultarem a adesão ao regime terapêutico e, além ainda da possibilidade do aparecimento de resistência viral (Burgoyne & Tan 2008). Em 1995, com aprovação de um segundo antirretroviral, um inibidor da protease o saquinovir, iniciou-se a TARV altamente eficaz (HAART), cuja associação de três antirretrovirais, sendo pelo menos dois de classes diferentes, suprimiu a viremia e produziu um aumento contínuo de células CD4, com efeitos duradouros (Gulick et al. 2003).

Durante o curso natural da doença, indivíduos infectados que não fazem uso da terapia antirretroviral, podem cursar com um estado grave de imunodepressão, e conseqüentemente, instalação de doenças oportunistas, quadro este que tem duração aproximada de dez anos entre a infecção e o óbito (Deeks & Walker 2007; Brasil 2008).

As doenças oportunistas são a principal causa de morbimortalidade em pacientes com imunocomprometimento grave e ocorrem quando há diminuição da resposta imune, permitindo que microrganismos causem a infecção (Costa 2010). As infecções oportunistas mais frequentes entre os indivíduos com aids são pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, candidíase, citomegalovirose, herpes zoster, criptosporidiose e isosporíase. Entretanto, formas neoplásicas como o Sarcoma de Kaposi e os linfomas também são comuns e agravam o curso clínico da doença (Brooks et al. 2009; Clifford & Franceschi 2009; Brasil 2010a).

No Brasil, a lista modificada do CDC foi denominada “Critério CDC adaptado” e contém 17 doenças indicadoras de aids (Brasil 2004). As principais doenças fúngicas indicativas de aids são criptococose extrapulmonar, candidíase do esôfago, da traqueia, dos brônquios ou dos pulmões, pneumonia por *P. jirovecii* e HD (Brasil 2004, 2010b). O primeiro caso de HD associada à infecção por HIV foi registrado em 1983 e, desde então, avança como doença oportunística definidora de aids (Wheat et al. 1990; Couppie et al. 2004).

A histoplasmose aparece como primeira manifestação de aids em 50% a 75% dos pacientes HIV positivos, e em pacientes com contagem de CD4 inferior a 150 células/mm³ (Wheat 1994; Kauffman 2007; Gómez 2011). Em áreas endêmicas, de 2 a 5% dos indivíduos com aids são acometidos por *H. capsulatum*, e destes, aproximadamente 95% desenvolvem a doença disseminada grave (Nightingale et al. 1990; Wheat 1994, 1995, 1996; Borges et al. 1997; Wheat et al. 2000b; Wheat & Kauffman 2003; Gómez 2011).

As manifestações clínicas da histoplasmose nem sempre são bem definidas em pacientes com aids. Aparecem em cerca de um a três meses após o contato com o microrganismo (Goodwin et al. 1981; Hage et al. 2008). As semelhanças nos quadros clínicos com outras infecções como pneumonia, tuberculose e pneumocistose, além da aids, podem mimetizar a clínica desta infecção, dificultando assim o diagnóstico. Portanto, suspeita clínica e detecção rápida são essenciais para a definição do diagnóstico e tratamento apropriados. Quando não tratada, a taxa de mortalidade nestes pacientes é de quase 100% (Deepe 2000). Apesar da disponibilidade de HAART, muitos pacientes infectados pelo HIV apresentam na primeira avaliação médica, imunossupressão grave e infecções oportunistas, incluindo histoplasmose (Casotti et al. 2006).

2 JUSTIFICATIVA

No Brasil, existem estudos que retratam a epidemiologia da histoplasmose em pacientes com aids. No entanto, esses estudos se concentram principalmente nas regiões Sul e Sudeste (Borges et al. 1997; Unis et al. 2004; Leimann et al. 2005; Oliveira et al. 2006; Pontes et al. 2010). Na região centro-oeste as investigações sobre esse patógeno ainda são escassas, em Goiás existe um único estudo relacionado à exposição a fatores de risco (Almeida et al. 1990). Além disso, apesar de frequentes relatos médicos do grande número de pacientes com HIV/aids em Goiás acometidos pelo *H. capsulatum*, não existem estudos epidemiológicos sobre a ocorrência dessa doença no estado.

O reconhecimento da HD como uma importante infecção levou ao desenvolvimento de novas abordagens para seu diagnóstico e esforço para compreender melhor sua epidemiologia e patogênese. Assim, o conhecimento do local, sua distribuição geográfica, prevalência, populações suscetíveis e taxas de letalidade são particularmente importantes para o diagnóstico e decisões terapêuticas.

Os sinais e sintomas da histoplasmose são inespecíficos e, geralmente, são confundidos com outras doenças como tuberculose, criptococose, calazar e pneumocistose, dificultando o diagnóstico e tratamento desta infecção, fazendo com que a doença seja letal. É de fundamental importância caracterizar as manifestações clínicas, alterações laboratoriais, além de aspectos epidemiológicos e evolução clínica. Estas análises podem orientar os clínicos que atendem pacientes com aids e suspeita de HD, levando a um diagnóstico precoce e tratamento adequado desta grave infecção sistêmica e, assim, contribuir para o aumento do tempo de sobrevivência dos pacientes.

A alta prevalência e mortalidade da HD em pacientes com aids evidencia a necessidade da obrigatoriedade da notificação da doença. Dados obtidos neste estudo visam contribuir com informações epidemiológicas em nossa região, bem como, subsidiar ações de saúde pública para melhoria da qualidade de vida e da assistência aos indivíduos acometidos por HD.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar de forma descritiva diferentes características de pacientes com aids, portadores de histoplasmose disseminada, atendidos durante período de janeiro de 2000 a julho de 2012, no Hospital de Doenças Tropicais.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estimar a prevalência da histoplasmose disseminada.
2. Determinar os aspectos sociodemográficos, ambientais e ocupacionais dos pacientes com HD.
3. Descrever parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes com HD.
4. Estimar índices de letalidade de pacientes com AIDS e HD.
5. Identificar fatores de risco para óbito.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo descritivo, observacional, transversal e retrospectivo.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT), referência para o atendimento de portadores da infecção pelo HIV/aids em Goiás. Os dados foram coletados dos prontuários dos pacientes no Setor de Divisão de Estatística e Arquivo Médico (DEAM), organizado em Sistema de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) e em arquivo morto, onde estão os dados dos pacientes que evoluíram para óbito ou que foram atendidos pela última vez há mais de quatro anos.

4.3 PERÍODO DO ESTUDO

Este trabalho foi realizado no período entre janeiro de 2000 e junho de 2012, considerando a data do diagnóstico confirmatório de HD.

4.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população foi constituída por pacientes com aids, segundo o critério do CDC (Brasil 2004), de ambos os sexos e todas as faixas etárias, com diagnóstico de histoplasrose disseminada atendidos no HDT.

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos todos os pacientes com aids e diagnóstico confirmado de HD, através do exame anexado no formulário, cuja confirmação tenha sido feita pelos seguintes critérios: visualização do fungo por pesquisa direta, evidência histopatológica em qualquer sítio e/ou isolamento do fungo em meios de cultura.

4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo pacientes que não possuíam exame positivo para HD e aqueles tratados empiricamente.

4.7 COLETA DE DADOS

Os dados foram obtidos através da análise retrospectiva de prontuários selecionados de pacientes com aids com diagnóstico confirmado de HD. Um formulário para cada paciente (Apêndice 1) contendo informações com variáveis descritas foram analisadas.

4.8 VARIÁVEIS

Dados sociodemográficos: foram considerados sexo, etnia, data de nascimento, estado civil, naturalidade, procedência, ocupação, escolaridade e religiosidade.

Epidemiologia da histoplasmose: residência em zona urbana e rural, contato com criadouro de ave, caverna e construções antigas e tipo de profissão.

Epidemiologia do HIV: data do diagnóstico por aids, uso de terapia antirretroviral.

Dados clínicos e laboratoriais: dentre os dados clínicos foram catalogados características como sinais clínicos e sintomas, condições associadas ou predisponentes, data do diagnóstico de HD, e tempo de tratamento antifúngico para HD e evolução. Os dados laboratoriais analisados foram: hemograma completo, marcadores de função hepática, desidrogenase lática, fosfatase alcalina e contagem de células CD4.

4.9 ANÁLISE DE DADOS

A análise descritiva foi realizada através da distribuição de frequências, cálculo de média de idade e desvio padrão.

A prevalência de pacientes com HD foi obtida pela razão entre o número de casos confirmados com HD e o número de pacientes com aids atendidos no HDT. Para *odds ratio* (OR), foi considerado um intervalo de confiança de 95%.

A média do intervalo de tempo (dias) foi calculada da seguinte forma:

- 1-Tempo de diagnóstico: diferença entre data do diagnóstico e data da internação.
- 2- Tempo de tratamento: diferença entre data do óbito e data do diagnóstico.

3- Tempo de suspeita clínica: diferença entre data do diagnóstico e data dos primeiros sintomas.

Para os cálculos de média, os valores extremos foram desconsiderados.

Os valores da amostra para exames laboratoriais variaram de acordo com a disponibilidade dos dados encontrados nos prontuários.

A análise da causa de óbito dos pacientes foi feita de acordo com o preenchimento da declaração de óbito segundo o Ministério da Saúde (2009), que inclui todas as doenças, estados mórbidos ou lesões que contribuíram ou levaram à morte. As causas do óbito são classificadas em básica, intermediária e imediata ou terminal, sendo a causa básica, a doença que conduziu o paciente diretamente à morte (Brasil 2009a). Não foram encontrados dados disponíveis relacionados à evolução de quatro pacientes.

Para análise da relação entre óbitos e fatores preditores, os grupos de pacientes foram divididos entre óbitos e sobreviventes, e em análise consecutiva, em óbitos por HD e por outras causas quando descritos na declaração de óbito. A taxa de letalidade por histoplasmose disseminada foi calculada pela razão entre o número de óbitos por HD/aids e todos os pacientes diagnosticados com HD/aids no HDT.

Os dados foram analisados pelos seguintes programas: tabulação dos dados através Microsoft® Excel 2007; análise estatística realizada pelo programa SPSS® for Windows®, versão 17.0. O teste análise de regressão logística univariada foi aplicado para avaliar a influência da variável óbito em relação ao sócio demográfico, sinais e sintomas, exames laboratoriais, terapia antirretroviral. Para comparação da variável sexo em relação à faixa etária foi utilizado teste de Qui-quadrado. O nível de significância considerado foi de 5% ($p < 0,05$).

4.10 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad sob o número de protocolo nº023/2011 (Anexo 1).

5 RESULTADOS

5.1 DESCRIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS

Durante o período de janeiro de 2000 a junho 2012 foram notificados 6.330 casos de aids no HDT e destes, 359 tiveram quadro clínico sugestivo de histoplasmosse. Oitenta pacientes foram excluídos da amostra por não apresentarem diagnóstico confirmatório para HD, com tratamento empírico. Foram confirmados laboratorialmente 279 casos, o que corresponde a uma prevalência de 4,4% dentre todos os casos de aids, variando entre 0,9% em 2001 e 6,5% em 2011 (Figura 1). Destes, 40,1% (112) apresentaram a HD como primeira manifestação de aids (HDT, 2012).

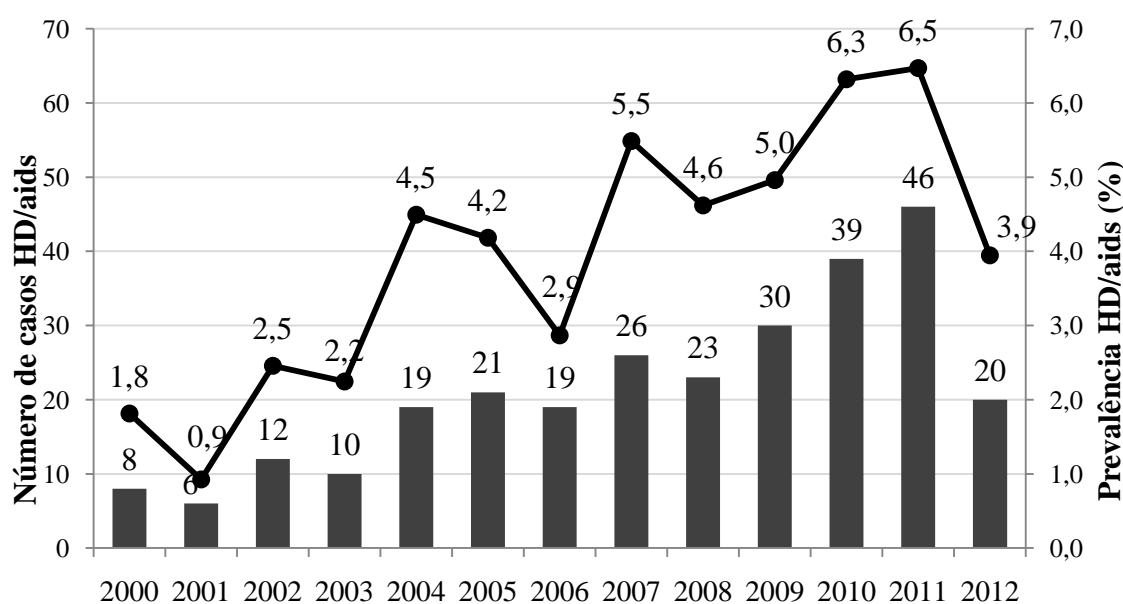


Figura 3. Distribuição anual e prevalência de pacientes com HD e aids atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.

Na população estudada, 78,5% (219) eram do sexo masculino, com idade entre cinco e 72 anos e um predomínio na faixa etária de 30 a 49 anos ($p=0,012$) (Figura 2). A maioria dos pacientes 62% (163) referiu ser de raça parda, 52% (145) declararam-se solteiros e 48,7% (136) cursaram o ensino fundamental incompleto (Tabela 1).

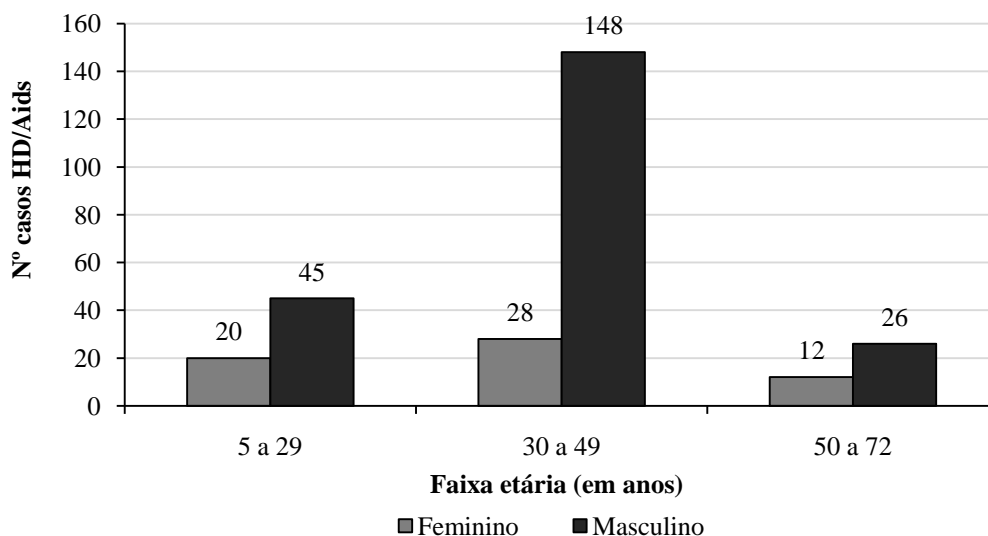


Figura 4. Distribuição (frequência absoluta) por sexo e faixa etária dos pacientes com HD e aids atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.

Quanto à procedência, 45,5% (127/279) dos pacientes era proveniente do interior de Goiás, 36,2% (101/279) de Goiânia e 7,6% (21/279) da Região Metropolitana, esta última incluindo Aparecida de Goiânia 3,1% (9), Guaporé 1,1% (3), Trindade 1,1% (3), Hidrolândia 0,7% (2), Bela Vista de Goiás 0,4% (1), Bonfinópolis 0,4% (1), Nerópolis 0,4% (1) e Senador Canedo 0,4% (1). Observou-se ainda que 9,3% (26/279) eram procedentes de outros Estados da Federação, como Mato Grosso (MT) 2,9% (8), Pará (PA) 2,2% (6), Tocantins (TO) 1,1% (3), Minas Gerais 0,7% (2), Rio Grande do Sul 0,7% (2) e 0,4% (1) de cada um dos estados: Bahia, Distrito Federal, Maranhão, Paraná e São Paulo. Quanto à procedência, observamos que a zona urbana era o local de residência da maioria dos pacientes (Tabela 1).

Tabela 1. Características sociodemográficas de pacientes com HD e aids atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.

Características demográficas		
Idade (anos)		
Média (dp*)		37,6 ± 10,6
IC95%		36,3-38,8
Mín-Máx		5-72
Sexo	n	%
Masculino	219	78,5
Feminino	60	21,5
Estado conjugal	n	%
Solteiro	145	52,0
Casado/união estável	91	32,6
Divorciado/separado	16	5,7
Viúvo	11	4,0
Ignorado	16	5,7
Escolaridade	n	%
Nenhuma	2	0,7
Ensino fundamental	155	55,6
Ensino médio	49	17,6
Ensino superior	4	1,4
Ignorada	69	24,7
Procedência	n	%
Goiânia e Região Metropolitana (9)	122	43,8
Outros municípios de Goiás (68)	127	45,5
Outros Estados (7)	26	9,3
Ignorada	4	1,4
Área de residência	n	%
Urbana	229	82,1
Rural	31	11,1
Ignorada	19	6,8
Total	279	100

*dp: Desvio-padrão

Os setores da construção civil, atividades do lar e rural foram as principais atividades exercidas pelos pacientes, embora uma diversidade de ocupações tenha sido observada. As atividades exercidas foram agrupadas em setores ocupacionais de acordo com a Tabela 2.

Tabela 2. Percentual de pacientes com HD e aids de acordo com a categoria ocupacional e o sexo, atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.

Ocupação	Feminino		Masculino	
	<i>N</i>	%	<i>n</i>	%
Construção civil	0	0,0	51	23,3
Limpeza/faxina	31	51,7	4	1,8
Agrário/rural	3	5,0	29	13,3
Transporte	1	1,7	23	10,5
Administrativo/comercial	3	5,0	20	9,2
Serviços gerais*	3	5,0	20	9,1
Outros**	5	8,3	16	7,3
Estética	2	3,3	13	5,9
Alimentos	2	3,3	9	4,1
Segurança	1	1,7	9	4,1
Automotivo	1	1,7	8	3,7
Educação	2	3,3	6	2,7
Informática/eletrônico	0	0,0	3	1,4
Vestuário	2	3,3	2	0,9
Saúde	1	1,7	0	0,0
Ignorado	3	5,0	6	2,7
Total	60	100	219	100

* Serviços gerais: autônomo, profissional do sexo, serviços gerais, carregador de carga e jogador.

** Outros: desempregado, aposentado.

5.2 DESCRIÇÃO DOS SINAIS E SINTOMAS

Os pacientes relataram que o início dos sintomas ocorreu, em geral, dois meses antes do diagnóstico, tendo como manifestações mais frequentes febre, perda de peso, astenia, tosse, dispneia, diarreia, vômitos, hepatomegalia, esplenomegalia e presença de lesões de pele (Tabela 3).

Tabela 3. Manifestações clínicas à admissão em pacientes com aids e HD atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.

Sinais/Sintomas gerais	n=279	%
Febre	235	84,2
Perda de peso	176	63,1
Astenia	150	53,8
Hepatomegalia	133	47,7
Inapetência	103	36,9
Esplenomegalia	92	33,0
Lesões de pele	77	27,6
Sudorese	36	12,9
Hipocorado	28	10,0
Sintomas respiratórios		
Tosse	177	63,4
Dispneia	157	56,3
Dor torácica	46	16,4
Sintomas gastrointestinais		
Diarreia	125	44,8
Vômitos	101	36,3
Náuseas	52	18,6
Dor abdominal	52	18,6
Epigastria	40	14,3

5.3 DIAGNÓSTICO DA HISTOPLASMOSE

Para o diagnóstico da HD, foi realizada cultura de sangue, líquido, e medula, sendo observado resultado positivo em 59,5% (166) dos casos para hemocultura. A presença do *H. capsulatum* foi também observada como leveduras no interior de monócitos no exame de sangue periférico em 24,8% (69) e através de biópsia de pele em 7,5% (21). A figura 6 mostra os principais procedimentos realizados para confirmação desta infecção.

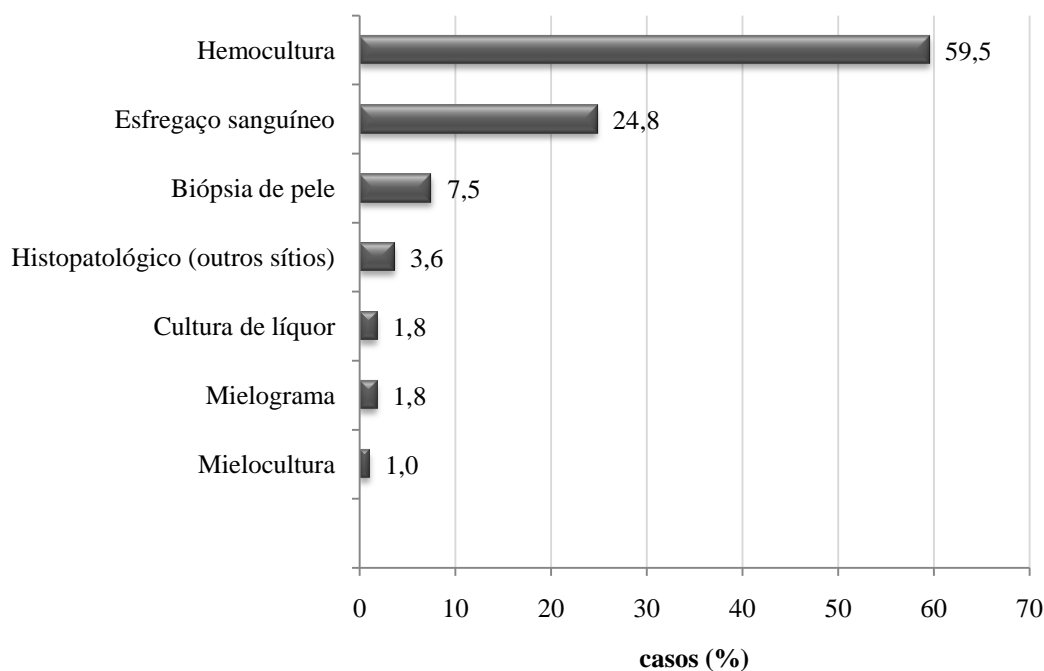


Figura 5. Percentual de diagnóstico de histoplasmose de acordo com os procedimentos realizados em pacientes com aids atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.

5.4 COINFECCÕES FÚNGICAS

Infecções oportunistas frequentes em pacientes com aids foram observadas associadas a HD em 58,1% (162/279) dos pacientes. Candidíase oral ocorreu em (69,8%; $n=113/162$), pneumocistose em (13,6%; $n=22/162$) e criptococose em (1,2%; $n=2/162$). Dentre os pacientes com coinfeção 84,6% (137/162) apresentaram uma infecção fúngica associada a HD e em 12,9% (21/162) observou-se mais de duas infecções (Tabela 4).

Tabela 4. Principais coinfeções fúngicas em pacientes com aids e HD atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.

Coinfeções fúngicas	<i>n</i>	%
Candidíase	113	69,8
Pneumocistose	22	13,6
Candidíase e pneumocistose	19	11,7
Outras infecções fúngicas	4	2,5
Criptococose	2	1,2
Candidíase e criptococose	1	0,6
Candidíase, criptococose e pneumocistose	1	0,6
Total	162	100

5.5 DESCRIÇÃO DOS EXAMES LABORATORIAIS E RADIOGRÁFICOS

O levantamento dos dados de exames realizados pelo paciente no momento do diagnóstico mostrou que pancitopenia (contagem de leucócitos $< 3.500/\text{mm}^3$, hemoglobina $< 10 \text{ g/dL}$ e plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$) foi observada em 10,4% (29/278) dos casos. A contagem de células CD4 realizada em 58,4% (163/279) pacientes mostrou uma variação de uma a 702 células/ mm^3 , sendo que 85,9% (140/163) destes apresentaram contagem < 150 células/ mm^3 . Os achados significativos foram: hemoglobina $< 10 \text{ g/dL}$, plaquetas $> 100.000/\text{mm}^3$, creatinina $< 1,5 \text{ mg/dL}$, AST $\geq 45 \text{ UI/L}$, DHL $\geq 480 \text{ UI/L}$ e CD4 < 150 células/ mm^3 , conforme descritos na Tabela 5.

O estudo radiográfico do tórax foi realizado em 157 pacientes e destes, 145/157 (92,3%) apresentaram algum tipo de comprometimento pulmonar. O infiltrado intersticial pulmonar foi a principal alteração observada, presente em 55,4% (87/157) dos casos.

Tabela 5. Alterações laboratoriais à admissão hospitalar de pacientes com HD e aids atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.

Dados laboratoriais	n	%	IC 95%
Pancitopenia			
Sim	30	10,8	6,9-13,8
Não	245	90,2	87,1-94,4
Hemoglobina g/dL			
<10	170	61,2	55,4-67,3
≥10	108	38,8	32,7-44,6
Leucócitos células/mm ³			
<3.500	136	48,9	43,2-54,7
≥3.500	142	51,1	45,3-56,8
Plaquetas células/mm ³			
≤100.000	109	39,4	33,9-44,8
>100.000	168	60,6	55,2-66,1
Creatinina mg/dL			
<1,5	198	75,9	70,8-81,0
≥1,5	61	24,1	19,0-29,2
Ureia mg/dl			
<40	126	50,0	43,3-56,0
≥40	126	50,0	44,0-56,7
AST UI/L			
<45	57	23,8	18,4-29,3
≥45	182	76,2	70,7-81,6
ALT UI/L			
<43	109	45,4	38,8-51,3
≥43	131	54,6	48,8-61,3
DHL UI/L			
<480	28	20,9	14,2-27,6
≥480	106	79,1	72,4-85,8
FA UI/L			
<300	36	51,4	40,0-64,3
≥300	34	48,6	35,7-60,0
CD4 células/mm ³			
<150	140	85,9	80,0-90,8
≥150	23	14,1	9,2-19,6

IC: Intervalo de confiança, AST: Aspartato aminotransferase, ALT: Alanina aminotransferase, DHL: Desidrogenase Láctica, FA: Fosfatase alcalina.

5.6 TRATAMENTO ANTIFÚNGICO

Após o diagnóstico, em média 29 dias, a maioria dos pacientes foi submetida à terapia antifúngica utilizando a anfotericina B, fluconazol e itraconazol. Alguns pacientes receberam terapia antifúngica associada, como mostra a tabela 6.

Com o tratamento, 23,7% (79) pacientes receberam alta hospitalar, com indicação de profilaxia secundária para HD em 60% (42) dos casos. A indicação terapêutica para tratamento continuado após a alta consistiu de itraconazol oral em 77,1% (54), fluconazol 14,3% (10) e anfotericina B 8,6% (6).

Tabela 6. Terapia antifúngica nos pacientes internados com HD e aids no HDT, durante o período de 2000 a 2012.

Tratamento antifúngico	N	%
Anfotericina B	96	34,4
Anfotericina B + Fluconazol	56	20,0
Anfotericina B + Itraconazol	53	19,0
Anfotericina B + Fluconazol + Itraconazol	37	13,3
Itraconazol	15	5,4
Fluconazol	4	1,4
Sem tratamento	18	6,5
Total	279	100

5.7 EVOLUÇÃO

Dos 279 pacientes com HD, o desfecho foi acompanhado em 275 casos. A análise mostrou que 71,3% (196/275) dos pacientes evoluíram para óbito após em média três meses de tratamento. Destes, 9,2% (18/196) faleceram tendo como causa básica do óbito a HD, o que corresponde a uma taxa de letalidade de 6,5% (18/275). A aids foi a principal causa básica do óbito em 44,7% (123) dos pacientes, seguida por outras complicações como pneumonia 1,4% (4), insuficiência respiratória 1,1% (3) e tuberculose 1,1% (3).

5.7.1 EVOLUÇÃO E DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

A aplicação da análise estatística para observar se houve influência dos dados sociodemográficos com evolução para óbito estão descritos nas tabelas 7, onde o sexo feminino foi estatisticamente significativo ($p < 0,05$). No total de 196 pacientes que evoluíram para o óbito, os dados relacionados à atividade exercida mais frequentes foram atividades do lar, construção civil e trabalho rural (Tabela 8).

Tabela 7. Dados sociodemográficos e evolução dos pacientes com HD e aids atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.

Fator	óbito		não óbito		p	OR	IC 95%
	n	%	n	%			
Características demográficas							
Faixa etária (275)	196	71,2	79	28,7	0,784		
10 a 29 anos	48	24,5	17	21,5			
30 a 49 anos	118	60,2	54	68,4			
50 a 72 anos	30	15,3	8	10,1			
Sexo (275)	196		79		0,010	2,736	1,3 - 5,9
Masculino	145	74,0	70	88,6			
Feminino	51	26,0	9	11,4			
Estado conjugal (263)	188		72		0,816		
Solteiro/divorciado/separado/viúvo	123	65,4	46	63,9			
Casado/união estável	65	34,6	26	36,1			
Escolaridade (206)	146		60		0,788		
Analfabeto	2	1,4	0	0,0			
Fundamental	108	74,0	45	75,0			
Ensino médio	34	23,3	14	23,3			
Superior	2	1,4	1	1,7			
Procedência (271)	193		78		0,845		
Goiânia e Região Metropolitana	86	44,6	34	43,6			
Outros municípios de Goiás	87	45,1	38	48,7			
Outros Estados	20	10,4	6	7,7			
Área de residência (256)	190		66		0,117		
Urbana	172	90,5	55	83,3			
Rural	18	9,5	11	16,7			

Teste Análise de Regressão Logística Univariada

Tabela 8. Ocupação/profissão e evolução clínica dos pacientes com HD e aids atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.

Fator	óbito (196)		não óbito (79)	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Características demográficas				
Ocupação/profissão				
Transporte	17	70,8	7	29,2
Alimentos	9	81,8	2	18,2
Roupas	4	100,0	0	0,0
Rural	26	81,3	6	18,7
Administrativo/comercial	14	63,6	8	36,4
Educação	5	71,4	2	28,6
Construção civil	30	58,8	21	41,2
Segurança	8	80,0	2	20,0
Serviços gerais*	12	54,5	10	45,5
Informática	2	66,7	1	33,3
Automotiva	5	55,6	4	44,4
Faxineira/doméstica/do lar	31	88,6	4	11,4
Estética	12	80,0	3	20,0
Saúde	0	0,0	1	100,0
Outros**	13	61,9	8	38,1
Sem informação	8	4,1	0	0,0

Teste Análise de Regressão Logística Univariada.

* Geral: autônomo, profissional do sexo, serviços gerais, carregador de carga e jogador.

** Outros: desempregado, aposentado.

5.7.2 EVOLUÇÃO E SINAIS E SINTOMAS

A análise da associação entre as principais manifestações clínicas e ocorrência de óbitos mostrou que o sinal hipocorado ($p=0,018$) foi o único fator de risco relacionado ao óbito à admissão hospitalar (Tabela 9).

Tabela 9. Principais manifestações clínicas e evolução dos pacientes com HD e aids atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.

Fator	Óbito (196)		Não óbito (79)		p	OR	IC 95%
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			
Febre	169 (72,8)	63 (27,2)	0,183				
Dispneia	115 (74,2)	40 (25,8)	0,225				
Tosse	124 (70,9)	51 (29,1)	0,840				
Astenia	107 (71,8)	42 (28,2)	0,830				
Hepatomegalia	88 (67,7)	42 (32,3)	0,215				
Perda de peso	125(71,4)	50 (28,6)	0,940				
Inapetência	73 (72,3)	28 (27,3)	0,779				
Diarreia	89 (73,0)	33 (27,0)	0,583				
Vômitos	72 (72,7)	27 (27,3)	0,689				
Hipocorado	26 (92,9)	2 (7,1)	0,018	5,88	1,3-25,4		

Teste Análise de Regressão Logística Univariada

Considerando os prontuários de pacientes que apresentavam as causas de óbito definidas ($n=167$), a análise dos sintomas mostrou que perda de peso foi fator associado ao óbito por outras causas (Tabela 10).

Tabela 10. Perda de peso e óbitos por HD e outras causas em pacientes atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.

Fator	óbito por outras causas (149)		óbito por HD (18)		P	OR	IC 95%
	n	%	n	%			
Perda da peso					0,041	2,85	1,04-7,78
Sim	96	64,4	7	38,9			
Não	53	35,6	11	61,1			

Teste Análise de Regressão Logística Univariada

5.7.3 EVOLUÇÃO E COINFECCÕES FÚNGICAS

A presença de coinfeccões fúngicas como fatores associados à evolução clínica do paciente mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa tanto entre óbitos e sobreviventes, quanto entre óbitos por HD e por outras causas ($p = 0,795$) (Tabela 11).

Tabela 11. Coinfeccões fúngicas associadas à evolução clínica dos pacientes com HD e aids atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.

Fator	óbito (196)		não óbito (79)		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Coinfeccões fúngicas					
sim	115	58,7	45	57,0	0,795
não	81	41,3	34	43,0	

Teste Análise de Regressão Logística Univariada

5.7.4 EVOLUÇÃO E EXAMES LABORATORIAIS

Valores alterados de hemoglobina (< 10 g/L), contagem de plaquetas < 100.000 células/mm³ e dosagem de ureia > 40 mg/dL foram considerados fatores de risco para o óbito. Por outro lado, a análise de óbito por HD e outras causas, não mostrou relação estatisticamente significativa com dados laboratoriais encontrados (Tabela 12).

A análise dos achados laboratoriais dos pacientes mostrou que não houve associação entre os resultados e óbito por HD e por outras causas.

Tabela 12. Dados laboratoriais na admissão hospitalar e evolução clínica em pacientes com HD e aids atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.

Fator Exames laboratoriais	Óbito		Não óbito		p	OR	IC 95%
	n	%	n	%			
Pancitopenia (274)					0,683		
Sim	19	67,9	9	32,1			
Não	176	71,5	70	28,5			
Hemoglobina g/L (274)					0,008	2,06	1,2 - 3,5
<10	128	77,1	38	22,9			
≥10	67	62,0	41	38,0			
Leucócitos* (274)					0,333		
<3.500	99	73,9	35	26,1			
≥3.500	96	68,6	44	31,4			
Plaquetas* (273)					< 0,001	3,16	1,7 - 5,8
<100.000	90	84,1	17	15,9			
≥100.000	104	62,7	62	37,3			
Creatinina** (249)					0,099		
<1,5	130	68,4	60	31,6			
≥1,5	47	79,7	12	20,3			
Ureia** (248)					< 0,001	2,92	1,6 - 5,3
≥40	102	82,3	22	17,7			
<40	76	61,3	48	38,7			
AST*** (235)					0,259		
<45	36	65,5	19	34,5			
≥45	132	73,3	48	26,7			
ALT*** (236)					0,531		
<43	74	69,2	33	30,8			
≥43	94	72,9	35	27,1			
DHL*** (131)					0,365		
<480	23	82,1	5	17,9			
≥480	76	73,8	27	26,2			
FA*** (69)					0,528		
<300	26	72,2	10	27,8			
≥300	26	78,8	7	21,2			
CD4* (161)					0,217		
<150	85	61,6	53	38,4			
≥150	11	47,8	12	52,2			

Teste Análise de Regressão Logística Univariada.

IC: Intervalo de confiança, AST: Aspartato aminotransferase, ALT: Alanina aminotransferase, DHL: Desidrogenase Láctica, FA: Fosfatase alcalina.

* células/mm³; ** mg/dL *** UI/L

5.7.5 EVOLUÇÃO E TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

A terapia antirretroviral foi administrada em 47,3% (132/279) pacientes e destes, 60,6% (80/132) evoluíram para o óbito. Dentre os pacientes que evoluíram para óbito, 42,5% (34/80) faziam uso regular e 57,5% (46/80) faziam uso irregular. A adesão à terapia antirretroviral não foi estatisticamente significativa para a evolução clínica do paciente (Tabela 13).

Tabela 13. Adesão à terapia antirretroviral associada à evolução clínica dos pacientes com HD e aids atendidos no HDT, durante o período de 2000 a 2012.

Terapia antirretroviral	Óbito (80)		Não óbito (52)		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Regular	34	42,5	24	46,2	0,679
Irregular	46	57,5	28	53,8	

Teste Análise de Regressão Logística Univariada

Quando avaliada a adesão à terapia antirretroviral como fator associado a óbito por HD e óbito por outras causas, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

6 DISCUSSÃO

A HD é uma importante micose oportunística observada com frequência em pacientes com aids. A doença disseminada pode ser fatal, principalmente em pacientes com contagem de células CD4 menor que 150 células/mm³ e com baixa adesão à terapia antirretroviral (Mora et al. 2008; Roy et al. 2011; Brilhante et al. 2012). A prevalência geral de casos de HD neste estudo foi de 4,4%, sendo observada uma tendência de aumento de casos nos últimos quatro anos. Este é o primeiro estudo sobre análise descritiva de pacientes com HD e aids no estado de Goiás.

Casos de HD descritos no Brasil mostram um cenário semelhante ao que foi observado em nosso trabalho, com dados que variam de 2% a 5% em áreas endêmicas (McKinsey et al. 1997; Wheat et al. 2000a; Unis et al. 2004). Pontes et al. (2010), em um estudo realizado no Ceará, descreveram uma prevalência de HD em pacientes com aids de 4,2% e no estudo de Casotti et al. (2006), realizado no Espírito Santo, a prevalência foi de 2,1%. Contudo, a real prevalência da HD pode estar subestimada, possivelmente pela falta de métodos diagnósticos mais eficazes, associados à não obrigatoriedade de notificação dos casos confirmados clínica e/ou laboratorialmente aos órgãos de saúde e à inexperiência clínica no momento do diagnóstico (Vicentini-Moreira et al. 2008; Prado et al. 2009).

Em números absolutos, foi possível observar uma média de 21,5 casos de HD por ano, variando entre seis em 2001 e 46 em 2011. A tendência de aumento no número de casos de HD por ano pode ser explicada pela evolução da história natural do HIV, que com a introdução da terapia antirretroviral houve um aumento da sobrevivência dos pacientes e, portanto, o aumento do risco de contrair esta infecção. Outra possível explicação seria a melhora do diagnóstico em função de uma maior experiência dos profissionais da saúde. Ao longo da década, o programa de vigilância de aids vem intensificando o monitoramento dos pacientes e notificação dos casos, incentivando a busca por serviços médicos e a adesão à HAART.

A HD é considerada uma condição definidora de aids, ou seja, aparece como primeira infecção oportunista em 22% a 85% destes pacientes (Borges et al. 1997; Gutierrez et al. 2005; Mora et al. 2008; Pontes et al. 2010). Neste estudo 40,1% (112)

dos pacientes tiveram diagnóstico de HD e aids quase que simultaneamente. Dados semelhantes foram encontrados, onde se observou porcentagens variando de 26,1% a 52% (Baddley et al. 2008; Mora et al. 2008; Brilhante et al. 2012).

A proporção do sexo masculino:feminino descrita na literatura é variável, como 5,4:1 (Pedroza 2003), 4,5:1 (Brilhante et al. 2012), 4:1 (Daher et al. 2006), 2:1 (Huber et al. 2008) dados semelhantes ao deste estudo, onde se verificou um percentual de 3,6:1. A maior participação do sexo masculino em todas as faixas etárias pode ser explicada pelo fato de representarem o principal gênero acometido pelo vírus HIV (Pedroza 2003). A HD, em pacientes com aids, se caracteriza por acometer adultos jovens, faixa etária em que a maioria adquire o vírus (Unis et al. 2004).

Os dados referentes à raça/cor dos pacientes são raramente descritos. Nos Estados Unidos, em um estudo realizado em Minnesota, mais de 95% dos pacientes eram brancos (Assi et al. 2009), diferentemente de estudos realizados no Brasil, onde a maioria da população é constituída por pardos (IBGE 2011).

O perfil de escolaridade dos pacientes com aids atendidos no HDT demonstrou que a maioria concluiu apenas o ensino fundamental, sendo um fator limitante no atual mercado de trabalho. Por isso, provavelmente, estes indivíduos exerciam atividades relacionadas a fatores de risco ambientais para adquirir a HD. Pacientes com este perfil apresentam maior dificuldade de acesso à rede pública de saúde, não procurando cuidados médicos às primeiras manifestações clínicas da infecção pelo HIV, implicando em diagnóstico tardio de aids (Ramos 2008).

A maior parte dos pacientes com HD e aids neste estudo são provenientes do interior de Goiás e de outros estados (MT, PA e TO), justificado pelo fato do HDT ser referência no tratamento em doenças infecciosas e parasitárias na região Centro-Oeste do Brasil. A alta frequência de casos na região urbana, sem história de contato prévio com possíveis microfocos, reforça o aspecto de HD como doença emergente (Mata-Essayag et al. 2008), perdendo o caráter essencialmente rural, demonstrando a importância deste estudo. Possíveis focos urbanos de *H. capsulatum*, como ar condicionado, devem ser investigados para determinar e confirmar este perfil (Mata-Essayag et al. 2008). Estes dados reforçam também a necessidade de se investigar pacientes sintomáticos, mesmo sem histórico de contato com algum fator de risco (Unis et al. 2004).

Tratando-se de um estudo retrospectivo, não foi possível avaliar a eventual exposição a microfocos suspeitos de causar a infecção. Provavelmente estes pacientes poderiam ter adquirido a infecção devido ao risco ocupacional pela maior exposição aos conídios de *H. capsulatum* encontrados em solos contendo excretas de pássaros e morcegos (Deepe 2010; Colombo et al. 2011). Atividades como trabalhadores da construção civil, trabalhadores rurais e da limpeza doméstica foram as principais ocupações relatadas, semelhantes às categorias encontradas por Mata-Essayag et al. (2008).

Nas formas pulmonares agudas ocorre a exposição evidente de um ou mais indivíduos e o início agudo febril é marcante, atraindo a atenção dos clínicos. A HD em hospedeiro imunodeprimido pode ser causada pela reativação de focos latentes ou recentes, com quadro clínico variável e progressivo (Pedroza 2003). Como no estado de Goiás há uma intensa atividade agropecuária, é possível que vários casos reflitam a reativação de infecção endógena, adquirida previamente em contato com a terra.

O quadro clínico da HD tende a ser inespecífico e relacionado ao acometimento do sistema mononuclear fagocitário (Fredricks et al. 1997). Neste estudo, apresentou-se também de maneira inespecífica, com predomínio de febre em mais de 80% dos pacientes no momento do diagnóstico da HD (Casotti et al. 2006; Chang et al. 2007; Baddley et al. 2008; Huber et al. 2008). Os principais sintomas relatados foram febre, perda de peso, astenia, tosse, dispneia e diarreia, como descritos por diferentes pesquisadores (Gutierrez et al. 2005; Casotti et al. 2006; Pontes et al. 2010). Em função dos sintomas inespecíficos, a HD pode ser confundida com pneumopatias agudas, formas pulmonares crônicas da aspergilose e da tuberculose, formas disseminadas agudas da tuberculose miliar, leucoses e linfomas, epiteliomas, leishmaniose tegumentar, sífilis terciária, leucoplasias e líquen plano (Brasil 2010a). A dificuldade de um diagnóstico diferencial compromete o tratamento e pode resultar em um mau prognóstico.

Lesões de pele resultantes da disseminação hematogênica do *H. capsulatum* apresentam-se sob formas variadas tais como foliculite, pústulas e pápulas, encontradas em 27,6% dos pacientes neste trabalho, sendo consistente com dados de estudo brasileiro e europeu em que manifestações cutâneas ocorreram em 35-85% dos indivíduos (Huber et al. 2008; Mora et al. 2008). Por outro lado, em alguns países como Panamá (17%) e América do Norte (10%) o acometimento da pele ocorre em menores

proporções, provavelmente devido às características genéticas das cepas (Karimi et al. 2002). Não há descrição na literatura de lesões de pele específicas de HD. São descritas lesões múltiplas, papulares, ulceradas, eritematosas, pustulosas, acometendo cabeça, membros e tronco (Ramdial et al. 2002; Reyes et al. 2003; Orsi et al. 2011).

O diagnóstico da HD é muito difícil de ser realizado e, por vezes, é necessário utilizar métodos invasivos como biópsia de fígado, linfonodos ou aspirado de medula óssea que podem colaborar no isolamento do fungo (Rossini & Goulart 2006; Ferreira & Borges 2009). A cultura de amostras biológicas constitui o padrão-ouro para o diagnóstico de micoses sistêmicas, apesar de existirem técnicas mais sensíveis e específicas (Guimarães et al. 2006; Mata-Essayag et al. 2008). O principal método diagnóstico utilizado para a identificação de *H. capsulatum* neste trabalho foi a hemocultura, que segundo Guimarães et al. (2006) possui uma sensibilidade de 85%.

À época do diagnóstico da HD, 58,1% dos pacientes apresentaram infecções oportunistas, sendo que estas infecções são frequentemente encontradas em imunodeprimidos, especialmente naqueles com contagem de CD4 inferior a 100 células/mm³ (Ramdial et al. 2002). Candidíase, pneumocistose e criptococose são as infecções comumente relatadas nos pacientes com aids e nestes estudos foram as mais encontradas (Brasil 2009b). Dados semelhantes foram descritos por Unis et al. (2004). A candidíase oral foi a manifestação clínica mais frequente, corroborando com os dados que demonstram que esta é a infecção oportunística mais comum em pacientes com aids (Mora et al. 2008).

Dentre as alterações laboratoriais observadas, anemia, aumento nos níveis da enzima hepática TGO/AST e da DHL e contagem de CD4 inferior a 150 células/mm³ foram as mais significativas. Estes dados demonstram que no momento da admissão hospitalar, por não haver protocolo de exames padronizado, eram solicitados exames inespecíficos, na tentativa de um diagnosticar a infecção.

Os baixos níveis de hemoglobina refletiram quadros graves de anemia nos pacientes deste estudo, podendo estar ou não associados ao processo patológico avançado em decorrência da aids. Por outro lado, este quadro clínico pode ter sido agravado pelo uso concomitante de terapia antirretroviral, embora Fredricks et al. (1997) argumentem que, em pacientes que não receberam medicamentos, a HD por si só pode provocar alterações hematológicas.

Assim como neste estudo, a ocorrência de altos níveis de AST/TGO em pacientes com HD tem sido relatada por vários pesquisadores (Gutierrez et al. 2005; Casotti et al. 2006; Daher et al. 2006; Baddley et al. 2008; Pontes et al. 2010) (Fredricks et al. 1997). É conhecido que o uso de HAART também pode provocar alterações nas enzimas hepáticas e o Ministério da Saúde recomenda que, após o início da terapia antirretroviral, sejam realizados hemograma, plaquetometria, perfil lipídico e provas de avaliação hepática (AST e ALT) em até 30 dias, particularmente nas situações de deficiência imunológica grave. Posteriormente, os controles periódicos podem ser realizados a cada três a quatro meses (Brasil 2008).

A desidrogenase láctica (DHL) é uma enzima inespecífica por ser amplamente distribuída nos tecidos linfóide, hepático, renal, pulmonar, cerebral, assim como no músculo cardíaco, esquelético e nas hemácias (Motta 2009). Brilhante et al. (2012) e Pontes et al. (2010) observaram a elevação da DHL em até duas vezes o limite superior de normalidade em 90,7% e 74,8% dos indivíduos com HD e aids, enquanto o presente estudo mostrou que 79,1% apresentavam níveis acima de 480 UI/L.

Imunossupressão celular avançada é o fator de risco mais importante para desenvolvimento da HD (Daher et al. 2006; McLeod et al. 2011) Em contrapartida, contagem de células CD4 é reconhecidamente menor em pacientes com HD do que naqueles com outras doenças oportunistas (Gutierrez et al. 2005; Daher et al. 2006; Huber et al. 2008). No momento do diagnóstico, a maioria dos pacientes teve contagem de células CD4 menor que 150, e em alguns pacientes esta contagem não foi realizada seja porque não havia recursos disponíveis ou por não suspeitarem de HD/HIV na admissão hospitalar. A contagem de células CD4, além de ser um parâmetro fundamental para o acompanhamento da evolução do tratamento antirretroviral em pacientes com aids (Brasil 2008), determina o tratamento profilático com itraconazol, em pacientes com HIV em áreas específicas de endemicidade (Wheat et al. 2007).

O achado radiológico não é considerado um critério diagnóstico confiável para infecções fúngicas, uma vez que outras doenças que acometem frequentemente pacientes com aids tem características radiológicas semelhantes, como pneumocistose e tuberculose miliar. Por outro lado, uma radiografia de tórax normal não exclui a doença (Unis et al. 2004). Neste estudo, não foi possível discriminar os achados radiológicos de acordo com suas características fisiopatológicas, uma vez que não houve padronização da descrição ou do registro no prontuário médico.

A HD associada à aids envolve diferentes órgãos e sistemas e, se não tratada, pode atingir uma mortalidade de até 80%. No entanto, quando em uso da terapia antifúngica este percentual pode reduzir a 25% ou menos (Wheat et al. 2000a; Roy et al. 2011). A anfotericina B foi o principal antifúngico empregado como terapia de indução nos pacientes tratados no HDT (86,7%). Estes dados foram similares a outros trabalhos em que percentuais de utilização deste antifúngico variaram de 68,4% a 96% (Gutierrez et al. 2005; Mora et al. 2008; Pontes et al. 2010; Brilhante et al. 2012).

Na HD grave, a fórmula lipossomal da anfotericina B é a mais recomendada devido ao seu perfil de baixa toxicidade, resolução rápida da febre e melhora da sobrevida (Johnson et al. 2002). Apesar desta fórmula ser considerada terapia padrão, a maioria dos pacientes deste estudo recebeu a anfotericina B desoxicolato como terapia de indução, por apresentar um menor custo para a instituição hospitalar.

O tratamento da HD associada à aids, conforme protocolos estabelecidos, tem uma fase de indução de 12 semanas e uma terapia de manutenção que varia de acordo com a imunidade dos pacientes (Pedroza 2003; Kauffman 2007; Wheat et al. 2007). Porém, neste estudo, não foi possível fazer uma análise segundo o tipo, a dose e fórmula do antifúngico, pois os esquemas variaram de acordo com cada caso, tanto na fase de indução quanto na de manutenção. Casos clínicos menos graves ou com bom prognóstico, o esquema terapêutico era iniciado com itraconazol. Nos casos em que o paciente passava a apresentar insuficiência renal aguda, a anfotericina B era substituída por itraconazol ou fluconazol, seguindo o protocolo (Wheat et al. 2007).

Considerando a dificuldade de diagnóstico precoce da HD, segundo Huber et al. (2008), o tratamento empírico tornou-se uma estratégia para salvar vidas destes pacientes, apesar de não existir relatos desta conduta descritos na literatura médica. Neste estudo observou-se que a maior parte dos pacientes recebeu tratamento empírico até o resultado confirmatório, uma vez que, em alguns casos não foi possível visualizar o *H. capsulatum* em sangue periférico ou o resultado de cultura positiva obtida após várias semanas.

A evolução clínica desfavorável, mesmo com a escolha adequada da terapia antifúngica, levando a óbito em média três meses após os sintomas, provavelmente foi decorrente de vários fatores, como a possível falta de medicamentos na rede pública de saúde, associada à baixa adesão à terapia de manutenção por precárias condições econômicas e a demora no diagnóstico.

A alta taxa de letalidade (70,3%), considerando a HD como causa básica, intermediária ou terminal, pode indicar diagnóstico na fase avançada da doença, devido à dificuldade de acesso dos pacientes ao serviço médico. Por outro lado, considerando a HD estritamente como causa básica do óbito, a letalidade encontrada (6,45%) foi menor que a observada em outros estudos, onde foram encontrados percentuais que variaram entre 32% a 42,3% (Daher et al. 2006; Chang et al. 2007; Brilhante et al. 2012). A dificuldade de preenchimento da declaração de óbito, para cumprir o protocolo do Ministério da Saúde pode ter ocorrido pela falta de treinamento dos profissionais de saúde e este hospital ser campo de prática na formação acadêmica, poderiam justificar esta menor taxa de letalidade.

O grande número de óbitos observado levou à pesquisa de fatores preditores entre condições sociodemográficas, sinais e sintomas, coinfeções, exames laboratoriais e terapia antirretroviral. Embora a amostra deste estudo tenha sido constituída principalmente por pacientes do sexo masculino, o risco de óbito por todas as causas foi maior entre os pacientes do sexo feminino ($p=0,009$). A condição socioeconômica dos pacientes, como renda ou classe social, não constava nos prontuários médicos, impossibilitando a associação com o desfecho clínico. A análise de sinais e sintomas do paciente mostrou que o sinal hipocorado foi fator associado ao óbito ($p=0,007$) e perda de peso (0,042) foi relevante para óbitos por outras causas, em comparação com óbitos por HD. Estes resultados estão diretamente relacionados com a aids como doença de base.

Muitos pacientes foram diagnosticados com HIV positivo e HD quase que simultaneamente, justificando as alterações nos resultados de hemoglobina, plaquetas e ureia apresentados pelos pacientes que evoluíram para óbito. As anormalidades nos exames laboratoriais encontradas neste estudo são inespecíficas, assim como os resultados apresentados por Huber et al (2008), que também não encontrou exame indicativo de HD.

No Brasil, tem sido verificada uma redução significativa de infecções oportunistas, em consequência do uso da terapia antirretroviral, que melhora a resposta imune no paciente HIV positivo, reduzindo a morbimortalidade por HD (Pedroza 2003). Este dado corrobora com os resultados obtidos, mostrando uma relação significativa entre a não adesão à terapia antirretroviral e óbitos por aids e outras causas, embora os efeitos da HAART entre óbitos por HD e óbitos por outras causas não

tenham sido significativos.

Considerando que a HD possui uma alta prevalência e gravidade em pacientes com aids, e que a terapia precoce pode melhorar o prognóstico, os resultados encontrados neste estudo como perfil sociodemográficos, quadro clínico e achados laboratoriais sugestivos de HD devem ser considerados pelos profissionais de saúde, em busca de novas condutas em pacientes portadores do HIV/aids. No entanto, planejamentos de ações de saúde pública devem ser pensados para prevenção e controle da HD em populações suscetíveis, para possível melhoria na assistência a saúde e na qualidade de vida do paciente.

7 LIMITAÇÕES

- Apesar da coleta de dados ter sido obtida através de um instrumento padronizado, não se pode assegurar que o mesmo foi preenchido de forma homogênea. Tal fato pode ocasionar erros nas variáveis em estudo, caracterizando assim um possível viés de informação.
- A utilização de dados secundários pode ter influenciado nos resultados da análise, pois alguns prontuários não apresentaram dados completos necessários para este estudo.

8 CONCLUSÃO

- A prevalência geral de histoplasmose disseminada em pacientes com aids durante o período de 2000 a 2012 foi de 4,4%, dentro dos valores de 2% a 5% relatados, sendo observado uma tendência de aumento na prevalência a cada ano.
- A maioria dos pacientes acometidos por HD era homens adultos jovens, solteiros e com baixa escolaridade, principalmente do interior de Goiás e residentes em áreas urbanas.
- A principal atividade relatada pelos pacientes estavam relacionados à construção civil, atividades rurais e no lar e, sendo que estas estão relacionada ao risco ambiental.
- Os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes com HD foram inespecíficos e os mais prevalentes estavam relacionados à aids, o que reforça o aspecto da doença como primeira manifestação de aids.
- Os exames laboratoriais solicitados foram inespecíficos, servindo apenas para auxiliar no diagnóstico e não para defini-lo. O parâmetro pancitopenia, que é utilizado quando há suspeita de HD, não foi significativo neste estudo.
- O principal método diagnóstico utilizado no HDT foi a hemocultura e a anfotericina B foi empregada na terapia da maioria dos pacientes.
- A taxa de letalidade especificamente por HD em indivíduos com aids foi considerada baixa quando comparada a outros estudos, porém, a letalidade geral, ou seja, considerando qualquer causa do óbito, foi muito alta em pacientes com HD e aids.
- Os fatores de risco associados ao óbito foram: sexo feminino, sinal hipocorado, perda de peso, achados laboratoriais alterados como hemoglobina, plaquetas e ureia, e má adesão à terapia antirretroviral. Não houve fatores de risco identificáveis para óbito exclusivamente por HD.

- Por falta de achados clínico-laboratoriais patognomônicos para HD, a investigação laboratorial deve ser ampla e não direcionada para um grupo de agentes infecciosos. Medidas devem ser adotadas para facilitar e tornar mais rápido o diagnóstico, especialmente devido à similaridade dos sintomas com outras doenças respiratórias, de forma a instituir a terapia antifúngica, melhorando assim o prognóstico dos pacientes com HD e aids.

-

9 REFERÊNCIAS

- Aguiar ESA 2000. *Prevalência da infecção pelo Histoplasma capsulatum e pelo Paracoccidioides brasiliensis em escolares, granjeiros e populações indígenas da região de Sidrolândia, MS*. Dissertação de mestrado, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Rio de Janeiro, 150 pp.
- Aidé MA 2002. Histoplasmose. In: AB Tarantino, *Doenças Pulmonares*, Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, p. 426-434.
- 2009. Histoplasmosis. *J Bras Pneumol*, 35 (11), 1145-1151.
- Allen HL, Deepe GS, Jr. 2005. Apoptosis modulates protective immunity to the pathogenic fungus *Histoplasma capsulatum*. *J Clin Invest*, 115 (10), 2875-2885.
- Almeida MC, Vianna LG, Moraes MAP 1990. Histoplasmoma com Derrame Pleural. Relato de um caso. *Rev Inst Med Trop*, 23 (5), 375-378.
- Andreu CMF, Zaragoza MTI, Machín GM, Lancha MRP, Vaca EM 2011. Una actualización acerca de histoplasmosis. *Rev Cubana Med Trop*, 63 (3), 189-205.
- Antonello VS, Zaltron VF, Vial M, Oliveira FM, Severo LC 2011. Oropharyngeal histoplasmosis: report of eleven cases and review of the literature. *Rev Soc Bras Med Trop*, 44 (1), 26-29.
- Ashford DA, Hajjeh RA, Kelley MF, Kaufman L, Hutwagner L, McNeil MM 1999. Outbreak of histoplasmosis among cavers attending the National Speleological Society Annual Convention, Texas, 1994. *Am J Trop Med Hyg*, 60 (6), 899-903.
- Assi MA, Sandid MS, Baddour LM, Roberts GD, Walker RC 2009. Risk factor analysis of *Histoplasma capsulatum* fungemia. *Medical Mycology*, 1-6.
- Baddley JW, Sankara IR, Rodriguez JM, Pappas PG, Many WJ 2008. 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*, 62 (2), 151-156.
- Bartlett JG, Moore R 1999. A comprehensive plan for managed care of patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*, 29 (1), 50-55.
- Berry CL 1969. The production of disseminated histoplasmosis in the mouse: the effects of changes in reticulo-endothelial function. *J Pathol*, 97 (3), 441-457.

Bohse ML, Woods JP 2005. Surface localization of the Yps3p protein of *Histoplasma capsulatum*. *Eukaryot Cell*, 4 (4), 685-693.

Borges AS, Ferreira MS, Silvestre MT, Nishioka Sde A, Rocha A 1997. Histoplasmosis in immunodepressed patients: study of 18 cases seen in Uberlândia, MG. *Rev Soc Bras Med Trop*, 30 (2), 119-124.

Borzotta AP, Beardsley K 1999. Candida infections in critically ill trauma patients: a retrospective case-control study. *Arch Surg*, 134 (6), 657-664; discussion 664-655.

Bow EJ, Loewen R, Cheang MS, Shore TB, Rubinger M, Schacter B 1997. Cytotoxic therapy-induced D-xylose malabsorption and invasive infection during remission-induction therapy for acute myeloid leukemia in adults. *J Clin Oncol*, 15 (6), 2254-2261.

Brasil 2004. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. In: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids, Ministério da Saúde, Brasília-DF, 56 pp.

— 2008. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV. In: Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS, 7 ed., Brasília-DF, 244 pp.

— 2009a. A Declaração de Óbito: documento necessário e importante. In: Ministério da Saúde, Conselho Federal de Medicina, Centro Brasileiro de Classificações de Doenças, *Série A. Normas e Manuais Técnicos*, Ministério da Saúde, Brasília - DF, 38 pp.

— 2009b. Guia de Vigilância Epidemiológica. In: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Brasília - D, 816 pp.

— 2010a. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. In: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, 8 ed., Ministério da Saúde, Brasília-DF, 444 pp.

— 2010b. Proposta de vigilância e controle da *Histoplasmosis capsulata*. In: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis, Unidade de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória e Imunopreveníveis, Ministério da Saúde, Brasília-DF, 15 pp.

— 2012. Boletim Epidemiológico AIDS e DST. In: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST Aids e Hepatites Virais, Editora MS, Brasília-DF, 159 pp.

Brilhante RS, Fachine MA, Cordeiro RA, Rocha MF, Ribeiro JF, Monteiro AJ, Lima RA, Mesquita JR, Camargo ZP, Sidrim JJ 2010. In vitro effect of sulfamethoxazole-

trimethoprim against *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. *Antimicrob Agents Chemother*, 54 (9), 3978-3979.

Brilhante RS, Fechine MA, Mesquita JR, Cordeiro RA, Rocha MF, Monteiro AJ, Lima RA, Caetano EP, Pereira JF, Castelo-Branco DS, Camargo ZP, Sidrim JJ 2012. Histoplasmosis in HIV-positive patients in Ceara, Brazil: clinical-laboratory aspects and in vitro antifungal susceptibility of *Histoplasma capsulatum* isolates. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 106 (8), 484-488.

Brooks JT, Kaplan JE, Holmes KK, Benson C, Pau A, Masur H 2009. HIV-Associated Opportunistic Infections-Going, Going, But Not Gone: The Continued Need for Prevention and Treatment Guidelines. *Clin Inf Dis*, 48 (5), 609-611.

Buitrago MJ, Berenguer J, Mellado E, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M 2006. Detection of imported histoplasmosis in serum of HIV-infected patients using a real-time PCR-based assay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 25 (10), 665-668.

Burgoyne RW, Tan DH 2008. Prolongation and quality of life for HIV-infected adults treated with highly active antiretroviral therapy (HAART): a balancing act. *J Antimicrob Chemother*, 61 (3), 469-473.

Cano MV, Hajjeh RA 2001. The epidemiology of histoplasmosis: a review. *Semin Respir Infect*, 16 (2), 109-118.

Casotti JA, Motta TQ, Ferreira Jr CU, Cerutti Jr C 2006. Disseminated histoplasmosis in HIV positive patients in Espirito Santo state, Brazil: a clinical-laboratory study of 12 cases (1999-2001). *Braz J Infect Dis*, 10 (5), 327-330.

Chakraborty N, Mukherjee A, Santra S, Sarkar RN, Banerjee D, Guha SK, Chakraborty S, Bhattacharyya SK 2008. Current trends of opportunistic infections among HIV-seropositive patients from Eastern India. *Jpn J Infect Dis*, 61 (1), 49-53.

Chamany S, Mirza SA, Fleming JW, Howell JF, Lenhart SW, Mortimer VD, Phelan MA, Lindsley MD, Iqbal NJ, Wheat LJ, Brandt ME, Warnock DW, Hajjeh RA 2004. A large histoplasmosis outbreak among high school students in Indiana, 2001. *Pediatr Infect Dis J*, 23 (10), 909-914.

Chang MR, Taira CL, Paniago AMM, Taira DL, Cunha RV, Wanke B 2007. Study of 30 cases of histoplasmosis observed in the Mato Grosso do Sul State, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo*, 49 (1), 37-39.

Clifford GM, Franceschi S 2009. Cancer risk in HIV-infected persons: influence of CD4(+) count. *Future Oncol*, 5 (5), 669-678.

Colombo AL, Tobon A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M 2011. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol*, 49 (8), 785-798.

Colonna-Romano S, Porta A, Franco A, Kobayashi GS, Maresca B 1998. Identification and isolation by DDRT-PCR of genes differentially expressed by *Histoplasma capsulatum* during macrophages infection. *Microb Pathog*, 25 (2), 55-66.

Conces DJ, Jr. 1996. Histoplasmosis. *Semin Roentgenol*, 31 (1), 14-27.

Costa CH 2010. Infecções Pulmonares na AIDS. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, 9 (2), 54-61.

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 2004. Histoplasmosis and acquired immunodeficiency syndrome: a study of prognostic factors. *Clin Infect Dis*, 38 (1), 134-138.

Cury GC, Diniz Filho A, Cruz AGC, Hobaika ABS 2001. Surto de histoplasmose em Pedro Leopoldo, Minas Gerais, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*, 34, 483-486.

Daher EF, Barros FAS, Silva-Jr GB, Takeda CFV, Mota RMS, Ferreira MT, Martins JC, Oliveira SAJ, Gutierrez-Adrianzén OA 2006. Risk factors for death in acquired immunodeficiency syndrome-associated disseminated histoplasmosis. *Trop Med Hyg* 74 (4), 600-603.

Datasus. Casos de aids identificados no Brasil. Tabulação de dados. [serial on the Internet], 2013. Cited 10 jan 2013. Available from:
<http://www2.aids.gov.br/cgi/deftohtm.exe?tabnet/br.def>.

Deeks SG, Walker BD 2007. Human immunodeficiency virus controllers: mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. *Immunity*, 27 (3), 406-416.

Deepe GS 2000. *Histoplasma capsulatum*. In: GL Mandell, RG Douglas, JE Bennett, *Principles and practice of infectious diseases*, Churchill Livingstone, Philadelphia.

——— 2010. *Histoplasma capsulatum*. In: GL Mandell, JE Bennett, R Dollin, *Principles and practice of infectious diseases*, Churchill Livingstone, Philadelphia.

Dial SM 2007. Fungal diagnostics: current techniques and future trends. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 37 (2), 373-392, viii.

Dias MAO, Zancopé-Oliveira RM, Giudice MC, Netto HM, Jordao LR, Grigorio IM, Rosa AR, Amorim J, Nosanchuk JD, Travassos LR, Taborda CP 2010. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from bats in the urban area of Sao Paulo State, Brazil. *Epidemiol Infect*, 139 (10), 1642-1644.

Dybul M, Fauci AS, Bartlett JG, Kaplan JE, Pau AK 2002. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. *Ann Intern Med*, 137 (5 Pt 2), 381-433.

- Eissenberg LG, Goldman WE 1991. Histoplasma variation and adaptive strategies for parasitism: new perspectives on histoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*, 4 (4), 411-421.
- Fagundes VHV, Oliveira JHT, Vieira S, Spack Junior M, Pupulin ART 2010. Infecções oportunistas em indivíduos com infecção pelo HIV e relação com uso de terapia antirretroviral. *Maringá*, 32 (2), 141-145.
- Farrell RL, Cole CR, Prior JA, Saslaw S 1953. Experimental histoplasmosis, I. Methods for production of histoplasmosis in dogs. *Proc Soc Exp Biol Med*, 84 (1), 51-54.
- Ferreira MS, Borges AS 2009. Histoplasmosis. *Rev Soc Bras Med Trop*, 42 (2), 192-198.
- Flor A, Estivills D, Perez R, Ordeig J, Ramos F, Soler Bel J, Puig X 2003. Acute pulmonary histoplasmosis in a Spanish traveller to Nicaragua: an imported disease case. *Rev Iberoam Micol*, 20 (1), 24-28.
- Fredricks DN, Rojanasthien N, Jacobson MA 1997. AIDS-related disseminated histoplasmosis in San Francisco, California. *West J Med*, 167 (5), 315-321.
- GESIDA 2008. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 26 (6), 356-379.
- Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, Skiest DJ, Koletar SL, Hafner R, Wheat LJ, Nyangweso PM, Yiannoutsos CT, Schnizlein-Bick CT, Owens S, Aberg JA 2004. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 38 (10), 1485-1489.
- Gómez B 2011. Histoplasmosis: epidemiology in Latin America. *Current Fungal Infection Reports*, 5 (4), 199-205.
- Goodwin RA, Jr., Des Prez RM 1973. Pathogenesis and clinical spectrum of histoplasmosis. *South Med J*, 66 (1), 13-25.
- 1978. Histoplasmosis. *Am Rev Respir Dis*, 117 (5), 929-956.
- Goodwin RA, Jr., Owens FT, Snell JD, Hubbard WW, Buchanan RD, Terry RT, Des Prez RM 1976. Chronic pulmonary histoplasmosis. *Medicine (Baltimore)*, 55 (6), 413-452.
- Goodwin RA, Jr., Shapiro JL, Thurman GH, Thurman SS, Des Prez RM 1980. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathologic correlations. *Medicine (Baltimore)*, 59 (1), 1-33.

Goodwin RA, Loyd JE, Des Prez RM 1981. Histoplasmosis in normal hosts. *Medicine (Baltimore)*, 60 (4), 231-266.

Groll AH, Grist LM 2009. Current challenges in the diagnosis and management of invasive fungal infections: report from the 15th International Symposium on Infections in the Immunocompromised Host: Thessaloniki, Greece, 22-25 June 2008. *Int J Antimicrob Ag*, 33 (2), 101-104.

Guimarães AJ, Nosanchuk JD, Zancoppe-Oliveira RM 2006. Diagnosis of Histoplasmosis. *Braz J Microbiol*, 37 (1), 1-13.

Gulick RM, Meibohm A, Havlir D, Eron JJ, Mosley A, Chodakewitz JA, Isaacs R, Gonzalez C, McMahon D, Richman DD, Robertson M, Mellors JW 2003. Six-year follow-up of HIV-1-infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *AIDS*, 17 (16), 2345-2349.

Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, Puga E, Talavera L 2005. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: a review of 104 cases. *Clin Infect Dis*, 40 (8), 1199-1202.

Hage CA, Wheat LJ, Loyd J, Allen SD, Blue D, Knox KS 2008. Pulmonary histoplasmosis. *Semin Respir Crit Care Med*, 29 (2), 151-165.

Hay RJ 1999. Deep Fungal Infections. In: LA Goldsmith, SI Katz, BA Gilchrist, AS Paller, DJ Leffell, K Wolff, *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 5 ed., McGraw-Hill, London, p. 2977-2979.

Holanda EM, Mesquita JRL, Pinheiro MZ, Angelo MRF, Silva TMJ 1998. Importância do creme leucocitário no diagnóstico da Histoplasmoze Disseminada em pacientes com AIDS no Hospital São José (HSJ). *Rev Soc Bras Med Trop*, 31 (1), 31-37.

Howard DH, Dabrowa N, Otto V, Rhodes J 1980. Cysteine transport and sulfite reductase activity in a germination-defective mutant of *Histoplasma capsulatum*. *J Bacteriol*, 141 (1), 417-421.

Huber F, Nacher M, Aznar C, Pierre-Demar M, El Guedj M, Vaz T, Vantilcke V, Mahamat A, Magnien C, Chauvet E, Carme B, Couppie P 2008. AIDS-related *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* infection: 25 years experience of French Guiana. *AIDS*, 22 (9), 1047-1053.

IBGE 2011. Indicadores Sociais Municipais. Uma análise dos resultados do Universo do Censo Demográfico 2010. In: Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais, Rio de Janeiro, 149 pp.

Imano ECM 2005. *Variabilidade genética em Histoplasma capsulatum*. Mestrado, Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR, xii + 127 pp.

Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM, Powderly WG, Hafner R, Kauffman CA, Dismukes WE 2002. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*, 137 (2), 105-109.

Kaplan JE, Masur H, Holmes KK 2002. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons--2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*, 51 (RR-8), 1-52.

Karimi K, Wheat LJ, Connolly P, Cloud G, Hajjeh R, Wheat E, Alves K, Lacaz Cd Cda S, Keath E 2002. Differences in histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome in the United States and Brazil. *J Infect Dis*, 186 (11), 1655-1660.

Kasuga T, White TJ, Koenig G, McEwen J, Restrepo A, Castaneda E, Da Silva Lacaz C, Heins-Vaccari EM, De Freitas RS, Zancope-Oliveira RM, Qin Z, Negroni R, Carter DA, Mikami Y, Tamura M, Taylor ML, Miller GF, Poonwan N, Taylor JW 2003. Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. *Mol Ecol*, 12 (12), 3383-3401.

Kauffman CA 2007. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev*, 20 (1), 115-132.

——— 2008. Diagnosis of histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Curr Opin Infect Dis*, 21 (4), 421-425.

Know-Chung, Bennett JE 1992. Histoplasmosis. In: Know-Chung, JE Bennett, *Medical mycology*, Philadelphia, p. 464-513.

Knox KS, Hage CA 2010. Histoplasmosis. *Proc Am Thorac Soc*, 7, 169-172.

Kroetz DN, Deepe GS 2012. The role of cytokines and chemokines in *Histoplasma capsulatum* infection. *Cytokine*, 58 (1), 112-117.

Kurowski R, Ostapchuk M 2002. Overview of histoplasmosis. *Am Fam Physician*, 66 (12), 2247-2252.

Leimann BC, Pizzini CV, Muniz MM, Albuquerque PC, Monteiro PC, Reis RS, Almeida-Paes R, Lazera MS, Wanke B, Perez MA, Zancope-Oliveira RM 2005. Histoplasmosis in a Brazilian center: clinical forms and laboratory tests. *Rev Iberoam Micol*, 22 (3), 141-146.

Lortholary O, Dupont B 2011. Fungal Infections Among Patients with AIDS. In: CA Kauffman, PG Pappas, JD Sobel, WE Dismukes, *Essentials of Clinical Mycology*, Springer New York, p. 525-536.

- Maresca B, Kobayashi GS 2000. Dimorphism in *Histoplasma capsulatum* and *Blastomyces dermatitidis*. *Contrib Microbiol*, 5, 201-216.
- Marques SA 2010. Fungal infections of the mucous membrane. *Dermatol Ther*, 23 (3), 243-250.
- Mata-Essayag S, Colella MT, Rosello A, Capriles CH, Landaeta ME, Salazar CP, Magaldi S, Olaizola C, Calatroni M, Garrido L 2008. Histoplasmosis: a study of 158 cases in Venezuela, 2000-2005. *Medicine (Baltimore)*, 87 (4), 193-202.
- McKinsey DS, Spiegel RA, Hutwagner L, Stanford J, Driks MR, Brewer J, Gupta MR, Smith DL, O'Connor MC, Dall L 1997. Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Clin Infect Dis*, 24 (6), 1195-1203.
- McLeod DS, Mortimer RH, Perry-Keene DA, Allworth A, Woods ML, Perry-Keene J, McBride WJ, Coulter C, Robson JM 2011. Histoplasmosis in Australia: report of 16 cases and literature review. *Medicine (Baltimore)*, 90 (1), 61-68.
- Mora DJ, dos Santos CT, Silva-Vergara ML 2008. Disseminated histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome patients in Uberaba, MG, Brazil. *Mycoses*, 51 (2), 136-140.
- Motta VT 2009. Bioquímica Clínica: Princípios e Interpretações. In: VT Motta, *Bioquímica clínica para o laboratório*, 5 ed., Medbook, Rio Grande do Sul, p. 215-233.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA 2009. *Microbiologia Médica*. ELSEVIER Rio de Janeiro.
- Negróni R 1997. Histoplasmose. In: F Veronese, *Tratado de Infectologia*, 9 ed., Atheneu, São Paulo-SP, p. 1120-1129.
- Newman SL 2001. Cell-mediated immunity to *Histoplasma capsulatum*. *Semin Respir Infect*, 16 (2), 102-108.
- 2004. *Histoplasma capsulatum*: diary of an intracellular survivor. In: RCR Cihlar, *Fungal Pathogenesis, Principles and Clinical Applications*, p. 81-98.
- Newman SL, Bucher C, Rhodes J, Bullock WE 1990. Phagocytosis of *Histoplasma capsulatum* yeasts and microconidia by human cultured macrophages and alveolar macrophages. Cellular cytoskeleton requirement for attachment and ingestion. *J Clin Invest*, 85 (1), 223-230.
- Newman SL, Gootee L, Gabay JE 1993. Human neutrophil-mediated fungistasis against *Histoplasma capsulatum*. Localization of fungistatic activity to the azurophil granules. *J Clin Invest*, 92 (2), 624-631.

Nightingale SD, Parks JM, Pounders SM, Burns DK, Reynolds J, Hernandez JA 1990. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *South Med J*, 83 (6), 624-630.

Oliveira MF, Unis G, Severo LC 2006. An outbreak of histoplasmosis in the city of Blumenau, Santa Catarina. *J Bras Pneumol*, 32 (4), 375-378.

Orsi AT, Nogueira L, Chrusciak-Talhari A, Santos M, Ferreira LCL, Talhari S, Talhari C 2011. Coinfecção histoplasmose e Aids. *An Bras Dermatol* 86 (5), 1025-1026.

Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard JR, Dupont B, Rinaldi MG, Stevens DA, Graybill JR 2000. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. *Medicine (Baltimore)*, 79 (4), 250-260.

Pedroza BEP 2003. *Histoplasmose associada a HIV/aids. Estudo descritivo de causuística em um centro de pesquisa no Rio de Janeiro (1987-2002)*. Mestrado, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, xv + 123 pp.

Perrotta D, Abrantes R, Canteros C, Rodero L, Davel G 2001. Molecular characterization of autochthonous clinical isolates of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* using RAPD-PCR. *Rev Argent Microbiol*, 33 (3), 160-166.

Pontes LB, Leitao TM, Lima GG, Gerhard ES, Fernandes TA 2010. Clinical and evolutionary characteristics of 134 patients with disseminated histoplasmosis associated with AIDS in the State of Ceará. *Rev Soc Bras Med Trop*, 43 (1), 27-31.

Prado M, Silva M, Laurenti R, Luiz R, Travassos L, Taborda C 2009. Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 104 (3), 513-521.

Ramdial PK, Mosam A, Dlova NC, N BS, Aboobaker J, Singh SM 2002. Disseminated cutaneous histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Cutan Pathol*, 29 (4), 215-225.

Ramos-e-Silva M, Lima CM, Schechtman RC, Trope BM, Carneiro S 2012. Systemic mycoses in immunodepressed patients (AIDS). *Clin Dermatol*, 30 (6), 616-627.

Ramos IC 2008. *Achados Clínicos Laboratoriais como auxiliares no diagnóstico de histoplasmose disseminada em pacientes febris com AIDS de Hospital de Referência do Ceará*. Mestrado, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE, 103 pp.

Ranganathan K, Hemalatha R 2006. Oral lesions in HIV infection in developing countries: an overview. *Adv Dent Res*, 19 (1), 63-68.

Retallack DM, Woods JP 1999. Molecular epidemiology, pathogenesis, and genetics of the dimorphic fungus *Histoplasma capsulatum*. *Microbes Infect*, 1 (10), 817-825.

- Reyes M, Arenas LR, Pichardo P, Vick R, Torres A, Zacarias R 2003. Cutaneous Histoplasmosis and AIDS. *Gac Med Mex*, 139 (3), 270-275.
- Rezende CC, Duarte DC, Filiú WFO 2003. XXVII Congresso Brasileiro de Espeleologia. In: *Sociedade Brasileira de Espeleologia*, Januária-MG.
- Rossini TF, Goulart S 2006. Histoplasmoze clássica: revisão. *Rev Bras Anal Clin*, 38 (4), 275-279.
- Roy D, Guha P, Bandyopadhyay D, Sardar P, Chatterjee SK 2011. Pancytopenia with Hemophagocytic Syndrome Associated with Histoplasmosis in Acquired Immundeficiency Syndrome: Description of 2 Case Studies and Literature Review. *J AIDS Clinic Res*, 2 (1), 2155-6148.
- Sathapatayavongs B, Batteiger BE, Wheat J, Slama TG, Wass JL 1983. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis during two large urban outbreaks. *Medicine (Baltimore)*, 62 (5), 263-270.
- UNAIDS 2012. *Global Report: UNAIDS report on the global aids epidemic 2012*. WHO, Switzerland, 104 pp.
- Unis G, Oliveira FM, Severo LC 2004. Histoplasmoze disseminada no Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*, 37 (6), 463-468.
- Vicentini-Moreira AP, Kohara VS, Passos AN, Feliciano RS, Barreto LC, Freitas RS, Santos MABV, Garcia MCA 2008. Microepidemia de histoplasmoze no município de Arapeí, São Paulo. *Bepa*, 5 (58), 8-11.
- Walsh TJ, Groll AH 1999. Emerging fungal pathogens: evolving challenges to immunocompromised patients for the twenty-first century. *Transpl Infect Dis*, 1 (4), 247-261.
- Wang TL, Cheah JS, Holmberg K 1996. Case report and review of disseminated histoplasmosis in South-East Asia: clinical and epidemiological implications. *Trop Med Int Health*, 1 (1), 35-42.
- Wanke B, Capone D 1990. O pulmão na histoplasmoze - Histoplasmoze capsulata. *Arq. bras. Med*, 64, 381-388.
- Wanke B, Lazéra MS 2004. Histoplasmoze clássica e africana. In: JJC Sidrim, MFG Rocha, *Micologia Médica à luz de autores contemporâneos*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 222-236.
- Wheat J 1994. Histoplasmosis and coccidioidomycosis in individuals with AIDS. A clinical review. *Infect Dis Clin North Am*, 8 (2), 467-482.

- 1995. Endemic mycoses in AIDS: a clinical review. *Clin Microbiol Rev*, 8 (1), 146-159.
- 1996. Histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Curr Top Med Mycol*, 7 (1), 7-18.
- 1997. Histoplasmosis - Experience during outbreaks in Indianapolis and review of the literature. *Medicine*, 76 (5), 339-354.
- 2003 Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends Microbiol.*, 11 (10), 488-494.
- Wheat J, Hafner R, Korzun AH, Limjoco MT, Spencer P, Larsen RA, Simpson M, Skahan KJ, Keefer MC, Clark R, Lai KK, Jacobson JM, Squires K, Bartlett JA 1995. Itraconazole Treatment of Disseminated Histoplasmosis in Patients with the Acquired-Immunodeficiency-Syndrome. *American Journal of Medicine*, 98 (4), 336-342.
- Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johnson P, Loyd J, Kauffman C 2000a. Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 30 (4), 688-695.
- Wheat L, Chetchotisakd P, Williams B, Connolly P, Shutt k, Hajjeh R 2000b. Factors Associated with Severe Manifestations of Histoplasmosis in AIDS. *Clin Infect Dis*, 30, 877-888.
- Wheat LJ 1989. Diagnosis and management of histoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 8 (5), 480-490.
- 2001. Laboratory diagnosis of histoplasmosis: update 2000. *Semin Respir Infect*, 16 (2), 131-140.
- 2004. Therapy for severe histoplasmosis: What's best? *Clinical Infectious Diseases*, 38 (3), 463-464.
- Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, Curfman MF, Eads ME, Israel KS, Norris SA, Webb DH, Zeckel ML 1990. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 69 (6), 361-374.
- Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, Kauffman CA 2007. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 45 (7), 807-825.
- Wheat LJ, Kauffman CA 2003. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am*, 17 (1), 1-19, vii.

Woods JP 2003. Knocking on the right door and making a comfortable home: *Histoplasma capsulatum* intracellular pathogenesis. *Curr Opin Microbiol*, 6 (4), 327-331.

Woods JP, Retallack DM, Heinecke EL, Goldman WE 1998. Rare homologous gene targeting in *Histoplasma capsulatum*: disruption of the URA5Hc gene by allelic replacement. *J Bacteriol*, 180 (19), 5135-5143.

Zancopé-Oliveira RM, Reiss E, Lott TJ, Mayer LW, Deepe GSJ 1999. Molecular cloning, characterization, and expression of the M antigen of *Histoplasma capsulatum*. *Infect Immun*, 67 (4), 1947-1953.

Zancopé-Oliveira RM, Wanke B 1986. Isolamento do *Histoplasma capsulatum* de animais silvestres no município do Rio de Janeiro. *Cadernos de Saúde Pública*, 2 (1), 42-52.

——— 1987. 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*, 29 (4), 243-250.

10 ANEXOS

ANEXO 1 - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



SUS
Sistema Único de Saúde

**SECRETARIA
DE ESTADO DA SAÚDE**



PARECER CONSUBSTANCIADO

PROTOCOLO N° 023/2011

PROJETO DE PESQUISA: Histoplasmose em pacientes com AIDS

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Lúcia Kioko Hasimoto e Souza

PESQUISADORES PARTICIPANTES: Thaisa Cristina Silva

INSTITUIÇÃO RESPONSÁVEL: Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública - UFG

CEP DE ORIGEM: Comitê de ética e Pesquisa do Hospital de Doenças Tropicais.

PARECER FINAL: Projeto de pesquisa apresenta relevância científica e encontra-se dentro dos preceitos éticos legais segundo a Resolução 196/96 da CONEP/MS. Portanto, o CEP/HDT manifesta-se por **APROVAR** o projeto de pesquisa nos termos em que está proposto.

Goiânia, 06 de setembro de 2011.


Dr. Raimundo Nonato Leite Pinto

Presidente do Comitê de ética e Pesquisa do HDT

Missão: Oferecer Assistência especializada na área de doenças infecciosas, dentro do contexto público visando a reintegração do paciente e promover o conhecimento

Visão: Ser um serviço de excelência em infectologia, uma das referências mencionadas no tratamento de saúde de doenças infecciosas, pautando-se pela alta resolutividade diagnóstica e

Hospital Dr. Anuar Auad

Av. Contorno n.º 3556 Jardim Bela Vista – Goiânia-GO – Fone/Fax: (62) 3201-3673

ANEXO 2 - ARTIGO A SER SUBMETIDO

ORIGINAL ARTICLE

High prevalence and mortality among patients with histoplasmosis and Aids in Midwest of Brazil

Thaísa Cristina Silva¹; Carolina Martins Treméa¹; Ana Laura Sene Amâncio Zara¹; Ana Flávia Mendonça²; Cássia Silva de Miranda Godoy²; Lúcia Kioko Hasimoto Souza¹;

¹Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil

²Hospital of Tropical Diseases “Dr. Anuar Auad”, Goiânia, Goiás, Brazil.

Histoplasmosis in HIV-infected patients

Key words: Disseminated histoplasmosis. *Histoplasma capsulatum*. AIDS. Mycology.

Correspondence: Thaísa Cristina Silva, Rua 235 esquina c/ 1ª Avenida, s/nº, 3º andar, Sala 426, Setor Universitário, Goiânia, Goiás, Brasil. CEP: 74605-050. E-mail: thaisa2011@hotmail.com. Contact number: 55-62-8186-3318.

ABSTRACT

Background: Histoplasmosis is a systemic mycosis considered an important public health problem, especially in patients with the human immunodeficiency virus (HIV). **Objective:** To describe the socio-demographic, clinical, laboratory and treatment of patients with disseminated histoplasmosis (DH) and AIDS. **Methods:** This is a descriptive, observational, cross-sectional and retrospective study with secondary data analysis of medical records from 2000 to 2012 at the Hospital for Tropical Diseases (HDT) in Goiânia-Goiás, Central Midwest of Brazil. The study sample consisted of 279 patients with laboratory-confirmed DH/AIDS. **Results:** This study found a prevalence of DH associated with AIDS of 4.4%. The majority of patients were young adult men, unmarried and with low education, mainly in urban residents. The most common signs and symptoms were fever (84.2%), cough (63.4%), and weight loss (63.1%). Laboratory findings prevalent were platelets >100,000 cells/ml (60.6%), creatinine <1.5mg/dl (75.9%), aspartate aminotransferase (AST) \geq 45UI/L (76.2%), lactate dehydrogenase (LDH) \geq 480UI/L (79.1%) and CD4+ cell count below 150 cells/ml in 85.9% of patients. After diagnosis, 86.7% of patients were treated with amphotericin B, of which 70.3% died, with mortality rate of 6.45%. **Conclusion:** Histoplasmosis showed high prevalence and mortality among AIDS patients in Goiânia, highlighting the need to adopt measures to facilitate early diagnosis, proper treatment and hence improved prognosis.

BACKGROUND

In endemic areas, about 5% of persons with AIDS are affected with *H. capsulatum*, and of these approximately 95% develop severe disseminated disease. Histoplasmosis is the first manifestation of AIDS in 50% to 75% of HIV-positive with CD4 counts of less than 150 cells/ml [1, 2].

In Brazil, some studies depict the epidemiology of histoplasmosis in patients with AIDS. However, these studies focus primarily in the South, Southeast and Northeast regions [3-8]. In the Central Midwest region the investigations about this pathogen still are scarce, in Goiás there is only one study in the 1990s about exposure and risk factors [9]. Furthermore, despite frequent medical reports of large numbers of patients with HIV/AIDS in Goiás affected by *H. capsulatum*, there are no epidemiological studies about the occurrence of this disease in the state.

The recognition of HD as an important infection led to the development of new approaches to diagnosis and effort to better understand the epidemiology and pathogenesis. Thus, knowledge of the place of occurrence, geographic distribution, prevalence, susceptible populations and lethality rates are particularly important for the diagnosis and treatment decisions.

It is important to characterize the clinical manifestations, laboratory findings and epidemiological aspects because the signs and symptoms of HD are nonspecific and usually disease becomes lethal to the difficulty of diagnosis and treatment, often it is confused with tuberculosis, cryptococcosis, leishmaniasis and pneumocystosis.

The systemic mycoses are presented as important public health problem related to social and economic costs from both the disease course in the most productive period of life of the individual, such as high disabling potential and the amount of premature deaths they cause when no timely therapeutic intervention, which highlights the need for mandatory reporting of the disease [10].

The objective this work was to describe the epidemiological clinical, laboratory and therapeutic aspects of DH in patients with AIDS in Goiânia, in the Midwest region of Brazil, from 2000 to 2012. Data obtained in this study could contribute to epidemiological information to support public health activities and improve the quality of life and assistance to individuals affected by DH.

PATIENTS AND METHODS

A retrospective medical record review of all patients with diagnosis of AIDS who developed new histoplasmosis infection admitted between January 2000 and June 2012 at Hospital for Tropical Disease “Dr. Anuar Auad” (HDT) in Goiânia, Goiás was performed. The study protocol was reviewed and approved by the Ethical Committee of the HDT (N°023/2011).

The registered diagnosis of histoplasmosis was confirmed by at least one of the following methods: the finding of the fungus in tissue specimens, in direct mycological examination or a positive culture from a clinical specimen. Two hundred and seventy-nine patients with a verified diagnosis of AIDS and meeting inclusion criteria for histoplasmosis were identified.

Where available, the following information was collected: demographic characteristics (age, gender, ethnicity, occupation, marital status, education and birth), epidemiological (residence, contact area of risk, timeliness of diagnosis), clinical (signs and symptoms, presence of co-infections, date of diagnosis of DH, date of AIDS diagnosis, date of onset, date of start of treatment, date of admission, diagnostic method, use of antiretroviral therapy and date of death or discharge) and laboratory (complete blood count, markers of liver function, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase and CD4+ cells count).

The prevalence of patients with DH was calculated by number of confirmed cases with DH divided by number of AIDS patients seen at HDT (multiplied by 100). The lethality rate was calculated the number of deaths from DH/AIDS divided by all patients diagnosed with DH/AIDS in HDT (multiplied by 100).

The average length of time (days) was calculated as follows: a) Diagnosis time: difference between date of diagnosis and date of admission; b) Treatment time: difference between date of discharge or death and date of diagnosis; c) Clinical suspicion time: difference between date of diagnosis and date of first symptoms; d) DH as the first manifestation of AIDS: difference between date of DH diagnosis and date of AIDS diagnosis (maximum 30 days).

Epi-Info, version 3.5.1 (Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA), was used for data entry. Descriptive statistics included mean \pm SD or median (range) for quantitative variables, and absolute and relative frequency for categorical variables. Univariate analyses were performed using Fisher’s exact test or χ^2 methods for categorical

variables. Multivariable analysis was performed using stepwise logistic regression to determine association of predictor variables with mortality. For all tests, statistical significance was determined at $\alpha=0.05$ level. Statistical analysis was conducted using PASW Statistics 18[®] (version 18.0.0).

RESULTS

From January 2000 to June 2012, 6.330 AIDS cases were reported in HDT, of these 359 with a clinical diagnosis of histoplasmosis and 279 cases were laboratory confirmed. Figure 1 shows the annual distribution of the patients who were followed in this study and prevalence annual. The prevalence in all period corresponded to 4.4%.

Of the 279 patients study, 219 were male (78.5%), ranging from five to 72 years old, average of 37.6 years, prevalence age group from 30 to 49 years ($p=0,012$), unmarried (52%) and incomplete primary education (55.6%). Most of the patients (82.1) were living in the urban area, 45.5% of patients were from the others areas state of Goiás and 43.8% from Goiania metropolitan area, with representation in 68 municipalities in the state (30%). The rest of the patients came from other areas all over the country. Main activities performed by patients were civil construction, home and rural activities, although a variety of occupations has been observed (table 1).

Clinical symptoms and/or signs of histoplasmosis began a median of 26 days before the diagnosis (percentiles 9-70 days), Common symptoms upon presentation included fever (84.2%), weight loss (63.1%), weakness (53.8%), cough (66.4%), dyspnea (66.3%), hepatomegaly (47.7%), diarrhea (44.8%), vomiting (36.3%), splenomegaly (33%), and skin lesions (27.6%).

Diagnostic confirmation occurred with median of 10.5 days (percentiles 3-23), by blood culture (59.5%), peripheral blood (24.8%), skin biopsy (7.5%), histopathology (3.6%), cerebrospinal fluid culture (1.8%), bone marrow count (1.8) and bone marrow culture (1.0%). In this study, 40.1% (112/279) of patients were diagnosed with DH and AIDS almost simultaneously, with interval less than 30 days.

In addition to DH, others opportunistic fungal infections were observed in 58.1% of patients (162/279), 87% showed only one concomitant fungal infection DH and 13% of patients with over one fungal infection. The main concomitant infections were oral candidiasis (82.7%), pneumocystosis (25.9%), and cryptococcosis (2.5%).

Laboratory findings at DH diagnosis showed pancytopenia (WBC<3.500/ml, hemoglobin<10g/dl and platelets count<100.000/ml) in 10.8% (29/278) of cases. Abnormal exams results were: hemoglobin<10g/dl (61,2%; n=278), AST \geq 45UI/L (76,2%; n=239), DHL \geq 480UI/L (79.1%; n=134), and CD4+ count <150cells/ml (85.9%; n=163). The average of CD4+ count was 82 cells/ml (SD= \pm 127.6; IC95%=62-101). Chest imaging conventional radiograph was obtained in 157 patients of which 80.9% had clinical evidence of lung involvement, especially interstitial infiltrate (68.5%, 87/127).

Antifungal therapy for histoplasmosis was administered to 261 of the 279 patients (93.6%) immediately after DH laboratory confirmation, used only one drug (44.1%) or in association two drugs (56.2%) or three drugs (14.2%). Of the 261 remaining patients, amphotericin B was administered to most the cases (92.7%), itraconazole had administered to 105 patients (40.2%), and fluconazole to 97 patients (37.2%).

Of the 279 patients with DH, the clinical outcome was identified in 275 cases, of which 196 patients (71.3%) died after of seven days treatment (median) (percentiles 1-32 days) and 79 patients lived the hospital (28.7%). Among patients who died, 9.2% (18/196) died having DH as basic cause of death, corresponding to mortality rate 6.5% (18/275). AIDS was the main basic cause of death in 44.7% (123/275) of patients, followed by other complications like pneumonia 1.4% (n=4), respiratory insufficiency 1.1% (n=3) and 1.1 tuberculosis % (n=3).

The risk of death was higher among female patients ($p<0.05$) (table 2), hemoglobin < 10g/L ($p<0.05$), platelets count < 100,000 cells/ml ($p<0.001$), and urea > 40mg/dl ($p<0.001$) (table 3).

DISCUSSIONS

Histoplasmosis is important opportunistic mycosis frequently observed in patients with AIDS. HD can be fatal, especially in patients with CD4+ count < 150 cells/ml and with poor compliance or who are not receiving antiretroviral therapy CD4 cells [11-13]. The overall prevalence of HD cases in this study was 4.4%, a trend of increasing cases in the last four years of being observed. This is the first study on descriptive analysis of patients with HD and AIDS in the state of Goiás.

HD cases in Brazil have shown similar scenario in our study, with data ranging from 2% to 5% in endemic areas [4, 14, 15]. Pontes et al. [7], in a study conducted in Ceará,

reported a prevalence of HD in patients with AIDS of 4.2% and in the study of Casotti et al. [16] carried out at Espírito Santo, the prevalence was 2.1%. However, the actual prevalence of HD may be underestimated, probably due to the lack of diagnostic methods more effective, associated with the lack of mandatory reporting of clinical and/or laboratory confirmed cases and clinical inexperience at diagnosis [17, 18].

We observed an average of 21.5 cases per year of HD, ranging from six in 2001 and 46 in 2011. The increasing trend in the number of cases of HD per year can be explained by the evolution of the natural history of HIV, that with the introduction of antiretroviral therapy there was an increase in patient survival and thus increasing the risk of HD. Another possible explanation is the improvement of the diagnosis in the light of further experience of health professionals. Throughout the decade, the program has intensified surveillance of AIDS patient monitoring, and reporting of cases, stimulating the search for medical services and adherence to antiretroviral therapy.

HD is considered an AIDS-defining illness because it appears first as an opportunistic infection in 22% to 85% of these patients [3, 7, 8, 12, 19]. In this study, 40.1% of patients had HD as the first manifestation of AIDS.

The ratio of male: female described in the literature is variable, as 5.4:1 [20], 4.5:1 [11], 4:1 [21], 2:1 [22], data similar to this study, we found a ratio of 3.6:1. The greater participation of young adult males can be explained by the fact that they represent the main cohort affected by HIV [4, 20].

Level of education of AIDS patients seen at HDT showed that most completed only primary education, being a limiting factor in the current job market. So probably these individuals exerted low income activities related to environmental risk factors increase the chances of getting the HD. Patients with this profile have greater difficulty in access to information and to public health, which leads to lack of care doctors at clinical manifestations of HIV infection, thus resulting in late diagnosis of AIDS and HD [23].

Most patients with HD were from the interior of Goiás and the Metropolitan Region of Goiânia. The quest for health care in the HDT is justified because it is a place of reference in treating infectious and parasitic diseases in the Midwest region of Brazil. The high frequency of cases in the urban area, with no history of previous contact with microfocus possible, enhances the aspect of HD as an emerging disease, losing the essentially rural character. Possible urban foci of *H. capsulatum*, such as air conditioners, should be

investigated to assess the changing habitat of the fungus [24]. These data also emphasize the need to investigate symptomatic patients, even without a history of contact with an environmental risk factor [4].

As this is a retrospective study, it was not possible to assess the potential exposure to microfocus suspected of causing infection because of absence of information in the medical record. Possibly these patients could have acquired the infection due to occupational risk for increased exposure to conidia of *H. capsulatum* found in soils containing excreta of birds and bats [25, 26]. Activities such as building workers, farm workers and domestic cleanliness were the main occupations reported, similar to the results found by Mata-Essayag et al. [24].

In acute pulmonary forms a clear exposition of one or more individuals and acute febrile onset occurs is striking, attracting the attention of clinicians. The HD in immunosuppressed host may be caused by reactivation of latent or recent outbreaks with variable and progressive clinical status [20]. In the state of Goiás is intense agricultural activity, it is possible that many cases reflect the reactivation of endogenous infection, acquired previously in contact with the soil.

The clinical features of HD tend to be nonspecific and related to the involvement of the mononuclear phagocyte system [27]. In this study, the clinical features is also presented in a nonspecific way, with prevalence of disease in over 80% of patients at diagnosis of HD, clinical symptom commonly found in several studies [16, 19, 22, 28]. Due to the nonspecific symptoms, HD may be confused with acute lung diseases, chronic pulmonary forms of aspergillosis and tuberculosis, disseminated forms of acute miliary tuberculosis, leukosis and lymphomas, carcinomas, cutaneous leshimaniasis, tertiary syphilis, leukoplakia and lichen planus [10]. The difficulty of a differential diagnosis compromise treatment and may lead the patient to death.

There is no described in the literature specific cutaneous lesions for HD. Multiple lesions, papules, ulcerated, erythematous, pustular, affecting the head, limbs and trunk [29-31] are described. In this work, the skin lesions resulting from hematogenous spread of *H. capsulatum* were described in 27.6% of patients. In Brazil, Mora et al. (2008) also reported the occurrence of skin injury in the large part of patients (43.9%). Moreover, in some countries such as Panama (17%), Guyana (12%) and North America (10%) skin involvement occurs in minor proportions, probably due to differential genetic characteristics of the strains [22, 32, 33].

The diagnosis of HD is very difficult to perform and sometimes it is necessary to use invasive methods such as biopsy of liver, lymph nodes or bone marrow aspirate that can collaborate in isolation of the fungus [34, 35]. The culture of biological samples is the gold standard for the diagnosis of systemic mycoses, although there are more sensitive and specific techniques [24, 36]. Primary diagnostic method for the identification of *H. capsulatum* in this work was the blood culture, which according to Guimarães et al. [36] has a sensitivity of up to 85%. It was observed that almost 25% of cases had fungemia so pronounced that enabled the visualization of microscopic fungus in blood smears during the CBC, very sensitive and specific technique is not routinely used to confirm the diagnosis of HD.

At diagnosis of HD, 58.1% of patients had opportunistic infections commonly found in immunocompromised, especially those with CD4+ counts < 150 cells/ml and oral candidiasis was the most common clinical manifestation. According to the Ministry of Health of Brazil, candidiasis, pneumocystosis and cryptococcosis are commonly reported infections in AIDS patients [37]. Among laboratory abnormalities observed, anemia, increased levels of liver enzyme ALT/AST and lactate dehydrogenase and CD4+ counts < 150 cells/ml were the most prevalent. These data demonstrated that at the time of hospital admission nonspecific tests were requested in an attempt to diagnose the infection because there is no standardized protocol for investigation.

Low levels of hemoglobin reflected severe anemia in the patients, with or without the advanced pathological process due to AIDS. Moreover, this condition may have been aggravated by the use of antiretroviral therapy. However, in patients not receiving medication, HD can cause hematological abnormalities [27].

The occurrence of high levels of AST/ALT in patients with HD has been reported by several researchers [7, 16, 19, 21, 27, 32]. It is known that the use of HAART may also cause changes in liver enzymes. After the start of antiretroviral therapy, the Ministry of Health recommends tests: CBC, platelet count, lipid profile and liver evaluation (AST/ALT) within 30 days, particularly in situations of severe immune deficiency, with periodic controls once every three to four months [38].

Lactic dehydrogenase (LDH) is an enzyme nonspecific for being widely distributed throughout the lymphoid, hepatic, kidney, lung, brain tissue as well as cardiac muscle, skeletal, and in erythrocytes [39]. The present study showed that most patients had LDH

levels over 480 IU/l. Brillhante et al. [11] and Pontes et al. [7] observed the elevation of LDH two times higher than the normal range in individuals with HD and AIDS.

Advanced immunosuppression is the most important risk factor for development of HD [21, 40]. In contrast, CD4+ cells count known is lower in patients with HD than in those with other opportunistic diseases [21, 22, 32]. At diagnosis, most patients had CD4+ counts < 150 cells/ml and in some patients this count was not performed because there was no suspicion of HD/HIV at admission. The CD4+ cells count is a fundamental parameter for monitoring the evolution of antiretroviral therapy in AIDS patients [38] and provides prophylactic treatment with itraconazole in patients with HD in specific areas of endemicity [41].

The radiological finding is not considered reliable diagnostic criteria for fungal infections because other diseases that often affect patients with AIDS have similar radiological characteristics, such as pneumocystosis and miliary tuberculosis. On the other hand, a normal chest radiograph does not exclude the disease [4]. In this study it was not possible to discriminate the radiological findings according to their pathophysiological characteristics because there was no standardization of the test in the medical record.

The HD associated with AIDS involves different organs and systems and, if left untreated, can reach a mortality of up to 80%. However, when used in antifungal therapy may reduce this percentage to 25% or less [13, 14]. Amphotericin B was used as the primary antifungal induction therapy in patients treated at HDT. These data were similar to other studies in which percentage utilization of the antifungal ranged from 68.4% to 96% [7, 11, 12, 32].

For serious HD formula liposomal amphotericin B is the most recommended due to its low toxicity profile, efficacy, rapid resolution of fever and improvement in patient survival [42, 43]. Although this formula be considered standard therapy, most patients in this study received conventional amphotericin B as induction therapy have a lower cost to the hospital.

Treatment of AIDS associated with HD, according to protocols, has an induction phase of 12 weeks, and a maintenance therapy varies according to the immunity of patients [20, 41, 44]. Less severe cases or with good prognosis, therapeutic regimen was initiated with itraconazole. In cases where the patient had acute renal failure, Amphotericin B was replaced with itraconazole or fluconazole according to protocol [41].

Considering the difficulty of early diagnosis of HD, according to Huber et al. [22],

empirical treatment has become a strategy to save the lives of these patients, although there are no reports of such conduct in the medical literature. In this study it was observed that most patients received empirical treatment until the confirmed result because in some cases it was possible to visualize the *H. capsulatum* in peripheral blood or obtaining a positive culture result after several weeks of hospitalization.

The unfavorable clinical outcome, even with the appropriate choice of antifungal therapy may probably have been caused by several factors such as the possible lack of medicines in public health associated with low adherence to maintenance therapy by poor economic conditions of the patient and the delay laboratory diagnosis.

The high lethality rate (70.3%), considering the HD as the underlying cause, intermediate or terminal on the death certificate, may indicate late diagnosis in advanced stages of the disease. On the other hand, considering the HD strictly as underlying cause of death, lethality found (6.45%) was lower than that observed in other studies, where percentages ranged from 32% to 42.3% [11, 21, 28].

Although the study sample was composed primarily of male patients, the risk of death from all causes (basic, intermediate and terminal) was higher among females ($p = 0.009$). The socioeconomic status of patients, as rent or social class, was not included in the medical records, preventing the association with the clinical outcome. The analysis of signs and symptoms of the patient showed that the signal pallid was factor associated with death ($p = 0.007$) and weight loss ($p = 0.042$) was relevant to deaths from other causes, compared with deaths from HD. These results are directly related to AIDS as the underlying disease.

Considering that HD has a high prevalence and severity in patients with AIDS and that early therapy can improve the prognosis, the findings of this study should be considered for new conduct in the clinical management of patients with HIV/AIDS. Moreover, planning of public health activities should be designed to prevent and control the HD in populations susceptible to possible improvement in health care and quality of life of patients.

NOTES

Acknowledgments. The authors are grateful to Reginaldo for assisting in data collection from medical records, and to Dr. João Bosco Siqueira Júnior for important contributions in data analysis.

Author contributions. Silva T. C.: study concept and design, data collection, entry, analysis, and manuscript preparation and writing. Treméa C. M.: data collection, entry, and manuscript review. Zara A. L. S. A.: data entry, analysis, manuscript preparation, writing, and review. Mendonça A. F.: data collection and manuscript review. Godoy C. S. M.: study concept and design, data collection, and manuscript review. Souza L. K. H.: study concept and design, manuscript writing, editing, and review.

Potential conflicts of interest. None of the authors report conflicts of interest.

Funding. This work was supported by National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Agency of Ministry of Science, Technology and Innovation.

REFERENCES

1. CDC. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2013 [cited 2014 10.jan]. Available from: http://AIDSinfo.nih.gov/contentfiles/adult_oi.pdf.
2. Wheat LJ, Chetchotisakd P, Williams B, Connolly P, Shutt K, Hajjeh R. Factors associated with severe manifestations of Histoplasmosis in AIDS. *Clin Infect Dis*. 2000;30:877-81.
3. Borges AS, Ferreira MS, Silvestre MT, Nishioka Sde A, Rocha A. Histoplasmosis in immunodepressed patients: study of 18 cases seen in Uberlandia, MG. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1997 Mar-Apr;30(2):119-24.
4. Unis G, Oliveira FM, Severo LC. Histoplasmose disseminada no Rio Grande do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2004;37:463-8.
5. Leimann BC, Pizzini CV, Muniz MM, Albuquerque PC, Monteiro PC, Reis RS, et al. Histoplasmosis in a Brazilian center: clinical forms and laboratory tests. *Rev Iberoam Micol*. 2005 Sep;22(3):141-6.
6. Oliveira MF, Unis G, Severo LC. An outbreak of histoplasmosis in the city of Blumenau, Santa Catarina. *J Bras Pneumol*. 2006 Jul-Aug;32(4):375-8.
7. Pontes LB, Leitao TM, Lima GG, Gerhard ES, Fernandes TA. Clinical and evolutionary characteristics of 134 patients with disseminated histoplasmosis associated with AIDS in the State of Ceará. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010 Jan-Feb;43(1):27-31.

8. Dasmasceno LS, Novaes AR, Jr., Alencar CH, Lima DT, Sidrim JJ, Goncalves MV, et al. Disseminated histoplasmosis and AIDS: relapse and late mortality in endemic area in North-Eastern Brazil. *Mycoses*. 2013 Sep;56(5):520-6.
9. Almeida MC, Vianna LG, Moraes MAP. Histoplasmosis com Derrame Pleural. Relato de um caso. *Rev Inst Med Trop*. 1990;23(5):375-8.
10. Brasil. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. In: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, editors. 8 ed. Brasília-DF: Ministério da Saúde; 2010. p. 444.
11. Brilhante RS, Fachine MA, Mesquita JR, Cordeiro RA, Rocha MF, Monteiro AJ, et al. Histoplasmosis in HIV-positive patients in Ceara, Brazil: clinical-laboratory aspects and in vitro antifungal susceptibility of *Histoplasma capsulatum* isolates. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2012 Aug;106(8):484-8.
12. Mora DJ, dos Santos CT, Silva-Vergara ML. Disseminated histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome patients in Uberaba, MG, Brazil. *Mycoses*. 2008 Mar;51(2):136-40.
13. Roy D, Guha P, Bandyopadhyay D, Sardar P, Chatterjee SK. Pancytopenia with Hemophagocytic Syndrome Associated with Histoplasmosis in Acquired Immunodeficiency Syndrome: Description of 2 Case Studies and Literature Review. *J AIDS Clinic Res*. 2011;2(1):2155-6148.
14. Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johnson P, et al. Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000 Apr;30(4):688-95.
15. McKinsey DS, Spiegel RA, Hutwagner L, Stanford J, Driks MR, Brewer J, et al. Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Clin Infect Dis*. 1997 Jun;24(6):1195-203.
16. Casotti JA, Motta TQ, Ferreira Jr CU, Cerutti Jr C. Disseminated histoplasmosis in HIV positive patients in Espirito Santo state, Brazil: a clinical-laboratory study of 12 cases (1999-2001). *Braz J Infect Dis*. 2006 Oct;10(5):327-30.
17. Vicentini-Moreira AP, Kohara VS, Passos AN, Feliciano RS, Barreto LC, Freitas RS, et al. Microepidemia de histoplasmosse no município de Arapeí, São Paulo. *Bepa*. 2008;5(58):8-11.

18. Prado M, Silva M, Laurenti R, Luiz R , Travassos L, Taborda C. Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104 (3):513-21.
19. Baddley JW, Sankara IR, Rodriguez JM, Pappas PG, Many WJ. 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*. 2008;62(2):151-6.
20. Pedroza BEP. Histoplasmose associada a HIV/AIDS. Estudo descritivo de causuística em um centro de pesquisa no Rio de Janeiro (1987-2002). Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2003.
21. Daher EF, Barros FAS, Silva-Jr GB, Takeda CFV, Mota RMS, Ferreira MT, et al. Risk factors for death in acquired immunodeficiency syndrome-associated disseminated histoplasmosis. *Trop Med Hyg* 2006;74(4):600-3.
22. Huber F, Nacher M, Aznar C, Pierre-Demar M, El Guedj M, Vaz T, et al. AIDS-related *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* infection: 25 years experience of French Guiana. *AIDS*. 2008 May 31;22(9):1047-53.
23. Ramos IC. Achados Clínicos Laboratoriais como auxiliares no diagnóstico de histoplasmose disseminada em pacientes febris com AIDS de Hospital de Referência do Ceará. Fortaleza-CE: Universidade Federal do Ceará; 2008.
24. Mata-Essayag S, Colella MT, Rosello A, Capriles CH, Landaeta ME, Salazar CP, et al. Histoplasmosis: a study of 158 cases in Venezuela, 2000-2005. *Medicine (Baltimore)*. 2008 20080715 DCOM- 20080813;87(4):193-202.
25. Deepe GS. *Histoplasma capsulatum*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dollin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010.
26. Colombo AL, Tobon A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol*. 2011 Nov;49(8):785-98.
27. Fredricks DN, Rojanasthien N, Jacobson MA. AIDS-related disseminated histoplasmosis in San Francisco, California. *West J Med*. 1997 Nov;167(5):315-21.
28. Chang MR, Taira CL, Paniago AMM, Taira DL, Cunha RV, Wanke B. Study of 30 cases of histoplasmosis observed in the Mato Grosso do Sul State, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2007;49(1):37-9.

29. Orsi AT, Nogueira L, Chrusciak-Talhari A, Santos M, Ferreira LCL, Talhari S, et al. Coinfecção histoplasmose e Aids. *An Bras Dermatol* 2011;86 (5):1025-6.
30. Ramdial PK, Mosam A, Dlova NC, N BS, Aboobaker J, Singh SM. Disseminated cutaneous histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Cutan Pathol*. 2002 Apr;29(4):215-25.
31. Reyes M, Arenas LR, Pichardo P, Vick R, Torres A, Zacarias R. Cutaneous Histoplasmosis and AIDS. *Gac Med Mex*. 2003 May-Jun;139(3):270-5.
32. Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, Puga E, Talavera L. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: a review of 104 cases. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 15;40(8):1199-202.
33. Karimi K, Wheat LJ, Connolly P, Cloud G, Hajjeh R, Wheat E, et al. Differences in histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome in the United States and Brazil. *J Infect Dis*. 2002 Dec 1;186(11):1655-60.
34. Rossini TF, Goulart S. Histoplasmose clássica: revisão. *Rev Bras Anal Clin*. 2006;38(4):275-9.
35. Ferreira MS, Borges AS. Histoplasmosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009 Mar-Apr;42(2):192-8.
36. Guimaraes AJ, Nosanchuk JD, Zancoppe-Oliveira RM. Diagnosis of Histoplasmosis. *Braz J Microbiol*. 2006 Jan;37(1):1-13.
37. Brasil. Guia de Vigilância Epidemiológica. In: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, editors. Brasília - D2009. p. 816.
38. Brasil. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV. In: Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS, editors. 7 ed. Brasília-DF2008. p. 244.
39. Motta VT. Bioquímica Clínica: Princípios e Interpretações. In: Motta VT, editor. Bioquímica clínica para o laboratório. 5 ed. Rio Grande do Sul: Medbook; 2009. p. 215-33.
40. McLeod DS, Mortimer RH, Perry-Keene DA, Allworth A, Woods ML, Perry-Keene J, et al. Histoplasmosis in Australia: report of 16 cases and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Jan;90(1):61-8.

41. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007 Oct 1;45(7):807-25.
42. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs*. 2013 Jun;73(9):919-34.
43. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. 2002 Jul 16;137(2):105-9.
44. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Jan;20(1):115-32.

FIGURE 1

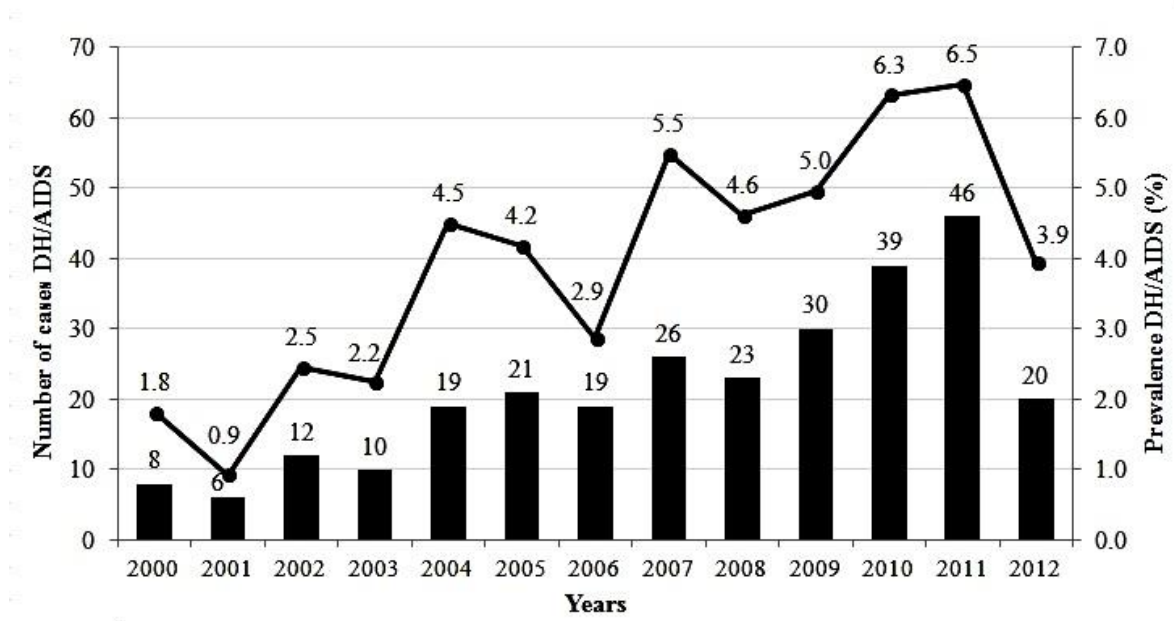


TABLE 1

Demographic characteristics		
Age (years)		
Median \pm SD		37.6 \pm 10.6
CI95%		36.3-38.8
Min-Max		5-72
Sex	N	%
Male	219	78.5
Female	60	21.5
Marital status		
Single	145	52.0
Married/stable union	91	32.6
Divorced/separated/	16	5.7
Widowed	11	4.0
Missing	16	5.7
Educational level		
Illiterate	2	0.7
Basic education	155	55.6
High school	49	17.6
Tertiary education	4	1.4
Missing	69	24.7
Place of origin		
Goiânia/Metropolitan Region (9)	122	43.8
Others municipalities of Goiás (68)	127	45.5
Others states of country (7)	26	9.3
Missing	4	1.4
Residence area		
Urban	229	82.1
Rural	31	11.1
Missing	19	6.8
Occupation		
Building	51	18.3
Cleaning	35	12.5
Rural	32	11.5
Transportation	24	8.6
Others	128	45.9
Missing	9	3.2
Total	279	100

TABLE 2

Demographic characteristics	Non-survivors		Survivors		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Age group (275)	196	71.2	79	28.7	0.784
10 - 29	48	24.5	17	21.5	
30 - 49	118	60.2	54	68.4	
50 - 72	30	15.3	8	10.1	
Sex (275)	196	71.3	79	28.7	0.010*
Male	145	74.0	70	88.6	
Female	51	26.0	9	11.4	
Marital status (263)	188	72.3	72	27.7	0.816
Single/divorced/separated/widowed	123	65.4	46	63.9	
Married/stable union	65	34.6	26	36.1	
Educational level (206)	146	70.9	60	29.1	0.788
Illiterate	2	1.4	0	0.0	
Basic education	108	74.0	45	75.0	
High school	34	23.3	14	23.3	
Tertiary education	2	1.4	1	1.7	
Place of Origin (271)	193	71.2	78	28.8	0.845
Goiânia/Metropolitan Region	86	44.6	34	43.6	
Others municipalities of Goiás	87	45.1	38	48.7	
Others states of country	20	10.4	6	7.7	
Residence area (256)	190	74.2	66	25.8	0.117
Urban	172	90.5	55	83.3	
Rural	18	9.5	11	16.7	

*OR=2.736 (CI95%:1.3-5.9).

TABLE 3

Laboratory findings (N)	Non-survivors		Survivors		<i>p</i>	OR	CI 95%
	n	%	n	%			
Pancytopenia (274)					0.683		
Yes	19	67.9	9	32.1			
No	176	71.5	70	28.5			
Hemoglobin (g/l) (275)					0.008	2.06	1.2-3.5
<10	128	77.1	38	22.9			
≥10	67	62.0	41	38.0			
Leucocytes (cells/ml) (274)					0.333		
<3,500	99	73.9	35	26.1			
≥3,500	96	68.6	44	31.4			
Platelets (cells/ml) (273)					< 0.001	3.16	1.7-5.8
<100,000	90	84.1	17	15.9			
≥100,000	104	62.7	62	37.3			
Creatinine (mg/dl) (249)					0.099		
<1.5	130	68.4	60	31.6			
≥1.5	47	79.7	12	20.3			
Urea (mg/dl) (248)					< 0.001	2.92	1.6-5.3
≥40	102	82.3	22	17.7			
<40	76	61.3	48	38.7			
AST (IU/l) (235)					0.259		
<45	36	65.5	19	34.5			
≥45	132	73.3	48	26.7			
ALT (IU/l) (236)					0.531		
<43	74	69.2	33	30.8			
≥43	94	72.9	35	27.1			
DHL (IU/l) (131)					0.365		
<480	23	82.1	5	17.9			
≥480	76	73.8	27	26.2			
FA (IU/l) (69)					0.528		
<300	26	72.2	10	27.8			
≥300	26	78.8	7	21.2			
CD4+ (cells/ml) (161)					0.217		
<150	85	61.6	53	38.4			
≥150	11	47.8	12	52.2			

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Annual distribution of patients with disseminated histoplasmosis and AIDS and annual prevalence. Goiania. Goiás. Brazil. 2000-2012.

Table 1. Demographic characteristics of patients with disseminated histoplasmosis and AIDS attended at HDT. Goiania. Goiás. Brazil. 2000-2012.

Table 2. Demographic characteristics and outcome of patients with disseminated histoplasmosis and AIDS attended at HDT. Goiania. Goiás. Brazil. 2000-2012.

Table 3. Laboratory findings and outcome of patients with disseminated histoplasmosis and AIDS attended at HDT. Goiania. Goiás. Brazil. 2000-2012.

11 APÊNDICES

APÊNDICE 1 - FICHA DO PACIENTE

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA PROGRAMA DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL LABORATÓRIO DE MICOLOGIA			
	Rua Delenda Rezende de Melo - Setor Universitário - CEP 74605 - 050 – (062) 3209-6127			
PROJETO DE PESQUISA: HISTOPLASMOSE EM PACIENTES COM AIDS				
FICHA DO PACIENTE				
1) Informações pessoais				
Nome: _____ Prontuário nº: _____ / _____				
Primeira consulta (____/____/____) Data da internação: (____/____/____) Sexo: M () F ()				
Estado Civil: _____ Data de nascimento: (____/____/____) _____ anos				
Cor: _____ Natural: _____				
Procedência: _____ Profissão: _____				
Escolaridade: _____ Religiosidade: _____				
2) Sintomas				
Início: _____				
Inespecíficos				
<input type="checkbox"/> Inapetência <input type="checkbox"/> Mialgia <input type="checkbox"/> Febre - período: _____				
<input type="checkbox"/> Perda de peso <input type="checkbox"/> Cefaléia <input type="checkbox"/> Caquexia _____				
<input type="checkbox"/> Adinamia <input type="checkbox"/> Adenomegalia <input type="checkbox"/> Calafrios <input type="checkbox"/> Lesões de pele - tipo: _____				
<input type="checkbox"/> Lipotímia <input type="checkbox"/> Icterícia <input type="checkbox"/> Anasarca _____				
<input type="checkbox"/> Sudorese noturna <input type="checkbox"/> Astenia <input type="checkbox"/> Parestesia <input type="checkbox"/> Hipocorado				
<input type="checkbox"/> Hepatomegalia <input type="checkbox"/> Esplenomegalia (EF) ou (USG): _____				
Sistema Respiratório				
<input type="checkbox"/> Epistaxe <input type="checkbox"/> Expectoração <input type="checkbox"/> Infiltrado pulmonar				
<input type="checkbox"/> Dispnéia de repouso <input type="checkbox"/> Coriza <input type="checkbox"/> Hemoptise <input type="checkbox"/> Lesões: mucosa nasal				
<input type="checkbox"/> Tosse <input type="checkbox"/> Sinusite <input type="checkbox"/> Dor torácica _____				
Sistema Digestivo				
<input type="checkbox"/> Vômitos <input type="checkbox"/> Melena <input type="checkbox"/> Hipocolia fecal				
<input type="checkbox"/> Dor abdominal <input type="checkbox"/> Diarréia <input type="checkbox"/> Enterorragia <input type="checkbox"/> Disfagia				
<input type="checkbox"/> Odinofagia <input type="checkbox"/> Náuseas <input type="checkbox"/> Epigastralgia <input type="checkbox"/> Lesões mucosa oral				
Sistema Urinário				
<input type="checkbox"/> Disúria <input type="checkbox"/> Poliúria <input type="checkbox"/> Polaciúria <input type="checkbox"/> Oligúria				
Outros sintomas: _____				

3) Tratamento				
<input type="checkbox"/> Anfotericina B <input type="checkbox"/> Itraconazol <input type="checkbox"/> Fluconazol <input type="checkbox"/> Terapia de manutenção				
Dose: _____ Dose: _____ Dose: _____ Dose: _____				
Início: (____/____/____) Início: (____/____/____) Início: (____/____/____) Início: (____/____/____)				
Terapia antimicrobiana prévia - () Antibiótico () Antifúngico : _____				

Outros medicamentos: _____				

4) HIV: Data do diagnóstico (____/____/____) Terapia antirretroviral: Regular () Irregular () Sem uso ()				
Medicamentos: _____				
5) Doença de base: _____				

Outras infecções fúngicas:

Outras infecções:

6) Fatores de risco () Zona rural () Zona urbana

Contato prévio () Grutas () Cavernas () Construções antigas
() Árvores () Paiol () Galinheiro

() Tabagista () Usuário - drogas () Usuário - bebida alcoólica () Hemotransfundido

Caracter. sexuais () Heterossexual () Bissexual () Promíscuo () Homossexual

Caracter. do parceiro () Homossexual () Bissexual () Promíscuo () Hemotransfundido

() Heterossexual () HIV positivo () Hemofílico OBS: _____

7) Exames realizados

Raio X:

Diagnóstico () Hemocultura () Biópsia pele () Líquor () Mielocultura
(___/___/___) (___/___/___) (___/___/___) (___/___/___)
() Sangue () Escarro () Hemograma () Miograma
(___/___/___) (___/___/___) (___/___/___) (___/___/___)

Obs: _____

Cont. de células CD4⁺: CD8⁺: CD4⁺/CD8⁺:

Carga viral N° de cópias: Log:

Hemograma	Enzimas hepáticas	Exames bioquímicos
Hemácias: /mm ³	Fosfatase alcalina: mg/dl	Uréia: mg/dl
Hematócrito: %	γ-GT: U/l	Cretinina: g/dl
Hemoglobina: g/l	Desidrogenase láctica: U/l	Albumina: g/dl
Plaquetas: /mm ³	Ferritina sérica: ng/ml	Proteína total: g/dl
Leucócitos: /mm ³	ASAT (TGO): U/l	Líquor
Bastonetes: /mm ³	ALAT (TGP): U/l	Leucócitos /mm ³
Segmentados: /mm ³	Bilirrubina total: mg/dl	Polimorfonucleares /mm ³
Eosinófilos: /mm ³	Bilirrubina direta: mg/dl	Hemácias /mm ³
Basófilos: /mm ³	Bilirrubina indireta: mg/dl	Monócitos /mm ³
Linfócitos: /mm ³	TAP TPT: TPC:	Glicose mg/dl
Monócitos: /mm ³	AT: % INR:	Proteínas mg/dl

OBS:

Evolução do paciente () Cura () Acompanhamento laboratorial () Terapia de manutenção

() Sem informações () Alta () Óbito (___/___/___) Causa mortis: