Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Pós-Graduação em Medicina Tropical

BEATRIZ ELENA PORRAS PEDROZA

HISTOPLASMOSE ASSOCIADA A HIV/AIDS. ESTUDO DESCRITIVO DE CASUÍSTICA EM UM CENTRO DE PESQUISA NO RIO DE JANEIRO (1987-2002)

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical

Orientador: Prof. Dr. Dr. Bodo Wanke
Co-orientadora : Prof[a]. Dra. Márcia dos Santos Lazéra

RIO DE JANEIRO
2003

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

P372

Pedroza, Beatriz Elena Porras

Histoplasmose associada a HIV/AIDS: estudo descritivo de casuística em um centro de pesquisa no Rio de Janeiro (1987-2002) / Beatriz Elena Porras Pedroza. – Rio de Janeiro, 2003.
xv, 123 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2003.
Bibliografia: f. 102-123

1. Histoplasmose disseminada. 2. AIDS. 3. Epidemiologia. 4. Aspectos clínicos. 5. Diagnóstico. 6. Tratamento. I. Título.

CDD 616.969

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Pós-Graduação em Medicina Tropical

BEATRIZ ELENA PORRAS PEDROZA

HISTOPLASMOSE ASSOCIADA À HIV/AIDS.
ESTUDO DESCRITIVO DE CASUÍSTICA EM UM CENTRO DE PESQUISA NO RIO DE JANEIRO (1987-2002)

Orientador: Prof. Dr. Dr. Bodo Wanke
Co-orientadora : Prof^{a}. Dra: Dra. Márcia dos Santos Lazéra

Aprovada em: 29/09/2003

EXAMINADORES:

Prof^{a}. Dra. Maria Clara Gutierrez Galhardo- Presidente
Prof^{a}. Dra. Dirce Bomfim de Lima
Prof. Dr. Jeferson Carvalhaes de Oliveira

Rio de Janeiro, 2003

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Hugo Alfredo Porras Torres *In memoriam* e Beatriz Esther Pedroza de Porras, por terem me apoiado sempre e incentivado no meu crescimento pessoal e profissional, mas principalmente pelo profundo amor que em todo momento das suas vidas recebi.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado tudo o que tenho e por ter colocado sempre em meu caminho pessoas bondosas.

A minha Mãe por ter me apoiado durante o tempo da minha estadia no Brasil, e por ter sido minha amiga sempre, porque além de ter me dado a vida , sempre que tenho precisado dela tem estado aí sem condições, a quem lhe agradeço também pelo seu infinito amor.

Ao meu Pai por ter se convertido no anjo que me acompanhou e reconfortou nos momentos de maior solidão e fraqueza.

A minha família com a que sempre tenho contado.

Aos meus irmãos Hugo Arnaldo e Leonardo Andrés, a minha avó Carmen, a minha cunhada Cecilia e a minha prima Luz Helena pelo apoio e amor de sempre.

Ao Miguel Jara pelo seu carinho desde sempre.

Ao Doutor José Rodríguez Coura por ter me dado a oportunidade de evoluir profissionalmente e por ser um modelo de pesquisador a seguir.

Ao Doutor Bodo Wanke por ter aceito ser o meu orientador, por ter me permitido aprender ao seu lado e pela sua amizade.

Ao Doutor Marcio Neves Boia, de quem recebi sua amizade e de quem aprendí muito durante o mestrado.

À Doutora Marcia Lazera dos Santos pelos ensinamentos e pela sua amizade e apoio no momento em que mais o precisei.

À Doutora Regina Lana Braga Costa pelos seus valiosos aportes à minha tese e pela sua amizade.

Ao Doutor Doménico Capone pela sua colaboração na análise dos examens radiológicos.

Ao Doutor Maurício De Andrade Péres pelos aportes na analise dos dados.

Aos profissionais do Instituto Clínica de Pesquisa Evandro Chagas dos quais aprendi muito e graças aos quais pude desenvolver a minha tese.

A todo o pessoal do laboratório da micologia do IPEC por terem - me ensinado muito e feito sentir-me como em casa.

À Doutora Martha Cecilia Suarez Mutis, por ter sido a inspiração para seguir o caminho da Medicina Tropical e por ser exemplo a seguir de mulher batalhadora , inteligente e profissional, a quem também agradeço pela sua amizade .

À Doutora Flor Ernestina Martínez Espinosa por ter-me apoiado na idéia de fazer o mestrado, por compartilhar as suas vivências e pela sua amizade.

Ao Senhor Carlos Armando Morales Quintero pelo seu estímulo quando decidi vir para o Brasil, para a realização do meu mestrado.

À Doutora Maria Celeste Nunes De Melo pela sua amizade e por ser exemplo de determinação e disciplina.

Aos meus caros amigos Alberto Herrerias Franco, Hernán Bermudez, Alexandra Gonçalves Quiroga, pelas suas múltiplas demonstrações de amizade incondicional, dos quais tenho aprendido muito.

Aos meus colegas de turma Gustavo Albino Pinto Magalhães e Eduardo Cesar Faria por terem sido além de bons companheiros bons amigos.

A Doutora Beatriz Leimann pelos seus valiosos aportes para minha tese e pela sua amizade.

Ao Sr. Amilton Xavier da seção de informática do IPEC pela ajuda prestada.

À Sra. Dayse Pereira Campos pelos aportes feitos a minha tese e pelo fornecimento de dados do SED,assim como ao Senhor Claudio de Souza Vieira Lisboa.

À Doutora Inge Ingebourg do laboratório do IPEC pelos aportes feitos.

Ao Sr. Rodrigo Meixas pela digitalização dos Rx.

Ao comite de Ética do IPEC por ter-me permitido desenvolver o trabalho na sua instituição.

Ao CNPq pelo apoio com a bolsa de estudos.

A todos aqueles que de alguma outra maneira me aportaram boas vivências neste período de tempo: Doutor Fernando Sodré, Dra. Cristina Dos Santos, Dra. Maria Celeste Spata , Severino dos Ramos Pereira , Laura Martins.

GLOSSÁRIO

3TC - Lamivudina

ABC - Abacavir

ADNc - ADN complementar

ADNmt - ADN mitocondrial

ADNr - ADN ribossómico

AIDS - Acquired Immunological Deficiency Syndrome

AZT - Zidovudina

BAL - Bronchoalveolar lavage

CD4+ - Linfócitos com receptor para anticorpo monoclonal CD4

CD8+ - Linfócitos com receptor para anticorpo monoclonal CD4

CMV - Citomegalovirus

D4T - Estavudina

ddC - Zalcitavina

ddI - Didanosina

DHL – Deshidrogenase lactica

EFZ - Efavirenz

ELISA - Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay

HAART - Hightly Active Antiretroviral Therapy

HIV - Human Immunodeficiency Virus

HIV+ - Positividade para Human Immunodeficiency Virus

IDD – Imunodifusão dupla

IFI - Imunofluorescença indireta

INV - Indinavir

IPEC - Instituto de Pesquisa Clinica Evandro Chagas

NFV - Nelfinavir

NVP - Nevirapina

RTV - Ritonavir

RFPL - Restriction Fragment Length Polymorphism

RAPD - Random Amplified Polymorphic DNA

SAQ - Saquinavir

SED - Serviço De Estatística e Documentação do IPEC

SPSS - Statistical Package for the Social Sciences

WB - Western Blot

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

HISTOPLASMOSE ASSOCIADA À HIV/AIDS.ESTUDO DESCRITIVO DE CASUÍSTICA EM UM CENTRO DE PESQUISA NO RIO DE JANEIRO (1987-2002)

RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO MEDICINA TROPICAL

BEATRIZ ELENA PORRAS PEDROZA

Foi feito estudo descritivo , retrospetivo de uma série de casos de histoplasmose associada à HIV/AIDS no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) no período de Janeiro de 1987 a Setembro de 2002, mediante a revisão de prontuários. Em 2020 casos HIV_+ foram diagnosticados 35 casos da micose, dos quais 32 desenvolveram histoplasmose disseminada oportunista e 3 apresentaram infeção por *Histoplasma capsulatum* demonstrada laboratorialmente.

A maioria dos casos de histoplasmose era procedente do estado do Rio de Janeiro (97,14 %),principalmente da cidade do Rio de Janeiro (80%), sendo a maioria natural do mesmo estado (71,42%). Como perfil predominante da casuística tivemos: sexo masculino (87%), comportamento heterossexual predominante (40%), seguindo-se bissexual (17,1%); escolaridade: primeiro grau (42,9%) e profissão de diferentes categorias de nível técnico ou serviços primários. Desemprego foi observado em 17,1% , tabagismo em 45,71% e etilismo em 60%. Atividades de risco não foram relacionadas aos casos de histoplasmose, excetuando-se um caso em que se identificou viagem recente para outra área endêmica com soroconversão.

A histoplasmose disseminada oportunista ocorreu em 1,58% (32/2020) dos pacientes HIV_+ na série estudada. Com 1,99% (27/1352) no sexo masculino e 0,74% (5/668) no sexo feminino. A associação de histoplasmose disseminada em AIDS

nesta mesma série foi de 3,21% (32/996) sem evidente variação de freqüência ao longo do período de estudo. Houve predomínio do sexo masculino 3,92%(27/688) sobre o feminino 1,62% (5/308), na associação histoplasmose disseminada oportunista em AIDS nesta mesma série, sugerindo que homens com AIDS apresentem mais chances de adoecer por histoplasmose do que mulheres. No entanto esta possibilidade depende de futuros estudos. O principal conjunto de manifestações clínicas da histoplasmose disseminada oportunista foi de caráter sistêmico (febre, perda de peso), seguindo-se manifestações respiratórias e do sistema reticuloendotelial. No raio X de tórax predominou o padrão intersticial micronodular, retículo nodular ou misto, com ou sem linfonodomegalia em 37,5% (6/16) . Chamou a atenção a freqüência da menigoencefalite por *H. capsulatum* nas formas disseminadas da histoplasmose em AIDS 12,5% (4/32). A presentação cutâneo mucosa ocorreu em 3 casos (9,37%) 3/32. A histoplasmose disseminada oportunista ocorreu como doença definidora de AIDS em 23 casos , sendo que, como causa única definidora de AIDS em 12,5% (4/32) e como causa associada a outras infecções oportunistas em 59,37% (19/32). Nos demais (28,12%) a histoplasmose apressentou-se em pacientes que já tinham AIDS (9/32). Diferentes co-morbidades infecciosas foram observadas nos casos de histoplasmose disseminada oportunista em 84,37% (27/32) chamando a atenção à tuberculose com 12,5% (4/32). O diagnóstico micológico através do cultivo foi o principal meio de diagnóstico , sendo que o exame direto de espécimes clínicos para histoplasma foi de baixo rendimento. A imunodifusão dupla foi negativa em 68,5% (22/32) , sendo que naqueles positivos somente a banda M foi detectada. O CD4 presentou níveis baixos (10 cel /mm^3 a 288 cel / mm^3) em 12 casos de histoplasmose disseminada oportunista analisados. Dos pacientes que foram para óbito 59,37% (19/32), 4 encontravam-se em uso de monoterapia ARV e o restante era virgem de tratamento. Quando consideramos óbito segundo disponibilidade de esquema ARV no Brasil, em três períodos distintos 1987-1990,1991-1995,1996-2002, na série analisada no IPEC o óbito foi significativamente reduzido nos casos de histoplasmose disseminada oportunista no período do uso de HAART. A associação da histoplasmose à AIDS não mudou significativamente sua freqüência de ocorrência na serie analisada, mas é possivel que o esquema HAART esteja implicando melhor evolução dos casos e redução da letalidade por recuperação parcial da imunidade celular.

ÍNDICE

GLOSSÁRIO	Página IX
RESUMO	Página X
I. INTRODUÇÃO	Página 1
I.1 - DEFINIÇÃO E CONCEITUAÇÃO	Página 1
I.2 - HISTÓRICO	Página 1
I.3 - ETIOLOGIA	Página 2
I.3.1 - ECOLOGIA DO *Histoplasma capsulatum*	Página 4
I.5 - EPIDEMIOLOGIA	Página 6
I. 5.1 SURTOS HISTOPLASMOSE	Página 7
I.5.2 PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO	Página 10
I.5.3 - AIDS NA AMÉRICA LATINA	Página 12
I.5.4 - HISTOPLASMOSE E AIDS NA AMÉRICA LATINA	Página 16
I.6 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA HISTOPLASMOSE	Página 17
I.6.1 - INFECÇÃO SUBCLÍNICA	Página 18
I.6.2 - HISTOPLASMOSE AGUDA (HISTOPLASMOSE PULMONAR AGUDA)	Página 18
I.6.3 - HISTOPLASMOSE MEDIASTINAL E OUTRAS FORMAS	Página 19
I.6.4 - HISTOPLASMOSE PULMONAR CRÔNICA	Página 20
I.6.5 - HISTOPLASMOSE DISSEMINADA	Página 20
I.6.6 - QUADROS CLÍNICOS DA HISTOPLASMOSE DISSEMINADA	Página 23
I.6.6.1 QUADRO CLÍNICO DA HISTOPLASMOSE DISSEMINADA DE TIPO OPORTUNISTA	Página 23
I.6.6.1.1 QUADRO CLÍNICO DA HISTOPLASMOSE DISSEMINADA DE TIPO OPORTUNISTA NA AIDS	Página 24
I.7- DIAGNÓSTICO DA HISTOPLASMOSE	Página 26

I.7.1- DIAGNÓSTICO LABORATORIAL Página 26

I.7.2- DIAGNÓSTICO POR BIOLOGIA MOLECULAR Página 27
I.7.3 -DIAGNÓSTICO IMUNOLÓGICO: Página 33

I.7.4 -DIAGNOSTICO RADIOLÓGICO Página 34

I.7.5- DIAGNÓSTICO DE AIDS Página 35

I.8 - TRATAMENTO DA HISTOPLASMOSE Página 41

I.8.1 - TRATAMENTO DA HISTOPLASMOSE DISSEMINADA ASSOCIADA À AIDS Página 42
I.9 - PROFILAXIA Página 44
I.10 - PREVENÇÃO Página 45

II- OBJETIVOS Página 49

III- MATERIAL E MÉTODOS Página 50

IV- RESULTADOS Página 53

CASUÍSTICA Página 53

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS Página 53

PROCEDÊNCIA Página 53

NATURALIDADE Página 53

IDADE POR ÉPOCA DO DIAGNÓSTICO DE HISTOPLASMOSE Página 54

SEXO Página 54

ANOS DE SOBREVIDA APÓS DIAGNÓSTICO HISTOPLASMOSE Página 56

ESTADO CIVIL Página 56

COMPORTAMENTO SEXUAL Página 57

ESCOLARIDADE Página 57

ATIVIDADE DE RISCO Página 58

PROFISSÃO Página 59

OCUPAÇÃO DOS PACIENTES Página 60

ANTECEDENTE DE TABAGISMO Página 60

ANTECEDENTE DE ETILISMO Página 60

ANTECEDENTE DE DESNUTRIÇÃO: Página 61

PACIENTES COM AIDS NO IPEC: Página 61

DISTRIBUIÇÃO ANUAL DE CASOS DE HISTOPLASMOSE DISSEMINADA TIPO OPORTUNISTA SEGUNDO O ANO DE DIAGNÓSTICO E DISTRIBUIÇÃO/ANO DIAGNOSTICO DOS CASOS AIDS Página 62

CASOS DE AIDS POR ANO DE DIAGNÓSTICO SEGUNDO SEXO Página 63

DISTRIBUIÇÃO POR ANO DE DIAGNÓSTICO. CASOS HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNISTA VS CASOS COM AIDS. Página 63

DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNISTA VS CASOS HIV+ POR PERÍODO SEGUNDO ESQUEMA ANTIRETROVIRAL Página 65

CASOS DE HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNISTA VS CASOS AIDS POR PERÍODO SEGUNDO ESQUEMA ANTIRETROVIRAL DISPONÍVEL Página 65

QUADRO CLÍNICO DOS 32 CASOS DE HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNISTA Página 66

CONJUNTO DE SINTOMAS APRESENTADOS POR PACIENTE Página 67

CONJUNTO DE MANIFESTAÇÕES PUMONARES Página 67

CONJUNTO DE MANIFESTAÇÕES EM PELE E/OU DE MUCOSA Página 68

MANIFESTAÇÕES CLINICAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL Página 69

MANIFESTAÇÕES TRATO GASTROINTESTINAIS Página 69

CONJUNTO DE MANIFESTAÇÕES RELATIVAS AOS SISTEMAS HEMATOPIÉTICO E RETICULOENDOTELIAL Página 70

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO POR HIV Página 73

DIAGNÓSTICO MICOLÓGICO Página 73

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM Página 78

CONTAGEM DE CD4 Página 79

DISTRIBUIÇÃO EM 12 PACIENTES SEGUNDO DATA DIAGNÓSTICO HISTOPLASMOSE, USO DE ARV, EVOLUÇÃO PARA ÓBITO E CD4 Página 80

DISTRIBUIÇÃO 20 PACIENTES SEGUNDO DATA DIAGNÓSTICO HISTOPLASMOSE, USO DE ARV E EVOLUÇÃO PARA ÓBITO Página 81

FREQUÊNCIA DE ÓBITO POR PERIÓDO DIAGNÓSTICO HISTOPLASMOSE SEGUNDO ESQUEMA ANTIRETROVIRAL DISPONÍVEL Página 81

TRATAMENTO ANTIFÚNGICO DE ESCOLHA NA FASE DE INDUÇÃO Página 83

ACHADOS EM NECROPSIA Página 84

V. DISCUSSÃO Página 85

VII- CONCLUSÕES Página 99

VIII- BIBLIOGRAFIA Página 102

HISTOPLASMOSE

I - INTRODUÇÃO

I.1 - DEFINIÇÃO e CONCEITUAÇÃO

Histoplasmose é o termo utilizado para micose causada por duas variedades de *Histoplasma capsulatum*: *H. capsulatum* var. *capsulatum*, agente da histoplasmose clássica ou capsulata e *H. capsulatum* var. *duboisii*, causador da histoplasmose duboisi ou africana. Na histoplasmose clássica ou capsulata o fungo causador da infecção apresenta especial afinidade para o SRE (Lacaz CS *et al.,* 1991).

O pulmão é a porta de entrada da infecção. Ao atingir os alvéolos pulmonares, os conídios são fagocitados por macrófagos, multiplicando-se no seu interior sob a forma de leveduras. Nos hospedeiros imunocompetentes as lesões geralmente regridem espontaneamente e podem calcificar. Mesmo nestes casos, entretanto, microrganismos podem permanecer viáveis nos tecidos e causar processo infeccioso se surgirem condições de imunodepressão (Rey L,1999). Nos hospedeiros com alguma imunodeficiência a infecção pode ter decurso progressivo, inclusive podendo levar a óbito.

I.2 - HISTÓRICO

A histoplasmose foi descoberta por Samuel Taylor Darling, em 1905, que supôs ser causada por um protozoário, denominando-o *Histoplasma capsulatum*. Em 1912 o patologista brasileiro Henrique da Rocha Lima reviu os casos de Darling e classificou o agente da histoplasmose entre os fungos, mantendo sua designação. Somente em 1934 este fungo foi cultivado por De Monbreun, que também demonstrou o seu dimorfismo.

O primeiro caso a ser diagnosticado em vida nos Estados Unidos data de 1932, necropsia feita nesse paciente confirmou o diagnóstico. No Brasil, Duarte E, em 1945 publicou a primeira necropsia completa de histoplasmose sendo achadas grandes quantidades de lesões no intestino e no encéfalo.

Almeida e Lacaz (1939) informaram o achado de *H. capsulatum* em corte histológico e o seu isolamento de lesão de um paciente com cromoblastomicose. Mais tarde, em 1941, estes mesmos autores descreveram o isolamento do fungo de uma amostra de escarro de um paciente internado em sanatório que apresentava lesões pulmonares. Contudo, estes relatos foram questionados. Em 1941, Vilela e Pará, informaram o primeiro caso de histoplasmose em uma criança de três anos procedente de Minas Gerais que apresentava a forma juvenil da micose. O diagnóstico estava baseado no achado de *H. capsulatum* em cortes histológicos do fígado (Londero & Ramos, 1978; Pará M, 1946).

I.3 - ETIOLOGIA

Histoplasma capsulatum é um fungo dimórfico que se apresenta filamentoso ou leveduriforme de acordo com a temperatura. No seu habitat natural, em determinados tipos de solo, assim como em cultivos à temperatura ambiente (cerca de 25°C), apresenta-se filamentoso, provido de micélio constituído de hifas hialinas septadas que produzem propágulos assexuados de dois tipos, os microconídios e os macroconídios. Os macroconídios são esféricos, grandes, medindo de 8 a 15 μm de diâmetro, de parede espessa, birrefringente, dando aspecto de duplo contorno, o mais externo recoberto por pequenas projeções tubulares, configurando os macroconídios tuberculados; os microconídios são pequenos, ovóides, medem de 2 a 4 μm de diâmetro. As colônias da fase miceliar são de crescimento lento (2 a 3 semanas) e apresentam diferenças em seu aspecto, basicamente devido maior ou menor produção dos dois tipos de conídios. Na sua fase parasitária e em cultivos a 37°C o fungo é uma levedura pequena, medindo de 2 a 5 μm de diâmetro, que se reproduz por gemação simples e é uninucleada.

H. capsulatum apresenta também uma fase de reprodução sexuada, da classe **Ascomycetes**, sendo denominado *Ajellomyces capsulatus; Ajellomyces* foi o gênero proposto, em 1968, por Mc Donough & Lewis. Técnicas moleculares indicam diferenças a nível de DNA entre vários isolados do fungo. Em quase a totalidade dos casos, a inalação de fragmentos de micélio e especialmente de microconídios, graças ao seu tamanho pequeno (2 a 5 μm), alcançam os alvéolos pulmonares, dando lugar à infecção, ao contrário dos macroconídios tuberculados, que por seu

grande tamanho (8 a 15 μm), não atingem os alvéolos (Lacaz CS *et al.,* 1991; Restrepo A. *et al.,* 1996).

Elementos parasitários de *Histoplasma capsulatum* proliferam dentro do fagolisossoma, compartimento que contém muitas enzimas com capacidade efetiva para destruir microrganismos, porém Eissemberd *et al.,.* (1993) demostraram que este fungo consegue manter o pH do fagolisossoma perto da neutralidade. Sabe-se que em meio ácido é requerido para a maior parte das atividades enzimáticas do fagolisossoma; assim, a modulação do pH pode ser um dos mecanismos que permite ao *Histoplasma capsulatum* sobreviver intracelularmente.

Batanghari JW e Goldman WE (1997), observaram diferenças entre as necessidades do *Histoplasma capsulatum* na sua forma saprofitária (*in natura*) e a forma parasitária (a que parasita macrófagos de mamíferos), explicando em parte que o fagolisossoma é um compartimento limitante de cálcio e demostraram também que a diminuição do cálcio inibe o crescimento da fase miceliar mas não da fase leveduriforme *in vitro*. Além disso, demonstraram que na fase leveduriforme há uma proteína ligadora de cálcio, que não foi encontrada na fase miceliar, o que faz supôr a importância da presença de cálcio no meio ambiente para o fungo crescer na forma saprofitária.

A imunidade protetora contra infecção primária e secundária pelo *Histoplasma capsulatum* é multifatorial. Mecanismos que poderiam mediar intracelularmente para eliminar o *H. capsulatum* incluem as citocinas como Interferon gama e o Fator de necrose tumoral por atividade citolítica direta em células T e células NK. Zhou P *et al.,* (2001), demonstraram que as perforinas participam nos processos imunitários envolvidos na resposta do hospedeiro contra o *H. capsulatum*. Observou-se que a deficiência de perforina em modelo camundongo apressou a mortalidade e a carga fúngica aumentou. Estes pesquisadores também estudaram a resposta imune em camundongos e demonstraram que uma queda no número de linfócitos $CD8^+$ dos camundongos fazia aumentar a quantidade de elementos fúngicos relacionada com o aumento da mortalidade.

I.4 - ECOLOGIA DO *Histoplasma capsulatum*

O fungo foi isolado do solo pela primeira vez em 1949 por Emmons CW. Grayston *et al.*, (1951), estudaram um surto de "doença respiratória aguda" em uma família que morava numa fazenda e associaram esta doença com a inalação do fungo no silo onde os indivíduos acometidos tinham trabalhado. Neste mesmo ano Feller *et al.* pesquisaram um surto de histoplasmose aguda em Camp Gruber, Oklahoma, sendo o fungo isolado de amostras de solo de um porão onde um grupo de militares se infectou quando procurou abrigo nele. Estes estudos caracterizaram de forma definitiva que a histoplasmose é uma doença causada por um fungo que se dispersa no ar, é inalado e está associado a determinados tipos de solo.

Emmons (1949;1958), Ajello (1956) e Furcolow (1960) realizaram consideráveis trabalhos associando *Histoplasma capsulatum* com habitats de galinhas e pássaros em geral, sendo que os dois primeiros acharam este fungo em solos enriquecidos com guano de pássaros e morcegos. Já Shacklette *et al.* (1962) encontraram o fungo no fígado e no baço de morcegos insetívoros, bem como em amostras de solo numa região do Panamá.

Emmons CW em 1958 estabeleceu a associação entre *Histoplasma* e os morcegos e em 1966 isolou o *Histoplasma capsulatum* de morcegos dos Estados Unidos. Murdock *et al.,* em 1962 descreveu a ocorrência de histoplamose após a exposição de solo contaminado por excreta de pássaros. Montemayor *et al.,* em 1958, isolaram o fungo do solo de cavernas na Venezuela.

Em 1968 DiSalvo e Ajello identificaram *Histoplasma capsulatum* em morcegos do Arizona, Estados Unidos, e identificaram duas espécies de morcegos naturalmente infectadas pelo fungo: *Tadarida brasiliensis mexicana* e *Leptonycteris nivalis*. Desde então epidemias de histoplasmose têm sido reiteradamente reportadas em exploradores de cavernas, indicando que temperatura e umidade elevadas na presença de excreta de morcegos em algumas das cavernas favorecia ambiente propício para o crescimento do fungo. Em tais locais, sob condições apropriadas e protegidas das forças naturais, como dispersão através de ventos, esporos ou micélios do fungo podem concentrar-se criando um foco de risco infeccioso pouco usual, porém, a presença de guanos de morcego ou de pássaros

no meio ambiente não são os únicos fatores responsáveis pela ocorrência e distribuição de *H. capsulatum* em natureza.

Reportes de casos de histoplasmose na região da Emilia-Romagna na Itália estimularam Sotgui *et al.,* (1966) a estudar o solo da região, examinando 166 amostras de solo, das quais uma foi positiva, amostra esta que pertencia a um galinheiro de uma fazenda localizada a 25 Km da cidade de Bolonha. Este achado revelou o primeiro conhecimento de uma área endêmica de *Histoplasma capsulatum* na Europa. Fizeram a revisão dos casos de histoplasmose que se apresentaram na Europa, e consideraram que 21 casos foram originados na Europa nos paises de Albânia, Áustria, França, Grã Bretanha, Hungria, Itália, Portugal, Romênia, Suíça, Turquia e da extinta União das Repúblicas Socialistas Soviéticas.

Stotzky, em 1967, fez um estudo mineralógico do solo como o possível fator de distribuição geográfica do *Histoplasma capsulatum*. Em 55 amostras de terra contaminadas pelo fungo, de 21 locais geográficos de sete países, analisadas por técnicas de difração por Raios X, revelou que 53 delas não continham três capas de silicato, o que sugere que a ditribuição do fungo é influenciada pelo tipo de barro presente no solo.

Mengel *et al.,* em 1951, demonstraram que *Histoplasma capsulatum* requer umidade relativa alta e incubação a 30ºC para se obter um ótimo crescimento; porém, em muitas áreas endêmicas existem, durante o ano, curtos períodos de tempo com estas condições ideais. Assim, para que infecte um número de indivíduos (que apresentem teste de histoplasmina positivo), o fungo tem que permanecer viável e infectante por um período de tempo relativamente longo.

Outros fatores ecológicos têm um papel importante para crescimento e sobrevivência deste organismo, pois há muitas áreas ao longo do mundo habitadas por morcegos e/ou pássaros e que são livres de *H. capsulatum*, em que o solo tem sido examinado e não se encontrou o fungo. Da mesma forma, testes de reatividade à histoplasmina nas populações destes locais foram encontrados em níveis baixos ou desprezíveis. Outro fator a ser tido em conta é que os tipos de solo variam de uma região para outra e, portanto, suas composições química e física também variam, o que indubitavelmente influencia o tipo de microbiota presente.

Lehan PH e Furcolow ML, em 1957, em trabalho de revisão referiram 41 epidemias de histoplasmose diagnosticadas até aquele ano, das quais 38 tinham ocorrido nos Estados Unidos e que destas, 12 (29,26%) estavam relacionadas com excretas de galinhas, 7 (17,07%) com excreta de pombos e 3 (7,31%) com excreta de morcegos.

I.5 – EPIDEMIOLOGIA

Com os trabalhos pioneiros de Christie & Peterson (1946) e Palmer (1946), que utilizaram radiografias de tórax e testes cutâneos com antígeno extraído de *Histoplasma capsulatum* (histoplasmina) para identificar os indivíduos infectados, ficou definitivamente comprovado que a histoplasmose é, em algumas áreas dos Estados Unidos, uma infecção extremamente comum, essencialmente benígna e adquirida por via inalatória. Estes estudos foram complementados por outros pesquisadores como Furcolow em 1960 e Edwards *et al.,* em 1956 e 1963, para determinar as áreas endêmicas de maior prevalência de Histoplasmose.

As formas primárias e as reinfecções não têm predileção quanto à raça e sexo; porém, indivíduos com menos de 1 ou mais de 50 anos de idade estão sujeitos a formas mais graves, por vezes fulminantes, da micose. A forma pulmonar crônica predomina em homens com doença pulmonar obstrutiva crônica. A histoplasmose não é doença contagiosa, conhecendo-se apenas um caso comprovado de transmissão inter-humana e outro de infecção congênita (Rippon e Ferreira CS *et al*. 1988), porem com ajuda da biologia molecular tem se demostrado transmissão do *H. capsulatum* por transplante de orgãos. (Limaye *et al.,* 2001). Ferreira CS, Sznejder MA *et al.* em 1986 relataram 3 casos de histoplasmose disseminada fatal em lactantes no primeiro trimestre de vida, sendo um deles neonato.

A histoplasmose é uma infecção cosmopolita. A prevalência da micose pode ser estimada através do teste cutâneo com histoplasmina, definindo o grau de endemicidade em diferentes regiões. A maior concentração de reatores positivos, em extensa área contínua, é encontrada na região central dos EUA. Estima-se que aproximadamente 80 a 90% da população residente nos vales dos rios Mississipi, Ohio e Missouri é reatora ao teste cutâneo. Muitos casos de histoplasmose também têm sido reportados nos outros continentes, onde a eco-epidemiologia da micose e

do seu agente são bem menos estudados que nos EUA. No Brasil, a distribuição de *H. capsulatum* no meio ambiente e as características do seu nicho ecológico são pouco estudadas, resumindo-se aos trabalhos referentes ao isolamento deste fungo de amostras de solo coletadas de locais geralmente relacionadas a casos individuais ou coletivos da forma aguda da micose. Porém, muito mais precisa ser investigado sobre as características dos microambientes contaminados por *H. capsulatum* no Brasil, pois diversos inquéritos com o teste cutâneo da histoplasmina revelaram uma prevalência muito significativa da infecção. Recente revisão dos numerosos inquéritos realizados no Brasil demostrou expressivos índices de positividade à histoplasmina e distribuição focal da prevalência da infecção nas diferentes regiões do país, variando desde: região Sul (6,3-89 %), região Nordeste (2,6-61,5%), regiões Sudeste (4,6-93,2%), Centro-Oeste (9,6-63,1%) e Norte (12,8-50,1%). O Estado do Rio de Janeiro apresenta áreas com altos índices de infecção, podendo ser consideradas endêmicas ou mesmo hiperendêmicas, como por exemplo a localidade de Praia Vermelha, Ilha Grande, município de Angra dos Reis (RJ), com 93,2% de positividade. (Wanke B, 1990)

Cabe lembrar ainda que, no Brasil, do ponto de vista climático, as áreas endêmicas de histoplasmose se sobrepõem ás da paracoccidioidomicose. Todavia, a diferença marcante entre estas duas micoses é a "urbanização" da histoplasmose, ao contrário da paracoccidioidomicose, que continua sendo essencialmente uma micose sistêmica adquirida no meio rural por indivíduos que exercem ou exerceram atividades intimamente ligadas ao trato com a terra. (Wanke B, Lazera M, 2001)

I. 5.1 SURTOS DE HISTOPLASMOSE

Não é usual a realização de estudos sobre soroprevalência de micoses sistêmicas, mas alguns estudos realizados têm permitido a identificação de regiões de transmissão. Assim, Martinez R *et al.,* (2002) fizeram pesquisa de anticorpos antifúngicos em população da reserva indígena de Xacriabá, em Minas Gerais, utilizando a contraimunoeletroforese; de 180 amostras coletadas 7 (3,9%) foram positivas para *Histoplasma capsulatum.* Como este tipo de população não é nômade, supõem-se que tenham-se infectado nessa região. Chamando a atenção para o fato que dos 7 positivos 6 eram mulheres, o que não é habitual, os autores sugerem que isso poderia significar uma mais intensa e mais duradoura resposta

imunológica humoral, mas também presumem que seja pelo fato delas terem mais envolvimento com atividades de trabalho agrícola, o que as tornaria mais propensas a serem infectadas pelo fungo.

Pesquisa feita por Mok WY *et al.,*(1978), mostrou que não houveram sororeagentes à histoplamina em Coari (AM), assim como entre os Ticunas habitantes do Alto Amazonas no ano de 1979; já na região central do Brasil a intradermo-reação foi positiva entre os índios, como foi descrito no trabalho de Dourado JG e Oliveira Lima A, (1956), e em outras pesquisas realizadas por Neel JV *et al.,* em 1968, e na população Tupi-Moné (AM) feita por Coimbra Jr *et al.* em 1994, que foi a primeira pesquisa sobre a epidemiologia da paracoccidiomicose e da histoplasmose em indígenas do Amazonas, encontraram reatividade a histoplasmina em 48,1% na faixa de 1 - 9,9 anos, de 58,6% na faixa de 10 -19,9 anos, de 56% na faixa de 20 - 29,9 anos , de 68,1% na faixa de 30 - 39,9 anos e em maiores de 40 anos foi de 65,3%. No sexo feminino foi de 54,5% e no sexo masculino de 57,4%.

Schmidt S *et al.*, (1973), estudaram um surto de histoplasmose na localidade de Fercal, zona rural de Brasília, cujo foco de infecção foi uma gruta com grande número de morcegos. Segundo os pesquisadores foi a primeria microepidemia de histoplasmose estudada na região Centro Oeste brasileira, atingindo 14 pacientes dos quais 12 tiveram auto-resolução do quadro. Fizeram teste cutâneo com histoplamina dos quais 12 fizeram viragem no prazo de 26 dias após o contato com o agente da infecção. Observaram diversas alterações radiológicas como condensações estriadas bilaterais (2/14), linfadenomegalias associadas com lesões parenquimatosas (3/14), infiltrado reticulonodular (1/14), condensações isoladas (2/14), linfadenomegalias isoladas (1/14). Imunodifusão dupla em gel de ágar (Ouchternoly), foi positiva em 8 dos 14 casos (57,1%). No hemograma encontraram: 1/14 apresentou leucopenia, 4/14 ligeira leucocitose, 4/14 eosinopenia, 2/14 eosinofilia moderada, 7/14 monocitopenia, 10/14 linfocitose, 2/14 desvio de neutrófilos para esquerda e em 3/14 foi normal. A velocidade de hemossedimentação encontraba-se aumentada em 12/14. Na época foi utilizada a inclusão de escarro em parafina e análise de cortes corados pelo PAS para detecção de fungos patogênicos. O *Histoplasma capsulatum* só foi encontrado em uma das amostras. O tratamento foi realizado com sulfonamidas e em 2 pacientes

utilizou-se Anfotericina B, todos apresentando boa evolução para cura clínica do quadro.

Murray *et al.,* em 1957 descreveram histoplasmose pulmonar na África do Sul, Ajello *et al.* em 1960 descreveram surto de histoplamose em Tangânica, e em 1962 na ilha de Trinidad.

Fava Netto C *et al.,* 1967, estudaram surto ocorrido no litoral Norte do Estado de São Paulo, envolvendo oito pacientes pertencentes a três familias que se contaminaram em casa de praia entre as cidades de Caraguatatuba e Ubatuba, após terem manipulado excretas de morcegos no sótão da casa.

Numa comunidade de Kentucky, Estados Unidos, (Leslie L *et al.* 1995) apresentaram-se 5 casos de pacientes em estado grave, trabalhadores de uma demolição de um prédio abandonado, requerendo suporte ventilatório. O *Histoplasma capsulatum* foi demonstrado em 3 deles, em material de biópsia de pulmão. Adicionalmente foram identificadas mais 55 pessoas que tinham trabalhado na ou perto da demolição. Considerou-se caso paciente com sorologia IDD positiva, paciente com sorologia de fixação de complemento com títulos de ≥1:32 ou sintomas característicos de histoplasmose aguda. Dos 55 casos incluídos e entrevistados, 19 foram tiveram sorologia positiva, destes 12 tinham trabalhado na demolição, 3 tinham visitado o prédio durante a demolição e 4 tinham morado ou trabalhado a cerca de 500 jardas do prédio. Ainda neste estudo, demonstrou-se uma colônia de morcegos na vizinhança do prédio no momento da demolição, dentro do qual encontrou-se material contaminado (dejetos dos morcegos) com *Histoplasma capsulatum* na superfície assim como a 2 pés de profundidade.

Numa outra comunidade de Kentucky, entre Março e Abril de 1995, 3 semanas depois que um sótão de um prédio foi reparado e que tinha guano de morcego acumulado, 13 operários requereram tratamento para manifestações respiratórias agudas, dos quais 2 tiveram que ser internados, de material clínico de um deles foi isolado *Histoplasma capsulatum*. Testes sorológicos realizados em 16 deles revelaram 11 positivos para histoplasmose. (Leslie L, Arnette C, *et al.,* 1995)

De Paula A., em 1959, descreveu uma microepidemia de histoplasmose em 13 pessoas e um cão que ocorreu após visita a uma caverna habitada por morcegos, no município de Paraíba do Sul (RJ). O diagnóstico baseou-se no resultado positivo nos testes de histoplamina e de tuberculina num dos pacientes, sendo realizada também biópsia pulmonar que demonstrou elementos fúngicos compatíveis com o agente *Histoplasma capsulatum.* O estudo foi complementado com descrição do quadro clínico e radiológico pulmonar de todos os casos, sendo relatado como fato curioso microepidemias terem ocorrido também em cavernas na Venezuela em 1957 e nos Estados Unidos em 1953 e comenta ainda a dificultade de tratamento destes pacientes.

Até 1987 tinham sido identificadas 17 microepidemias de histoplasmose no Brasil, adquiridas principalmente em grutas naturais ou ambientes criados pela mão do homem Paula A.*et al.,* 1987.

Os lugares de ocorrência destas microepidemias foram: Paraíba do Sul (RJ) (Paula, 1959); Santa Teresa (Tufic Simão,1959); Ubatuba (SP) (Fava Netto *et al.*, 1967) e (Fava Netto *et al.*, 1976); Vassouras (RJ) (Paula e Pomp,1972); Brasília (DF) (Schmidt *et al.,* 1973); Rio de Janeiro (RJ) (Rego *et al.,* 1976); Angra dos Reis (RJ) (Mello *et al.,* 1978); Niterói (RJ) (Peçanha *et al.,* 1981); São Gonçalo (RJ) (Wanke B, 1981) (dois surtos no mesmo ano); Itaipava (RJ) 1981 (Wanke B, 1981) (dois surtos no mesmo ano); Niterói (RJ) (Wanke B, 1982); Tinguá (RJ) (Bethlem *et al.*,1984); Pendotiba (RJ) (Paula e Aidê); Borborema (PB) (Fernandes e Costa, 1987). As fontes de infecção foram: grutas ou cavernas com morcegos, caixa d'água, forro de casa com excretas de morcegos, minas abandonadas, galinheiros, galeria de águas e bueiro (Paula A, *et al.,* 1987).

1.5.2 PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO - A experiência dos diversos pesquisadores mostra que, de acordo com a direção dos ventos, as partículas infectantes podem ser levados aos mais diferentes locais. Os índices de prevalência da infeção levantados pelos mais variados autores nos diversos pontos do território nacional, mostram-se mais elevados na região Norte e um decréscimo nas regiões mais meridionais do país. Taxas de 40,81% são encontradas no vale do Rio Amazonas e de 6,60% a 15,99 % no Estado de Paraná. Entretanto, em inquérito realizado no Rio Grande do Sul, considerando até então zona de baixa endemicidade, foram

encontradas cifras mais elevadas no vale Rio Jacuí, alcançando mais de 80% de indivíduos infectados.(Zembrzuski MM *et al*. 1996*)* .

Um inquérito realizado num regimento militar de montanha em São João del Rey (MG), mostrou que a freqüência da reatividade ao antígeno cresce à medida que aumenta a exposição ao contágio com solos contaminados, pois a atividade deles consiste em rastejamento e abrigo em grutas, tendo sido o *Histoplasma capsulatum* isolado de material coletado da gruta em que fora feito o treinamento deles (Paula A, 1987).

Em 1945 os sanitaristas norteamericanos começaram a empregar a histoplasmina como método de rastreamento da infecção latente causada do histoplasma como resultado das observações feitas por Christie *et al.* em 1945, em pacientes que apressentavam extensas calcificações pulmonares com reação tuberculínica negativa e histoplasmínica positiva. Palmer *et al.* em 1945 mapearam as áreas de alta e baixa endemicidade da histoplasmose nos Estados Unidos, o que mostrou sua elevada proporção no vale do Rio Tennessee. Os índices de positividade à histoplasmina nos Estados Unidos variam de 22 - 80 % e segundo Sarosi *et al.,*seria o dado encontrado nas zonas de alta endemicidade.

No Brasil em 1954 Carvalho A, fez o primerio inquérito histoplasmínico na cidade do Rio de Janeiro, de 3653 pacientes a positividade à histoplasmina foi de 2,8% em lactantes a 33, 3 % em adultos.

Paula A. *et al.,* 1987, fizeram uma pesquisa em território nacional , os dados foram fornecidos por diversos autores 40,8% no vale do Grande Rio (AM), na região do Alto Rio Negro e vizinhança do pico da Neblina(AM), foi de 12,8%, num grupo de índios Yanomamis, segundo os autores, a diferença nestes inquéritos num mesmo estado poderia ser explicado pela diversidade ecológica; divergencia entre diferentes localidades também foram encontradas por outros pesquisadores em outros estados como é o caso dos dados encontrados em Porto Alegre que variam de 7 - 14,6%, mas Severo LC em 1986, fez um levantamento no vale do Rio Jacuí e as cifras foram muito mais elevadas: 39,1%. Os estados que não foram mapeados foram: Acre , Maranhão, Piauí, Sergipe, Rondônia e Roraima.

Inquérito feito por Guedes RH em 1986, num caso de histoplasmose aguda de um paciente da fortaleza de São João, Bairro da Urca, Rio de Janeiro (RJ), tratava-se de contagio eventual por tela metálica na janela que era freqüentada por pássaros , existentes em grande quantidade no local. (Paula A, *et al.,* 1987)

Na epidemiologia das doença fúngicas utiliza-se métodos fenotípicos e genotípicos , porém a deficiência associada as análises fenotípicas fez com que se desenvolvesem ainda mais os métodos genotípicos que compreendem diferentes métodos de estudo da diversidade polimórfica do DNA incluindo a seqüenciação de gens. Assim, podem-se identificar os diferentes surtos de infecção e transmissão dos patógenos nosocomiais, além de determinar a fonte de infecção e reconhecer os isolamentos virulentos. (Reyes-Montes *et al.,* 2000)

Mediante técnicas de biologia molecular tem-se podido determinar a distribuição e caracterização das cepas encontradas. Foi assim como na Colômbia (Urán ME *et al., 2002),* diferenciaram 4 grupos: Grupo I: composto por 18 isolamentos colombianos e a cepa clase 4 de Estados Unidos; Grupo II: 6 isolamentos controle do Brasil e um só da Colômbia; Grupo III: formado por 2 isolamentos colombianos; Grupo IV: 15 isolamentos da Colômbia. Além disso, encontraram que 3 dos controles dos Estados Unidos, pertencem a um grupo independente, demostrando assim a diversidade genética entre os isolamentos colombianos.

I.5.3 - AIDS NA AMÉRICA LATINA

A AIDS comportou-se na América Latina como um mosáico de epidemias diferentes isto devido variações no tempo de introdução da doença, na gravidade e intensidade da mesma, os grupos populacionais afetados, as políticas implementadas e aos recursos disponíveis que foram destinados ao tratamento e a prevenção.

As taxas anuais de incidência de AIDS variam de 2.3 por milhão no Paraguai a 113.4 por milhão em Honduras. Os fatores de risco variaram substancialmente por país. No México, mais dos 50% dos casos reportados aconteceram entre homens

que tiveram sexo com homens. Na Argentina, o uso de drogas endovenosas foi o fator de risco mais importante, já na região do Caribe as relações heterossexuais são as que predominam. Taxas ascendentes têm sido nas mulheres desta região. Doenças regionais como: doença de Chagas, Histoplasmose e Leshmaniase foram reportadas em diferentes proporções nesta área. (Cahn P, *et al.*, 2000).

O acesso e a disponibilidade para a terapia anti-retroviral altamente potente (HAART) foram difundidos em toda América Latina, embora com variação de país para país. Entre 1996 e 1998 o número de casos de internações associadas ao AIDS no Brasil caíram em 50%. A taxa de mortalidade desceu também; assim, em 1995, houveram 1897 mortes por AIDS no Rio de Janeiro, mas este número caiu para 976 óbitos em 1998. O Brasil é um dos poucos países da região que dá todo o aceso à terapia HAART, acesso gratuito a esta terapia, também é garantida por Argentina e Uruguai. Países como a Costa Rica, Colômbia, e México, cobrem uma lista restringida de drogas ou só parte da população afetada que encontra-se coberta pelo sistema de seguridade social. (Cahn P, *et al.*, 2000).

O número de casos de AIDS no Brasil foi de 210.447 casos de 1998 a março de 2001. Desde 1996, a epidemia vem crescendo em média 20 mil novos casos por ano, o que revela uma estabilização no número de novos casos/ano (Ministerio da Saúde do Brasil, 2001).

Segundo dados de ONUSIDA-OMS, 2002, no resumo mundial da epidemia HIV/AIDS, apresentado no mês de dezembro de 2002, encontram-se vivendo no mundo 42 milhões de pessoas com HIV/AIDS, das quais 38,6 milhões são adultos (91,9 %) sendo 49,74% mulheres. Apresentaram-se 5 milhões de novas infecções em 2002, destes, 800.000 eram menores de 15 anos e 4,2 milhões foram adultos. Neste último grupo 2 milhões (47.6%) do sexo feminino e do sexo masculino 2,2 milhões (52,38%). Mortes ocasionadas pela AIDS em 2002 foram 3,1 milhões, sendo 2,5 milhões (80,64%) em adultos, 52% foram homens e 48% mulheres.

Já na América Latina e no Caribe relataram que a epidemia parece estar se estabilizando na República Dominicana. Estima-se que há 1,9 milhões de adultos e crianças vivendo com HIV. Doze países desta região (incluindo República Dominicana e Haití no Caribe, alguns países de América Central como Belize e Honduras, além de Guiania e Suriname na América do Sul) têm uma prevalência

estimada de HIV de 1% em mulheres grávidas. Em alguns destes países o HIV/AIDS é na atualidade uma das principais causas de mortalidade. O Haití continua sendo o país mais afetado (com uma prevalência nacional estimada do HIV em adultos superior a 6%), junto com as Bahamas (onde a prevalência é de 3,5%).(ONUSIDA-OMS,2002).

Durante a década pasada, a relação homem infectado pelo HIV e mulher infectada com o HIV tem ficado mais estreita 3:1 na América Latina e 2:1 no Caribe. Isto se deve provavelmente ao fato de que uma grande proporção de homens que têm sexo com homens também parece ter relações com mulheres.

Na região da América Latina e Caribe, o Brasil encontra-se em primeiro lugar no que se refere ao progresso na administração de medicamentos específicos (tratamento) e à assistência médica, ainda que o tratamento anti-retroviral já esteja garantido em muitos países, o aceso é desigual entre as diferentes regiões, principalmente devido ao preço dos medicamentos.

A qualidade dos sistemas de vigilância epidemiológica varia entre países fazendo com que epidemias não estejam sendo detectadas. Dados do sistema de vigilância “sentinela“ entre 1991 e 2001 sugerem que a prevalência do HIV nas mulheres grávidas esteja se estabilizando ou diminuindo na República Dominicana onde a prevalência estimada em adultos era de 2,5% em 2001. (ONUSIDA-OMS,2002).

Na América Latina e no Caribe, assim como na Ásia devem adaptar-se e introduzir-sem em campanhas de prevenção ao comportamento bissexual aparentemente generalizado, ainda que oculto. Isto porque há evidência de práticas de risco entre homens que fazem sexo com homens e que são endêmicas em toda a região.

Recentes pesquisas mostraram o caso de duas cidades de Honduras em que revelou-se uma prevalência de HIV de 13% associada ao pouco uso de preservativos, grande número de parceiros sexuais e uma muita baixa percepção do risco. Outro estudo constatou que em 7 países da América Central encontrou-se taxas de prevalência entre homens que praticam sexo com homens varia entre 8 e 18%. Além disso, tem-se constatado práticas sexuais de risco em países da região Andina, onde as taxas de HIV entre homens que praticam sexo com homens oscila entre 14% em Lima (Perú), 20% em Bogotá (Colômbia) e 28% em Guayaquil (Equador). É por isso que têm sido feito campanhas de prevenção neste grupo

específico em diferentes países, como por exemplo as campanhas do Brasil, Jamaica, Trindade e Tobago. (ONUSIDA-OMS,2002).

A propagação do HIV entre usuários de drogas endovenosas que compartilham seringas é preocupante na Argentina, no Brasil, Chile, Paraguai e Uruguai, bem como na região setentrional do México, em Bermudas e em Porto Rico.

Estima-se que o consumo de drogas endovenosas seja responsável por 40% das novas infecções reportadas na Argentina e 28% no Uruguai; em ambos os países, um número crescente de mulheres com HIV, ou consomem drogas endovenosas ou são parceiras sexuais de consumidores masculinos. (ONUSIDA-OMS,2002).

No Brasil um estudo nacional do programa de prevenção entre usuários de drogas endovenosas mostrou que o uso de preservativos, neste grupo de risco, aumentou de 42% em 1999 para 65% em 2000. Em 2001 o governo da Argentina autorizou ao seu Ministério da Saúde para estabelecer campanhas com a mesma finalidade e encontra-se fazendo trabalho em parceria com o Chile, Uruguai e Paraguai. (ONUSIDA-OMS,2002).

Outro aspecto a ser levado em conta nesta epidemia é outro grupo de risco: a população carcerária. Um estudo feito em três prisões em região urbana de Honduras revelou que a prevalência entre os presos de sexo masculino é de 7% no geral e entre os presos da faixa etária de 16-20 anos é de quase 5%. Menos de 10% indicaram uso regular de preservativo. A probabilidade de que em outros países estejam se reproduzindo padrões similares de transmissão torna imperativa a necessidade de novas pesquisas e o desenvolvimento de campanhas para proteger aos reclusos e a seus parceiros/as contra o HIV/AIDS.

Um outro fator que favorece a propagação do HIV é a combinação de um desenvolvimento econômico desigual e um alto grau de deslocamento das populações em geral. A epidemia crescente da AIDS na América Central concentra-se principalmente na população socialmente marginalizada. Assim, muitos indivíduos encontram-se na necessidade de emigrar em busca de trabalho e dinheiro, o que demonstra que o fator socio-econômico toma um papel que pode favorecer ainda mais a propagação da epidemia.

I.5.4 - HISTOPLASMOSE E AIDS NA AMÉRICA LATINA

A histoplasmose causada pelo *Histoplasma capsulatum* ocorre no mundo todo, com alta incidência na América do Norte e na América Central, em países como EUA, México, Guatemala, Honduras, Nicarágua e Panamá e, na América do Sul na Venezuela, Colômbia, Perú, Brasil e Argentina, bem como nas ilhas do Caribe: Cuba, Porto Rico, Jamaica e Martinica. (Cahn P, *et al.*, 2000).

Vários são os relatos de casos de histoplasmose disseminada em pacientes com HIV oriundos de países ou regiões geográficas onde a micose não é endêmica. A maioria destes indivíduos era nativo ou tinha sido exposto ao fungo ao viajar para áreas endêmicas. A infecção disseminada progressiva acontece em indivíduos com imunidade celular baixa, como na infecção pelo HIV, quando infecção supera mecanismos de defesa do hospedeiro contra *H. capsulatum.* As manifestações clínicas da histoplasmose associada ao HIV pode ser o resultado de história de exposição ao microrganismo pela vida toda, capaz de reativar-se quando a imunidade começa a suprimir-se progressivamente (Cahn P *et al.*, 2000).

A incidência de histoplasmose em pacientes com infecção por HIV na América Latina varia; porém, com o avanço da epidemia de AIDS, tornou-se uma infecção oportunista cada vez mais freqüente. Na Venezuela, em 1995, foram informadas incidências de 21% e 27% em dois centros universitários; em contraste, a infecção disseminada progressiva foi diagnosticada em 6.7% de pacientes infectados por HIV-1 na Guatemala. (Cahn P *et al.*, 2000).

No Brasil, 8% de 148 pacientes com AIDS tiveram *H. capsulatum* isolado de sangue, tecido linfático, fígado, pulmão, escarro e líquor (Murillo *et al.,* 1994).

Durante os primeiros anos da epidemia de AIDS não se mencionava a histoplasmose entre as infecções oportunistas freqüentes nestes pacientes. Como é conhecido, no seu começo, os casos de AIDS concentravam-se nos grandes núcleos urbanos das costas leste e oeste dos Estados Unidos (Nova York e San Francisco, respectivamente), enquanto que a região de mais alta endemicidade da histoplasmose era localizada no centro do país (vales dos rios Mississipi, Ohio e Missouri). Assim, a histoplasmose permanecia inicialmente à margem da epidemia

viral; porém, à medida que a infecção pelo HIV foi-se expandindo ao centro do país, começaram as comunicações, em proporções crescentemente importantes, dos casos de histoplasmose disseminada progressiva entre os pacientes com AIDS.

A incidência de histoplasmose entre os pacientes HIV-positivos varia de uma região a outra, na dependência da endemicidade da histoplasmose em cada região. Assim, por exemplo, em Indianapolis (EUA) reporta-se que até 30% dos infectados pelo HIV padecem desta micose, enquanto que em Dallas, Texas (EUA), só se reporta entre 4 e 5%. No Brasil, apresentaram-se 613 casos de histoplasmose disseminada em pacientes maiores de 12 anos, no período de 1980 a 1996.(Ministerio da saúde do Brasil) (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição das doenças associadas, sinais e sintomas quando da notificação de caso de AIDS em maiores de 12 anos de idade, por período de diagnóstico - Brasil (1980-1996)*

Agente etiológico/ agravo / sinais / sintomas	**1980 - 1984**			**1985 - 1987**			**1988 - 1996***			**Total**		
Critério CDC (adaptado)	Nº	%	(%)	Nº	%	(%)	Nº	%	(%)	Nº	%	(%)
HISTOPLASMOSE DISSEMINADA	1	0,2	0,5	35	0,4	0,9	577	0,2	0,7	613	0,2	0,7

Fonte : Ministério da Saúde.

Nº = Número de casos (%) percentagem acumulada % = percentagem
*1996 (Dados preliminares até semana 45, terminada em 30/11).

I.6 – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA HISTOPLASMOSE

Quatro formas clínicas principais são consideradas (Londero AT, WankeB,1988; Wanke B, Fialho Monteiro PCF, Lazera MS *et al*. 1996; Wanke B e Lazera M, 2001) : Infecção subclínica, Histoplasmose aguda (histoplasmose pulmonar aguda), Histoplasmose pulmonar crônica e Histoplasmose disseminada, porém esta clasificação tem sido modificada e contemplase além destas a Histoplasmose mediastinal. Assim:

I.6.1 - INFECÇÃO SUBCLÍNICA.

I.6.2 - HISTOPLASMOSE AGUDA (Histoplasmose pulmonar aguda)

I.6.3 - HISTOPLASMOSE MEDIASTINAL E OUTRAS FORMAS.

I.6.4 - HISTOPLASMOSE PULMONAR CRÔNICA

I.6.5 - HISTOPLASMOSE DISSEMINADA

I.6.5.1 Histoplasmose disseminada aguda (tipo infantil)

I.6.5.2 Histoplasmose disseminada subaguda (tipo juvenil)

I.6.5.3 Histoplasmose disseminada crônica (tipo adulto)

I.6.5.4 Histoplasmose oportunista:

1.6.5.4.1 Histoplasmose disseminada de tipo oportunista e

1.6.5.4.2 Histoplasmose de tipo oportunísta na AIDS.

As duas primeiras são formas regressivas observadas em hospedeiros normais, sem deficiência imunológica evidente, e as duas últimas são formas progressivas verificadas em pacientes com deficiência imunológica (histoplasmose disseminada) ou defeito anatômico estrutural pulmonar (histoplasmose pulmonar crônica). Entre as formas regressivas são descritas lesões residuais aberrantes, decorrentes de resposta fibrogênica anormal (histoplasmoma e fibrose mediastínica) e a broncolitíase.

I.6.1 INFECÇÃO SUBCLÍNICA:

Acomete hospedeiros normais em áreas endêmicas onde até 95 a 99% ou mais das infecções primárias e de reinfecão não são reconhecidas. Diagnostica-se através de: a) viragem do teste cutâneo com histoplasmina de negativo para positivo, b) evidências radiológicas, com nódulos pulmonares calcificados, infiltrados pulmonares ou linfoadenomegalias hilares ou mediastínicas, nos quais se demonstra a presença de *H. capsulatum*, c) reações sorológicas da infecção micótica.

I.6.2 HISTOPLASMOSE AGUDA (Histoplasmose pulmonar aguda):

Apresenta gravidade variável em função da faixa etária, da quantidade de partículas infectantes inaladas e do estado prévio de sensibilização do hospedeiro ao fungo. As manifestações são mais intensas em lactentes, crianças de baixa idade e adultos acima de 55 anos de idade, nos indivíduos que inalaram grande quantidade de propágulos fúngicos viáveis e nos provenientes de áreas não endêmicas. O período de incubação varia de 10 a 18 dias ou mais nos indivíduos que têm sua primo-infecção.

Entretanto, nos casos de reinfecção este período é bem mais curto, variando de 3 a 7 dias. Febre alta, cefaléia, mialgia e astenia sempre estão presentes, geralmente acompanhadas de manifestações respiratórias como tosse seca, dor ou opressão retroesternal, dispnéia de intensidade variável e, ocasionalmente, dor pleural. Nos casos mais graves pode surgir insuficiência respiratória. Os sinais físicos pulmonares são escassos. Além da hepatoesplenomegalia e linfoadenomegalias superficiais, podem estar presentes frêmitos, crepitações e, algumas vezes, sinais de consolidação pulmonar. Mais raramente observam-se eritema nodoso, eritema multiforme ou exantema maculopapular difuso. Estas manifestações geralmente regridem em 7 a 15 dias após o início dos sintomas; porém, podem persistir por 2 a 3 meses.

Radiologicamente esta forma caracteriza-se por pequenas áreas de pneumonite em meio a infiltrado intersticial difuso. Linfoadenomegalia hilar é achado freqüente, diferenciando a histoplasmose das pneumonias bacterianas e virais. Nos pacientes reinfectados, o padrão radiológico é menos exuberante, o infiltrado intersticial mais fino e são incomuns as linfonoadenomegalias mediastinais. Estas lesões podem evoluir para calcificação após meses ou anos. (Wanke B, Lazera M , 2001)

Do ponto de vista tomográfico observa-se infiltrado intersticial difuso do tipo micronodular, de distribuição aleatória, semelhante àquele que ocorre na tuberculose miliar.

O teste cutâneo com histoplasmina torna-se positivo em duas a três semanas e a conversão sorológica geralmente ocorre em três a quatro semanas.

O foco pulmonar primário usualmente tende à cura espontânea, formando nódulo pequeno, de 2 a 4 mm de diâmetro, contendo no centro formas residuais parasitárias e recoberto por cápsula fibrosa.

I.6.3 HISTOPLASMOSE MEDIASTINAL E OUTRAS FORMAS

Em raras ocasiões, porém, por estímulo antigênico anormal e persistente, ocorre excessivo depósito de fibra colágena na periferia do nódulo. Este processo de reparo anormal determina destruição de parênquima pulmonar circunvizinho e lento alargamento da massa fibrosa denominada “histoplasmoma”. No diagnóstico diferencial destes casos devem ser considerados aspectos radiológicos de grande valor como a localização periférica do nódulo pulmonar, geralmente único, com 3 a 4 cm de diâmetro, calcificação central e depósito laminar periférico de cálcio.

Os linfonodos hilares dos pulmões também exibem reação granulomatosa que tende à cura por fibrose e calcificação. Entretanto, algumas vezes ocorre progressivo desarranjo da citoarquitetura ganglionar, ocasionado por processo granulomatoso caseoso com depósito anárquico e confluente de bandas de colágeno, tendendo à fusão com outros gânglios vizinhos igualmente atingidos. Formam-se assim massas mediastinais com progressiva fibrose, processo conhecido como mediastinite fibrosante, que pode causar problemas anatômicos de compressão de veia cava superior, artérias pulmonares e brônquios.

Raras vezes podem surgir aderências e drenagem por fístula para estruturas como esôfago e brônquios, constituindo a broncolitíase, em decorrência da erosão da parede brônquica por linfonodos calcificados que drenam para o interior da luz brônquica.

I.6.4 HISTOPLASMOSE PULMONAR CRÔNICA

Relacionada à presença de enfisema centro-lobular ou bolhoso, defeito anatômico estrutural que favorece a instalação do foco inicial da doença. A colonização destes espaços aéreos determina a produção local de material líquido rico em elementos fúngicos que, por disseminação broncógena, causam focos de pneumonite segmentar, ocasionando fibrose pulmonar progressiva e agravamento da doença pulmonar obstrutiva crônica, (DPOC), pré-existente. Incide geralmente em homens, à partir da terceira década de vida, residentes em áreas endêmicas. As manifestações clínicas, as lesões radiológicas e a evolução são praticamente indistingüíveis da tuberculose pulmonar crônica, sendo a associação de ambas um achado relativamente comum, tornando obrigatória a investigação de ambas as condições clínicas.

I.6.5 HISTOPLASMOSE DISSEMINADA:

Dois tipos podem ser identificados, conforme o hospedeiro tenha ou não deficiência imunológica claramente definida: um, no hospedeiro sem imunodeficiência, apresenta micose disseminada de evolução aguda, subaguda ou crônica, quadros mais relacionados à idade do paciente; outro, no hospedeiro com deficiência imunológica, caracteriza a histoplasmose oportunística.

A seguir, serão descritos os quadros e subtipos de histoplasmose disseminada no hospedeiro imunocompetente (aguda, tipo infantil; subaguda, tipo juvenil; e crônica, tipo adulto) e no hospedeiro imunodeprimido (oportunística).

I.6.5.1 Histoplasmose disseminada aguda (tipo infantil):

É mais freqüente em crianças com menos de dois anos de idade. Tem início súbito ou gradual e em cerca de metade dos casos é precedida de quadro de histoplasmose aguda. A febre está quase sempre presente ao lado de irritabilidade, fadiga progressiva, perda de peso e tosse. Em seguida surgem diarréia, vômitos e aumento do volume abdominal, podendo ocorrer hematêmese, melena e obstrução intestinal. As alterações hematológicas manifestam-se por anemia, leucopenia e trombocitopenia, acompanhadas de petéquias, equimoses e sangramento da mucosa oral. Hepatoesplenomegalia é freqüente, às vezes acompanhada de icterícia, e ou linfoadenomegalias superficiais, principalmente linfonodos cervicais. Radiologicamente podem ser evidenciadas lesões sugestivas de infecção primária ou quadro de pneumonia intersticial, às vezes de padrão miliar. Não diagnosticada e não tratada corretamente, esta forma evolui para o óbito em cerca de 2 a 5 semanas.

I.6.5.2 Histoplasmose disseminada subaguda (tipo juvenil):

Forma que ocorre mais em adultos jovens e atinge ocasionalmente crianças e adolescentes. Manifesta-se por febre moderada e intermitente, mal estar, astenia, adinamia e emagrecimento progressivo. Lesões focais destrutivas são muito comuns e freqüentemente dominam o quadro clínico. Estas lesões, em número variável, e que surgem em seqüência imprevisível, conforme a localização manifestam-se como doença ulcerativa intestinal, insuficiência supra-renal, meningoencefalite, síndrome de compressão medular ou lesões osteolíticas, lesões cutâneas ou subcutâneas, sendo pouco freqüentes ulcerações de orofaringe. Hepato e esplenomegalia são muito comuns. Em cerca de um terço dos casos podem ser evidenciados radiologicamente sinais de infecção pulmonar primária ou de reinfecção. Não tratada, esta forma evolui para óbito em meses ou anos.

I.6.5.3 Histoplasmose disseminada crônica (tipo adulto):

Esta forma predomina em adultos acima de 40 anos e apresenta lesões da orofaringe ou laringe em cerca de 70% dos casos. Tais lesões às vezes representam a única manifestação e, nas áreas endêmicas, sugerem a micose. Febre baixa e intermitente, astenia e emagrecimento acompanham a evolução muito arrastada das lesões, que podem regredir espontaneamente e reaparecer no mesmo ou em outro sítio orgânico. Lesões recorrentes podem ser observadas durante 10 anos ou mais, acompanhadas de manifestações de insuficiência supra-renal, meningoencefalite, endocardite, enterite, lesões do aparelho genital,etc. Os pulmões raramente são atingidos.

I.6.5.4 Histoplasmose dissemindada oportunista:

Nas áreas endêmicas de histoplasmose são muitos os casos da micose associada à doença de Hodgkin, linfosarcoma, leucemia, lupus eritematoso sistêmico, AIDS ou qualquer outra condição de depressão da imunidade celular, como nos indivíduos transplantados. O uso de corticóides e drogas citotóxicas favorece significativamente o risco de histoplasmose disseminada. Nestas situações, a micose pode originar-se de uma reinfecção endógena ou exógena. A febre está sempre presente, devendo suspeitar-se da micose em todo indivíduo imunossuprimido com febre de etiologia obscura e que resida em área endêmica. Tosse, em geral pouco ou não produtiva, e dispnéia podem estar presentes ao lado de lesões radiológicas pulmonares como infiltrado intersticial difuso e linfoadenomegalias hilares.

Hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, leucopenia e trombocitopenia podem estar presentes. O pulmão pode ser o único órgão atingido nos quadros iniciais da micose; em casos mais avançados, múltiplos órgãos podem estar envolvidos, tais como fígado, baço, pulmões, intestinos, rins, supra-renais, sistema nervoso central, pele, mucosas, linfonodos etc., levando a quadros muito polimórficos e incaracterísticos. A maior dificuldade nestes pacientes é saber distingüir as manifestações decorrentes da doença subjacente, do tratamento agressivo e freqüentemente imunossupressor dado à doença de base, ou da própria infecção fúngica que, conforme o estado imunitário e condições gerais do paciente, pode evoluir de forma protraída ou rápida, às vezes fulminante. Neste último caso,

pode ser acompanhada de síndrome de angústia respiratória do adulto. Esta forma, quando não diagnosticada e tratada precocemente, evolui para o óbito.

QUADROS CLÍNICOS DA HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNISTA:

Na presente tese o termo “histoplasmose disseminada” é empregado para designar histoplasmose disseminada do tipo oportunista na AIDS,

I.6.5.4.1 QUADRO CLINICO DA HISTOPLASMOSE DISSEMINADA DE TIPO OPORTUNISTA

A histoplasmose pode apresentar-se junto com outras doenças, nas quais o sistema imunológico encontra-se profundamente alterado, tal como no caso descrito por Pinotti AFA, *et al*., (1983) que encontraram o fungo em intestino delgado, pulmão, fígado, pâncreas, linfonodo retroperitoneal, supra-renais, língua, intestino grosso, rim e linfonodo mediastinal. Este caso apresentou também tuberculose, insuficiência supra-renal e mieloma múltiplo, descompensação cardíaca e recebeu tratamento específico, teve negativação do BAAR no escarro e após três meses de internação começou a apressentar novamente quadro febril, infiltrado intersticial e descompensação hemodinâmica sendo feita nova investigação micológica em aspirado pulmonar o qual mostrou *Histoplasma capsulatum*; porém, o paciente foi a óbito. Na necrópsia encontrou-se *Histoplasma capsulatum* em pulmões, linfonodos mediastinais e supra-renal direita. A supra-renal direita apresentava necrose de caseificação e pesquisa de BAAR negativa. Na época estes autores fizeram revisão dos casos apresentados no Brasil de histoplasmose disseminada de tipo oportunístico e encontraram: um paciente com doença de Hodgkin e que fazia uso de corticóides, em 1952; um paciente com estrongiloidíase em 1956; um paciente que tinha carcinoma epidermóide e um outro paciente que fazia uso de corticóide, em 1963. Já os outros casos descritos da forma disseminada (um em 1941, dois em 1956, e um em 1969) não apresentavam uma doença associada (Pinotti AFA, *et al*., 1983).

I.6.5.4.2 QUADRO CLÍNICO DA HISTOPLASMOSE DISSEMINADA DE TIPO OPORTUNISTA NA AIDS

Clinicamente, as manifestações disseminadas e progressivas são predominantes. Observam-se febre e perda de peso na maioria de pacientes, seguido por hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia. O envolvimento da pele pode ser muito freqüente em algumas casuísticas, como foi descrito na Colômbia, na Argentina e no Brasil (no Rio Grande do Sul). (Cahn P, *et al.*, 2000).

As ulcerações de mucosa da cavidade oral e as lesões cutâneas têm sido diagnosticadas freqüentemente na Argentina. (Negroni R, Taborda A *et al.,*1990 e 1992) (Bava AJ e Negroni R,1995.)

Segundo Marinho I, (2002) o diagnóstico de histoplasmose tem sido pouco lembrado pelos clínicos, sendo esta infecção muitas vêzes reconhecida apenas em necropsia. O quadro clínico e laboratorial da associação AIDS/histoplasmose disseminada pode ser bastante variado, porém, mais freqüentemente compõe-se de febre, perda de peso, fadiga, linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia, sintomas respiratórios, lesões cutâneas, anemia, neutropenia, trombocitopenia e RX de tórax com infiltrado pulmonar intersticial ou micronodular disseminado. Este autor faz a descrição de dois casos: um numa paciente HIV positiva sete anos atrás, paciente não aderente ao esquema antiretroviral, com perda de 3 kg de peso no último mês, febre, tosse, dispnéia, de 7 dias de evolução. RX de tórax com infiltrado interstício-nodular com áreas de consolidação alveolar predominantemente em bases. Tomografia de abdome mostrou hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia retroperitoneal e ascite moderada. Anemia, leucopenia, e plaquetopenia, CD4 em 55 cel/mm^3, carga viral em 380.000 cópias/ml DHL 543 U/L. No décimo quinto dia de internação foi submetida a laparotomia com biópsia hepática e de linfonodos de retroperitônio, o exame anatomopatológico foi sugestivo de hepatite e linfadenite granulomatosa por *Histoplasma capsulatum*. Iniciado tratamento com Anfotericina B 1 mg/kg por 21 dias, recebeu alta com boa resposta clínica e tratamento de manutenção com itraconazol. O segundo caso que relata é de um paciente HIV$_+$ há cinco anos sem tratamento ARV por opção própria. O paciente apresentava intensa dor óssea predominante em região pélvica e membros inferiores, acompanhada de queda progressiva do estado geral há um mês. Ingressou como eritrodermia

disseminada em todo o corpo. O paciente não apresentava adenomegalia, febre ou hepatoesplenomegalia. Ausculta pulmonar diminuída nas bases. RX de tórax mostrou intenso infiltrado interstício–alveolar bilateral predominante em bases pulmonares. Examens radiológicos de bacia e fêmur estavam sem alterações evidentes. A cintilografia óssea exibiu intensa captação no terceiro e sétimo arcos costais, na bacia e nos ossos dos membros inferiores. Tomografia pélvica com grandes lesões líticas nos ossos da bacia. O paciente apresentava anemia, leucocitose, contagem de plaquetas normal, DHL 764 U/L. No segundo dia de internação foi realizada biópsia óssea de crista ilíaca que mostrou quadro histológico sugestivo de infecção por *Histoplasma capsulatum.* Após biópsia o paciente evoluiu com febre, instabilidade hemodinâmica e insufuciência respiratória grave, requerendo tratamento em UTI para estabilização hemodinâmica e ventilação mecânica, foi iniciado tratamento com anfotericina B lipossomal a uma dosagem de 3 mg/kg apresentando melhora clínica e radiológica. Após vinte dias, apresentou piora, tendo três hemoculturas positivas para *P.aeruginosa* multi-resistente, iniciaram então polimixina E mas no segundo dia de tratamento, evoliu para óbito. O autor realça a importância do aproveitamento das técnicas de laboratório disponíveis no Brasil, como o exame citológico de fluidos, raspado de lesões superficiais, aspirado de medula óssea e linfonodos, ou histoplatológico quando realizados por profissionais experientes. Outro recurso seria a pesquisa de anticorpo específico anti-*Histoplasma capsulatum*, mas esta é freqüentemente negativa em pacientes com imunodepressão grave. Além disso, sabe-se que o ideal seria a pesquisa do antígeno específico em sangue, urina ou líquor, mas dito exame não está disponível no Brasil.

Segundo o CDC de Atlanta, embora só uma fração minúscula das pessoas que se infectou com o *Histoplama capsulatum* desenvolve Síndrome de histoplasmose ocular, qualquer pessoa que tenha tido a infeção por este fungo deveria ficar alerta para qualquer mudança na visão.

Nos Estados Unidos, a incidência mais alta de histoplasmose acontece freqüentemente em uma região chamada de "Cinto de Histo" onde até 90 por cento da população adulta foi infectada pelo *H.capsulatum*. Esta região inclui todo Arkansas, Kentucky, Missouri, Tennessee, e West Virginia como também porções grandes de Alabama, Illinois, Indiana, Iowa, Kansas, Louisiana, Maryland,

Mississippi, Nebraska, Ohio, Oklahoma, Texas, e Virgínia. Uma grande parte de casos não é diagnosticada, qualquer um que alguma vez viveu em uma área endêmica de histoplasmose deveria ser considerado de risco, sendo recomendado exame oftalmológico para descartar este síndrome.(Wheat *et al.* 1995).

I.7- DIAGNÓSTICO DA HISTOPLASMOSE

I.7.1- DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial fundamenta-se nos exames micológicos e provas imunológicas. O diagnóstico micológico se faz por observação do fungo em exame microscópico direto em preparações de esfregaços corados (Giemsa, Wright ou Grocott) e confirma-se por identificação do fungo em cultivo a partir de amostras de esputo, fluido do lavado broncoalveolar, raspado de lesões cutâneas ou mucosas, aspirado de medula óssea, sangue, biópsias (pele, linfonodos, fígado).

O diagnóstico definitivo da histoplasmose requer a visualização direta ou por cultura do fungo.

Como as formas parasitárias do *Histoplasma capsulatum* podem ser confundidas com *Leishmania* spp nas colorações ao Giemsa e com hematoxilina e eosina, utiliza-se a impregnação argêntea de Grocott para o diagnóstico histopatológico da histoplasmose, que permite identificar perfeitamente a naturaza fúngica do agente da histoplasmose afastando a posibilidade de erro.

Fava Netto C, *et al.,* 1967, ao estudarem um surto ocorrido no litoral Norte do estado de São Paulo inocularam camundongos por via peritoneal com o escarro de um dos pacientes, os quais, após serem sacrificados permitiram a obtenção do isolamento em cultivo do fungo a partir de baço e fígado; além disso, na histopatologia se detectou a presença de granulomas no fígado e no baço. Estudaram as fezes de morcegos do lugar de contágio, e com o sobrenadante, fizeram semaduras em ágar Sabouraud, as quais foram negativas após 10 dias de incubação. Além disso, dez cobaias foram inoculadas por via testicular com este mesmo material, demostrando-se o quadro típico de histoplasmose ao exame histopatológico dos testículos. Estes cobaias apresentaram também granulomas no

fígado e no baço, mas no exame histopatológico não conseguiu-se evidenciar o fungo, empregando a coloração da hematoxilina - eosina. Os testículos inoculados não foram semeados. Fizeram também estudos imunológicos utilizando a reação de fixação de complemento com a qual acharam que quanto maior fosse a gravidade da clínica maior era o teor de anticorpos fixadores do complemento no soro dos pacientes.

Nessa época se tinham como critérios para estabelecer o *Histoplasma capsulatum* como agente etiológico de surto de infecção pulmonar aguda, segundo Furcolow & Grayston (1953): 1) reação intradérmica positiva à histoplasmina; 2) provas sorológicas positivas para histoplamose; 3) isolamento de *H. capsulatum* a partir da fonte de infecção; 4) desenvolvimento de calcificações pulmonares ao RX de tórax (aparente após meses ou anos do episódio agudo); 5) em algumas epidemias , o isolamento do fungo diretamente de um ou mais pacientes. O mais relevante deste trabalho é que fizeram a pesquisa diretamente das fezes de morcego e não do solo contaminado por ditas excretas, ao contrário de outros trabalhos já publicados e não por isso menos importantes, mas estabeleu uma nova prova da possibilidade de transmissão e disseminação do *Histoplasma capsulatum* pelos morcegos, como já demostrado no trabalho feito por Emmons *et al.,* em 1966.

I.7.2 DIAGNÓSTICO POR BIOLOGIA MOLECULAR:

Na atualidade a classificação das cepas de microrganismos realiza-se com diferentes metodologias de tipicação. Assim, Reyes–Montes *et al.,* 2000 analisaram os métodos empregados na tipificação do *Histoplasma capsulatum,* avaliaram métodos fenotípicos e genotípicos, sendo que os métodos fenotípicos que avaliaram foram as isoenzimas, a termotolerância, IET (imunoeletrotransferência), sendo esta três utilizadas para discriminação de clases, segundo estes autores, com boa reprodutibilidade. O SDS-PAGE (eletroforese em gel de poliacrilamida dodecil sulfato de sódio), também utilizado como sistema fenotípico, na experiência destes pesquisadores tem má reprodutibilidade.

Os métodos genotípicos avaliados foram: Southern blot (subclases), o CHEF, (eletroforese em campo homogêneo), o FIGE (eletroforese em campo invertido), sendo os dois utilizados para discriminar classes assim como o RFLP (polimorfismo de fragmentos de restrição) e o RAPD (random amplification of polymorphic DNA)

que é utilizado para discriminar subclasses, e a seqüenciação de fragmentos de DNA, que é utilizada para discriminar clases e subclases.

1.7.2.1 TIPIFICAÇÃO MOLECULAR:

1.7.2.1.1 Sondas para *H. capsulatum*

A primeira geração de sondas moleculares foi obtida por Spitzer *et al.*, em 1989, que isolaram na fase leveduriforme de uma cepa virulenta (G217B) os DNa mitocondriais e ribossomais. Posteriormente, Keath *et al.*, no mesmo ano, clonaram e caracterizaram genes específicos da fase leveduriforme da mesma cepa. O produto desta clonagem, o gen *yps-3,* resultou ser importante para identificar cepas patogênicas porque observaram expressão variável deste gen em algumas cepas de *H. capsulatum* que diferiam em termotolerância e virulência .

Weaver *et al*., (1996) isolaram um DNAc de 519 bp do gen *yps-3* e o fusionaram ao gen *trpE* de *Escherichia coli* para gerar um peptídeo híbrido obtendo assim um anticorpo monoclonal contra o produto de *yps-3,* o resultado desta pesquisa permitiu ver que a localização do produto deste gen em particular é na parede da célula fúngica. Na atualidade existem algumas sondas comerciais para identificação molecular deste fungo.

1.7.2.1.2 – Electroforese em gel de campo pulsado

Steele *et al.* (1989) analisaram o DNA cromossômico de quatro cepas de *H. capsulatum* por eletroforese em gel de campo elétrico homogêneo (CHEF) e de campo invertido (FIGE). Os padrões de bandas obtidas foram confirmadas mediante sondas específicas de DNA cromossômico. Das cepas estudadas, a denominada Downs, obtida de uma úlcera vaginal de uma paciente com histoplasmose disseminada de um caso de 1969, tem como característica não ser virulenta em camundongo, foi a que apresentou maior número de cromosomas (sete), e encontraram além disso mobilidade das bandas de outras cepas estudadas, que diferente da capa Downs, apresentavam três ou quatro cromossomas.

1.7.2.1.3 - RFLP e analise de DNA cromossômico por Southern Blot

Vicent *et al.,* em 1986, aplicaram o método de RFLP (Random Amplified Polymorphic DNA) para estudos epidemiológicos de *H. capsulatum.* Ao analisar 21 isolados de humanos e dois de animais, agruparam-nos em três classes baseados no polimorfismo dos seus DNA mitocondriais e ribossômicos. A classe 1 consistiu somente na cepa Down; a classe 2 composta por 14 isolados de *H. capsulatum* var. *capsulatum* norte-americanos e 2 de *H. capsulatum* var. *duboisii* da África; a classe 3 consistiu em 4 isolados de América Central e do Sul.

Spitzer *et al.,* em 1989, ampliaram os estudos de tipificaçao de cepas do fungo ao incluir 9 isolados de solo norte-americanos, com o objetivo de determinar diferenças nos padrões obtidos por DNAmt entre os isolados de solo e de origem clínica. Através de RFLP dos seus DNAmt e DNAr, os isolados clínicos e de solo foram divididos em 4 classes: as classes 1 e 3 corresponderam à classificação de Vincent *et al.,* feita em 1986, mas os isolados de solo, procedentes de 7 regiões geográficas diferentes dos Estados Unidos, foram indistinguíveis, na maioria dos isolados de humanos e se incluiram na classe 2. Um único isolado, de solo da Flórida, representou a clase 4. Também observaram que os padrões obtidos para o DNA total de *H. capsulatum* eram similares aos do DNAmt. Em 1990 o mesmo grupo de pesquisadores, ao estudar isolados de *H. capsulatum* procedentes de pacientes com histoplasmose associada à AIDS e de pacientes com histoplasmose disseminada ou pulmonar crônica não associada à AIDS, que referiam residência na área de St. Louis, Missouri, encontraram por meio de RFLP dos DNAmt e DNAr e além disso por *Southern blot* com a sonda do gen *yps-3*, que os isolados de pacientes com AIDS apresentaram um padrão polimórfico do DNAmt igual ao da cepa Down(clase 1), e estudando o processo de termotolerância, estes foram incapazes de crescer a 40°C, característica que também apresenta a cepa Down. Os isolados de histoplasmose disseminada ou pulmonar crônica não associada a AIDS, foram agrupadas na classe 2, onde se localiza a maior parte dos isolados clínicos de diferentes regiões dos Estados Unidos.

Em 1992 Keath *et al.,* estudaram isolados de surtos de histoplasmose de pacientes com AIDS procedentes de região não endêmica dos Estados Unidos, para determinar se a micose resultava de reativação de uma infecção previamente adquirida. Com a finalidade de classificar os isolados utilizaram as técnicas de RFLP do DNA genômico e do *Southern blot* gerados por duas sondas para *H. capsulatum*, que foram agrupados em diferentes classes: cinco isolados de pacientes com AIDS que moravam em Nova Iorque (zona não endêmica) e procedentes de Puerto Rico foram agrupados na clase 5, baseados no polimorfismo revelado pela sonda *yps-3.* Estes isolados originaram os padrões diferentes de DNAmt designados como subclases 5b e 5c. Além disso, o isolado de um paciente residente em Missouri e procedente da América Central foi subclassificado como 5d; dois isolados de Panamá foram também incluídos na classe 5, mas mostraram um padrão diferente de DNAmt, pelo que foram classificados na subclase 5a. Este estudo permitiu ampliar as classificações anteriores, ao agrupar os diferentes isolados de *H. capsulatum* em seis classes e quatro subclasses, que se correlacionam com a distribuição geográfica do fungo, e além disso sugere a existência de reativações endógenas em casos de histoplasmose associada a AIDS diagnosticados em áreas não endêmicas.

Salas *et a.,* em 1998 utilizaram o polimorfismo do DNA por RFLP, estudaram 31 isolados de *H. capsulatum* de pacientes mexicanos com histoplasmose associada a AIDS e encontraram dez perfis polimórficos denominados A, B, C, D, E, F, G, H, I, J. Os perfis A e C forma os mais freqüentes, 33.3% e 29.1% respectivamente. Nos outros encontraram freqüências menores, cerca de 7%. O perfil da cepa de referência Down (clase 1 da tipificação de Estados Unidos) foi semelhante ao J que inclui dois isolados de *H. capsulatum* de pacientes mexicanos com AIDS.

1.7.2.1.4 - RAPD (Random Amplified Polymorphic DNA)

Já que a técnica de RFLP apresenta limitações tais como a baixa sensibilidade para distinguir os isolados e a necessidade de preparar DNA com alto grau de pureza para que possa ser eficientemente cortado pelas endonucleases de restrição, Kersulyte *et al.,*(1992) e Woods *et al.,*(1993) aplicaram o RAPD–PCR em *H. capsulatum,* método que resultou mais sensível e que precisa de quantidades menores de DNA, assim selecionaram oligonucleotídeos que foram úteis para

agrupar cepas e isolados semelhantes de *H. capsulatum* e obter resultados reprodutíveis. A partir de 29 isolados clínicos agrupados na clase 2, encontraram por RAPD-PCR maior diversidade que a demonstrada por RFLP.

Poonwan *et al.*, em 1998 analisaram por RAPD-PCR 12 isolados clínicos de *H. capsulatum* de pacientes da Tailândia e um dos EUA. Ao utilizar três oligonucleotídeos por separado, os isolados se classificaram em 2 a 4 grupos, sendo que os procedentes de Tailândia eram muito similares entre si, e claramente diferentes do isolado da América do Norte. Além disso, identificaram uma banda comum de 700 pb, que foi seqüênciada com o que se desenharam oligonucleotídeos para PCR que resultaram ser 100% efetivos na identificação dos isolados tailandeses.

No México, Chaves-Tapia CB *et al.,* em 1998 utilizaram também a técnica de RAPD-PCR para análise molecular dos padrões polimórficos do DNA do fungo isolado de morcegos infectados. Ao utilizar este método com um único oligonucleotídeo, encontraram-se dois padrões polimórficos de DNA nos isolados procedentes de morcegos infectados e capturados ao acaso nos estados de Guerrero e Morelos.

Também no México, Taylor *et al*., em 2000, estudaram estes isolados junto com outros obtidos de morcegos migratórios capturados nos estados de Puebla e Oaxaca, mediante uma modificacação do RAPD-PCR utilizando duplo oligonucleotídeo para amplificar o DNA genômico, e assim aumentar o polimorfismo genético. Observou-se pelo padrão polimórfico comum na maior parte dos isolados que este padrão de DNA poderia funcionar como um marcador fúngico para a infecção de morcegos e para definir as áreas geográficas de distribuição do fungo.

Reyes-Montes *et al.,* em 1998, caracterizaram os isolados clínicos de *H. capsulatum* obtidos de pacientes mexicanos com histoplasmose associada a AIDS, que tinham uma moradia fixa. Os resultados da genotipificação por RAPD-PCR mostraram que a maior parte dos isolados clínicos se relacionaram em um 94%. Estes mesmos autores, em nova pesquisa realizada em 1999, analisaram novos isolados de *H. capsulatum* obtidos de pacientes mexicanos com histoplasmose associada a AIDS e os compararam com cepas de casos clínicos da Guatemala, Colômbia, Panamá e Estados Unidos, assim como com isolados de amostras ambientais procedentes do México. Os polimorfismos do DNA obtidos por RAPD-PCR com um oligonucleotídeo permitiram colocar grande parte dos isolados

procedentes do México num grupo só. Este método demostrou que os isolados estudados de pacientes mexicanos com histoplasmose associada a AIDS formam um grupo muito similar, independente da sua origem geográfica neste país. Além disso, o RAPD-PCR detectou diferenças entre alguns isolados, que não foram reveladas por métodos fenotípicos como o perfil de eletrotipos determinado por eletroforese em gel de poliacrilamida dodecil sulfato de sódio (SDS-PAGE) e a presença de bandas antigênicas específicas reconhecidas por soro imune em IET.

1.7.2.1.5- SEQÜENCIAMENTO DO DNA

Carter *et al.,* em 1996, analisaram 30 isolados clínicos de *H. capsulatum* procedentes da cidade de Indianápolis, Indiana, Estados Unidos. Neste estudo queria-se determinar se os intercâmbios genéticos são importantes no ciclo de vida do fungo ou se existiam subpopulações do fungo se correlacionando com a gravidade da doença ou com o estado imune do hospedeiro. Utilizaram seqüências de DNA polimórfico amplificadas com oligonucleotídeos específicos, mediante uma variação do RAPD: o AP-PCR. Com esta metodologia encontrou-se que cada isolamento tinha um genotipo multilocus único, pelo que deduziram que há recombinações freqüentes dentro de uma população de *H. capsulatum* estudada. Porém, não encontraram associação entre os isolados de pacientes imunocomprometidos e os procedentes de pacientes não imunocomprometidos, com outras manifestações clínicas.

Posteriormente, Carter *et al.* , em 1997, utilizaram 11 marcadores bialélicos e 3 marcadores multialélicos, para analisar populações de *H. capsulatum* de 30 amostras isoladas em Indianápolis e 8 na Colômbia, e observaram que no caso das cepas isoladas nos EUA estes marcadores mostravam polimorfismos ao digerir seus fragmentos com enzimas de restrição e, nas 8 amostras da Colômbia, encontraram padrões idênticos aos 11 marcadores bialélicos, mas, apresentavam padrões diferentes com os três marcadores multialélicos. Ainda que estes marcadores sejam considerados uma boa ferramenta para analisar cepas e medir o fluxo de gens do fungo entre as diferentes regiões dos Estados Unidos, tem a desvantagem de serem monomórficos para regiões mais distantes, pelo que não podem ser utilizados para investigar a diversidade de cepas procedentes de outros países. Estes três marcadores multialélicos têm a característica de ser hipervariáveis e, portanto,

altamente polimórficos, devido à variação no tamanho e seqüências dos produtos de amplificação, e que tem a característica de apresentar seqüências muito repetitivas e conservadas (micro-satélites), razão pela qual foram considerados adequados para tipificar e determinar níveis de variação genética de isolados do fungo, provenientes de regiões dos Estados Unidos e de outros países.

Jiang *et al.,* 2000, tipificaram 24 isolados de *H. capsulatum* através de variações na seqüênciação nucleotídica das regiões espaçadoras internas transcritas (ITS1, ITS2) e do gen 5.8S ARNr. Quando alinharam as seqüências dos isolados estudados, encontraram 10 diferentes padrões, designados como tipos A (A-1, A-2 y A-3), B, até o l H. Doze isolados de Indianápolis se classificaram em quatro tipos diferentes (A-1, A-2, A-3, F), dois de Nova Iorque no tipo G, três de distintas cidades dos Estados Unidos no tipo F, e os restantes se classificaram em tipos diferentes. Neste estudo a cepa Down (classe 1) agrupou-se com dois isolados do tipo F, um de Indianápolis e outro de Houston (classe 2), pelo que estes autores sugerem que este método de tipificação reclassifica isolados de outras classificações.

I.7.3 DIAGNÓSTICO IMUNOLÓGICO:

A detecção de anticorpos contra *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* pode ser feita por imunodifusão (ID) e fixação do complemento, sendo a ID universalmente a mais utilizada. Entretanto, a utilização destes testes para o seguimento dos pacientes apresenta dificuldades, pelo fato de que estes anticorpos podem permanecer elevados por meses e anos, persistindo mesmo depois de tratamento exitoso; além disso, resultados falsos negativos podem se apresentar em pacientes imunocomprometidos, já que títulos de anticorpos podem ser baixos ou ausentes em alguns destes pacientes.

O melhor aproveitamento para o diagnóstico e o tratamento de pacientes pode ser feito com a detecção de antígeno de *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* em fluidos orgânicos. Um antígeno polissacarídeo tem sido detectado como sucesso mediante técnica de radioimunoensaio, particularmente em pacientes com AIDS, que desenvolveram histoplasmose disseminada**.** (Gómez BL *et al.,* 1999)

Nestes pacientes têm sido demonstrada queda na antigenúria correlacionada com tratamento efetivo, tornando possível o monitoramento do tratamento antifúngico pelos clínicos (Wheat *et al.,* 1992). Porém, pode haver reação cruzada com pacientes infectados por outros fungos dimórficos como *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis* e *Penicillium marneffei.* A reação cruzada com *Penicillium marneffei* foi demostrada por Wheat *et al.,* em 1997.

Gómez BL *et al.,* 1999, utilizaram a detecção do antígeno de *Histoplasma capsulatum* de 70Kd para estudar a correlação entre a antigenemia durante o tratamento de pacientes com histoplasmose com diversas manifestações clínicas demonstrando que o teste de ELISA por inibição é uma ferramenta de diagnóstico e seguimento em histoplasmose aguda e histoplasmose disseminada, mas o seu papel no monitoramento de pacientes com AIDS ainda não está esclarecida, assim como em pacientes com histoplasmose crônica, estes pesquisadores aconselham que o seguimento nos pacientes com AIDS e histoplasmose disseminada seja feito mediante o monitoramento da antigenemia a cada duas semanas durante os dois primeiros meses de tratamento e controles posteriores segundo critério clínico.

Wheat *et al.,* em 1995, reportou baixas taxas de depuração (*clearance*) de antigenemia após o tratamento com itraconazol e anfotericina B.

Na histoplasmose em pacientes imunocomprometidos a detecção de antígeno é de importância para o diagnóstico e seguimento.

Os anticorpos detectados por provas sorológicas se fazem evidentes nas formas progressivas, geralmente 3 a 4 semanas depois da infecção. Podem observar-se falso-negativos em doentes imunodeprimidos. O teste para detectar antígenos em sangue e urina é altamente sensível e específico, pelo que se consideram de grande utilidade para o diagnóstico rápido das formas disseminadas em pacientes com AIDS. Um teste negativo de pesquisa de antígeno de *H. capsulatum* em urina praticamente exclui uma histoplasmose disseminada aguda; todavia, infelizmente este teste não está disponível no mercado do Brasil.

Nos pacientes sorologicamente negativos se encontra contraste com a elevada carga parasitária do agente nos tecidos, fazendo com que a revisão da

anatomia patológica seja extremamente importante como técnica complementar no diagnóstico da histoplasmose no paciente com AIDS.

A diminuição do antígeno de *Histoplasma* em urina (Gustafson PR e Henson A, 1985), Wheat J *et al.,* 1993, (Wheat J *et al.,* 1995,) e no soro (Wheat J *et al.,* 1993), Gustafson PR e Henson A, 1985), tem sido utilizada como um marcador para avaliar resposta nos pacientes que receberam tratamento com Itraconazol.

O tratamento de indução com anfotericina B reduz os níveis de antígeno polissacáride de *H. capsulatum* var. *capsulatum* no soro e urina, sendo esta redução maior no soro,assim como na terapia de manutenção com o mesmo medicamento. (Wheat J *et al.,* 1992)

I.7.4 – DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

O infiltrado difuso retículo-nodular é achado muito comum nas radiografias de tórax. (Cahn P *et al.,* 2000).

Na Venezuela encontrou-se que em 3,12 (13%) de 24 episódios febris estudados em pacientes com infeção pelo HIV num estudo prospectivo utilizando lavado broncoalveolar e biópsia transbronquial foram causados por histoplasmose. (Cahn P, *et al.,* 2000).

I.7.5 DIAGNÓSTICO DE AIDS:

1.7.4.1 CRITÉRIO DE AIDS:

O Ministério da Saúde do Brasil, Coordenação Nacional de DST e AIDS (2001) estabeleceu na definição de caso de AIDS em indivíduos maiores de 13 anos os seguintes parâmetros laboratoriais definidos como Evidência Laboratorial da Infecção pelo HIV, para fins de Vigilância Epidemiológica:

1. Em pessoas com 13 anos ou mais, que não preenchem nenhum dos critérios de definição de caso de AIDS para esta faixa etária: dois testes de triagem

reagentes (com antígenos ou princípios metodológicos diferentes), além disso, um teste confirmatório reagente.

2. Em pessoas com 13 anos ou mais, que preenchem algum dos critérios de definição de caso de AIDS para esta faixa etária: dois testes de triagem reagentes (com antígenos ou princípios metodológicos diferentes) ou um teste confirmatório reagente.

São considerados testes de Triagem: *ELISA* (várias gerações, com diversos antígenos), *EIA*, *MEIA*, quimioluminiscência, teste rápido e teste simples.
São testes confirmatórios: imunofluorescência, *Western Blot*, teste de amplificação de ácidos nucleicos, como por exemplo, o *PCR*.

I.7.4.2 PRINCÍPIOS DAS METODOLOGIAS EMPREGADAS PARA O DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DO HIV:

I.7.4.2.1 QUIMIOLUMINESCÊNCIA

PRINCÍPIO: O ensaio ACCESS HIV 1/2 NEW é um imunoensaio quimioluminescente de partículas paramagnéticas para a detecção de anticorpos contra o HIV1 e HIV2 em amostras de soro ou plasma. As partículas são recobertas com duas proteínas recombinantes (gp 160 e p24) e um polipeptídeo simulando o epítopo imuno-dominante da proteína do envelope do HIV 2 (gp 36).

Sensibilidade: 100%, Especificidade: 99,9%. Quimioluminescência é o fenômeno no qual se obtem energia luminosa a partir de uma reação química. Esta reação química ocorre entre a fosfatase alcalina (enzima) e o dioxetano (substrato).

Utiliza-se o dioxetano que é uma substância orgânica com características luminescentes quando se encontra em um estado eletronicamente excitado. O sistema automatizado utiliza partículas paramagnéticas como fase sólida e a quimioluminescência como método de detecção da reação antígeno - anticorpo.

Tipos de ensaios: a utilização das partículas paramagnéticas oferece durante as incubações uma grande superfície de reações favorecendo a detecção de baixas concentrações de antígeno/anticorpo, além disso, por realizar lavagens rápidas e eficientes entre o que não reagiu e o complexo antígeno/anticorpo já formado,

diminui consideravelmente os tempos de incubação, elevando a sensibilidade e confiabilidade dos resultados.

I.7.4.2.2 ELIFA

Vidas HIV DUO é um teste de triagem automatizado baseado na detecção combinada de antígeno p24 e anticorpos anti HIV1/2 em amostras de soro ou plasma.

O teste se subdivide em duas fases: 1ª fase - Detecção de anticorpos gp 36, gp 41 grupo O. 2ª fase - Detecção de antígeno p24. Sensibilidade: 100%. Especificidade 99, 84%.

É um método similar ao ELISA, apresentando como diferença o substrato 4-metil umbliferil fosfato, que após ser hidrolizado pela enzima fosfatase alcalina, se transforma em umbiliferona emitindo fluorescência a 450 nm quando excitada a 370 nm. A intensidade de fluorescênsia liberada é medida e determina o resultado.

I.7.4.2.3 IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA:

Este ensaio consiste na reação de soros humanos com células K37-3, infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1, fixadas em lâminas de microscopia para imunofluorescência. Fixadas em lâminas de microscópio, as células infectadas (portadoras de antígenos) são incubadas com o soro que se deseja testar. Depois, são tratadas com outro soro que contenha anticorpos específicos para imunoglobulina humana (anti–Ig) conjugados a um fluorocromo (utiliza-se o isotiocianato de fluoresceína). A presença dos anticorpos é revelada por meio de microscopia de fluorescência. Também é utilizada como teste confirmatório.

I.7.3.2.4 ELISA (TESTE IMUNOENZIMÁTICO)

Genscreen HIV 1/2 versão 2. É um ensaio imunoenzimático baseado no princípio do ELISA *sandwich* para a detecção de vários anticorpos associados ao HIV 1/2 no soro ou plasma humano. Utiliza placas revestidas com: Antígeno

purificado gp 160 e p 24 e peptídeo sintético mimetizando o epítopo imunodominante do HIV 2. Sensibilidade: 100%. Especificidade: 99,98%.

Este teste utiliza antígenos virais (proteínas) produzidos através de tecnologia molecular recombinante. Se o soro possuir anticorpos específicos, estes serão fixados sobre os antígenos. Esta técnica é amplamente utilizada como teste inicial para detecção de anticorpos contra o vírus devido à sua facilidade de automação e custo relativamente baixo. Apresenta atualmente alta sensibilidade e especificidade.

I.7.3.2.5 WESTERN BLOT

Genelabs Diagnostics HIV 2.2 Blot, é um ensaio qualitativo imunoenzimático para detecção de anticorpos do HIV 1/2 em um soro ou plasma. As fitas de nitrocelulose contêm as proteínas gp160, gp120, p66, p55, p51, p39, gp41, p31, p24 e p17. Os critérios adotados para considerar uma amostra positiva ou negativa e inconclusiva são do CDC que consideram ao menos uma banda do envelope entre gp 41 e gp 120/160 e a p24 para o positivo, ausência de bandas para o negativo e inconclusivo para qualquer padrão que fuja a essa regra.

Este ensaio envolve inicialmente a separação das proteínas virais por eletroforese em gel de poliacrilamida, seguida da transferência eletroforética dos antígenos para uma membrana de nitrocelulose. Em um terceiro momento, a membrana é bloqueada com proteínas que são adsorvidas por sítios não ocupados pelos antígenos. Posteriormente, a membrana é colocada em contato com o soro que se deseja pesquisar. As reações antígeno–anticorpo são detectadas por meio da reação com anti-imunoglobulina humana, conjugada com um radioisótopo ou com uma enzima. A revelação é feita por auto-radiografia ou por substrato cromogênico.

Geralmente este teste é utilizado para confirmação do resultado reagente ao ELISA (ou seja, por isso é um teste confirmatório da infecção), devido à sua alta complexidade e custo. Tem alta especificidade e sensibilidade 98%. (Fonte lab IPEC).

Em Janeiro de 2002 o Ministério da Saúde elaborou uma proposta para monitoramento laboratorial da Infecção pelo HIV através da dosagem de: 1) CD4 e 2) Carga viral, em conformidade com a Portaria N° 15, de 03 de janeiro de 2002, onde definiu e normatizou a sub-rede de laboratórios do Programa Nacional de DST e AIDS que realiza testes para a Quantificação de Ácido Nucléico – carga viral do HIV e Contagem de Linfócitos T CD4+/CD8+, rede composta por todos os laboratórios públicos, que realizam testes para a Quantificação de Ácido Nucléico – carga viral do HIV e Contagem de Linfócitos T CD4+/CD8+, organizados hierarquicamente, de acordo com a esfera de gestão do SUS à qual pertencem, de acordo com a seguinte classificação de unidades laboratoriais: I - Laboratório de Referência Nacional – LRN, II - Laboratório de Referência Estadual – LRE e III - Laboratório Local – LL, sendo coordenadas pela Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS. Como laboratórios de Referência Nacional (LRN) da Coordenação Nacional de DST e AIDS (CN-DST/AIDS/SPS/MS), foram designados o Laboratório de Virologia Molecular - UFRJ; e o Laboratório do Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias- DIPA- EPM/UNIFESP; As instituições designadas como Laboratórios de Referência Estadual (LRE) da Coordenação Nacional de DST e AIDS (CN-DST/AIDS/SPS/MS) para os testes de quantificação são: Laboratórios Centrais de Saúde Pública dos estados de: Acre, Alagoas, Amapá, Bahia, Ceará, Goiânia, Maranhão, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Paraná, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, Rio Grande do Sul, Roraima, Rondônia, Santa Catarina, Sergipe, Tocantins. Além disso, o Instituto de Medicina Tropical (AM), o Instituto de Saúde do Distrito Federal, UFES/NDI - Espírito Santo, a Fundação Ezequiel Dias (MG), Universidade Federal do Pará e o Instituto Adolfo Lutz – São Paulo.

As instituições designadas como Laboratórios Locais (LL) são as instituições que integram a rede de Laboratórios Estaduais e ou Municipais cadastrados no Ministério da Saúde. A Coordenação Nacional de DST e AIDS (CN-DST/AIDS/SPS/MS) será assessorada por um Comitê Assessor para tratar dos assuntos relativos à realização dos testes de Quantificação de Ácido Nucléico – carga viral do HIV e Contagem de Linfócitos T CD4^{+} / CD8$^{+.}$

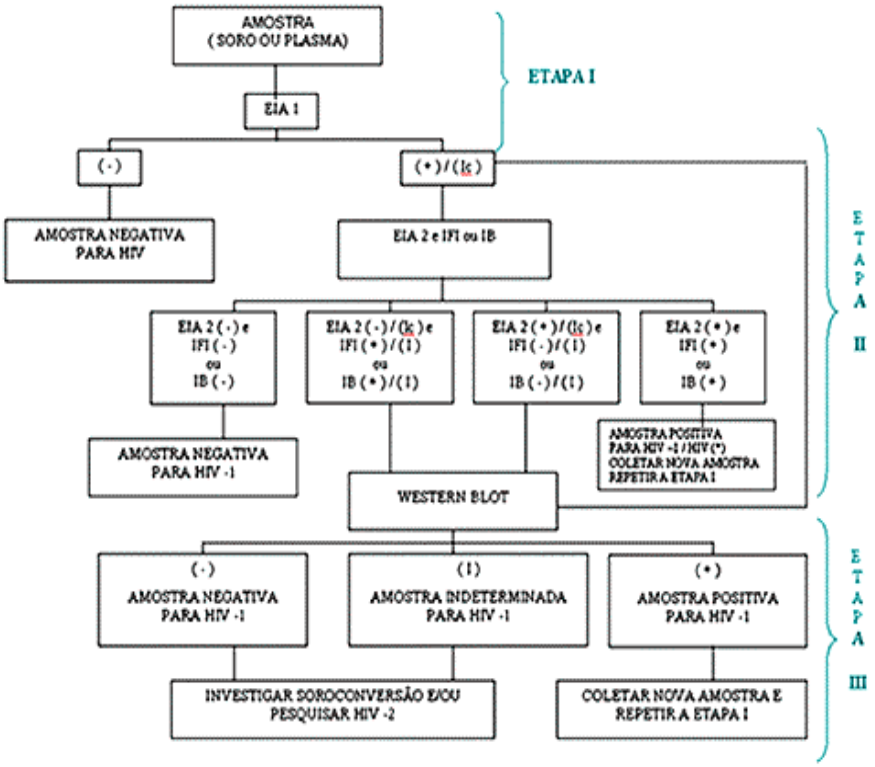
Neste presente ano, mediante a portaria Nº 59, de 28 de Janeiro de 2003, o Ministério da Saúde normatizou a sub-rede de laboratórios do Programa Nacional de DST e AIDS, da portaria citada no parágrafo acima para controlar a qualidade

analítica do diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV e também ante a necessidade de padronizar o conjunto de procedimentos seqüenciados para detecção de anticorpos anti-HIV com o objetivo de realizar o diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV em indivíduos com idade acima de 02 anos. Assim como também estabeleceu as seguintes instituições como Centros Colaboradores (CC) da CN-ST/AIDS/MS: Departamento de Imunologia/Instituto Oswaldo Cruz/Fundação Oswaldo Cruz, Departamento de Reativos/Bio-Manguinhos/Fundação Oswaldo Cruz, Laboratório Avançado de Saúde Pública/IPGM/Fundação Oswaldo Cruz, Departamento de Doenças Infecto-Parasitárias/Escola Paulista de Medicina, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde//Fundação Oswaldo Cruz, Seção de Sorologia/Divisão de Biologia Médica/Instituto Adolfo Lutz, com a finalidade de assessorar a CN-DST/AIDS/MS na padronização de técnicas relativas às atividades laboratoriais, desenvolvimento científico e tecnológico das unidades da rede, capacitação de recursos humanos, realizar procedimentos laboratoriais de alta complexidade para a complementação diagnóstica e para o controle da qualidade analítica, desenvolver estudos, pesquisas e atividades de ensino de interesse da CN-DST/AIDS, assessorar tecnicamente os LRE, e colaborar com o Programa de Avaliação Externa da Qualidade dos testes para detecção de anticorpos anti-HIV, gerenciado pela CN-DST/AIDS/MS.

No anexo dois dessa mesma portaria estabelece os procedimentos seqüenciados para detecção de anticorpos anti-HIV com idade acima de dois anos.

Os procedimentos foram agrupados em três etapas:

Etapa I - Triagem Sorológica. Etapa II - Confirmação Sorológica por meio da realização de um segundo imunoensaio em paralelo ao teste de Imunofluorescência Indireta para o HIV-1 (IFI/HIV-1) ou ao teste de Imunoblot para HIV. Etapa III - Confirmação Sorológica por meio da realização do teste de Western blot para HIV-1 (WB/HIV-1).



LEGENDA:
EIA= ENSAIO IMUNOENZIMÁTICO
IFI= IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA
IB= IMUNOBLOT
IC = INCONCLUSIVO
I = INDETERMINADO
(-) = NÃO REAGENTE (+) = REAGENTE
(*) De acordo com o ensaio realizado (IFI ou IB)

I.8 – TRATAMENTO DA HISTOPLASMOSE

Tratamento específico da primoinfecção sintomática - Anfotericina B, na dose de 0.5 a 0.8 mg/kg/dia, durante 2 a 4 semanas; itraconazol oral 400 mg/dia por 6 meses. Formas **pulmonares crônicas** ou **crônicas disseminadas** requerem itraconazol 400 mg/dia durante 6 a 9 meses. Se o tratamento falhar com o uso dos derivados azólicos, deve-se recorrer à anfotericina B i/v até uma dose cumulativa de cerca de 35 mg/kg e nas formas **disseminadas agudas** a anfotericina B deve ser administrada até atingir uma dose cumulativa de 40 mg/kg. Nas formas menos graves pode ser utilizado o itraconazol na dose de 400 mg/dia durante 12 meses. (Wheat J, Sarosi G, *et al.,* 2000).

Segundo as formas clínicas que se apresentam com menor freqüência nos Estados Unidos, determinou-se o seguinte: o Itraconazol é a droga de escolha para tratamento da histoplasmose oral.

Recentemente uma formulação de solução oral de itraconazol foi liberada para uso geral. Suas vantagens incluem: melhor absorção, já que produz concentrações em sangue 40% mais altas comparadas à formulação de cápsula, não interage com antiácidos tipo bloqueador de H2, e possui atividade antifúngica tópica. Contrastando à formulação de cápsula que deve ser tomada com as refeições, a formulação de solução oral alcança concentrações de sangue mais altas quando tomado sem alimento.Wheat et al., 1995.

Com o tratamento com itraconazol devem ser levadas em conta sua interação como outros medicamentos tais como os que reduzem a sua absorção como os antiácidos, bolqueadores H2 e os medicamentos que aceleram o seu metabolismo tais como Rifampicina, Rifabutina , Dilantin, Tegretol e o fenobarbital, entre outros.

Já para o chamado Síndrome da histoplasmose ocular, segundo o CDC, o único tratamento efetivo é a fotocoagulacão com laser.

I.8.1 Tratamento da histoplasmose disseminada associada à AIDS

O tratamento para a histoplasmose disseminada foi estudada por diversos autores (Furcolow 1963, Reddy *et al*., 1970, Sathapatayavongs *et al.,* 1983, Wheat 1996), encontraram que nos pacientes com histoplasmose disseminada associada à AIDS a anfotericina B foi efetiva em 74 a 88%, o itraconazol (400 mg/dia durante 12 semanas) mostrou eficácia em 85%, cetoconazol (200 a 400 mg/dia) em 9% e fluconazol (800 mg/dia durante 12 semanas) em 74%. (Wheat J, Sarosi G *et al.,* 2000).

Pacientes com manifestações de moderada gravidade não têm sido incluídos em estudos prospectivos que utilizaram itraconazol e fluconazol, mas foram incluídos em estudos retrospectivos de pacientes tratados com anfotericina B, estudos nos quais demonstrou-se que destes pacientes com histoplasmose grave quase a metade morreu apesar de tratamento com anfotericina B, enquanto que 98% dos pacientes com doença menos grave responderam a esta terapia. Muitos pacientes responderam rapidamente a esta terapia, com resolução da febre em 1 a 2 semanas. Nestes pacientes com AIDS a terapia antifúngica não produz a cura, a

terapia de manutenção é indicada pela vida toda para prevenir a recaída e prevenir as formas disseminadas da histoplasmose. (Wheat J, Sarosi G, *et al.,* 2000)

Para esquema de manutenção estão indicados: anfotericina B, 50 mg/semana ou duas vezes/semana é altamente efetiva (81 a 97%), mas tem o inconveniente de não ser bem tolerada; itraconazol na dose de 200 a 400 mg/dia foi efetivo ao menos em 90% dos casos; fluconazol na dose de 100 a 400 mg/dia foi efetiva em 88% dos pacientes que receberam anfotericina B como terapia de indução. (Wheat J, Sarosi G *et al.,* 2000)

Em um estudo prospectivo a recaída ocorreu em um terço dos pacientes que receberam fluconazol na dose de 400 mg/dia depois de terapia de indução bem sucedida com fluconazol na dose de 800 mg/dia. Estudos adicionais mostraram que surgiu resistência *in vitro* ao fluconazol em quase a metade desses pacientes que recaíram (Wheat J, Sarosi G *et al.,* 2000).

Em síntese, a **terapia da histoplasmose disseminada em pacientes com AIDS** é dividida em uma **fase de indução** de cerca de 12 semanas, que induz a remissão parcial da infecção fúngica, devendo ser continuada com uma **fase de manutenção** mantida para o resto da vida, a fim de prevenir recaída.

Norris *et al.,* 1994, demonstraram em um estudo que a recaída com terapia de manutenção utilizando fluconazol é a mais comum, alcançando 12 a 18%, sendo de 5% com itraconazol e de 3 a 19% com anfotericina B. A sobrevida foi mais curta nos pacientes tratados com fluconazol que naqueles tratados com itraconazol (94 vs 108 semanas).

O *Histoplasma capsulatum* tem sido reconhecido cada vez mais como patógeno nos pacientes imunossuprimidos, particularmente naqueles com AIDS (Wheat J, 1994). Ambos, a anfotericina B e os triazólicos são potentes agentes contra *H. capsulatum.*

Porém, a anfotericina B é altamente tóxica, o itraconazole deve ser administrado oralmente e tem várias interações com outros medicamentos, e o fluconazol pode ser menos potente que o itraconazol. É por isso que estão sendo

estudadas novas drogas para uso potencial no tratamento da histoplasmose. Um grupo é dos lipopeptídeos equinocandinas e seus derivados. Estas drogas inibem a síntese de β1,3-glucana da parede celular do fungo. Agem rápida e irreversivelmente na síntese da parede celular do fungo, sendo ao menos tão potentes quanto os polienos *in vitro*. A primeira destas drogas, a cilofungina, teve desenvolvimento clínico no tratamento da candidemia, mas o aparecimento de nefrotoxicidade fez com que o seu uso clínico fosse suspenso. Subseqüentemente, foram desenvolvidos antifúngicos hidrossolúveis derivados destes, inclusive as pneumocandinas e as papulocandinas. Estas têm um espectro de ação antifúngica muito mais amplo do que cilofungin e é altamente potente *in vitro* e em modelos animais experimentais de aspergilose e candidemia. Graybill *et al.,.* (1998) consideram que as pneumocandinas têm valor no tratamento da histoplasmose. Para isso utilizaram camundongos imunocompetentes e camundongos imunodeficientes atímicos e testaram uma pneumocandina chamada de MK-991. Nos animais imunocompetentes se observou que são bastante resistentes à histoplasmose com inóculo pequeno, e ainda que seja administrado um inóculo maior que produza uma infecção progressiva, a recuperação foi completa antes de 1 mês; já os imunodeprimidos desenvolveram uma infecção progresiva que é fatal com baixo inóculo. A terapia com o MK-991 foi altamente efetiva em ratos imunocompetentes, mas eventualmente se apresentou mortalidade e o benefício, segundo eles, pode ser aumentado com a utilização de uma dosagem mais alta. Os autores sugerem que o MK-991 possa ter utilidade no tratamento da histoplasmose, embora seja mais potente em animais imunocompetentes, ao agir na síntese da parede celular do fungo não teria efeito nocivo em nenhum mamífero. Portanto, é possível que a droga apresente menos toxicidade para os humanos do que outros antifúngicos.

I.9 – PROFILAXIA

A análise da qualidade de vida e sobrevida dos pacientes com infecção pelo HIV serviu para entender as infecções oportunístas e as suas respectivas profilaxias bem como a implementação do tratamento HAART(Hightly Active Antiretroviral Therapy). Sabe-se que os pacientes que têm redução da carga viral e incremento dos CD4 em resposta à terapia HAART têm reduzido o risco de apresentação de infeções oportunísticas e menos complicações clínicas.

A profilaxia da histoplasmose com antifúngico está indicada para pessoas em risco, com CD4 < 100 cel/mm^3, que moram em área endêmica. A primeira escolha é itraconazol, 200 mg/dia VO. Não existem critérios para suspender a profilaxia secundária. (Gross P, Asch S *et al.,* 2000) ,(Wheat J, Sarosi G, *et al.,* 2000). Não se recomenda fluconazol pela sua baixa atividade contra *H. capsulatum*. (Wheat J, Sarosi G, *et al.*, 2000).

I.10 – PREVENÇÃO

A efetividade da formalina na erradicação do meio ambiente do *Histoplasma capsulatum* foi reportada pela primera vez em 1966 utilizando uma concentração de solução a 3% em solo suspeito ou comprovado de contaminação pelo fungo, locais de poleiro de pássaros, galinheiros, e outros locais, durante a desinfecção da cidade de Mason do estado de Iowa, Estados Unidos, numa área de 5 acres, devido a que se apresentaram dois surtos de histoplasmose que aconteceram em 1962 e 1964 como conseqüência do desmatamento da região feita no ano de 1962. A efetividade do método demonstrou-se com a recoleta e re-exame de amostras de solo (onde o fungo é investigado através de inoculação em camundongo) antes e depois da aplicação da formalina (borrifando). Neste estudo, de 20 amostras coletadas 13 (65%) apresentavam *Histoplasma capsulatum* antes da aplicação da solução de formalina e após a aplicação, somente 4 (20%) de 20 amostras apresentavam o fungo. Posteriormente foi feita nova aspersão da solução de formalina no solo com auxílio de caminhões e a percentagem de positividade diminuiu ainda mais: de 39 amostras somente 5% foram positivas. Porém, após um ano, de 39 amostras coletadas encontraram-se 5 amostras (13%) positivas, porque segundo estes pesquisadores isto foi devido possivelmente a que a solução de formalina não penetrou em profundidade suficiente no solo para matar todas as partículas viáveis do fungo. (Tosh FE *et al., 1967)*

Outros autores (Barlett PC, Weeks RJ e Ajello L,1982) relatam o sucesso da utilização da formalina em Illinois, Estados Unidos, mas a diferença do artigo anterior está em que foi utilizada para a prevenção de potenciais surtos de histoplasmose, na experiência deles, numa área de 8 acres, num poleiro que era o habitat natural de estorninhos (*Sturnus vulgaris*) e de “purple grackles” (*Ouiscalus quiscula*) durante o

outono e a primavera, nas suas migrações anuais. Os dejetos destes pássaros tinham-se acumulado de 2.5 a 5 cm de profundidade nas áreas mais contaminadas. De 1973 a 1981, 5 casos de histoplasmose de residentes que moravam do lado do poleiro tinham sido diagnosticados, assim como também 7 casos suspeitos de histoplasmose apresentaram-se de 1977 a 1981, que também suspeitou-se teriam tido relação com o poleiro. A desinfeção teve que ser feita, requerendo-se na época a remoção do polerio para construção de uma edificação, pois as autoridades sanitárias temiam que os conídios do *Histoplasma capsulatum* resultantes no ar desencadeassem um grande surto de histoplasmose. Foram feitos exames em 34 amostras de solo sendo 83% positivas, pelo que procedeu-se a fazer a desinfeção com solução de formalina a 3%, uma semana após recoletaram 30 amostras de solo da superfície e 5 amostras a 25 cm de profundidade, as quais foram todas negativas. O poleiro foi removido 3 meses após e não se apresentaram mais casos suspeitos de histoplasmose.

Segundo o CDC (CDC Editorial Note, 1995), numa área que seja endêmica para histoplasmose e se encontre material contaminado com guano de pássaro ou de morcego, cabem cuidados para controlar que a poeira não fique em forma de aerossol, durante a remoção do material contaminado é necessário proteger os trabalhadores da exposição ao *H. capsulatum*; recomenda que água deveria ser aplicada a baixa velocidade em forma de aspersão no material contaminado para reduzir a probabilidade de aerossolização, os trabalhadores deveram estar protegidos com máscaras PPE. Porém , o tipo e nivel de proteção variarão baseados no rsico de exposição. O material removido deve ser coletado em sacolas plásticas e selado.

Aspersão com uma solução de formalina de 3% a 5% tem sido reportado como eficaz para descontaminar o solo do local ou sítio contaminado pelo fungo, tendo os cuidados necessários com esta solução.

Segundo (“Pautas para la prevención de infecciones oportunistas en personas con VIH o SIDA en América Latina y el Caribe. Actualización 2000 OPS/OMS CDC y Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el HIV/SIDA”) a prevenção da exposição em pessoas infectadas com o HIV que morem em regiões onde a histoplasmose é endêmica não podem evitar completamente a exposição ao

Histoplasma capsulatum, mas aqueles pacientes que estejam com contagem de linfócitos CD4+ inferiores a 100/µL devem abster-se de realizar atividades que produzam poeira ao trabalhar em superfícies terrosas, remover terra nos lugares em que repousam aves, limpar, remodelar ou demolir prédios ou construções antigas e visitar cavernas habitadas por morcegos ou por aves.Recomendam que para a prevenção da doença, a prova intradérmica da histoplasmina não é útil para diagnosticar a doença e, por conseguinte, não deve ser realizada.

Dados de estudos prospectivos controlados e aleatórios indicaram que a administração de itraconazol pode reduzir a freqüência de histoplasmose entre os pacientes com infecção pelo HIV avançada e que moram em regiões endêmicas de *Histoplasma capsulatum,* porém, não se observou nenhum benefício na sobrevida dos pacientes que receberam o tratamento. Pode-se considerar a profilaxia com itraconazol para os pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 100/µL e que apresentem um risco especialmente alto devido à exposição ocupacional ou que morem em uma comunidade com alta taxa de incidência de histoplasmose (10 ou mais casos por 100 pacientes HIV positivos ou AIDS/ano) (Pautas para la prevención de infecciones oportunistas en personas con VIH o SIDA en América Latina y el Caribe. Actualización 2000 OPS/OMS CDC Y Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el HIV/SIDA).

Prevenção de recorrências:

Os pacientes que tenham completado o tratamento inicial de histoplasmose com itraconazol durante 3 meses ou anfotericina B até completar 35 mg/kg como dose total e que estejam assintomáticos, deverão receber terapia supressora pelo restante da vida, (profilaxia secundária ou terapia crônica de manutenção) com itraconazol 200 mg/dia ou anfotericina B endovenosa, 50 mg duas vezes por semana, quando o itraconazol estiver contraindicado.

Suspensão da profilaxia secundária (terapia crônica de manutenção)

Os pacientes que recebem profilaxia secundária podem ter um risco baixo de recorrência da micose quando a contagem de linfócitos T CD4+ aumenta a mais de 100/µ L em resposta a HAART, porém o número de pacientes estudados não é suficiente para recomendar a suspensão da profilaxia. (TOMADO DE:Pautas para la prevención de infecciones oportunistas en personas con VIH o SIDA en América Latina y el Caribe. Actualización 2000 OPS/OMS CDC Y Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el HIV/SIDA).

II- OBJETIVOS

II.1- Geral:

Descrever a casuística de **Histoplasmose associada à Síndrome de Imunodeficiência Adquirida - AIDS** no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, envolvendo dois centros de referência que a ele pertencem : *Centro Nacional de Referência em Infecção pelo HIV e AIDS* e *Centro Nacional de Referência Micoses* de janeiro de 1987 até setembro de 2002.

II.2- Específicos:

1. Analisar os parâmetros de **morbidade**, **letalidade**, **aspectos clínicos**, **radiológicos**, **terapêuticos** e **evolutivos** da infecção por *Histoplasma capsulatum*.
2. Correlacionar os dados obtidos com o grau de imunodeficiência (linfocitos T CD4), no momento do diagnóstico da micose.
3. Correlacionar os parâmetros da infecção por *Histoplasma capsulatum* com o tipo de tratamento recebido para HIV, incluindo anti-retrovirais.

III - MATERIAL E MÉTODOS

III.1 - Casuística (obtenção dos dados)

Foi realizado um banco de dados com auxílio do programa SPSS, versão 10.0, obtendo-se a informação através da revisão dos prontuários dos pacientes do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas. O período de estudo foi de janeiro de 1987 a setembro de 2002.

Os dados foram obtidos através de prontuários e, quando possível, principalmente nos casos recentemente diagnosticados, diretamente com os pacientes. O levantamento dos prontuários informando sobre **Co-infecção Histoplasmose e AIDS** foi feita através de consulta aos registros de diferentes estruturas funcionais do IPEC-FIOCRUZ, como *Arquivo Nosológico*, *Serviço de Micologia* e *Serviço da Anatomia Patológica*, onde constam os diagnósticos de histoplasmose e do banco de dados de AIDS do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

III.2 - Forma de avaliação dos dados:

A análise dos dados foi feita com o programa estatístico SPSS 10.0 e com a orientação dos especialistas na área de micologia do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

Os dados foram registrados numa ficha elaborada especificamente para este estudo (que se encontra na seção de anexos), com o propósito de avaliar aspectos epidemiológicos, laboratoriais, clínicos, radiológicos, diagnósticos, terapêuticos e prognósticos dos pacientes com AIDS com histoplasmose associada que foram acompanhados nos serviços do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas. Tendo em conta que foram incluídos pacientes até o dia 30 de setembro de 2002, a análise dos dados dos últimos 4 pacientes foi contemplada até o dia 31 de janeiro de 2003, para poder avaliar a fase de indução destes pacientes e poder determinar, à luz dos conhecimentos atuais, qual foi o tratamento de escolha para a manutenção

destes pacientes e verificar quais as comorbidades desenvolvidas na decorrência do tratamento.

Parâmetros laboratoriais foram analisados de acordo com os valores de referência utilizados no IPEC, assim: Hematócrito: quando homem: 40 a 54 %, quando mulher: 36 a 49 %, Hemoglobina: quando homem: 13 a 18 g%, quando mulher: 12 a 16 g%, leucocitos/ mm^3: 4000-11000, Basófilos: 0-1%, Eosinófilos: 1-5%, Mielócitos: 0%, Metamielócitos: 1-7%, Bastonetes: 1-7%, Segmentados: 40-65%, Linfócitos: 22-45%, Monócitos: 2-10%, Plaquetas/mm^3: 150.000 – 450.000.

III.3 - Delineamento da pesquisa:

Desenvolveu-se um estudo observacional, descritivo e retrospectivo de uma série de casos de pacientes com HIV/AIDS com histoplasmose associada

III.4 - Tamanho da amostra:

O tamanho da amostra foi obtido através do estudo observacional, descritivo e retrospectivo de todos os casos de pacientes com AIDS que tiveram histoplasmose associada. Uma das utilidades deste trabalho foi a de levantar dita casuística, já que o dado era desconhecido. Cada caso atendido entre janeiro de 1987 e setembro de 2002 foi incluído.

III.5 - Critérios de inclusão:

Foi definido como caso:

- paciente HIV positivo em que *Histoplasma capsulatum* tenha sido isolado em cultivo em pelo menos um espécime clínico.
- paciente HIV positivo com sorologia positiva para *Histoplasma capsulatum* e que tenha apresentado o quadro clínico da histoplasmose.

III.6- Critérios de exclusão:

- Paciente HIV positivo, que apresentou unicamente sorologia positiva para *Histoplasma capsulatum* não faz parte da casuística por não ter desenvolvido a micose.
- Paciente com histoplasmose mas com o teste sorológico para HIV negativo.
- Paciente HIV positivo, com quadro clínico sugestivo de histoplamose disseminada, no qual não foi demostrada a infecção pelo *Histoplasma capsulatum* em nenhum dos espécimes clínicos examinados.

III.7- Participação dos colaboradores

Doutora Regina Lana Braga Costa quem colaborou no ensino do programa SPSS, no análise de casos recentemente diagnosticados e no valioso ensinamento dado na pratica clínica no ambulatório de HIV/AIDS do IPEC; o Doutor Domenico Capone colaborou na análise dos exames radiológicos , o Doutor Mauricio De Andrade Péres colaborou na análise estadistica dos dados.

III.7- Aprovação do projeto

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do IPEC sendo aprovado para sua realização pelo comitê no dia 30 de julho de 2002 baixo o código 000005/000902 .

IV- RESULTADOS

A- CASUÍSTICA:

No período de janeiro de 1987 até setembro de 2002 foram encontrados 35 pacientes, dos quais 32 apresentaram histoplasmose disseminada tipo oportunista e 3 pacientes que apresentaram evidência laboratorial de infeção pelo *H. capsulatum,* sem forma clínica definida.

B- DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.

PROCEDÊNCIA:

Trinta e quatro (97,14%) pacientes eram procedentes do estado do Rio de Janeiro e apenas um (2,86%) de Recife. A maior parte dos pacientes procediam da cidade do Rio de Janeiro 80% (28/35). De outros municípios como Nilópolis, Niterói, Nova Iguaçu, Duque de Caxias, São Gonçalo, Angra dos Reis e Parati procedia um paciente de cada região .

Dos 28 pacientes procedentes da cidade do Rio de Janeiro, a distribuição por bairro foi: Manguinhos com 3, Copacabana, Flamengo e Ilha do Governador com 2 cada e Bangú, Bonsucesso, Campo Grande, Glória, Humaitá, Ipanema, Irajá, Leblon, Padre Miguel, Ramos, Rocha Miranda, Santa Cruz e Vicente de Carvalho, com um 1 paciente cada , sendo ignorado o bairro em 6.

NATURALIDADE:

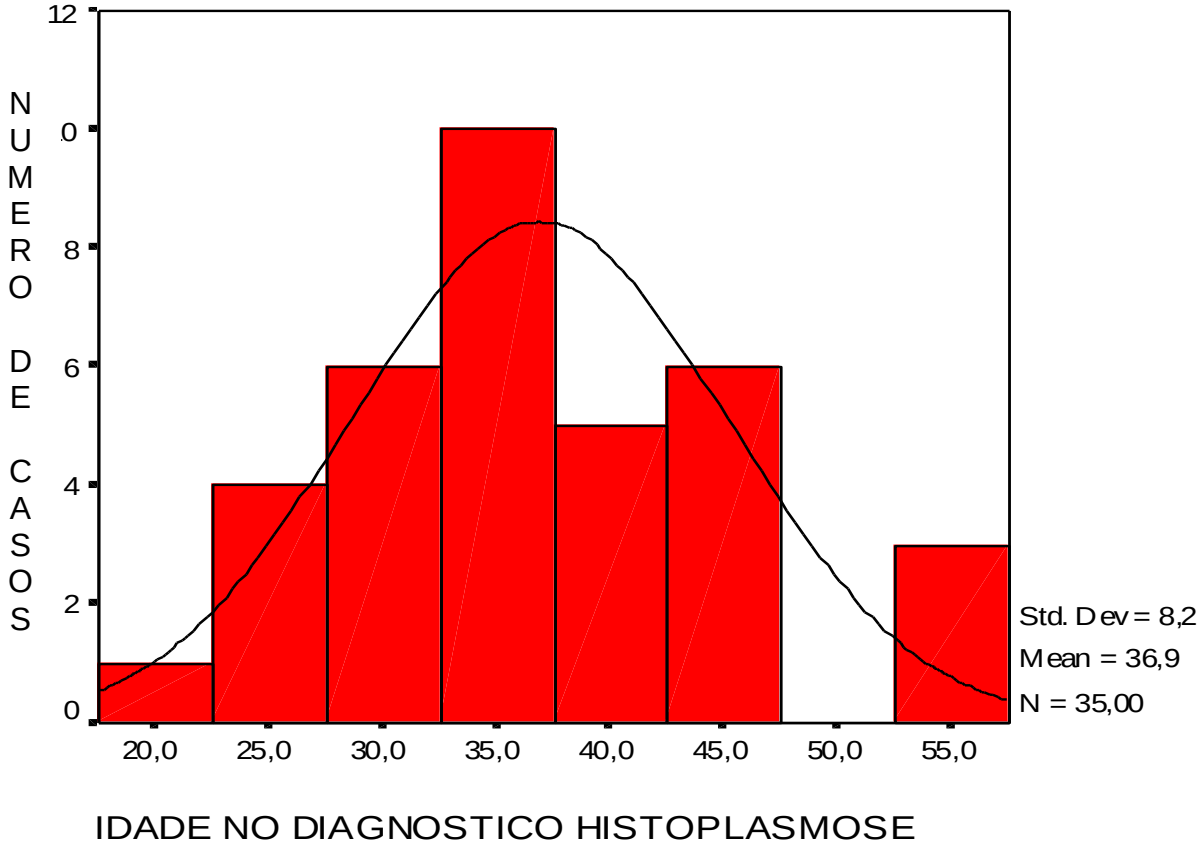
Um dos pacientes era do Peru, e dos 34 brasileiros nasceram nos estados de Sergipe 5,71% (2/35), Bahia 2,85% (1/35), Espírito Santo 2,85% (1/35), Ceará 5,71% (2/35), Pernambuco 11,42% (4/35) e Rio de Janeiro 71,42(25/35).

Segundo cidade de nascimento, a distribuição foi a seguinte: Aracajú (SE); Catende, Recife e Serra da Raiz (PE); Fortaleza (CE), Duque de Caxias (RJ), Vitória

da Conquista (BA) 1, Rio de Janeiro (RJ) 23,52% (8/34), e ignorada em 55,88% (19/34).

IDADE POR ÉPOCA DO DIAGNÓSTICO DE HISTOPLASMOSE:

GRÁFICO 1. HISTOPLAMOSE ASSOCIADA À INFECÇÃO HIV/AIDS. DISTRIBUIÇÃO POR IDADE. CASOS DIAGNOSTICADOS NO IPEC/FIOCRUZ 1987-2002

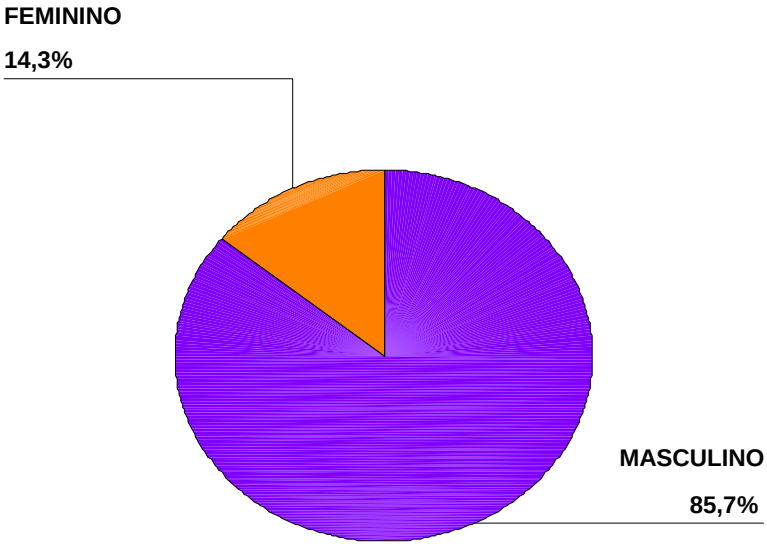


A idade média foi de 36,9 anos, desvio padrão de 8,25; variando de 20 anos - idade mais baixa - a 54 anos - idade máxima - (Gráfico 1). Vale a pena lembrar que o IPEC não tem atendimento pediátrico.

SEXO:

No gráfico No. 2 pode-se observar a distribuição dos casos segundo o sexo, neste caso a distribuição foi 85,7% (30/35) homens e 14,3% (5/35) mulheres.

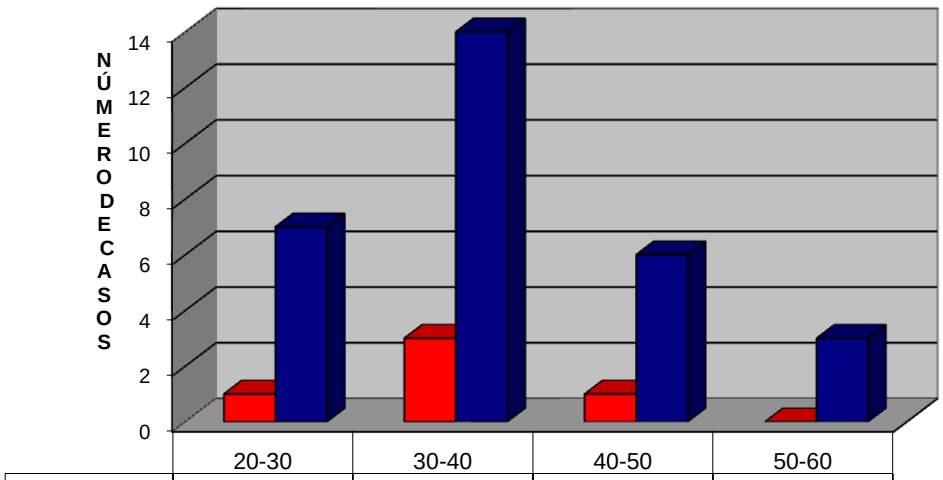
GRÁFICO 2. HISTOPLAMOSE ASSOCIADA À INFEÇÃO HIV/AIDS DISTRIBUIÇÃO POR SEXO. IPEC/FIOCRUZ 1987-2002



A distribuição por faixa etária foi: de 20 a 30 anos: 22,85% (8/35); de 30 a 40 anos: 48,57 % (17/35); de 40 a 50 anos:20 % (7/35); de 50 a 60 anos: 8,57 % (3 / 35) .

A distribuição por sexo e faixa etária pode-se observar no gráfico 3. Encontrando-se na faixa de 36-40 anos mais casos em ambos os sexos.

GRÁFICO 3. HISTOPLAMOSE ASSOCIADA À HIV/AIDS. DISTRIBUIÇÃO POR SEXO E FAIXA ETÁRIA. IPEC/FIOCRUZ 1987-2002



	20-30	30-40	40-50	50-60
FEMININO	1	3	1	0
MASCULINO	7	14	6	3

FAIXA ETÁRIA

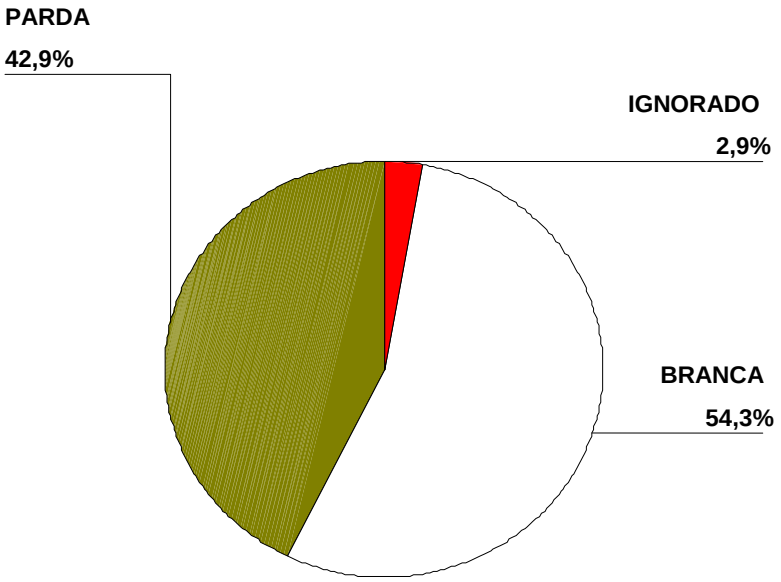
ANOS DE SOBREVIDA APÓS DIAGNÓSTICO HISTOPLASMOSE:

Dos 35 pacientes sobreviveram 34,28% (12/35), dos quais 2 com sobrevida de 7 anos; 1 com 6 anos, 1 com 5 anos, 1 com 3 anos, 2 com 2 anos, 2 com 1 ano e 3 recentemente diagnosticados, a menos de 1 ano.

COR:

A distribuição dos pacientes por cor foi: para cor branca de 54,3% (19/35), de 42,9% (15/35) para cor parda e cor ignorada 2,9% (1/35). Como se pode observar no gráfico 4.

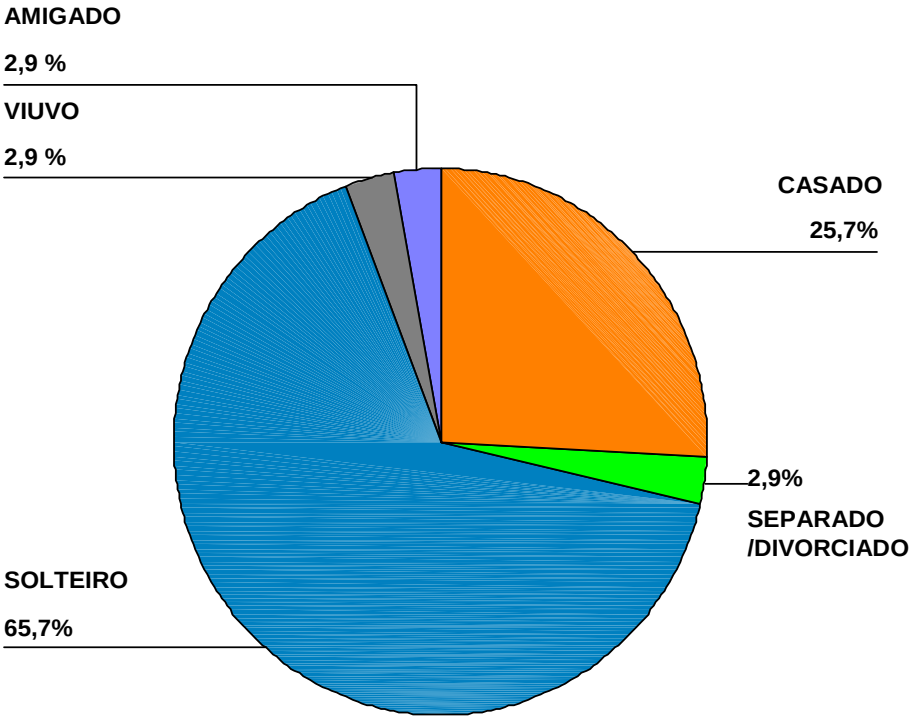
GRÁFICO 4. HISTOPLAMOSE ASSOCIADA À AIDS.
DISTRIBUIÇÃO SEGUNDO COR.
IPEC/FIOCRUZ 1987-2002



ESTADO CIVIL:

A distribuição por estado civil: solteiros: 65,7% (23/35), casados: 25,7% (9/35), viúvo: 2,9% (1/35), amigado 2,9(1/35), separado/divorciado: 2,9%(1/35). (Gráfico 5)

GRÁFICO 5. HISTOPLASMOSE ASSOCIADA À AIDS. DISTRIBUIÇÃO SEGUNDO O ESTADO CIVIL. IPEC/FIOCRUZ 1987-2002



COMPORTAMENTO SEXUAL:

A distribuição dos casos segundo comportamento sexual: heterossexual: 40% (14/35), homossexual: 11,4 % (4/35), bissexual: 17,1% (6/35), sem informação 31,4.% (11/35).

ESCOLARIDADE:

A distribuição dos pacientes por grau de escolaridade encontra-se na tabela 1. Sendo que com primeiro grau completo 22,9%(8/35), primeiro grau incompleto 20% (7/35), segundo grau completo 8,6%(3/35), segundo grau incompleto 5,7%(2/35), analfabeto 2,9% (1/35), terceiro grau incompleto 20% (7/35), terceiro grau completo 8,6% (3/35) e ignorado 11,4%(4/35).

TABELA No 1. HISTOPLASMOSE ASSOCIADA À AIDS. DISTRIBUIÇÃO POR GRAU DE ESCOLARIDADE. IPEC/FIOCRUZ 1987- 2002

GRAU DE ESCOLARIDADE	N	%
ANALFABETO	1	2,9
PRIMEIRO GRAU COMPLETO	8	22,9
PRIMERIO GRAU INCOMPLETO	7	20,0
SEGUNDO GRAU COMPLETO	3	8,6
SEGUNDO GRAU INCOMPLETO	2	5,7
TERCEIRO GRAU COMPLETO	3	8,6
TERCEIRO GRAU INCOMPLETO	7	20,0
IGNORADO	4	11,4
TOTAL	35	100,00

ATIVIDADE DE RISCO:

TABELA No 2. HISTOPLASMOSE ASSOCIADA À AIDS. ATIVIDADE DE RISCO PARA MICOSE IPEC/FIOCRUZ 1987- 2002

ATIVIDADE DE RISCO PARA MICOSE	N	%
REFORMA DE CASAS E VIAGEM ÁREA ENDÊMICA	1	2,86
CONVÍVIO COM PASSAROS (Não especifíca tipo)	1	2,86
CONTACTO COM POMBOS	1	2,86
VIAGEM PARA OUTRAS ÁREAS ENDÊMICAS	1	2,86
REFORMA DE CASAS	1	2,86
LIMPEZA GALINHEIRO	2	5,72
NENHUM APARENTEMENTE	2	5,72
IGNORADO	26	74,28
TOTAL	35	100,00

A distribuição dos pacientes segundo o fator de risco foi a seguinte : reforma de casas e viagem área endêmica 2,86% (1/35), convívio com pássaros (sem especificar o tipo) 2,86% (1/35), contacto com pombos 2,86% (1/35), viagem para outras áreas endêmicas 2,86 (1/35), reforma de casas 2,86% (1/35),somente limpeza de galinheiros 5,72% (2/35), nenhum fator de risco aparentemente 5,72%(2/35), ignorado 74,28% (26/35). Tabela No 2.

TABELA No 3. HISTOPLASMOSE ASSOCIADA À AIDS. DISTRIBUIÇÃO SEGUNDO PROFISSÃO DOS PACIENTES IPEC/FIOCRUZ 1987-2002

PROFISSÃO	N	%
ACONDICIONADOR	1	2,9
AMBULANTE	1	2,9
ARMADOR	1	2,9
AUXILIAR DE ENFERMAGEM	1	2,9
AUXILIAR DE ESCRITÓRIO	1	2,9
BANCÁRIO	1	2,9
BOMBEIRO HIDRAÚLICO	1	2,9
DATILÓGRAFO	1	2,9
DO LAR	1	2,9
ESTILISTA	1	2,9
ESTOFADOR	1	2,9
ESTUDANTE	1	2,9
GARÇOM	1	2,9
IGNORADO	1	2,9
LANTERNEIRO	1	2,9
LUSTRADOR	1	2,9
MARCENEIRO	1	2,9
MÉDICO	1	2,9
MOTORISTA	1	2,9
PRODUTOR	1	2,9
SEGURANÇA	1	2,9
TEC.FOTOGRAFICO	1	2,9
COMERCIANTE	2	5,7
PROFESSOR	2	5,7
DOMÉSTICA	3	8,6
PEDREIRO	3	8,6
PUBLICITÁRIO	3	8,6
TOTAL	35	100,0

Encontrou-se diversidade de profissões nos como se pode observar na tabela No 3.

Quanto a ocupação dos pacientes observa-se diversidade de ocupações sendo que 17,1% dos pacientes encontrava-se desempregado. A distribuição está detalhada na tabela No 4.

TABELA No 4. HISTOPLASMOSE ASSOCIADA À AIDS. DISTRIBUIÇÃO SEGUNDO OCUPAÇÃO NO MOMENTO DE INGRESSO NO IPEC/FIOCRUZ 1987-2002

OCUPAÇÃO NO INGRESO NO IPEC/FIOCRUZ	N	%
ACONDICIONADOR	1	2,9
AMBULANTE	1	2,9
AUTONOMO	1	2,9
AUXILIAR DE ENFERMAGEM	1	2,9
AUXILIAR DE ESCRITORIO	1	2,9
CABELEIREIRO	1	2,9
COBRADOR	1	2,9
COMERCIANTE	1	2,9
DO LAR	1	2,9
ESTILISTA	1	2,9
ESTUDANTE	1	2,9
GARÇOM	1	2,9
LANTERNEIRO	1	2,9
MARCENEIRO	1	2,9
MEDICO	1	2,9
PUBLICITARIO	1	2,9
RADIALISTA	1	2,9
TEC. FOTOGRAFICO	1	2,9
WEB DESIGN	1	2,9
APOSENTADO	2	5,7
PROFESSOR	2	5,7
DOMÉSTICA	3	8,6
PEDREIRO	3	8,6
DESEMPREGADO	6	17,1
TOTAL	35	100,0

ANTECEDENTE DE TABAGISMO:

Antecedente de tabagismo apresentou-se em 45,71% (16/35) dos pacientes, sendo que 34,29% (12/35) não apresentabam este antecedente e 20% (7/35)sem informação. Dos 16 fumantes 2 eram tabagistas moderados , 8 tabagistas inveterados e 6 não informavam ou tempo e/ou consumo de cigarros. Quanto a presença de DPOC (Doença pulmonar obstructiva crônica) esta não foi assinalada em prontuario de nenhum dos grupos acima.

ANTECEDENTE DE ETILISMO

Encontrou-se que o antecedente de etilismo no 60% (21/35) da casuística. Nos 21 pacientes com antecedente de etilismo,encontrou-se a seguinte distribuição segundo o grau de etilismo: bebedor social 57,14% (12/21) , moderado 14,28% (3/21) inveterado 23,80% (5/21), e ignorado 5% (1/21) .

HISTÓRIA DE DESNUTRIÇÃO:

Encontrou-se que só 8,57% (3/35) referiram este antecedente, 54,29% (19/35) negavam este antecedente e não foi possível obter esse dado en 37,14%(13/35) dos pacientes.

PACIENTES COM AIDS NO IPEC:

Feito o levantamento dos dados no SED encontrou-se que:

TABELA No 5. DISTRIBUIÇÃO DE CASOS HIV POSITIVO DIAGNOSTICADOS NO IPEC/FIOCRUZ 1987- 2002

ANO DO DIAGNÓSTICO	CASOS HIV +	HOMENS	MULHERES
1987	141	125	16
1988	218	190	28
1989	67	49	18
1990	98	84	14
1991	113	84	29
1992	191	132	59
1993	135	98	37
1994	75	47	28
1995	115	72	43
1996	98	46	52
1997	92	33	59
1998	110	50	60
1999	133	76	57
2000	150	90	60
2001	177	105	72
2002*	107	71	36
TOTAL	2020	1352	668

DADOS FORNECIDOS GENTILMENTE POR DAYSE PEREIRA CAMPOS.SED.
* ATE 25 /09/02

No total foram diagnosticados 2020 casos de infecção por HIV, dos quais 66,93% (1352/2020) do sexo masculino e 33,06 % (668/2020) do sexo feminino, encontrando-se uma relação Homem / Mulher 2, 02 : 1 no grupo analisado.

Quanto à freqüência por sexo, nos 32 casos de histoplasmose disseminada tipo oportunista tivemos 27 homens (84,32%) e 5 mulheres (15,62%) numa relação de 5,4:1.

Quando consideramos o grupo de 2020 pacientes com HIV_+, a histoplasmose ocorreu em 1,58% (32/2020) dos casos, sendo que no sexo masculino ocorreu em

1,99% (27/1352) e no sexo feminino, 0,74 % (5/668). A distribuição anual dos 32 casos de histoplasmose disseminada oportunística está descrita na tabela No 6.

TABELA No 6. DISTRIBUIÇÃO ANUAL DE 32 CASOS DE HISTOPLASMOSE DISSEMINADA TIPO OPORTUNÍSTICA SEGUNDO O ANO DE DIAGNÓSTICO E DISTRIBUIÇÃO/ANO DOS CASOS AIDS IPEC/FIOCRUZ 1987-2002

ANO	CASOS DE HISTOPLASMOSE	% CASO/ANO MICOSE	CASOS AIDS	% CASO/ANO AIDS
1987	0	0,00	33	3,31
1988	2	6,25	59	5,92
1989	1	3,13	27	2,71
1990	3	9,38	53	5,32
1991	6	18,75	81	8,13
1992	3	9,38	73	7,33
1993	2	6,25	61	6,12
1994	1	3,13	86	8,63
1995	4	12,50	77	7,73
1996	0	0,00	78	7,83
1997	2	6,25	63	6,33
1998	0	0,00	79	7,93
1999	2	6,25	56	5,62
2000	2	6,25	60	6,02
2001	0	0,00	57	5,72
2002	4	12,50	53	5,32
TOTAL	32	100,00	996	100,00

Durante o período de estudo se encontraram 32 pacientes com histoplasmose disseminada oportunista nos pacientes HIV $^{+}$. A distribuição dos casos segundo dos casos por ano de diagnóstico da histoplasmose encontra-se relacionada na tabela acima, assim como também os casos por ano de evolução para AIDS dos pacientes atendidos no IPEC (Tabela No 6)

Dos 2020 pacientes HIV$_{+}$ incluídos no período de estudo, 49,3% evoluíram para AIDS, (996/2020). (Tabela 7).No grupo AIDS a histoplasmose ocorreu em 3,21% (32/996) , sendo que no sexo masculino 3,92% (27/688) e no sexo feminino 1,62% (5/308) . Odds ratio = 2,48(0,90<OR<7,39) Qui-quadrado não corrigido = 2,92 p valor =0,06.

Cabe ressaltar que o banco de dados do SED é dinâmico, sendo que é modificado constantemente o numero oficial dos casos que evoluiram para AIDS de acordo a revisão de cada caso com fins de classificação dos pacientes. Grafico 6

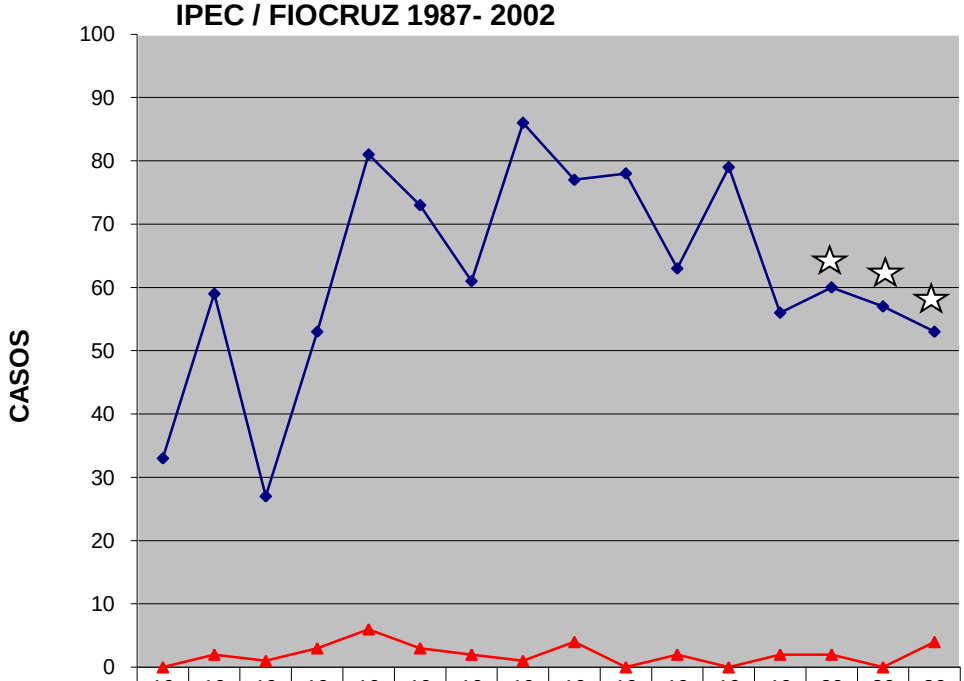
TABELA No 7. CASOS DE AIDS DEFINIDOS POR CDC 93 POR ANO DE DIAGNÓSTICO SEGUNDO SEXO IPEC/FIOCRUZ JAN 1987-SET 2002

ANO DO DIAGNÓSTICO	CASOS AIDS	HOMENS	MULHERES
1987	33	31	2
1988	59	51	8
1989	27	19	8
1990	53	45	8
1991	81	71	10
1992	73	59	14
1993	61	48	13
1994	86	62	24
1995	77	50	27
1996	78	46	32
1997	63	35	28
1998	79	41	38
1999	56	34	22
2000*	60	34	26
2001*	57	32	25
2002*	53	30	23
TOTAL	996	688	308

DADOS FORNECIDOS GENTILMENTE POR DAYSE PEREIRA CAMPOS.SED

* Casos estimados por regressão linear com os dados de 1996 a 1999.

GRAFICO 6. DISTRIBUIÇÃO POR ANO DE DIAGNÓSTICO. CASOS HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNÍSTA VS CASOS AIDS. IPEC / FIOCRUZ 1987- 2002



	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
CASOS HISTOPLASMOSE	0	2	1	3	6	3	2	1	4	0	2	0	2	2	0	4
CASOS AIDS	33	59	27	53	81	73	61	86	77	78	63	79	56	60	57	53

ANO

☆ **: Casos 2000,2001 e 2002 estimados por regressão linear com os dados de 1996 até 1999.**

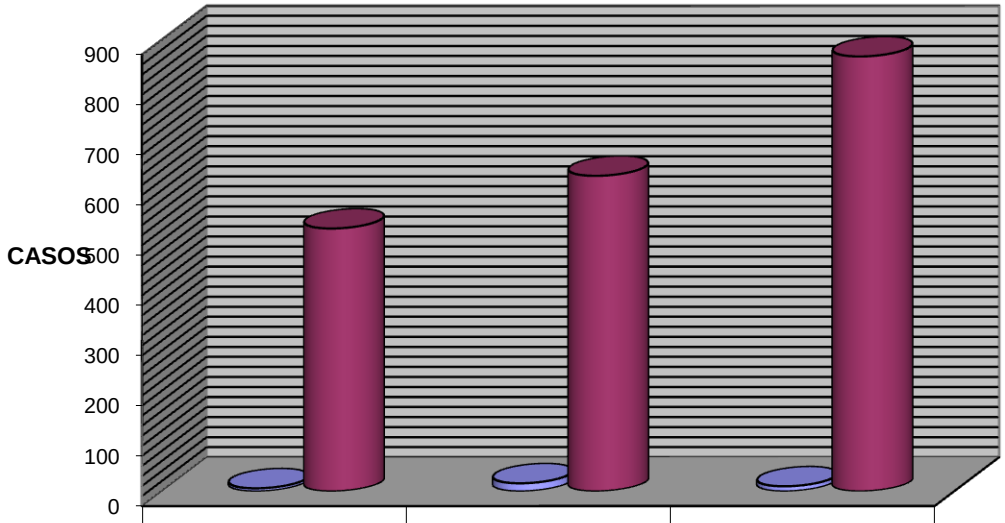
Buscando uma análise temporal por períodos de uso e/ou disponibilidade de drogas antiretrovirais no centro de referência (IPEC/MS), consideramos três períodos distintos: 1987-1990, sendo que neste período o uso do antiretroviral Zidovudina (AZT) estava limitado, não disponibilizado na rede e seu uso restringia-se a casos excepcionais em que o próprio paciente comprava o medicamento. (Gráfico 7) (Gráfico No 8)

No segundo período, de 1991-1995, havia distribuição gratuita de AZT e Didanosina (DDI), que passaram a ser utilizados como monoterapia ou terapia dupla. O terceiro período caracteriza-se pela introdução dos inibidores de protease e, portanto, o advento da terapia multipotente mais conhecida como HAART.
(Gráfico 7) (Gráfico 8)

Nestes três períodos, a incidência da histoplasmose disseminada oportunística no IPEC, considerando o grupo HIV $^{+}$, foi de de 1,14% (6/524), 2,54% (16/629) e 1,15 % (10/867), respectivamente. (Gráfico 7)

Esta mesma análise para o grupo AIDS da série analisada, considerando os mesmos períodos, mostrou uma íncidência de histoplasmose disseminada oportunística de 3,48% (6/172), 4,23% (16/378) e 2,24 % (10/446) resoectivamente. (Gráfico 8) .

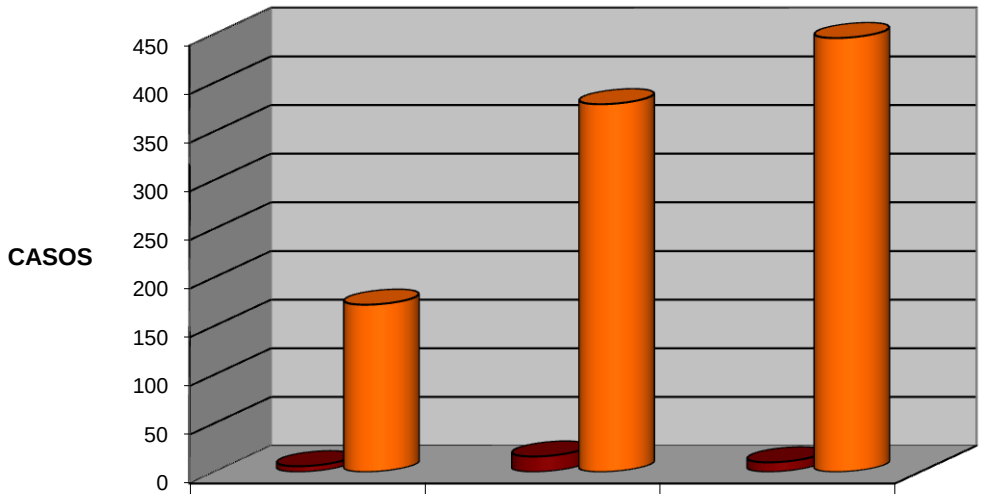
GRÁFICO 7. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNISTA VS CASOS HIV+ POR PERÍODO SEGUNDO ESQUEMA ARV DISPONIVEL NO IPEC/FIOCRUZ 1987- 2002



	1987-1990	1991-1995	1996-2002
CASOS HISTOPLASMOSE	6	16	10
CASOS HIV+	524	629	867

PERIODO

GRÁFICO 8. CASOS HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNISTA VS CASOS AIDS POR PERIODO SEGUNDO ESQUEMA ARV DISPONÍVEL IPEC/FIOCRUZ 19



	1987-1990	1991-1995	1996-2002
CASOS HISTOPLASMOSE	6	16	10
CASOS AIDS	172	378	446

PERÍODO

QUADRO CLÍNICO DOS 32 CASOS DE HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNISTA :

TABELA No 8. HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNISTA
CONJUNTO DE SINTOMAS APRESENTADOS POR PACIENTE
IPEC/FIOCRUZ 1987-2002

CONJUNTO SINTÓMAS	N	%
COMPROMETIMENTO CUTÂNEO E DE MUCOSA	1	3,12
COMPROMETIMENTO TRATO GASTROINTESTINAL	1	3,12
FEBRE + COMPROMETIMENTO PULMONAR	1	3,12
FEBRE + COMPROMETIMENTO PULMONAR + COMPROMETIMENTO TRATO GASTROINTESTINAL	1	3,12
FEBRE + COMPROMETIMENTO PULMONAR + MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS+ COMPROMETIMENTO TRATO GASTROINTESTINAL	1	3,12
FEBRE + PERDA DE PESO	1	3,12
FEBRE + PERDA DE PESO + COMPROMETIMENTO PULMONAR + COMPROMETIMENTO CUTÂNEO	1	3,12
FEBRE + PERDA DE PESO + COMPROMETIMENTO PULMONAR + COMPROMETIMENTO CUTÂNEO + COMPROMETIMENTO TRATO GASTROINTESTINAL	1	3,12
FEBRE + PERDA DE PESO + COMPROMETIMENTO PULMONAR + COMPROMETIMENTO CUTÂNEO + COMPROMETIMENTO TRATO GASTROINTESTINAL	1	3,12
FEBRE + PERDA DE PESO + COMPROMETIMENTO PULMONAR + COMPROMETIMENTO CUTÂNEO + MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS + COMPROMETIMENTO TRATO GASTROINTESTINAL	1	3,12
FEBRE + PERDA DE PESO + COMPROMETIMENTO PULMONAR + COMPROMETIMENTO SISTEMA CARDIOVASCULAR	1	3,12
FEBRE + PERDA DE PESO + COMPROMETIMENTO PULMONAR + COMPROMETIMENTO SISTEMA CARDIOVASCULAR + MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS	1	3,12
FEBRE + PERDA DE PESO + COMPROMETIMENTO PULMONAR + COMPROMETIMENTO TRATO GASTOINTESTINAL	1	3,12
FEBRE + PERDA DE PESO + COMPROMETIMENTO PULMONAR + COMPROMETIMENTO TRATO GASTROINTESTINAL + MANIFESTAÇÕES OSTEOARTICULARES	1	3,12
FEBRE + PERDA DE PESO + COMPROMETIMENTO PULMONAR + MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS	1	3,12
FEBRE + PERDA DE PESO + COMPROMETIMENTO PULMONAR + MANIFESTAÇÕES OSTEOARTICULARES	1	3,12
FEBRE + PERDA DE PESO + DESNUTRIÇÃO DURANTE A DOENÇA + ODINOFAGIA+ DISFAGIA	1	3,12
FEBRE + PERDA DE PESO + DESNUTRIÇÃO DURANTE A DOENÇA+ COMPROMETIMENTO PULMONAR + COMPROMETIMENTO CUTÂNEO	1	3,12
FEBRE + PERDA DE PESO + DESNUTRIÇÃO DURANTE A DOENÇA+ COMPROMETIMENTO PULMONAR + COMPROMETIMENTO CUTÂNEO+ MANIFESTAÇÕES OSTEOARTICULARES + COMPROMETIMENTO TRATO GASTROINTESTINAL	1	3,12
FEBRE + PERDA PESO + MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS	1	3,12
FEBRE+PERDA DE PESO+COMPROMETIMENTO PULMONAR+COMPROMETIMENTO TRATO GASTROINTESTINAL	1	3,12
FEBRE	2	6,25
FEBRE + PERDA DE PESO + COMPROMETIMENTO PULMONAR + COMPROMETIMENTO TRATO GASTROINTESTINAL	2	6,25
FEBRE + PERDA DE PESO + DESNUTRIÇÃO DURANTE A DOENÇA + COMPROMETIMENTO PULMONAR + COMPROMETIMENTO TRATO GASTROINTESTINAL	2	6,25
FEBRE + PERDA DE PESO + COMPROMETIMENTO PULMONAR	5	15,62
TOTAL	**32**	**100,00**

TABELA No 9. FREQÜÊNCIA DAS PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NOS 32 CASOS DE HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNISTA. IPEC/FIOCRUZ 1987-2002

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	PRESENTE	
	N	%
FEBRE*	30/31	85,7
PERDA PESO	25/32	86,2
COMPROMETIMENTO PULMONAR	25/32	78,1
COMPROMETIMENTO DO TRATO GASTRO-INTESTINAL	15/32	46,9
COMPROMETIMENTO CUTÂNEO OU DE MUCOSA	6/32	18,75
MANIFESTAÇÃO NEUROLÓGICA	6/32	17,1
COMPROMETIMENTO CARDIACO	2/32	6,3
MANIFESTAÇÕES OSTEOARTICULARES	1/32	3,12
OUTROS SINTOMAS	12/32	37,5

*Ignorado EM 1 CASO

Dos 32 pacientes como histoplasmose disseminada oportunista, 8 não apresentavam manifestações pulmonares por época do diagnóstico da micose. As manifestações pulmonares dos demais 24 casos encontram-se descritas na tabela No 10.

TABELA No 10. HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNÍSTICA FREQÜÊNCIA DE MANIFESTAÇÕES PULMONARES EM 24 CASOS DE HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNISTA. IPEC/FIOCRUZ 1987-2002

MANIFESTAÇÕES PULMONARES	N	%
DISPNÉIA + HEMOPTISE	1	4,16
TOSSE SECA E DOR TORÁCICA	1	4,16
TOSSE SECA E DISPNÉIA	2	8,33
DISPNÉIA	3	12,50
TOSSE PRODUTIVA + DISPNÉIA	4	16,66
TOSSE SECA	6	25,00
TOSSE PRODUTIVA	7	29,16
TOTAL	24	100,00

*Sendo que um caso o dado ignorado.pte com tb em tratamento mas sem informação sobre o sintoma

Dos 32 pacientes como histoplasmose disseminada oportunista, 6 (18,75%) apresentavam manifestações cutâneas e/ou mucosa. Sendo em 3 dos pacientes

com manifestação cutânea ou mucosa o exame para *H. capsulatum* foi positivo,nos demais a manifestação pode estar ou não relacionada a histoplamose.
(Tabela No 11)

TABELA No 11. HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNISTA- FREQÜÊNCIA DE MANIFESTAÇÕES EM PELE E/OU DE MUCOSA

CODIGO CASO	MANIFESTAÇÕES EM PELE E/OU DE MUCOSA INÍCIO MICOSE	ESTUDO *Histoplasma capsulatum* (+) (-) (NR)	N
18	RASH	NR	1
1	LESÃO HIPERCRÔMICA TÓRAX COM DRENAGEM DE SECREÇÃO PURULENTA	NR	1
24	LESÕES ERITEMATOPAPULOSAS EM FACE E MAÕS	+ para *H. capsulatum*	1
32	ÚLCERAS EM MUCOSA JUGAL+ PETEQUIAS CASO	+ para *H. capsulatum*	1
3	ÚLCERA EM LINGUA	+ para *H. capsulatum*	1
34	ÚLCERA EM LINGUA	NR	1
	TOTAL		6

(+)POSITIVO
(-) NEGATIVO
(NR) NÃO REATIVO

Dos 32 pacientes com histoplasmose disseminada oportunista, 6 apresentaram sinais ou sintomas relativos ao sistema nervoso, sendo que num deles relacionado com a histoplasmose. Dos 6 pacientes: 2 deles apresentava neuropatia periférica que foi relacionada a alcoolismo, 3 outros apresentaram sintomas de SNC,(um com síndrome convulsivo e cefaléia e outro com hemiparesia atribuídos a neurotoxoplasmose e o terceiro com síndrome vertiginoso, perda da visão e perda do equilíbrio que evoluiu com o complexo demência associado a AIDS). O último paciente tinha sintomatologia de SNC sendo comprovada meningoencefalite por *Histoplasma capsulatum.*

Cabe ressaltar que nestes 32 casos de histoplasmose disseminada oportunista, 6 pacientes apresentavam algum tipo de manifestação referente ao sistema nervoso central ou periférico, sendo que identificada a causa da sintomatológia em todos, porém chamou à atenção que nesta série de casos 12,5% (4/32) apresentaram meningoencefalite por *H. capsulatum* comprovada pelo

isolamento do agente em cultivo de liquor e que destes 4 casos somente um apresentava sintomatologia referente ao SNC : hipertensão intracraniana .

TABELA No 12. HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNISTA RELAÇÃO ENCONTRADA EM 7 PACIENTES COM MANIFESTAÇÕES CLINICAS DO SNC, EXAME DE LIQUOR E ETIOLOGIA, IPEC/FIOCRUZ 1987-2002

CASO	CLÍNICA DE SNC S/N	LIQUOR (+) (-) (NR)	DOENÇA
2	S	+	HISTOPLASMOSE
9	N	+	HISTOPLASMOSE
10	S	-	COMPLEXO DEMENCIA AIDS
13	N	+	HISTOPLASMOSE
25	S	NR	NEUROTOXOPLASMOSE
26	S	NR	NEUROTOXOPLASMOSE
31	N	+	HISTOPLASMOSE

Dos 32 pacientes como histoplasmose disseminada oportunística, 16 (50,00%) apresentavam manifestações do trato gastrointestinal. Tabela No 13.

TABELA No 13. HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNÍSTICA FREQÜÊNCIA DE MANIFESTAÇÕES TRATO GASTROINTESTINAIS EM 16 CASOS DE HISTOPLASMOSE IPEC/FIOCRUZ 1987-2002

MANIFESTAÇÕES TRATO GASTROINTESTINAL	N	%
DIARRÉIA E VÔMITO	1	6,25
VÔMITO + HEMATOQUEXIA	1	6,25
DIARREIA E DOR ABDOMINAL	2	12,50
DOR ABDOMINAL	4	25,00
DIARRÉIA	8	50,00
TOTAL	16	100,00

Nos 16 casos em que havia manifestações clínicas relacionadas ao trato gastrointestinal representado principalmente por diarréia e/ou dor abdominal em 6 não foi possivel identificar causa diretamente relacionada. Em 1 foi identificada gastrite por CMV, outro teve colecistite aguda e 4 pacientes apresentavam poliparasitismo intestinal.

Nos dois casos em que foram observadas manifestações cardíacas no curso de histoplasmose disseminada oportunística 1 era representado por miocardite e outro por miocardiopatia não específicada.

O único caso com manifestação osteoarticular era representado por queixa de artralgia.

Como a patogenia da histoplasmose disseminada está relacionada ao sistema reticuloendotelial e ao sistema hematopoiético os principais aspectos laboratoriais e clínicos relacionados foram descritos caso a caso. Tabela 14.

Segundo a freqüencia de manifestação apresentada do sistema reticulo endotelial encontrou-se o seguinte: anemia 93, 75% (30/32), leucopenia 81,25% (26/32), hepatomegalia 65,62% (21/32), adenomegalia 65,62% (21/32), esplenomegalia 53,12% (17/32), trombocitopenia 40,62% (13/32) sendo que ignorado este ultimo dado em 6,25% (2/32) dos pacientes.

TABELA No 14. HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNISTA. CONJUNTO DE MANIFESTAÇÕES RELATIVAS AOS SISTEMAS HEMATOPIÉTICO E RETICULOENDOTELIAL NOS 32 CASOS . IPEC/FIOCRUZ 1987-2002

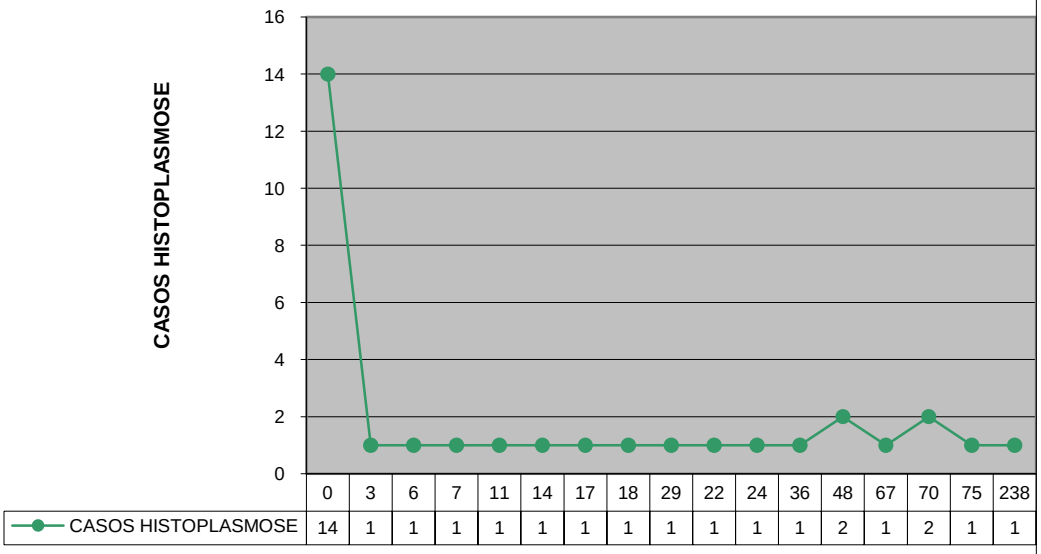
CONJUNTO SINTOMAS POR PACIENTE	N	%
LINFADENOPATIA	1	3,12
HEPATOMEGALIA + LINFADENOPATIA	1	3,12
HEPATOMEGALIA + LINFADENOPATIA+ ANEMIA	1	3,12
HEPATOMEGALIA + LINFADENOPATIA + ANEMIA + LEUCOPENIA	1	3,12
HEPATOMEGALIA + ANEMIA + LEUCOPENIA	1	3,12
ANEMIA + LEUCOPENIA + TROMBOCITOPENIA	1	3,12
ADENOMEGALIA + ANEMIA + LEUCOPENIA	1	3,12
ESPLENOMEGALIA + ANEMIA + LEUCOPENIA	1	3,12
LINFADENOPATIA + ANEMIA + LEUCOPENIA	1	3,12
HEPATOMEGALIA + ESPLENOMEGALIA + ANEMIA + LEUCOPENIA + TROMBOCITOPENIA	2	6,25
HEPATOMEGALIA + ESPLENOMEGALIA + ANEMIA	3	9,37
ESPLENOMEGALIA + LINFADENOPATIA + ANEMIA + LEUCOPENIA + TROMBOCITOPENIA	3	9,37
ANEMIA + LEUCOPENIA	3	9,37
HEPATOMEGALIA + ESPLENOMEGALIA + LINFADENOPATIA + ANEMIA + LEUCOPENIA	4	12,5
HEPATOMEGALIA + ESPLENOMEGALIA + LINFADENOPATIA + ANEMIA + LEUCOPENIA + TROMBOCITOPENIA	4	12,5
HEPATOMEGALIA + LINFADENOPATIA + ANEMIA + LEUCOPENIA + TROMBOCITOPENIA	4	12,5
TOTAL	32	100,0

Com relação ao diagnóstico da histoplasmose no curso de infecção por HIV observamos as seguintes situações: 1) Em 14 casos a histoplasmose foi identificada ao mesmo tempo que a infeção pelo HIV, passando então esta micose a ser

definidora de AIDS como causa única em 1 destes casos e como causa associada nos 13 restantes. 2) De 9 pacientes sabidamente HIV positivos acompanhados no IPEC, encontramos 3 em que a histoplasmose foi a única doença definidora de AIDS, porém nos outros 6 casos a histoplasmose definiu AIDS mas na presença de outras doenças oportunistas que também definem AIDS. 3) Nos 9 casos restantes a histoplasmose surgiu após o quadro clínico de AIDS e de outras infeções oportunistas.

Por tanto a histoplasmose foi doença única definidora de AIDS em 4/32 (12,5%) e em 19/32 (59,37%) a histoplasmose também definiu AIDS concomitantemente a outra infecção oportunista.

GRAFICO 9. RELAÇÃO TEMPORAL ENTRE DIAGNOSTICO DA I iNFECÇÀO POR HIV E DIAGNOSTICO DE HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNÍSTA. IPEC / FIOCRUZ 1987-2002



	0	3	6	7	11	14	17	18	29	22	24	36	48	67	70	75	238
CASOS HISTOPLASMOSE	14	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	1	1

Com relação ao tempo de evolução com sintomas clínicos relacionavéis a histoplasmose e comprovação laboratorial da micose observou-se uma variação de 15 dias a 1 ano , com uma media de 2,44 meses,sendo que não conseguiu-se estabelecer o tempo em 7 pacientes.

Observou-se co-morbidade infecciosa em 84,37% (27/32) pacientes: em 4 (12,5%) dos 32 pacientes somente histoplasmose foi identificada como infeção oportunista. Nos demais 28 pacientes foram observada co-morbidades infeciosas como por exemplo a candidiase oral em 19/32 (59,3 %), a tuberculose em 4/32 (12,5%). Ver descrição de co-morbidades infeciosas caso a caso.Tabela No 15.

TABELA No 15. HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNISTA DISTRIBUIÇÃO CONJUNTO DE CO-MORBIDADE INFECCIOSA POR PACIENTE IPEC/FIOCRUZ 1987-2002

CO-MORBIDADE INFECCIOSA	N	%
ABSCESSO PEITORAL + PARASITOSE INTESTINAL	1	3,7
CANDIDÍASE ORAL	4	14,81
CANDIDÍASE ORAL + CONJUNTIVITE BACTERIANA	1	3,7
CANDIDÍASE ORAL + ULCERA PERIANAL	1	3,7
CANDIDÍASE ORAL + LEUCOPLASIA ORAL PILOSA + HERPES SIMPLEX	1	3,7
CANDIDÍASE ORAL + NEUROTOXOPLAMOSE	1	3,7
CANDIDÍASE ORAL + PARASITOSE INTESTINAL	3	11,1
CANDIDÍASE ORAL + SARCOMA DE KAPOSI + PARASITOSE INTESTINAL	1	3,7
CANDIDÍASE ORAL + SARCOMA DE KAPOSI + SINUSITE	1	3,7
CANDIDÍASE ORAL + SEPSE + HERPES SIMPLEX + SINUSITE	1	3,7
CANDIDÍASE ORAL+ LEUCOPLASIA ORAL PILOSA + MOLUSCO CONTAGIOSO	1	3,7
CANDIDÍASE ORAL+ LEUCOPLASIA ORAL PILOSA + VARICELLA ZOSTER + ENTERITE AGUDA + SINUSITE + FISTULA ANAL	1	3,7
GASTRITE POR CMV + SARCOMA DE KAPOSI	1	3,7
HERPES SIMPLEX	1	3,7
LINFOMA NÃO HODGKIN + CANDIDÍASE ORAL + SÍFILIS	1	3,7
PNEUMOCISTOSE + ENTERITE AGUDA	1	3,7
PNEUMOCISTOSE + LEUCOPLASIA ORAL	1	3,7
SINUSITE + PNEUMONIA	1	3,7
TUBERCULOSE DISSEMINADA	1	3,7
TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR + CANDIDÍASE ORAL + LEUCOPLASIA ORAL PILOSA + SIFILIS	1	3,7
TUBERCULOSE PULMONAR + CANDIDÍASE ORAL	1	3,7
TUBERCULOSE PULMONAR + NEUROTOXOPLASMOSE + LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA	1	3,7
TOTAL	27	100,0

Quanto as parasitoses intestinais encontrou-se em 3 pacientes sendo o agente encontrado em 1 paciente *Trichuris trichiura,* em 1 *Ancylostoma spp*. e em um outro houve associação de *Isospora belli* e *Trichuris trichiura.*

Quanto as co-morbidades não infecciosas estas apresentarom-se em 34,37% (11/32) dos pacientes.

TABELA No 16. HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNISTA
FREQÜÊNCIA DE CO- MORBIDADES NÃO INFECIOSAS
IPEC/FIOCRUZ 1987-2002

CO- MORBIDADES NÃO INFECIOSAS INICIO MICOSE	N	%
DERMATITE SEBORREICA	1	9,09
HEPATITE MEDICAMENTOSA	1	9,09
HIPERTENSÃO ARTERIAL	1	9,09
INSUFICIÊNCIA RENAL + INSUFICIÊNCIA RESPIRATORIA	1	9,09
INSUFICIÊNCIA RENAL + PANCREATITE + CID + HEMORRAGIA DIGESTIVA	1	9,09
I INSUFICIÊNCIA RENAL + SINDROME COMSUMPTIVA+ HEPATITE MEDICAMENTOSA	1	9,09
MIOCARDIOPATIA DILATADA + INSUFICIÊNCIA SUPRARENAL + NEUROPATIA PERIFERICA + OMPLEXO DEMENCIA ASSOCIADO A AIDS + TROMBOCITOPENIA PERSISTENTE	1	9,09
NEUROPATIA PERIFÉRICA + SINDROME CONVULSIVO SEM ETIOLOGIA DETERMINADA + SINDROME CONSUMPTIVA	1	9,09
POLINEUROPATIA	1	9,09
INSUFICIÊNCIA RENAL	2	18,18
TOTAL	11	100,0

Nos dois casos em que houve insuficiência supra-renal com comprovação laboratorial, a histoplasmose pode ser relacionada, outra vez que outras causas como tuberculose e paracoccidioidomicose não foram diagnosticadas.

-DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO POR HIV:

Considerou-se como exame positivo de HIV o primeiro exame realizado no soro inicialmente ELISA e depois padronizado como dois testes ELISA + mais um teste confirmatório , no caso do IPEC utilizada a IFI, e a partir do ano 2002 o teste de ELIFA substituiu o ELISA.

-DIAGNÓSTICO MICOLÓGICO:

Nos 32 pacientes que apresentaram a micose foram feitas probas sorológicas e estudo micológico, no IPEC/FIOCRUZ: Centro Nacional de Referência de Micoses Do Brasil, por micologistas expertos, em diversos especimes, dita informação se encontra na tabela No 17 .

TABELA No 17. EXAME MICOLÓGICO E SOROLÓGICO POR ESPÉCIME CLÍNICO EM 32 CASOS DE HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNISTA. IPEC/FIOCRUZ 1987-2002

CASO No.	ESPECIME	EXAME MICOLÓGICO				EXAME SOROLÓGICO			ORGÃO OU TECIDO ATINGIDO
		DIRETO	CULTIVO	HISTOPATOLOGIA (Biópsia)	COLORAÇÃO	Banda M	Banda H	Titulação	
1	FIGADO	NEG	NEG	POS	G	POS	NEG	1:2	F
2	SANGUE	NR	POS	NR	NR	POS	NEG	NR	SE
	LIQUOR	NEG	POS	NR	NR				SNC
3	MUCOSA ORAL	NEG	POS	NR	NR	POS	NEG	NR	M
	ULCERA ORAL	NR	NR	POS	G				M
	GÂNGLIO	NEG	POS	NR	NR				G
4	GÂNGLIO	NEG	POS	POS	G	POS	NEG	NR	G
5	SANGUE	NR	POS	NR	NR	NR	NR	NR	SE
6	SANGUE	NR	POS	NR	NR	NEG	NEG	NR	SE
	ESCARRO	NEG	POS	NR	NR				PU
7	ASPIRADO MEDULA ÓSSEA	NEG	NEG	POS	IGN	NEG	NEG	NR	MO
8	ESCARRO	NEG	POS	NR	NR	NEG	NEG	NR	PU
	BIÓPSIA HEPÁTICA	NEG	POS	POS	G				F
9	LÍQUOR	NEG	POS	NR	NR	NEG	NEG	NR	SNC
10	ASPIRADO MEDULA ÓSSEA	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NR	MO
	SANGUE	NR	POS	NR	NR				SE
11	LÍQUIDO PERICARDICO	NEG	POS	NR	NR	NR	NR	NR	C
12	SANGUE	NR	POS	NR	NR	NR	NR	NR	SE
13	LÍQUOR	NEG	POS	NEG	NR	NEG	NEG	NR	SNC
	ASPIRADO MEDULA ÓSSEA	NR	POS	NEG	NR				MO
14	MIELOCULTURA	NR	POS	NR	NR	NR	NR	NR	MO
15	SORO	NR	NR	NR	NR	POS	NEG	NR	SO
16	SORO	NR	NR	NR	NR	POS	NEG	NR	SO

POS:POSITIVO NEG: NEGATIVO NR: NÃO REALIZADO G:GROCOTT H-E : HEMATOXILINA-EOSINA PU:PULMÃO PE:PELE M: MUCOSA SNC : SISTEMA NERVOSO CENTRAL
SE:SEPSE S: SOROLOGIA F: FÍGADO B: BAÇO MO : MEDULA ÓSSEA G: GANGLIO SO: SORO IGN: IGNORADO

TABELA No 17. EXAME MICOLÓGICO E SOROLÓGICO POR ESPÉCIME CLÍNICO EM 32 CASOS DE HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNISTA. IPEC/FIOCRUZ 1987-2002 (continuação)

CASO No.	ESPECIME	EXAME MICOLOGICO				EXAME SOROLOGICO			ORGÃO OU TECIDO ATINGIDO
		DIRETO	CULTIVO	HISTOPATOLOGIA (Biopsia só)	COLORAÇÃO	Banda M	Banda H	Titulação	
	SANGUE	NR	POS	NR	NR				SE
	FIGADO	NR	NR	POS	G	NR	NR	NR	F
17	ASPIRADO MEDULA ÓSSEA	NR	POS	NR	NR				MO
	SANGUE	NR	POS	NR	NR				SE
	MEDULA ÓSSEA	NR	POS	NR	NR	POS	NEG	NR	MO
18	LAVADO BRONCOALVEOLAR	NEG	POS	NR	NR				PU
19	SANGUE	NR	POS	NR	NR	POS	NEG	01:16	SE
	LAVADO BRONCOALVEOLAR	NR	NR	POS	G	POS	NEG	NR	PU
20	SANGUE	NR	POS	NR	NR				SE
21	BIÓPSIA GÂNGLIO	NR	NR	POS	?	NEG	NEG	NEG	G
22	SANGUE	NR	POS	NR	NR	NEG	NEG	NEG	SE
	BIÓPSIA PELE	NR	POS	POS	H-E G				PE
	URINA	NR	POS	NR	NR	NR	NR	NR	SU
	SANGUE	NR	POS	NR	NR				SE
24	ASPIRADO M. ÓSSEA	NR	POS	NR	NR				MO
	ASPIRADO M. ÓSSEA	NR	POS	POS	G				MO
	BIOPSIA MEDULA ÓSSEA	NR	POS	POS	G	NEG	NEG	NR	MO
25	SANGUE	NR	POS	NR	NR				S
	SANGUE	NR	NR	NR	NR	POS	NEG	NR	G
26	BIÓPSIA GÂNGLIO	NEG	POS	NEG	NR				G
27	SORO	NR	NR	NR	NR	POS	NEG	NR	SO
29	SANGUE	NR	POS	NR	NR	NR	NR	NR	SE

POS:POSITIVO NEG: NEGATIVO NR: NÃO REALIZADO G:GROCOTT H-E : HEMATOXILINA-EOSINA PU:PULMÃO PE:PELE M: MUCOSA SNC : SISTEMA NERVOSO CENTRAL

SE:SEPSE S: SOROLOGIA F: FÍGADO B: BAÇO MO : MEDULA ÓSSEA G: GANGLIO SO: SORO IGN: IGNORADO

TABELA No 17. EXAME MICOLÓGICO E SOROLÓGICO POR ESPÉCIME CLÍNICO EM 32 CASOS DE HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNISTA. IPEC/FIOCRUZ 1987-2002 (continuação)

CASO No.	ESPECIME	EXAME MICOLÓGICO				EXAME SOROLÓGICO			ORGÃO OU TECIDO ATINGIDO
		DIRETO	CULTIVO	HISTOPATOLOGIA (Biopsia)	COLORAÇÃO	Banda M	Banda H	Titulação	
	BIÓPSIA FÍGADO	POS	NR	NR	NR	NEG	NEG	NR	F
	MIELOGRAMA	POS	NR	NR	NR				MO
30	BIÓPSIA BAÇO	POS	NR	POS	G				B
31	LIQUOR	NEG	POS	NR	NR	NR	NR	NR	SNC
32	ESCARRO	NEG	POS	NR	NR	POS	NEG	NR	PU
33	GANGLIO	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NR	G
34	SANGUE	NR	POS	NR	NR	NEG	NEG	NR	SE

POS: POSITIVO NEG: NEGATIVO NR: NÃO REALIZADO G: GROCOTT H-E: HEMATOXILINA-EOSINA PU: PULMÃO PE: PELE M: MUCOSA SNC: SISTEMA NERVOSO CENTRAL
SE: SEPSE S: SOROLOGIA F: FÍGADO B: BAÇO MO: MEDULA ÓSSEA G: GANGLIO SO: SORO IGN: IGNORADO

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

RAIO X DE TORAX.

Em 16 dos 32 casos de histoplasmose disseminada foi possivel fazer analise de RX de tórax . Nesta casuística não foi realizada tomografia computadorizada de tórax.

TABELA No 18. PRINCIPAIS ACHADOS RADIOLÓGICOS DE TÓRAX EM 16 CASOS DE HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNÍSTA IPEC/FIOCRUZ 1987-2002

RX TORAX	N
INFILTRADO BI – BASAL + INTERSTICIAL (LINHAS DE KELLEY)	1
DISCRETA OPACIDADE BASAL DIREITA	1
OPACIDADE NO LOBO DIREITO E AUMENTO DA ÁREA CARDIACA SUGESTIVA DE DERRAME PERICÁRDICO OPACIDADE DE HEMITORÁX ESQUERDO	1
INFILTRADO INTERSTICIAL MICRONODULAR DIFUSO SELEC	1
INFILTRADO INTERSTICIAL RETICULONODULAR DIFUSO.PROVAVEL LINFONODOMEGALIA HILAR BILATERAL	1
INFILTRADO INTERSTICIAL MICRONODULAR + RETICULONODULAR	1
DERRAME PLEURAL ESQUERDO 94/95	1
INFILTRADO INTERSTICIAL MICRONODULAR + LINFONODOMEGALIA HILAR BILATERAL	1
SEQUELA TUBERCULOSE (FIBROSE)	1
SEQUELA PROCESSO INFECCIOSO ANTERIOR SUGESTIVO DE BRONQUIECTASIA	1
INFILTRADO INTERSTICIAL MICRONODULAR + DERRAME PLEURAL DIREITO+LINFONODOMEGALIASPARA -TRAQUEAL E HILAR BILATERAL	1
INFILTRADO INTERSTICIAL MICRONODULAR DIFUSO COM LINFONODOMEGALIA HILAR ESQUERDO	1
NORMAL	4

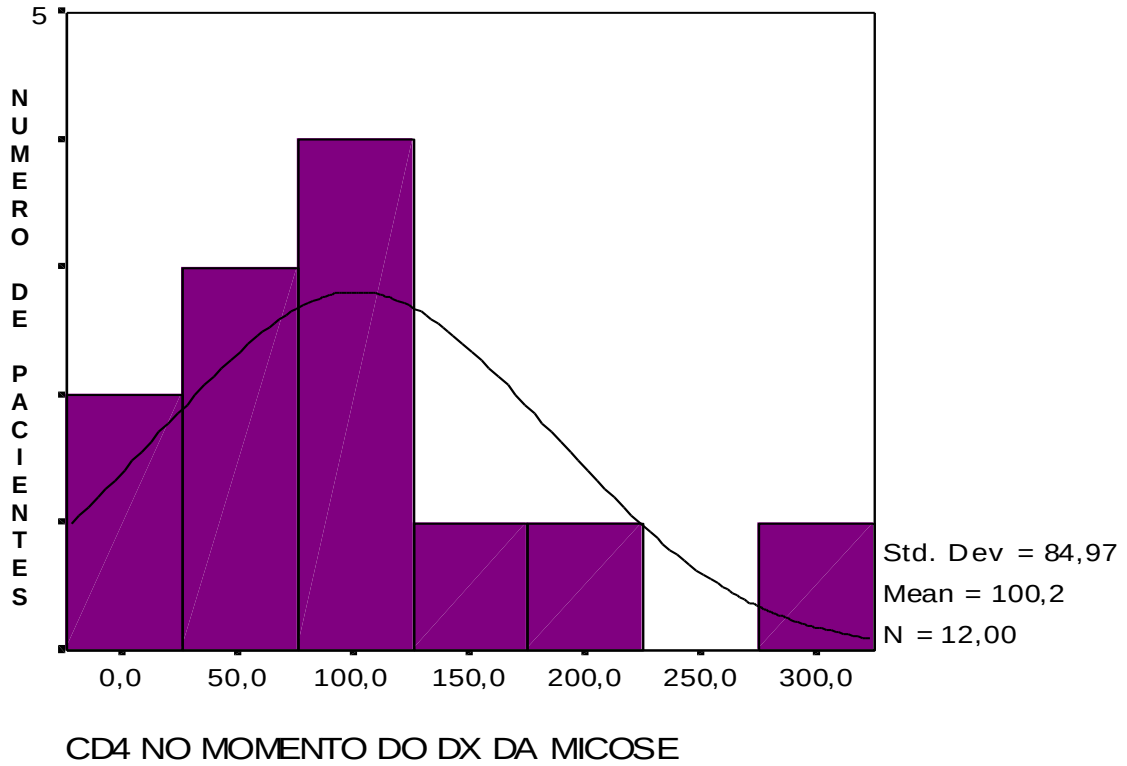
Quanto a ultras-sonografia abdominal realizada em 11 de 32 pacientes, encontraram-se como principais achados a hepatomegalia em 6/11 pacientes, esplenomegalia em 6/11, linfonodos periaórticos em 2/11, linfonodo hepático 2/11, imagem cística em fígado em 2/11 e imagem cística em baço em 1/11.

TABELA No 19. ACHADOS EM ULTRA-SONOGRAFIA ABDOMINAL DE 11 PACIENTES HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNÍSTA IPEC / FIOCRUZ 1987-2002

CODIGO CASO	ACHADO
1	HEPATOMEGALIA, ESPLENOMEGALIA, IMAGEM CISTICA FIGADO E LINFONODO PERIAORTICO
4	ESPLENOMEGALIA. AUSÊNCIA DE LINFONODOMEGALIA EXTRAABDOMINAL
7	HEPATOMEGALIA E ADENOMEGALIA MESENTÉRICA , PERIHILAR HEPATICA E RETROPERITONEAL
10	NORMAL
12	HEPATOMEGALIA, ESPLENOMEGALIA E FORMAÇÕES CÍSTICAS NO BAÇO
16	ESPLENOMEGALIA E LINFONODO HILEO HEPÁTICO
17	ESPLENOMEGALIA
19	HEPATOMEGALIA
26	HEPATOMEGALIA E ESPLENOMEGALIA
30	HEPATOMEGALIA E DERRAME PLEURAL ESQUERDO
33	LINFADENOMEGALIAS PERIAORTICAS

Foi realizado contagem de linfocitos CD4+ em 40,62 % (12/32) dos pacientes pacientes sendo o mínimo de 10 e o máximo de 288 e a media foi de 100,2 e o desvio padrão foi de 84,97.(Gráfico 10)

GRÁFICO 10. CONTAGEM DE LINFOCITOS CD4^{+} EM 12 PACIENTES. IPEC / FIOCRUZ 1987-2002



Na tabela No 20, se mostra a distribuição dos 12 pacientes nos quais foi feito contagem de linfocitos $CD4^+$, pode-se observar a data em que foi feito o diagnóstico, o medicamento antiretroviral que estavam recebendo no momento do diagnóstico e a evolução ou ñao para o óbito.

Na tabela No 21, encontram-se 20 pacientes nos quais não foi feito a contagem de linfocitos $CD4^+$,porém,pode-se observar a data em que foi feito o diagnóstico, o medicamento antiretroviral que estavam recevendo no momento do diagnóstico e a evolução ou ñao para o obito.

TABELA No 20. HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNISTA DISTRIBUIÇÃO EM 12 PACIENTES SEGUNDO DATA DIAGNOSTICO HISTOPLASMOSE, USO DE ARV, EVOLUÇÃO PARA OBITO E $CD4^+$. IPEC/FIOCRUZ 1987- 2002

CODIGO CASO	DATA DIAGNOSTICO HISTOPLASMOSE	USO DE ARV	OBITO	$CD4^+$
6	JAN/90	NENHUM	SIM	221
10	JAN/91	NENHUM	SIM	28
13	JAN/92	NENHUM	SIM	90
15	NOV/95	AZT	SIM	43
16	MAR/02	AZT+NFV+3TC+DELAVIRDINA	NÃO	109
21	DEZ/99	AZT +3TC	NÃO	288
24	JUL/97	AZT + DDI	NÃO	161
26	FEV/00	NENHUM	NÃO	10
27	NOV/99	NENHUM	IGNORADO*	81
29	AGO/02	NENHUM	NÃO	99
33	JUN/02	NENHUM	NÃO	21
34	JUL/02	NENHUM	NÃO	51

*o paciente não retornou para controle.

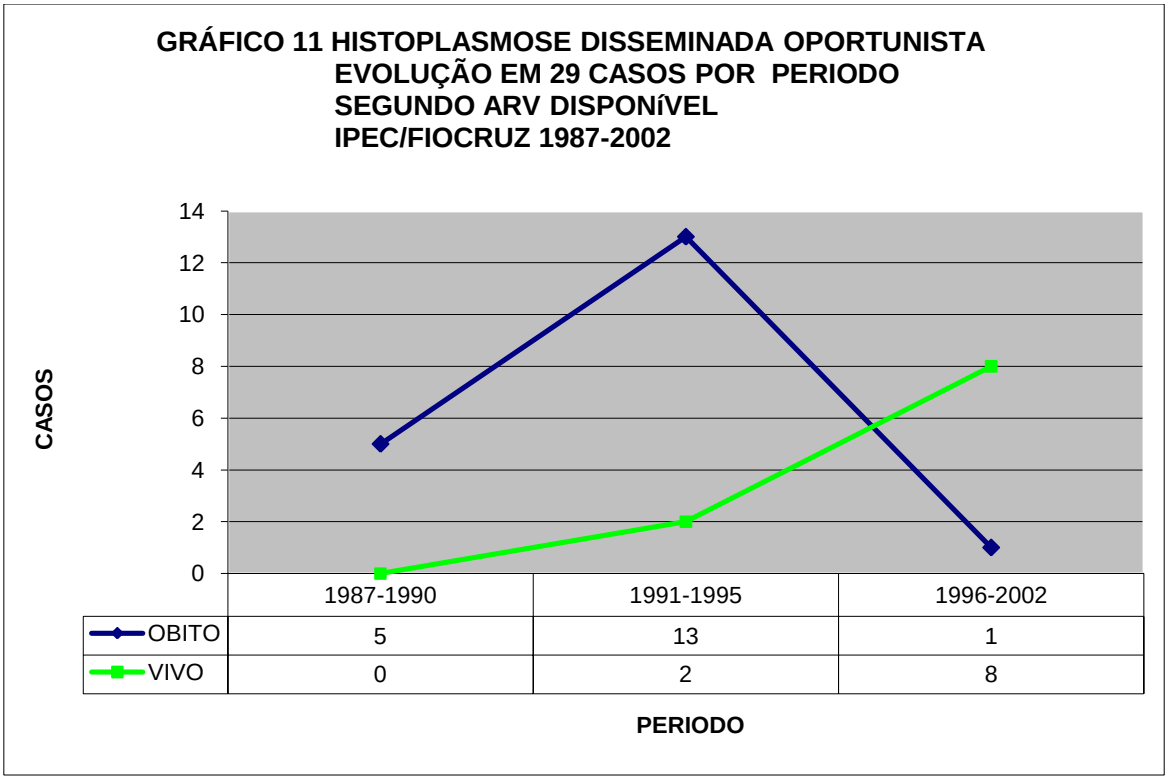
TABELA No 21. HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNISTA DISTRIBUIÇÃO EM 20 PACIENTES SEGUNDO DATA DIAGNOSTICO HISTOPLASMOSE, USO DE ARV E EVOLUÇÃO PARA OBITO. IPEC/FIOCRUZ 1987-2002

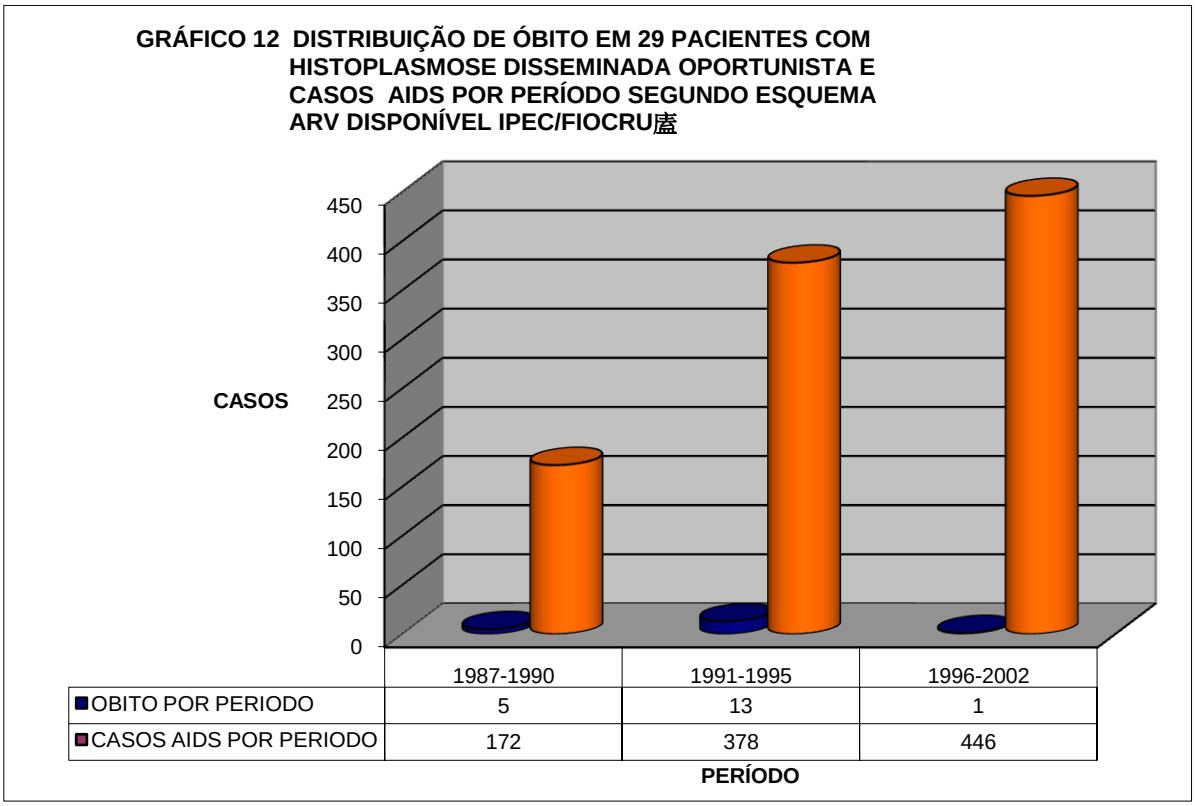
CODIGO CASO	DATA DIAGNOSTICO HISTOPLASMOSE	USO DE ARV	OBITO
1	ABR/88	NENHUM	SIM
2	SET/89	NENHUM	SIM
3	MAI/88	NENHUM	IGNORADO
4	AGO/91	NENHUM	SIM
5	ABR/95	DDI	SIM
7	JUN/91	NENHUM	SIM
8	JUL/90	NENHUM	SIM
9	FEV/90	NENHUM	SIM
11	JUL/91	NENHUM	SIM
12	JAN/92	NENHUM	SIM
14	FEV/92	AZT	IGNORADO
17	JUN/93	AZT	SIM
18	SET/94	DDI	SIM
19	MAR/93	NENHUM	SIM
20	MAI/95	AZT	NÃO
22	JAN/95	NENHUM	NÃO
25	AGO/97	NENHUM	SIM
30	OUT/91	NENHUM	SIM
31	JUL/91	NENHUM	SIM
32	JUN-02	NENHUM	NÃO

TABELA No 22. HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNÍSTA FREQUENCIA DE OBITO POR PERÍODO DIAGNÓSTICO HISTOPLASMOSE SEGUNDO ESQUEMA ARV DISPONIVEL IPEC/FIOCRUZ 1987-2002

PERÍODO DIAGNÓSTICO	CASOS HISTOPLASMOSE	ÓBITO POR PERÍODO	VIVO	IGNORADO
1987-1990	6	5	0	1
1991-1995	16	13	2	1
1996-2002	10	1	8	1
TOTAL	32	19	10	3

Considerando os casos em que a evolução foi conhecida, no primeiro período de 1987-1990 a evolução para o óbito dos pacientes com histoplasmose disseminada oportunista foi de 100% (5/5) , no segundo período de 1991- 1995 foi de 86,66% (13/15) e no terceiro período foi de 11,11% (1/9), sendo ignorado o dado de 1 paciente em cada um dos períodos 9,37% (3/32). (Tabela No 22)





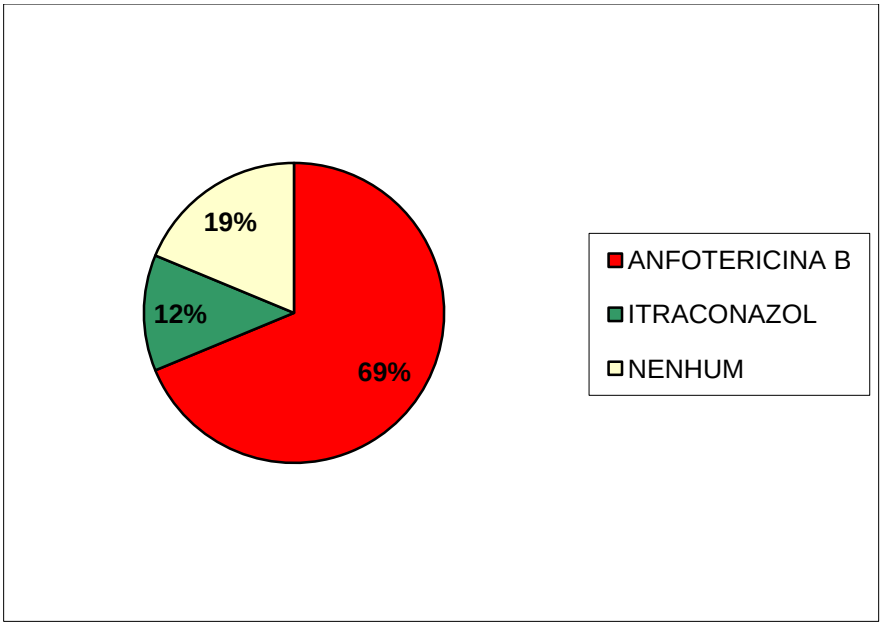
Análise de evolução para óbito ou não, foi feita em 29 casos de histoplasmose disseminda oportunista, pois em 3 pacientes foi perdido o follow - up.

(Gráfico 11)

Comparando os obitos por período no grupo AIDS , observa-se que o primeiro período foi significativamente diferente do terceiro período com maior número de óbitos. (Teste de Fisher p valor= 0,007).

Da mesma maneira o segundo período apresentou maior número de óbitos que o terceiro período. (Teste de Fisher p valor = 0,0009). (Gráfico 12)

GRÁFICO 13 HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNÍSTA TRATAMENTO ANTIFÚNGICO DE ESCOLHA NA FASE DE INDUÇÃO . IPEC/FIOCRUZ 1987-2002



O tratamento de escolha para a fase de tratamento da micose na fase de indução foi em primeiro lugar a anfotericina B em 68% (22/32) dos pacientes , em segundo lugar o itraconazol em 13 % dos pacientes (4/32) e não receberam nenhum medicamento o 19% (6/32). (Gráfico 13)

TABELA No 23. ACHADOS EM NECROPSIA DE 7 PACIENTES COM HISTOPLASMOSE DISSEMINADA OPORTUNISTA IPEC/FIOCRUZ 1987-2002

NECROPSIA	ACHADOS	Ano
JRC	• Lesões de fígado , baço, rim direito e esquerdo do tipo miliar , de provável etiologia tuberculosa. • Hepatoesplenomegalia • Esplenite aguda • Abscesso esplênico • Adenomegalia generalizada • Colelitiase	1991
RRJ	• Esteatose hepática. • Esplenomegalia. • Linfadenomegalia cervical. • Derrame pleural bilateral.	1990
ILM	• Hemorragia bulbar e subaracnóide(causa morte) • Histoplasmose generalizada(Pulmão, coração, fígado, baço, linfonodos, estômago,tireóide, rim, adrenal, pele, meninge) • Esplenomegalia • Adenomegalia mesentérica • Edema cerebral	1989
JML	• Derrame pericárdico • Pericardite crônica • Hepatoesplenomegalia • Linfadenomegalia mesentérica • Edema cerebral	1990
CC	• Derrame pleural bilateral. • Derrame pericárdico. • Hepatoesplenomegalia. • Hemorragia digestiva alta. • Gastrite aguda erosiva. • Adenomegalia mediastínica e peripancreática	1991
JCDSM	• Broncopneumonia bilateral • Pneumopatia crônica bilateral de provável etiologia tuberculosa comprometendo ainda linfonodos mediastínicos, pleuras e fígado • Derrame pleural bilateral • Derrame pericárdico • Enterocolite a esclarecer	1991
ITDL	• Edema pulmonar • Atelectasia • Derrame pleural bilateral • Derrame pericárdico • Esplenomegalia • Cistite aguda • Congestão polivisceral	1994

V. DISCUSSÃO

Este trabalho, descritivo, retrospectivo de uma série de casos abordou a histoplasmose associada a AIDS durante um período de 15 anos em um centro de referência da cidade do Rio de Janeiro, quando a própria história e abordagem da AIDS evoluia, não só quanto a critérios de diagnóstico da própria infecção HIV, bem como da terapia ARV. Com a experiência médica e laboratorial acumulada o diagnóstico da histoplasmose aumentou progressivamente neste grupo de risco. Ao início, o diagnóstico da histoplasmose associado a AIDS era representado por achado laboratorial, muitas vezes pós-morte (Colleti CJ,1995). Atualmente a possibilidade de sobrevivência com a terapia HAART, mudou completamente a história natural da infecção por HIV e também, a evolução dos casos com histoplasmose associada. Procuraremos abordar diferentes aspectos desta associação dentro deste contexto histórico.

Em 35 casos foram detectados evidências clinico-laboratoriais de histoplasmose. Destes, a maioria era procedente da cidade do Rio de Janeiro, com uma ampla dispersão por bairros, seguindo-se a área metropolitana, também com ampla dispersão de casos. Somente 2 casos pertencíam a outros municipios do Estado do Rio de Janeiro e 1 fora do estado proveniente de Recife. Esta distribuição é influenciada pelo perfil de cobertura da AIDS no Estado do Rio de Janeiro pelo IPEC como centro de referência no período estudado.

Quanto a naturalidade observa-se maior dispersão dos casos de histoplasmose, 9 fora do Estado do Rio de Janeiro e um sendo de fora de Brasil. Por tanto 25 casos naceram e apresentaram histoplasmose no curso de AIDS no Rio de Janeiro, onde esta infecção pode ter sido adquirida. Nos demais 10 casos o contato com fontes ambientais de *Histoplasma capsulatum* pode ter ocorrido fora do Estado do Rio de Janeiro e em um caso fora do Brasil, uma vez que, infeções latentes por *H. capsulatum* podem permanecer longos anos assintomáticas até que algum fator de imunodepressão desencadeie um quadro oportunista. Mas cabe ressaltar que na presente série a maioria dos casos de histoplasmose possivelmente adquiriu a infecção no Estado do Rio de Janeiro mas, para tal afirmação seria necessário conhecer a história epidemiológica individual, o que não foi possível no presente trabalho, pelo tipo de estudo.

Com relação à associação da histoplamose e HIV/AIDS, a média de idade foi de 36,9 anos com ampla dispersão em faixas etáreas e possivelmente não foi maior porque o IPEC não tem atendimento pediátrico.

Com relação a distribução por sexo a histoplasmose associada a AIDS predominou em homens. Nenhum caso feminino foi observado abaixo de 25 anos ou acima de 45 anos na série estudada. A tendência de participação do sexo feminino nas faixas etárias de 20-30 , 31-40 e 41-50 anos acompanha a do sexo masculino, mas sempre em menor proporção. Discute-se mais adiante a distribuição por sexo com relação a infecção HIV/AIDS vs histoplasmose disseminada oportunista na presente série de casos.

Com relação a sobrevida, menos da metade dos pacientes 34,28% (12/35) permaneceram vivos após o diagnóstico da histoplasmose num período de observação de até 7 anos. Cabe comentar que nesta série, 3 casos tiveram o diagnóstico recente de histoplasmose (2002) e após fevereiro de 2003, quando foi feita a última analise de sobreviventes, estes dados podem ter mudado. Apesar disso, esses dados devem estar próximos da realidade uma vez que somente 1 dos 12 pacientes manifestou o desejo de não continuar como paciente do IPEC. Como centro de referência notamos que no IPEC a maioria dos pacientes mostram adesão aos serviços e tratamentos utilizados com relação ao grupo HIV/AIDS.

Com relação ao estado civil, a maioria era solteiro 65,7% (23/35) seguindo-se então os casados com 25,7% (9/35). Com relação ao comportamento sexual, houve predomínio de heterossexuais (40%) (14/35) , seguindo-se bissexuais com 17,1% (6/35) e homossexuais 11,4%(4/35). Estes dados refletem fatores relacionados ao risco de contrair à infeção pelo HIV, no período estudado e não parecem ter uma relação direta com o risco de adquirir histoplasmose.

Quanto à escolaridade, havía uma distribuição de grupos com primeiro grau completo com 22, 9 % e primeiro grau incompleto com 20% ; o segundo grau seja completo ou incompleto ocorreu em 14, 3 % dos casos e chama a atenção do terceiro grau incompleto com 20 %. Estes dados refletem indiretamente o perfil social e de escolaridade de individuos que procuram atendimento no IPEC com suspeita ou comprovação de infeção HIV/AIDS no período de 1987- 2002 no Estado

do Rio de Janeiro, não observamos qualquer correlação possível com a associação de histoplasmose.

Do ponto de vista epidemiológico o fator de risco para adquirir a infeção pelo *H. capsulatum* a partir do meio ambiente foi ignorado na maioria dos casos 74,28 (26/35). Outras atividades de risco foram relatadas de maneira ocasional nos prontuários revisados. Como se trata de um trabalho retrospectivo, a eventual exposição a microfocos suspeitos não foi regularmente avaliada numa rotina para casos de HIV/AIDS. Por outro lado a histoplasmose associada a AIDS é clínicamente e epidemiológicamente distinta das formas pulmonares agudas, onde a exposição evidente de um ou mais indivíduos e o início agudo febril são marcantes chamando a atenção dos clínicos. Já na forma oportunística a histoplasmose pode ser causada pela reativação de focos antigos de infeções prévias por *H. capsulatum* representando reativações endógenas de quadro clínico variável. Considerando-se que o Estado do Rio de Janeiro está incluído entre as áreas endêmicas de histoplasmose (Wanke B, 1985, Zancopé-Oliveira RM,1985), é possivel que a maioria dos casos de histoplasmose desta série reflita a reativação de infeção endógena. Deve-se considerar também que a histoplasmose oportunista pode estar associada a exposição recente e infeção por *H. capsulatum* de caráter progressivo em hospedeiro imunodeprimido. Na casuística analisada aparentemente não foi detectado caso com este perfil epidemiológico. Somente estudos prospectivos bem desenhados poderiam avaliar a contribuição da infeção exógena recente e o risco de adoecer por histoplasmose disseminada no grupo AIDS.

Embora não tenha relação com o grupo de risco analisado nesta série uma terceira possibilidade de histoplasmose oportunista ocorrer é aquela relacionada a transplante de orgãos em que o tecido doado contém forma infectantes do agente (Limaye AP, Connolly PA, *et al.* 2000).

Lehan PH e Furcolow ML, em 1957, em trabalho de revisão referiram 41 epidemias de histoplasmose diagnosticadas até aquele ano, das quais 38 tinham ocorrido nos Estados Unidos e que destas, 12 (29,26%) estavam relacionadas com excretas de galinhas, 7 (17,07%) com excreta de pombos e 3 (7,31%) com excreta de morcegos, portanto em 46,3% destes surtos o fator de risco não foi mencionado.

Tanto a profissão quanto a ocupação do paciente no momento do ingresso no IPEC/FIOCRUZ apresenta uma distribuição variada predominando a profissão técnica, sendo pouco freqüente aqueles relacionados a profissão e atividade de nível superior, como médico e professor. Estes aspectos se relacionam ao perfil social da casuística atendida, não incluindo categorias profissionais ou atividades relacionadas a risco de adquirir histoplasmose. Novamente aqui repete-se o observado nos casos de micoses oportunístas em que não há evidência de exposição profissional de risco em microfocos ou fontes ambientais.

Quanto à histoplasmose associada a AIDS em tabagistas não houve uma predominância clara ou significante no grupo fumante n=16 e não fumante n=12 O risco de adoecer de histoplasmose esta relacionado ao tabagismo principalmente nas formas pulmonares crônicas do adulto em que o fator de fibrose local relaciona-se a esta forma crônica de micose em hospedeiros sistemicamente normais. Uma vez que em nossa casuística, o fator de risco é a imunodepressão celular, seria pouco esperado uma relação de histoplasmose em AIDS associada ao tabagismo.

Quanto ao etilismo 3 de cada 4 pacientes com histoplasmose associada a AIDS relatavam hábito de beber em graus variaveis predominando o hábito social. Este aspecto possivelmente não se relaciona a histoplasmose propriamente dita e deve estar relacionada a causas multifactoriais cuja análise não é possível com base nos dados disponíveis analisados no presente estudo.

Ao traçar o desenho deste estudo optamos por identificar todos os casos em que houvesse evidências clínico-laboratoriais de histoplasmose, o que levou a identificação de 35 casos. Destes, 3 apresentavam evidência de infecção por *H.capsulatum* devido a presença de anticorpos específicos circulantes. No entanto a forma clínica destes 3 pacientes, não pôde ser definida, poderia se tratar apenas de infecção sem doença, podería também tratar-se de doença em fase inicial, não detectada clínicamente nestes pacientes. Em um destes casos com pancitopenia e hepatomegalia foi utilizada breve curso de anfotericina B (100 mg) e depois comprovada tuberculose pulmonar em exame de escarro, um ano e meio após encontrava-se bem e em uso de HAART. No segundo caso, o paciente apresentou um exame de imunodifusão para fungos negativo em 1995; em 1996 relata viagem de 5 meses a Serra Redonda (PE) e uma nova imunodifusão após esta viagem

revelou-se positiva para histoplasma sem evidencias clinicas de doença. Não utilizou antifúngico e encontra-se em uso de HAART, assintomático. O terceiro caso, em fase AIDS teve uma imunodifusão positiva na época em que faleceu com quadro febril, hepatomegalia e demência. Este paciente com baixa aderencia ao HAART, não utilizou antifúngico, não foi encaminhado a necropsia.

Portanto nos dois primeiros casos é possivel que o uso de HAART tenha influenciado a evolução natural da histoplasmose associada a AIDS, sendo que no terceiro os dados disponivéis não permitem distinguir a forma clínica da histoplasmose. Vale ainda comentar, que pela viragem da imunodifusão e a história epidemiológica o segundo paciente, possivelmente, teve histoplasmose- infecção do tipo exógeno, no curso da AIDS.

Nos outros 32 casos, encontramos apresentações de histoplasmose disseminada oportunista evidenciados pela clínica e achados laboratoriais e portanto este grupo vai ser discutido daqui em diante.

Nesta série de casos com 2020 pacientes HIV_+ , evoluiram para AIDS 996 (49,3%) até o presente momento. Por tanto podemos dizer que a prevalência da histoplasmose disseminada oportunista no IPEC, foi de 1,58% (32/2020) dos pacientes infectados por HIV_+ e de 3,21% (32/996) nos casos que evoliram para AIDS.

Nos 2020 casos de infecção por HIV +, observou-se um predomínio homem : mulher de 2,02:1. Nos 32 casos de histoplasmose disseminada oportunista, encontramos predominância no sexo masculino em relação ao feminino 5,4:1. Observa-se portanto que houve menos casos de histoplasmose no grupo de mulheres com AIDS que no de homens com AIDS na mesma série de pacientes no IPEC.

É possível que homens sejam mais sujeitos a desenvolver a histoplasmose que as mulheres. A maioria das casuísticas referentes a esta micose apontam um predominio do sexo masculino , em análise recente de uma série de casos do IPEC voltada a histoplasmose em imunocompetentes houve predomínio do grupo masculino (Faria EC, 2003). Deve-se considerar também a proteção hormonal

relacionada ao sexo o que faz pensar no possível papel de receptores para os hormônios masculinos e femininos, sem deixar de lado o fator ocupacional.

Os estudos relacionando o fator hormonal como proteção no sexo feminino têm sido desenvolvidos com fungos causadores de micoses sistêmicas. Estudos nos quais usaram *Saccharomyces cerevisiae* revelaram a presença de receptores para 17ß-estradiol no citosol da célula fúngica.

Assim como também a incidência de paracoccidioidomicose é mais alta em homens que em mulheres. A suscetibilidade para infecção parece ser relacionada de perto a diferenças hormonais entre os homens e mulheres, Foram descobertos receptores para 17ß-estradiol no citosol de micélio e da levedura do *Paracoccidioides brasiliensis,* revelando que este hormônio feminino inibe transição de micélio para a forma levedura mas não afeta nem o crescimento da levedura nem o brotamento da mesma. Assim, a resistência das mulheres para se infectarem com *Paracoccidioides brasiliensis* poderia ser relacionada à ação de estrógenos em na fase de transição de micelio para fermento. Estes aspectos nâo têm sido especificamente estudados para *H. capsulatum*

Sano A, *et al*. em 1991 fizeram uma pesquisa em ratos ddY femininos e estudaram a infecção em fases diferentes do ciclo de reproductivo e demonstraram que a suscetibilidade da fêmea esta relacionada com as fases nas quais o nível de estrogênio era baixo. (Kurokawa CS, *et al .* 1998), fato que no *H.capsulatum* seria importante de ser estudado para poder estabelecer se dita susceptibilidade é dependente do sexo *perse* e não somente pelos fatores de exposição já conhecidos como a ocupação, procedência, ter estado em região endêmica, imunocompetência ou imunosupressão entre outros.

Com relação a distribuição por sexo cabe ainda comentar nas descrições iniciais de séries de casos de HIV/AIDS dados brasileiros indicam relação homem:mulher de 18:1 em 1983 e em 2000 de 2:1 (Szwarwald *et al. 2000).* Comparativamente, nossa casuística apressentou a mesma tendência com uma relação homem:mulher 2,02:1.

Ocorrência de histoplasmose associada a AIDS no mundo tem sido estudada principalmente nos Estados Unidos por Wheat *et al*., 1995,2000. Apontam uma prevalência em torno de 3% (2-5%) da associação histoplasmose /AIDS em regiões endêmicas desta micose, enquanto que 1% ou menos, é observado em outras

regiões do país onde o risco da infeção para esta micose é menor. O índice por nós encontrado (3,21%) está de acordo com o observado nestas regiões endêmicas dos Estados Unidos.

Embora não haja estudos populacionais regulares em extensão no Estado do Rio de Janeiro, varias publicações apontam a importância desta micose para o Estado: estudos no Rio de Janeiro (Wanke B, 1985, Zancope-Oliveira RM , 1985, Colletti CJ, 1995, DePaula,1959), mostraram que a histoplasmose é uma micose endêmica com diversas microepidemias relatadas. Inquéritos intradérmicos realizados revelaram significativa prevalência da infecção, que em áreas do litoral chegaram a índices próximos a 100% de positividade a histoplasmina indicando áreas de elevado risco de infeção pelo fungo. Estudos ambientais revelaram, no só a infecção de animais silvestres (Wanke B 1985) como isolamento de *Histoplasma* no meio ambiente em centro urbano e áreas rurais do Rio de Janeiro (Lazera MS, 1986) (Zancopé-Oliveira , 1987). Estudo clínico recente de uma série de 35 casos de histoplasmose em indivíduos imunocompetentes no IPEC revelou além de formas agudas, outras como disseminadas, subaguda e crônica; mediastinal e forma pulmonar crônica do adulto (Faria EC 2003). Este conjunto de dados sugere que a histoplasmose no estado do Rio apresenta-se de forma endêmico-epidêmica e atinge indivíduos normais e imunocomprometidos. Há necesidade de ampliar estudos epidemiológicos sendo possível que em algumas regiões do nosso estado o risco de infecção por histoplasmose seja comparável com o áreas hiperendêmicas e endêmicas dos Estados Unidos.

Quanto a temporalidade dos casos de AIDS no IPEC podemos observar que manteve-se um patamar em torno de 60 casos/ano, na decada de 1990 a 2000 isto possivelmente devido a ingresso por demanda espontânea e motivado por projetos de pesquisa relacionados a DST/AIDS neste centro de referência.

Nesta série de casos observamos que no período de 1991-1995, (Gráfico No 8 página 65), quando começou a utilização da monoterapia e a terapia dupla , aumentaram os casos de histoplasmose, mas também observa-se que aumentaram os casos AIDS, possivelmente por aumento da demanda de serviços além disso pelo aumento na notificação de casos de AIDS neste mesmo período. O mesmo comportamento observa-se no terceiro período de 1996 até 2002 quando a história natural da AIDS foi modificada pela terapia HAART. Mesmo tomando-se em conta

médias anuais de casos de histoplasmose disseminada por período ocorre uma distribuição histoplasmose /AIDS mantida ao longo do período analisado (1987-1990: 2 ; 1991-1995 : 3,2; 1996-2002:1,42) Diferente da criptococose não houve redução da histoplasmose oportunista associada a AIDS relacionada ao uso de HAART, quando se observa a casuística no IPEC.

O quadro clínico da histoplasmose disseminda oportunista apresentou-se de maneira inespecífica e sistêmica onde predominou a febre e a perda de peso confundido-se com outras infecções oportunistas no AIDS.

Evidências do comprometimento pulmonar ocorreram em quase 80% sendo o sintoma mais freqüente a tosse produtiva ou não 53,1% (17/32), seguindo-se dispnéia. Estas mesmas observações foram vistas por outros autores de casuísticas de outros países com relação a histoplasmose associada a AIDS (Wheat *et al,*1995). Em 16 casos analisados pelo RX de tórax, 4 apresentavam-se sem anormalidades , nos demais com achados variáveis e por vezes atribuíveis a outras etiologías destaca-se o infiltrado intersticial micronodular, retículo nodular ou misto 6/16 dos quais: 3 com linfadenomegalia hilar ou paratraqueal , esses achados correlacionam-se com diseminação linfohematogénica do *H. capsulatum* e reflete a patogenia desta forma disseminada da micose.

Em 3 de 6 pacientes com manifestações cutâneo-mucosas o *Histoplasma capsulatum* foi isolado através de cultivo de espécimes obtidos por biópsia: um caso com lesão eritematopapulosa na face e em mãos e dois outros com lesão de cavidade oral: língua e mucosa jugal. Por tanto, 9,37% (3/32) dos pacientes com a forma disseminada da histoplasmose tiveram comprometimento cutâneo mucoso comprovado, sendo que predominou a lesão mucosa sobre a cutânea. Ainda há um quarto caso de úlcera de língua que não foi investigado e pode ter sido causado por *H., capsulatum* pois esta lesão ocorreu no período do diagnóstico da histoplamose por hemocultura. Casos da forma mucosa foram descritos por outros autores (Negroni R, Taborda , 1990, 1992) .É importante destacar este orgão no diagnóstico uma vez que é uma amostra é de fácil obtenção.

Chama a atenção em nossa casuística a presença de comprometimento do sistema nervoso central pois foi comprovada laboratorialmente em 4 casos (12%) meningoencefalite por *H. capsulatum* embora somente um paciente tivesse sintomatología referente ao sistema nervoso central, observa-se então um paralelo com a meningoencefalite criptocócica na AIDS em que pacientes assintomáticos tem líquor positivo para *C.neoformans*. Seria recomendável que uma vez diagnosticada histoplasmose disseminada em AIDS através da hemocultura ou urina, fosse feita a punção lombar mesmo na ausência de sintomas específicos do sistema nervoso central.

Não chamou a atenção o comprometimento osteoarticular nesta casuística pois somente um paciente refirio dor constante em joelhos sem evidência de artritre ou lesão lítica.

Queixas relativas ao trato gastrointestinal ocorreram em 12/32 (46,9%) dos casos , cuja causa foi diretamente relacionda a outras etiologias em 6 casos.Nos demais é possivel que a histoplasmose possa estar implicada devido a presença de adenomegalias abdominais e comprometimento do tubo digestivo na sua forma disseminada. (Tabela 9 página 67).

Foi marcante o comprometimento do sistema reticulo endotelial nos 32 casos analisados: anemia 93%, leucopenia 81,3% , hepatomegalia 65,6% e adenomegalia 65,6%, foram aspectos marcantes seguindo-se esplenomegalia 53,1% e trombocitopenia 40,6%; cada um desses aspectos isoladamente pode ser atribuido a outras etiologias, mas seu conjunto associado a febre, perda de peso e tosse é altamente suspeito de histoplasmose descartando outras etiológias como Tuberculose , PCP, CMV e linfomas .

Neste grupo de 32 casos, a histoplasmose foi definidora de AIDS em 23 pacientes dos quais 9 eram sabidamente HIV_+. Neste grupo de 9 pacientes, a histoplasmose foi a única doença definidora de AIDS em 3 casos, nos 6 restantes foi definidora mas em concomitância com outras doenças definidora de AIDS.

Nos outros 14/23 pacientes o diagnóstico de HIV e de histoplasmose foram feitos ao mesmo tempo, sendo que em (1/14) foi a única doença definidora de AIDS

nos 13 casos restantes a histoplasmose foi definidora de AIDS mas em conjunto com outras doenças definidoras .

Por tanto a histoplasmose nesta série de casos teve um papel importante como doença definidora de AIDS em 23 pacientes(40,62%) sendo como causa única em 12,5% ou associada a outra infeção oportunista em 28,12%. Na série que foi analisada os critérios de definição de AIDS mudaram ao longo do período , bem como os critérios de doença definidora de AIDS. A partir de 2000 o Brasil esta utilizando a classificação CDC 98, se bem que os dados fornecidos pelo SED estão baseados no CDC 93, portanto foi este foi o criterio utilizado neste estudo.

Quanto ao diagnóstico da micose propriamente dita nas formas disseminadas foi feito principalmente por cultivo de diversos espécimes clínicos, de sangue e orgãos do sistema reticuloendotelial, sendo o exame direto para pesquisa do agente de baixo rendimento para o diagnóstico. A histopatología contribuiu em segundo lugar como método para diagnóstico da histoplasmose. A presença de anticorpos específicos com produção de banda M no exame sorológico, ocorreu em 37,5% (12/32) dos casos.Em nenhum dos casos foi observada a presença da banda H, que mesmo em histoplasmose não associada a AIDS é pouco freqüente. Nos casos 15,16 e 27 o diagnóstico da histoplasmose foi feito com base em sinais e sintomas clínicos, exclusão de outras etiologias e presença de anticorpos séricos específicos conforme indicado pela literatura. (Negroni R,1990). A resposta a antifúngicos é um critério adicional para o diagnóstico. Nestes três casos o antifúngico foi iniciado com resposta clínica evidente em dois casos, sendo que no terceiro caso a paciente encontrava-se em uso de monoterapia (AZT), e continuou com uma evolução arrastada com pneumonia por MRSA e óbito após 4 meses, sem necropsia.

Nestes três casos a confirmação da histoplasmose poderia ser realizada por deteção de antígenos específicos, uma vez que o isolamento do fungo não foi possível após o início de antifúngicos. Existem métodos de detecção de antígenos no soro e na urina mas não estão disponíveis no Brasil sendo que somente um laboratório particular nos Estados Unidos realiza estes testes a nível comercial. (Wheat *et al.* 1986,1997).

Segundo Gómez BL *et al.*1999 os níveis de antígeno podem permanecer detectáveis em pacientes com AIDS devido à persistência de baixo nível infecção

que é parcialmente controlado através de terapia de manutenção, mas que não é erradicado completamente devido ao prejuízo da resposta imunecelular.

Nesta tese só 12 pacientes tiveram contagem de CD4+ no momento do diagnóstico, seja porque não se contava com o recurso na época ou seja porque no momento em que se diagnosticou a micose o CD4+ não foi avaliado. Mesmo assim entontrou-se que a maioria tinha niveis de CD4+ abaixo de 150 cel /mm3 quando já está indicada profilaxia para histoplasmose.

Na experiência da Dra. Gómez *et al.*, na deteção do antígeno em soro é mais efetiva que a realizada em urina e tem se encontrado uma reação cruzada com *Aspergillus spp., Cryptococcus spp,* e *M. Tuberculosis,* além disso se apresentando como falso positivo em 2,27% em soro de pessoas sadias. A sensibilidade do teste em histoplasmose pulmonar aguda é de 88,88 %, sendo maior que em histoplasmose disseminada, em que a sensibilidade em pacientes sem AIDS é de 62,5% é em pacientes com AIDS a sensibilidade aumenta para 72.72%. Já na experiencia do Doutor Wheat *et al.* a sensibilidade é mais elevada na histoplasmose disseminada, nos testes feitos na urina é de 92% e no soro de 82% , que na histoplasmose pulmonar aguda, onde a sensibilidade é de 44%; tais diferenças são explicadas pelo fato de o grupo da Doutora Gomez utiliza ELISA por inibição (inhibition enzyme-linked immunoabsorbent assay) utilizando um antígeno monoclonal murino que detécta proteinas de 70 kDa, e o grupo do Doutor Wheat utiliza soro policlonal em um radioimunoensaio para detecção do polissacarídeo do antígeno, assim que utilizando reativos e metodologias completamente diferentes é lógico achar divergências entre os testes. A explicação feita pelos dois grupos de pesquisa foi publicada em 1999 em carta pelos dois grupos de pesquisa ao editor do JCM.

Sabe-se que o tratamento da histoplasmose segundo os conhecimentos atuais têm uma fase de indução de 12 semanas e uma terapia de manutenção para a vida toda, nos pacientes com histoplamose associada a AIDS. Porém neste estudo retrospectivo não foi possível fazer uma análise comparativa de resultados segundo dose e uso de antifúngico pois os esquemas variaram de caso a caso tanto na fase de indução quanto na fase de manutenção. Anfotericina B foi o principal antifúngico utilizado seguindo-se o itraconazol na fase de indução. Em quase 20 % dos

pacientes o diagnóstico foi feito pos-mortem portanto não receberam nenhum tipo de antifúngico. Destes obitos 4 ocorreram até 1990 , quando disponha-se ocasionalmente de AZT, no caso nenhum dos pacientes estava em uso de AZT , e a experiencia em diagnóstico de histoplamose era pouca. Os dois outros casos , 1 ocorrido em 1992 e outro em 1995. este ultimo em uso de monoterapia com ddI. Na época atual a histoplasmose é uma doença que é suspeitada e diagnósticada precocemente, no que en conjunto com os novos esquemas terapéuticos para a micose e para o tratamento da AIDS mudaram a evoluçao desta doença.

Como sabido o programa do Brasil é modelo mundial no que a política de saude no tratamento e prevenção da AIDS se refere. (Chequer P, *et al* 2003), fizeram uma análise detalhando o impacto da terapia antiretroviral no Brasil, eles viram que, nos E.U.A, entre 1995 e 1997, houve uma redução de 61% nas mortes causadas pela AIDS e uma redução entre 80% e 90% da ocorrência de manifestações associadas à AIDS. Impacto semelhante foi observado na Europa. Em Los Angeles, E.U.A, registrou-se uma redução de 58% dos atendimentos domiciliares a estes pacientes.

No Brasil, a política do Ministério da Saúde para a assistência aos indivíduos infectados pelo HIV inclui, entre várias outras iniciativas, a disponibilização de modalidades de assistência que visam à redução das internações hospitalares, tais como Assistência Ambulatorial Especializada, Hospital-dia e Assistência Domiciliar, além de um programa de acesso universal aos medicamentos anti-retrovirais que, atualmente, beneficia 68.000 pacientes. Estas iniciativas têm determinado um impacto semelhante ao verificado nos países desenvolvidos no que diz respeito à redução das mortes causadas pela AIDS, da ocorrência de infecções oportunistas e das internações hospitalares.

Os municípios do Rio de Janeiro e São Paulo, que concentram cerca de 36% dos casos notificados de AIDS do País, já registram reduções das mortes causadas pela AIDS da ordem de 49% e 48%, respectivamente .

Óbitos por AIDS em pacientes do sexo masculino no municipio de São Paulo de 1995 a 1998 foi de: 2260 em 1995, 2051 em 1996, 1356 em 1997 e 1096 em

1998, já no sexo feminino o número de óbitos no mesmo intervalo de tempo foi: 689 em 1995, 721em 1996, 584 em 1997 e 451 em 1998.

Óbitos por AIDS em pacientes do sexo masculino no municipio de Rio de Janeiro de 1995 a 1998 foi de: 1460 em 1995, 1267 em 1996, 923 em 1997 e 694 em 1998, já no sexo feminino o número de óbitos no mesmo intervalo de tempo foi: 417 em 1995, 395 em 1996, 362 em 1997 e 272 em 1998. Como pode-se observar em ambos os casos tanto no sexo masculino como no sexo feminino, o número de óbitos foi diminuindo ano a ano. Dados que devem ser analisados separadamente pois a população destes dois municipios difere drásticamente em termos de densidade populacional, uma da outra.

A redução da ocorrência de infecções oportunistas é um dos resultados mais marcantes da terapia anti-retroviral combinada. No Brasil, a exemplo dos países desenvolvidos, tem sido verificada uma redução significativa destas infecções.

O Ministério da Saúde tem conseguido obter preços mais baixos para os anti-retrovirais do que aqueles praticados pela indústria farmacêutica em outros países, como consequencia das compras em larga escala e da entrada dos laboratórios estatais (Farmanguinhos, Lafepe, Iquego, Furp) no mercado de drogas anti-retrovirais, fornecendo medicamentos a um custo mais baixo. Além disso, a existência de um "Consenso brasileiro para a terapia anti-retroviral" tem permitido um melhor planejamento para a compra de medicamentos e o uso mais racional dos mesmos por parte dos médicos da rede. Adaptado de Chequer P, *et al* 2003.

O tratamento da AIDS tem trazido múltiplos avanços no monitoramento de novos de antiretrovirais. Assim que com a introdução da terapia HAART tem diminuido a incidência de infecções oportunísticas nos pacientes HIV positivos com uma redução na taxa de mortalidade. Porém, o tratamento também tem tido em uma pequena proporção de casos algum tipo de complicações, assim que o tratamento é iniciado alguns pacientes apresentam um deterioro clinico marcado, devido à restauração da capacidade para ter uma resposta inflamatória e uma resposta imune contra a infeção e contra antígenos não infecciosos, fenômenos que têm se denominado sindrome de reconstituição imunológica e tem sido observado em infeções por *Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium tuberculosis*, *Bartonella*

henselae, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carinii*, *Cytomegalovirus*, Herpes simplex, Herpes zoster, Hepatitis C virus, Hepatitis B virus, em leucoencefalopatia multifocal progressiva (JC virus), Sarcoma de Kaposi, Sarcoidose, Doença de Graves. (Shelburne III SA, *et al*.,2002), mas não na histoplasmose.

Nesta série de 2020 casos HIV + analisados no IPEC que passou por diferentes períodos com relação a disponibilidade de antiretrovirais , desde 1987 até 2002, observou-se que a freqüência da histoplasmose disseminada oportunista nesta casuística não mudou ao longo do tempo . No entanto quando consideramos óbito nos casos de histoplasmose disseminada, este foi significativamente reduzido no período do uso de HAART, sugerindo que a melhora da resposta imune do paciente reduz a mortalidade e morbilidade da histoplasmose na AIDS .

VII- CONCLUSÕES

1. No período de 1987-2002 numa série de 2020 casos HIV_+ foram encontrados 32 pacientes com histoplasmose disseminada tipo oportunista e 3 com infecção por *Histoplasma capsulatum* sem forma clínica definida, num total de 35 casos.

2. A maioria dos casos de histoplasmose era procedente do estado do Rio de Janeiro (97,14 %) principalmente da cidade do Rio de Janeiro (80%), sendo a maioria natural do mesmo Estado (71,42%)

3. Como perfil predominante da casuística tivemos: sexo masculino (87%), comportamento heterossexual predominante (40%), seguindo-se bissexual 17,1%, escolaridade primeiro grau (42,9%) e profissão de diferentes categorias de nível técnico ou serviços primários. Desemprego foi observado em 17,1%; tabagismo foi freqüente (45,71%) e também o etilismo (60%).

4. Não houve observação de atividades de risco relacionados aos casos de histoplasmose excetuando-se um caso em que se identificou viagem recente para área endêmica com soroconversão.

5. A histoplasmose disseminada oportunista ocorreu em 1,58% (32/2020) dos pacientes HIV_+ na série estudada. Com 1,99% (27/1352) no sexo masculino e 0,74% (5/668) no sexo feminino.

6. A associação de histoplasmose disseminada em AIDS nesta mesma série foi de 3,21% (32/996) sem evidente variação de freqüência ao longo do período de estudo.

7. Houve predomínio do sexo masculino 3,92%(27/688) sobre o feminino 1,62% (5/308), na associação histoplasmose disseminada oportunista em AIDS nesta mesma série, sugerindo que o sexo masculino apresenta 2,48 vezes mais chances de adoecer por histoplasmose quando apresenta AIDS . No entanto, esta afirmaçaõ depende de futuros estudos.

8. O principal conjunto de manifestações clínicas da histoplasmose disseminada oportunista foi de caráter sistêmico (febre, perda de peso) e seguindo-se de manifestações respiratorias e do sistema reticuloendotelial.

9. No Raio X de tórax predominou o padrão intersticial micronodular, retículo nodular ou misto, com ou sem linfonodomegalia em 37,5% (6/16).

10. Chamou a atenção a freqüência da menigoencefalite por *Histoplasma capsulatum* nas forma disseminadas da histoplasmose em AIDS (12,5%) 4/32.

11. A presentação cutâneo mucosa ocorreu em 3 casos (9,37%) 3/32. Vemos a importancia da pele como un dos orgãos que compromete esta micose.

12. A histoplasmose disseminada oportunista ocorreu como doença definidora de AIDS em 23 casos , sendo que como causa única definidora de AIDS em 12,5% (4/32) e como causa associada a outras infecções oportunistas em 59,37% (19/32). Em 28,12% a histoplasmose apressentou-se em pacientes no decurso da AIDS (9/32).

13. Diferentes co-morbidades infecciosas foram observadas nos casos de histoplasmose disseminada oportunista em 84,37% (27/32) chamadno a atenção a tuberculose com 12,5% (4/32)

14. O diagnóstico micológico através do cultivo foi o principal meio diagnóstico, sendo que o exame direto de espécimes clínicos para histoplasma foi de baixo rendimento.

15. A Imunodifusão dupla foi negativa em 68,5% (22/32), sendo que naqueles positivos somente a banda M foi detectada.

16. A contagem de linfocitos $CD4^+$ presentou níveis baixos (10 cel /mm^3 a 288 cel / mm^3) em 12 casos de histoplasmose disseminada oportunista analisados.

17. Dos pacientes que foram para óbito 59,3% (19/32), 4 encontravam-se em uso de monoterapia ARV e o restante era virgem de tratamento.

18. Quando consideramos óbito segundo disponibilidade de esquema ARV disponível no Brasil, considerando três períodos distintos 1987-1990,1991-1995, 1996-2002, na série analisada no IPEC o óbito foi significativamente reduzido nos casos de histoplasmose disseminda oportunista no período do uso de HAART.

19. A associação da histoplasmose à AIDS não mudou significativamente sua freqüência de ocorrência na série analisada, mas é possível que o esquema HAART esteja relacionado a melhor evolução dos casos e redução da letalidade por recuperação parcial da imunidade celular.

VIII BIBLIOGRAFIA

Afessa B 2001. Mycobacterial and nonbacterial pulmonary complications in hospitalized patients with human imunodeficiency virus infection: A prospective cohort study. *BCM Pulmonary Medicine 1:* 1-8.

Agostini A, Omizzolo F, Londero AT, Degrazia CO 1965. Histoplasmose No Brasil. *O hospital 68:* 145-150.

Ajello L, Manson-Bahr PEC, Moore JD 1960. Amboni Caves, Tanganyika. A New Epidemic Area for Histoplasma capsulatum. *Am J Trop Med Hyg 9:* 633-638.

Ajello L, Greenball AM, Moore JC 1962. Occurrence of *Histoplasma capsulatum* on the Island of Trinidad, B. W.I. II Survey of Chiropteran Habitats *Am J Trop Med Hyg 11:* 249-254.

Ampel NM 1996. Emerging Disease Issues and Fungal Pathogens Associated with HIV Infection. *Emerging Infectious Diseases 2:* 109-116.

Arechavala AI, Robles AM, Negroni R, Bianchi MH, Taborda A 1993. Valor de los métodos directos e indirectos de diágnostico en las micosis sistémicas asociadas al SIDA. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 35:* 163-169.

Arteaga EH, Capó VP, Pérez MLFT 1998. Micosis oportunistas invasivas en el sida. Un estudio de 211 autopsias. *Revista Iberoamericana de Micología 15:* 33-35.

Bava AJ. 1995. Histoplasmosis in the Muñiz Hospital of Buenos Aires. *Rev Inst Med trop S Paulo 37:* 531-535.

Barlett PC, Weeks RJ, Ajello L 1982. Decontamination of a *Histoplasma capsulatum*-Infested Bird Roost in Illinois. *Archives of Enviromental Health 3*: 221-223.

Bartizal K, Gill CJ, Abruzzo GK, Flattery AM, Kong L, Scott PM, Smith JG, Leighton CE, Bouffard A, Dropinski JF, Balkovec J 1997. *In Vitro* Preclinical Evaluation

Studies with the Echinocandin Antifungal MK-0991 (L-743,872). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy 41*: 2326-2332.

Basgoz N, Mattia A 1994. Case 4-1994 - A 38 - Year- Old Man with AIDS and the Recent Onset of Diarrhea, Hematochezia, Fever and Pulmonary Infiltrates. *The New England Journal Of Medicine 330*: 273-280.

Batanghari JW, Goldman WE 1997. Calcium dependence and Binding in Cultures of *Histoplasma capsulatum. Infection and immunity 65*: 5257-5261.

Bialek R, Feucht A, Aepinus C, Just-Nubling G, Robertson VJ, Knobloch J, Hohle R 2002. Evaluation of two Nested PCR Assays for Detection of *Histoplasma capsulatum* DNA in Human Tissue *Journal Of Clinical Microbiology 40*: 1644-1647.

Bialek R, Fisher J, Feucht A, Najvar LK, Dietz K, Knobloch J, Graybill JR 2001. Diagnosis and Monitoring of Murine Histoplamosis by Nested PCR Assay. *Journal Of Clinical Microbiology 39*: 1506-1509.

Buck BE, Malini TI, Davis JH 2001. Transmission of Histoplasmosis by Organ Transplantation. Letter to Editor. *The New England Journal Of Medicine 344*: 310.

Burke Don G, Emancipator SN, Smith MC, Salata RA 1997. Histoplasmosis and Kidney Disease in Patients with AIDS. *Clinical Infectous Diseases 25*: 281-284.

Cahn P, Belloso WH, Murillo J, Prada-Trujillo G 2000. AIDS in Latin America. *Infectious Disease Clinics of North America 14*: 185-208.

Cano MVC, Hajjeh RA 2001. The Epidemiology of Histoplasmosis: A Review. *Seminars in Respiratory Infections 16*: 109-118.

Carvalho A 1954. Novos ensaios sobre os reatores positivos histoplasmina na cidade de Rio de Janeiro. Estudo baseado en 1653 individuos. *Rev bras Tuberc 22:* 693-772.

Carter DA, Burt A, Taylor JW, Koening GL, White TJ 1996. Clinical Isolates of *Histoplasma capsulatum* from Indianapolis, Indiana, Have a Recombinig Population Structure. *Journal Of Clinical* Microbiology *34*: 2577-2584.

Castro RM, Pinzon CA, Pássaro EMC, Forjaz MHH, Soler SR 1986. Histoplasmose Tegumentar. *Anais Brasileiros de Dermatologia 61*: 37-40.

CDC, Editorial note 1995. Histoplasmose - Kentucky,1995. *MMWR 44:* 701-703.

Chandrashekar R, Curtis KC, Rawot BW, Kobayashi GS, Weil GJ 1997. Molecular Cloning and Characterization of a Recombinant *Histoplasma capsulatum* Antigen for Antibody-Based Diagnosis of Human Histoplasmosis. *Journal Of Clinical Microbiology S35*: 1071-1076.

Christie A, Petersen JC 1945. Pulmonary Calcification in negative Reactors to Tuberculin. *Am J Pub Hlth 35:* 1131-1147.

Cohen PR, Grossman ME, Silvers DN 1991. Disseminated Histoplasmosis and Human Immunodeficiency Virus Infection.*International Journal of Dermatology 30:* 614-622.

Coimbra Jr CEA, Wanke B, Santos RV, Do Valle ACF, Costa RLB, Zancopé-Oliveira RM 1994. Paracoccidioidin and histoplasmin sensitivity in Tupí-Mondé Amerindian populations froma Brazilian Amazonia. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology 88:* 197-207.

Colleti CJ 1995. Dissertação de mestrado. Histoplasmose e Sindrome de Imunodeficiencia adquirida. Estudo de 70 casos acompanhados em 3 centros de Referência na cidade do Rio de Janeiro.

Connolly P, Wheat J, Schnizlein-Bick C, Durkin M, Kolher S, Smedema M, Goldberg J, Brizendine E, Loebenberg D 1999. Comparsion of a New Triazole Antifungal Agent, Schering 56592, with Itraconazole and Amphotericin B for Treatment of Histoplasmosis in Immunocompetent Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy 43:* 322-328.

Centers for Disease Control and Prevention. Analysis of the January 2001 Performance Evaluation HIV-1 Antibody Testing Results Reported to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) by Laboratories Participating in the Model Performance Evaluating Program.

Chequer P, Sudo E, De Ávila Vitória MA, Cunha C, Veloso VG 2001.Impacto de la Terapia Antiretroviral. Coordenação Nacional de DST/AIDS. http:// aids.gov.br/
Comitê Assesor para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes 2001. Recomendacões para terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV-2001. Ministerio da Saúde.

Connolly P, Wheat LJ, Schnizlein-Bick C, Durkin M, Kolher S, Smedema M, Goldberg J, Brizendine E, Loebenberg D 2000. Comparsion of a New Triazole Antifungal Agent, Posaconazole, with Itraconazole and Amphotericin B for Treatment of Histoplasmosis following Pulmonary Challenge in Immunocompromised Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy 44:* 2604-2608.

Coordenação Nacional de DST/AIDS.2003. Portaria Nº 59, De 28 De Janeiro De 2003. Diario Oficial Da União. República Federativa do Brasil. Imprensa Nacional. Edição Número 22 de 30/01/2003.

Cury GC, Diniz Filho A, Cruz AGC, Hobaika ABS 2001. Surto de histoplasmose em Pedro Leopoldo, Minas Gerais, Brazil. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 34:* 483-486.

Da Silva MA, De Faria JL 1972. Histoplasmose da supra-renal. *Revista Associação Medica Brasil 18:* 207-210.

Darling ST 1908. Histoplasmosis: A fatal Infectious Disease Resembling Kala-Azar Found Among Natives Of Tropical America.*Archives of Internal Medicine 2:* 107-123.

De Paula A 1959. Microepidemia De Histoplasmose. *Revista do Serviço Nacional de Tuberculose 3:* 11-20.

De Queiroz AC, Siqueira LA 1975. Histoplasmose Residual Em Material De Autopsia *Revista Pat Tropical 4:* 107-114.

Delgado W, Aguirre JM 1997. Las micoses orales en la era del sida. *Revista Iberoamericana de Micología 14:* 14-22.

Dismukes WE 2000. Introduction to Antifungal Drugs. *Clinical Infectious Diseases 30:* 653-657.

Dominguez JM, Serri K 2002. Images in Clinical Medicine. Disseminated Histoplasmosis in a patient with Human Immunodeficiency Virus Infection. *The New England Journal Of Medicine 346:* 2061.

Dourado JG, Oliveria Lima A 1956. Incidência de sensibilidade à histoplasmina entre índios no Brasil Central. Hospital (Rio de J) *50:* 133-136.

Duarte E 1945. Histoplasmose. *Memorias Instituto Oswaldo Cruz 43:* 457-494.

Durkin MM, Connolly PA, Wheat LJ 1997. Comparison of Radioimmunoassay and Enzyme-Linked Immunoassay Methods for Detection of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum. Journal Of Clinical Microbiology 35:* 2252-2255.

Faria EC 2003. Dissertação Mestrado. Rio de Janeiro Tese de mestrado. Histoplasmose no hospedeiro no hospedeiro não infetado pelo HIV. Revisão de casos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas. 01/1987 - 12/2001.

Fava-Netto C, Silva UA, Chammas F, Lacaz CS 1967. Histoplasmose epidêmicas. Estudo clínico, radiológico , micológico e imunológico de surto ocorrido no estado de São Paulo, Brasil. *Rev Inst Med Trop S Paulo 9:* 222-232.

Fava SDC, Rivitti EA, Cucé LC, Weiss S, Rigone G, Fava-Netto C 1997.Histoplasmin Reaction. Comparison of a Polysaccharide Antigen to the Filtrate Antigen. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 39: 257-260.*

Fava SDC, Fava Netto C 1998.Epidemiologic Surveys of Histoplasmin and Paracoccidioidin Sensitivity in Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 40:* 155-164.

Ferreira CS, Sznejder MA, Wanke B, Rego STA, Martins RM 1986. Histoplasmose disseminada fatal. Relato de 3 casos em lactentes no primeiro trimestre de vida, sendo um en neonato de tres días (histoplasmose congênita) . Jornal de pediatria Histoplasmose Disseminada Fatal. *Journal De Pediatria 64:* 34-40.

Friskel E, Klotz SA, Bartholomew W, Dixon A 2000. Two Unusual Presentations of Urogenital Histoplasmosis and a Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases 31:* 189-191.

Furrer H, Chan P, Weber R, Egger M and the Swiss HIV Cohort Study 2001. Increased risk of wasting syndrome in HIV-infected travellers: prospective multicentre study. *Transactions of The Royal Society Of Tropical Medicine and Hygiene 95:* 484-486.

Garringer TO, Wheat LJ, Brizendine EJ 2000. Comparison of an Established Antibody Sandwich Method with an Inhibition Method of *Histoplasma capsulatum* Antigen Detection. *Journal Of Clinical Microbiology 38:* 2909-2913.

Goldberg J, Connolly P, Schnizlein-Bick C, Durkin M, Kolher S, Smedema M, Brizendine E,Hector R, Wheat J 2000. Comparsion of Nikkomycin Z with Amphotericin B and Itraconazole for Treatment of Histoplasmosis in a Murine Model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy 44:* 1624-1629.

Gomez BL, Figueroa JI, Hamilton AJ, Ortiz BL, Robledo MA, Restrepo A, Hay RJ 1997. Development of a Novel Antigen Detection Test for Histoplasmosis. *Journal Of Clinical Microbiology 35:* 2618-2622.

Gómez BL, Figueroa JI, Hamilton AJ, Diez S, Rojas M, Tobon A, Restrepo A, Hay RJ 1999. Detection of the 70-Kilodalton *Histoplasma capsulatum* Antigen in serum of Histoplasmosis Patients: Correlation between Antigenemia and Therapy during Follow-Up*Journal Of Clinical Microbiology 37:* 675-680.

Goodwin Jr RA, Shapiro JL, Thurman GH, Thurman SS, Des Prez RM 1980. Disseminated Histoplamosis: Clinical and Pathologic Correlations.*Medicine 59:* 1-33.

Goodwin RA Jr, Des Prez RM 1978. State of Art .Histoplasmosis *American Journal Of Respiratory Disease 117:* 929-956.

Graybill JR, Najvar LK, Montalbo EM, Barchiesi FJ, Luther MF, Rinaldi MG 1998. Treatment of Histoplasmosis with MK-991 (L-743,872). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy 42:* 151-153

Gross PA, Asch S, Kitaha MM, Freedberg KA, Barr D, Melnick DA, Bozette SA 2000. Performance Measures for Guidelines on Preventing Opportunistic Infections in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectous Diseases 30:* supp 1S85-93.

Guedes HLM, Guimarães AJ, Muniz MM, Pizzini CV, Hamilton AJ, Peralta JM, Deepe GS, Zancopé-Oliveira RM 2003. PCR Assay for Identification of *Histoplasma capsulatum* Based on the Nucleotide Sequence of the M Antigen. *Journal Of Clinical Microbiology 41:* 535-539.

Gulati M, Saint S, Tierney Jr LM 2000. Impatient Inpatient Care. *The New England Journal Of Medicine 342:* 37-40.

Gustafson PR, Henson A 1985. Ketoconazole Therapy for AIDS patients with Disseminated Histoplasmosis.Letter. *Archives of Internal Medicine 145: 272.*

Hage CA, Goldman, Wheat LJ 2002. Mucosal and Invasive Fungal Infections in HIV/AIDS. *European Journal of Medical Research 7:* 236-241.

Hajjeh RA, Pappas PG, Lancaster D, Bamberger DM, Skahan KJ, Phelan MA, Cloud G, Holloway M, Kauffman CA, Wheat LJ and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group 2001. Multicenter Case-Control Study of Risk Factors for Histoplasmosis in Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons.*Clinical Infectious Diseases 32:* 1215-1220.

Hamilton AJ 1998. Serodiagnosis of Histoplasmosis, paracoccidioidomycosis and penicilliosis marneffei; current status and future trends. *Medical Mycology 36:* 351-364.

Hecht FM, Wheat J, Korzun AH, Hafner R, Skahan KJ, Larsen R, Limjoco MT, Simpson M, Schneider D, Keefer MC, Clark R, Lai KK, Jacobson JM, Squires K, Barlett JA, Powderly W 1997. Itraconazole Maintenace Treatment for Histoplamosis in AIDS: A Prospective, Multicenter Trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology 16:* 100-107.

Henochowicz S,Sahovic E,Pistole M,Rodrigues M,Macher A 1985. Histoplasmosis Diagnosed on Peripheral Blood Smear From a Patient With AIDS. *JAMA 253:* 3148.

Jiang B, Barlett MS, Allen SD, Smith JW, Wheat LJ, Connolly PA, Lee C-H. 2000. Typing of *Histoplasma capsulatum* Isolates Based on Nucleotide Sequence Variation in the Internal Transcribed Spacer Regions of rRNA Genes. *Journal Of Clinical Microbiology 38*: 241-245.

Jimenez RA, Uran ME, De Bedout C, Arango M, Tobon AM, Cano LE, Restrepo A 2002. Brote de histoplasmosis aguda en un grupo familiar: identificación de la fuente de infección. *Biomedica.22:* 155-159.

Johnson PC, Wheat J, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM, Powderly WG, Hafner R, Kauffmann 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. *Annals of Internal Medicine 137:* 105-109

Kane J 1966. Histoplasmose generalizada progressive (un caso de evolucion fatal) *Revista Brasileira de Medicina 23*: 8-12

Kaplan JE, Hanson D,Dworkin MS, Frederick T,Bertolli J, Lindegren ML,Holmerg S, Lones JL 2000. Epidemiology of Human Immunodeficiency Virus-Associated

Opportunistic Infections in the United States in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases 30: suppl 1* S5-14.

Kaplan JE, Masur H,Holmes KK, Freedberg KA,Holtgrave D, Piscitelli SC,Van Dyke R, Watts H and the US Public Health Service/Infectious Diseases Society of America (UPSHS/IDSA). Prevention of Opportunistic Infections Working Group 2000. An Overview of the 1999 US Public Health Service /Infectious Diseases Society of America Guidelines for Preventing Opportunistic Infections in Human Immunodeficiency Virus -Infected Persons.*Clinical Infectious Diseases 30: S15-28.*

Kasuga T, Taylor JW,White TJ 1999. Phylogenetic Relationships of Varieties and Geographical Groups of the Human Pathogenic Fungus *Histoplasma capsulatum* Darling. *Journal of Clinical Microbiology 37:* 653-663.

Katz MH, Hessol NA, Buchbinder SP, Hirozawa A, O'Malley P, Holmerg SD 1994.Temporal Trends of Opportunistic Infections and Malignancies in Homosexual Men with AIDS. *The Journal of Infectious Diseases 170:* 198-202.

Kaufman L, Standard PG 1987.Specific and Rapid Identification of Medically Important Fungi by Exoantigen Detection. *Annual Review of Microbiology 41:* 209-225.

Keath EJ, Spitzer ED, Painter AA, Travis SJ, Kobayash GS, Medoff G 1989. DNA probe for the identification of *Histoplasma capsulatum*. *J. Clin. Microbiol* 27: 2369-2372.

Lacaz CS, Porto E, Martins JEC.1991.Histoplasmose clássica. In: Micologia Médica. Fungos, actinomicetos e algas de interesse médico.*Micologia Médica. Fungos, actinomicetos e algas de interesse médico.*

Lacaz CS, Porto E, Leins- Vaccari EM, Meloa NT 1998. *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. In: Guia para Identificação Fungos, Actinomicetos, Algas de interesse Médico.Guia para Identificação Fungos, Actinomicetos, Algas de interesse Médico.

Lacaz CS 2001. Histoplasmose clássica. In: Micologia Médica. Fungos, actinomicetos e algas de interesse médico. *Micologia Médica. Fungos, actinomicetos e algas de interesse médico*São Paulo, Ed. Sarvier. 9a Ed

LaRocco MT, Burgert SJ 1997.Fungal Infections in the transplant recipient and laboratory methods for diagnosis.*Revista Iberoamericana de Micología 14:* 143-146.

Lee J, Jones PH, Trowell JE, Whitear WP, Williams PF 1993.Hypoadrenal crisis caused by disseminated histoplamosis.*Journal Of Infection 27:* 181-183.

LeMonte AM, Washum KE, Smedema ML, Schnizlein-Bick, Kolher SM, Wheat LJ 2000. Amphotericin B Combined with Itraconazole or Fluconazole for Treatment of Histoplasmosis.*The Journal of Infectious Diseases 182:* 545-550.

Leslie L, Arnette C, Sikder A, Adams J, Holbrook C, Bond J, King B, Roberts K, Patrick MS, Palmer C, Finger R, Tomford JW, Rushton T 1995. Histoplasmosis-Kentucky 1995. *MMWR 44:* 701-703.

Limaye AP, Connolly PA, Sagar M, Fritsche TR, Cookson BT, Wheat LJ, Stamm WE 2000. Transmission of *Histoplasma capsulatum* by Organ Transplantation. *The New England Journal Of Medicine 343:* 1163-1166.

Londero AT, Wanke B 1988 .Histoplasmose *capsulata Journal Brasileiro de Medicina 55*: 94-109.

Londero AT, Ramos C D 1978. The status of Histoplasmosis in Brazil.*Mycopathologia 64:* 153-156.

Ludmerer KM, Kissane JM 1997.Clinicopathologic conference. Fever and Renal Failure in a 31-Year -Old Male with AIDS. *American Journal of Medicine: 102:* 310-315

Margolis D 2003. Opportunistic Infections Report from Retrovirus. 10th Conference on retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Mass, Feb 10-14 , 2003.

Marinho I 2002. Histoplasmose Disseminada Associada à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. *United News Ano2: (3)*9-11

Martinez R, Vitali LH, Henriques JHS, Machado AA, Albernaz A, Lima AA 2002. Inquérito soroepidemiológico para infecções por fungos causadores de micoses sistêmicas na Reserva Indígena Xacriabá Estado de Minas Gerais. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 35:* 347-350

Marty F, Mylonakis E 2002. Antifungal use in HIV infection. *Expert Opinion Pharmacotherapy 3: 91-102*

Masur H,Holmes KK, Kaplan JE 2000. Introduction to the 1999 USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency virus. *Clinical Infectious Diseases 30: S1-4.*

Mavhi TA 1970. Factors Governing The Epidemiology of *Histoplasma capsulatum* in soil. *Mycopathologia et Mycologia applicata 41:* 167-176

Mc Kinsey DS,Gupta MR, Riddler SA, Drinks MR, Smith DL, Kurtin PJ 1989. Long - Term amphotericin B Therapy for Disseminated Histoplasmosis in Patients with The Acquired Immnunodeficiency Syndrome. *Annals of Internal Medicine 111:* 665-659.

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. *Clinical Infectious Diseases 24:* 1195-1203.

McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Pierce M, Black JR, Bamberger DM, Goldman M, Thomas CJ, Gutsh HM, Moskovitz B, Dismukes WE, Kauffman CA, and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group 1999. Itraconazole Prophylaxis for Fungal Infections in Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection: Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *Clinical Infectious Diseases 28:* 1049-1056.

Ministerio da saude Do Brasil . Coordenação Nacional de DST e Aids. Brasilia, Brasil; [capturado 13 de Junho de2002]. Disponível em http://www.aids.gov.br/udtv/link203.htm.2001.Revisão da definição nacional de caso de aids em indivíduos com 13 anos de idade ou mais, para fins de vigilância epidemiológica.

Ministerio da saude Do Brasil Coordenação Nacional de DST e AIDS,2002.Recomendações para terapia antiretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV 2002 /2003.

Mok Wy, Fava Netto C 1978. Paracoccidioidin and Histoplasmin Sensitivity In Coari (State of Amazonas), Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 27:* 808-814.

Moore RD, Chaisson RE 1996. Natural History of Opportunistic Disease in an HIV-Infected Urban Clinical Cohort. *Annals of Internal Medicine 124:* 633-642.

Mullick SS, Mody DR, Schwartz MR 1996. Cytology of Gastrointestinal Histoplasmosis. *Acta Cytologica 40:* 989-994.

Muniz MM, Pizzini CV, Peralta JM, Reiss E, Zancopé-Oliveira RM 2001. Genetic Diversity of *Histoplasma capsulatum* Strains Isolated from Soil, Animals, and Clinical Specimens in Rio de Janeiro State, Brazil, by a PCR-Based Random Amplified Polymorphic DNA Assay. *Journal Of Clinical Microbiology 39:* 4487-4494.

Murillo J, Castro KG 1994. HIV infection and AIDS in Latin América. *Infect Dis Clin North Am 8*: 1-11.

Murray JF, Lurie HI, Kaye J, Komins C, Borok R, Way M 1957. Benign pulmonary histoplasmosis(cave disease) in South Africa. *S Afr Med J 31: 245.*

National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) and the National Center for Infectious Diseases (CDC),[capturado 27 de Abril de 2002]. Disponível em http://www.cdc.gov/niosh/hi97146.html 1997. Histoplasmosis: Protecting Workers at Risk.*DHHS (NIOSH) Publication.*September N.97-146.

Negroni R 1990. Micosis en pacientes con SIDA. *Revista Argentina de Micología 13:* 3-14.

Negroni R, Taborda A, Robies, AM, Archevala A 1992. Itraconazole in the treatment of histoplasmosis associated with AIDS. *Mycoses 35:* 281-287.

Netto CF,Silva UA, Chammas F, Lacaz CS 1967. Histoplasmose Epidêmica. Estudo clínico, radiológico, micológico e imunolólogico de surto ocorrido no Estado de São Paulo, Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 9:* 222-232.

Norris S, Wheat J, Mc Kinsey D, Lancaster D,Katz B, Black J, Driks M B,Baker R, Israel K, Traeger D, Moriaty S, Fraiz J,Webb D, Slama T.1994.Prevention of Relapse of Histoplasmosis With Fluconazole in Patients With the Acquired Immunodeficiency Syndrome.*The American Journal Of Medicine 96:* 504-508.

ONUSIDA – OMS 2002. Resumen Mundial de la Epidemia de VIH/SIDA.ONUSIDA - ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. Reporte de 42 páginas. Diciembre de 2002. http:/www.unaids.org.

Palmer CE 1945. Nontuberculous Pulmonary Calcification ans Sensitivity to Histoplasmin. *Pub Health Rep 60*: 513.

Patel JB, Batanghari JW, Goldamn WE 1998. Probing the Yeast Phase-Specific Expression of the *CBP1* Gene in *Histoplasma capsulatum. Journal of Bacteriology 180:* 1786-1792.

Paula A, Aidé MB, Guedes R 1987.Problemas da Histoplasmose no Brasil. *Clinica e Pesquisa 1:* 110-118.

Paya CV, Roberts Glenn D, Cockerill FR 1987. Laboratory Methods for the diagnosis of Disseminated Histoplasmosis: Clinical Importance of the Lysis-Centrifugation Blood Culture Technique. Mayo Clinic Proceedings *62:* 480-485.

Pérez JE 2002. Determinación de la seroprevalencia de anticuerpos contra *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis* en pacientes sintomaticos respiratorios com baciloscopia seriada negativa mediante el método de inmunodifusion doble. *Infectio.6: 103-109.*

Pinotti AFA, Severo LC, Randon M, Rigatto M/1983. Histoplasmose disseminada associada à tuberculose em pacientes imunodeprimidos. *Revista Associação Médica Brasil 29:* 68-70.

Pizzini CV, Zancopé-Oliveira RM, Reiss E, Hajjeh R, Kaufman L, Peralta JM 1999. Evaluation of a Western Blot Test in a Outbreak of Acute Pulmonary Histoplasmosis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology 6:* 20-23.

Poonwan N, Imai T, Mekha N, Yazawa K, Mikami Y, Ando A, Nagata Y 1998.Genetic Analysis of *Histoplasma Capsulatum* Strains Isolated from Clinical Specimens in Thailand by a PCR-Based Random Amplified Polymorphic DNA Method. Journal Of Clinical Microbiology *36:* 3073-3076.

Powers CN 1998. Diagnosis of Infectious Diseases: a Cytopathologist's Perspective. *Clinical Microbiology Reviews 11:* 341-365.

Ramdial PK, Mosam A, Dlova NC, Satar NB, Aboobaker J, Singh SM 2002. Disseminated cutaneous histoplasmosis in patientes infected with human immunodeficiency virus. *Journal of Cutaneous Pathology 29:* 215-225.

Raza Jamal, Harris Bauer JJ 1996.Gastrointestinal HIstoplasmosis in a Patient with Acquired Immune Deficiency Syndrome.*The Mount Sinai Journal Of Medicine 63:* 136-140.

Report of a National Heart Lung and Blood Institute Workshop 1984. Special Report Pulmonary Complications of The Acquired Immunodeficiency Syndrome. *The New England Journal Of Medicine 310:* 1682-1688.

Restrepo AM, Robledo JR, Bedoya VIE, Restrepo MI, Botero DR, Leiderman EW, Betancur JAM, Gómez CIR,Vélez LAG 1996. Histoplasmosis. In:Enfermedades infecciosas. *Enfermedades infecciosas.* Editorial CIB. 287-296.

Rey L 1999. Histoplasmose.*Dicionario de termos Técnicos em medicina e saúde.*

Reyes-Montes M, Taylor ML, Curiel-Quesada E, Mesa ACA 2000. Estado actual de la tipificación del hongo patógeno *Histoplasma capsulatum* var. *Capsulatum. Revista Iberoamericana de Micologia 17:* 121-126.

Reyes-Montes MR, Bobadilla-Del Valle M, Martínez-Rivera MA, Rodríguez-Arellanes G, Maravilla E, Sifuentes-Osornio J, Taylor ML 1999. Relatedness Analyses of *Histoplasma capsulatum* Isolates from Mexican Patients with AIDS-Associated Histoplasmosis by Using Histoplasmin Electrophoretic Profiles and Randomly Amplified Polymorphic DNA Patterns. *Journal Of Clinical Microbiology 37:* 1404-1408.

Rickerts V, Bialek R, Tintelnot K, Jacobi V, Just- Nübling G 2002. Rapid PCR-Based Diagnosis of Disseminated Histoplasmosis in an AIDS Patient.*European Journal Clinical of Microbiology Infectious Diseases 21*: 821-823.

Rippon JW, 1988.Histoplasmosis (Histoplasmosis capsulati)Medical Micology . The pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes .Ed 3 . Philadelphia,WB Saunders Co, 1988. 381-423.

Rocha MM, Severo LC 1994. Histoplasmose Disseminada Em Pacientes con Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Estudo de 25 casos.*Revista Instituto Medicina Tropical de São Paulo 36:* 2167-2170.

Sabbaga E, Lacaz DS, Saldanha LB, Azevedo LSF, El HIbrahim R, Siqueira AM, Rodrigues MC 1984.Histoplasmose Disseminada Em Transplantado. *Revista Instituto Medicina Tropical de São Paulo 26*: 170-176.

Santamaría JMJ, Zubero ZS 2002. Las micosis en los pacientes infectados por el VIH en la era de los tratamientos antirretrovirales de gran eficacia.*Revista Iberoamericana de Micología 19: 5*-8.

Sathapatayavongs B,Batteiger BE, Wheat J,Slama TG, Wass JL 1983. Clinical and Laboratory Features of Disseminated Histoplasmosis During Two Large Urban Outbreaks.*Medicine 62:* 263-270.

Scapellato PG, Desse J, Negroni R 1998. Acute Disseminated Histoplasmosis and endocarditis.*Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 40:* 19-22.

Schmidt S, Machado OP, Galvão AB 1973. Microepidemia de Histoplasmose na zona Rural de Brasilia - DF -1967.Parte II:Estudo epidemiológico e parasitológico da fonte de infecção.*Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 7:* 107-115.

Schmidt S, Machado Onofre P, Barbosa Melanio P, Brenner Fausto G P 1973. Microepidemia de Histoplasmose em Zona Rural de Brasilia - DF.Parte I: Estudo clínico e imunológico. *Revista Divisão Nacional de Tuberculose 17:* 341-352.

Severo LC, Oliveira FM, Irion K, Porto NS, Londero AT 2001. Histoplasmosis in Rio Grande do Sul, Brazil: a 21-Year Experience. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo *43:* 183-187.

Shelburne III SA, Hamill RJ,Rodriguez-Barradas MC,Greenberg SB, Atmar RL,Musher DM, Gathe Jr. JC,Visnegarwala F, Trautner W 2002. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. Emergence of a Unique Syndrome During Highly Active Antiretroviral Therapy. Medicine *81*: 213-227.

Silva-Ribeiro VL, Ferreira-Da-Cruz MF, Wanke B, Galvão-Castro B 1987.Canine histoplasmosis in Rio de Janeiro: natural and experimental infectious.*Journal of Medical and Veterinary Mycology 25:* 319-322.

Sobel JD 2000.Guidelines From the infectious Diseases Society Of America.*Clinical Infectious Diseases 30:* 652.

Spitzer ED, Lasker BA, Travis SJ, Kobayashi GS, Medoff G 1989. Use of mitochondrial and ribosomal DNA polymorphisms to classify clinical and soil isolates of *Histoplasma capsulatum*. *Infect Immun* 57: 1409-1412.

Spitzer ED, Keath EJ, Travis SJ, Painter AA, Kobayashi GS 1990.Temperature-Sensitive Variants of *Histoplasma capsulatum* Isolated from Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *The Journal of Infectious Diseases 162:* 258-261.

Stobierski MG, Hospedales CJ, Hall WN, Robinson-Dunn B, Hoch D, Sheill DA 1996. Outbreak of Histoplasmosis among Employees in a Paper Factory-Michigan, 1993. *Journal Of Clinical Microbiology 34: 1*220-1223.

Sturtevant J 2000. Applications of Differential-Display Reverse Trasncription-PCR to Molecular Pathogenesis and medical Mycology. *Clinical Microbiology Reviews 13:* 408-427.

Suarez J, Torres J, Naranjo L, Torres Viera C, Abdul S, Rios A, Franciosi J, Dolande M, Rodríguez S, Zerpa N, Capino J 2002. Brote de histoplasmosis asociada a la Cueva Alfredo Jahn en Venezuela. VITAE, Academia Biomédica Digital, Nº 12. Universidad Central de Venezuela. Disponible en internet:http://caibco.ucv.ve/.

Suh KN, Anekthananon T,Mariuz PR 2001. Gastrointestinal Histoplasmosis in Patients with AIDS: Case Report and Review. *Clinical Infectious Disease 32:* 483-491.

Taylor JW, Geiser DM, Burt A, Koufopanou V 1999.The Evolutionary Biology and Population Genetics Underlying Fungal Strain Typing. *Clinical Microbiology Reviews 12:* 126-146.

Taylor MN, Chávez-Tapia CB, Reyes-Montes MR 2000. Molecular Typing of Histoplasma capsulatum Isolated from Infected Bats, Captured in Mexico. *Fungal Genetics and Biology 30:* 207-212.

Torres-Rodríguez JM, Ribas -Forcadell E, Gascón J, López - Jodra O, Espasa M 2000. Utilidad diagnóstica de la prueba intradérmica con histoplasmina, en áreas no endémicas de histoplasmosis. *Revista Iberoamericana de Micología 17:* 97-101

Tosh FE, Weeks RJ, Pfeiffer FR, Hendricks SL, Greer DL, Chin TDY 1967.The use of Formalin to Kill *Histoplasma capsulatum* at an Epidemic Site. *American Journal of Epidemiology 85:* 259-265.

Urán ME, De Bedout- Gómez C, Restrepo A, Cano LE, M. De Medeiros-Muniz, . Silva ACL, Peralta JM, Zancopé-Oliveira RM 2002.Análisis de aislamientos de *Histoplasma capsulatum* de Colombia por RAPD.Infectio *6:* 107.

USPHS / IDSA, Prevention of Opportunistic Infection Working Group.2000. 1999 USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunofeficiency virus.*Clinical Infectious Diseases 30: S29-65*

USPHS / IDSA,(United States Public Health Service/ Infectious Disease Society of America) Prevention of Opportunistic Infection Working Group 2001. 2001 USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunofeficiency virus.

Vasa CV, Tang I,Glatt AE,2002.Prophylaxis of Opportunistic Infectious in the HIV-Infected Patients in the HAART Era.Infect Med. Disponivel : http://www.medscape.com.viewarticle/443134 19 10 452-460.

Vincent RD , Goewert R., Goldman WE, Kobayashi GS, Lambowitz AM, Medoff G. 1986. Classification of *Histoplasma capsulatum* isolates by restriction fragment polymorphisms. *J Bacteriol* 165: 813-818,

Wallace JM, Hansen NI,Lavange L, Glassroth J,Browdy BL, Rosen MJ,Kvale PA, Mangura BT,Reichman LB, Hopewell PC, and The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group.1997.Respiratory Disease Trends in the Pulmonary Complications of HIV Infection Study Cohort.*American Journal of Respiratory and Critical Care Medical 155:* 72-80

Wanke B 1985. Histoplasmose: estudo epidemiológico, clínico e experimental . Rio de Janeiro, 1985 (Tese de doutoramento. Facultade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro)

Wanke B, Fialho Monteiro PCF, Lazera MS *et al*. 1996 .*Micoses Pulmonares* Editor: Bethlem N. In: Pneumologia. Ed Atheneu Rio de Janero 449-477.

Wanke B, Lazéra MS, Nucci M 2000. Fungal infections in the Immunocompromised Host. *Memorias Instituto Oswaldo Cruz 95: S*153-158

Wanke B, Lazéra M 2001. Histoplasmose Clássica e Africana *In* Tratado em Microbiologia Médica.*Tratado em Microbiologia Médica.*

Warner D 1997. Colonic Histoplasmosis Associated With Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Archives of Internal Medicine 157:* 1393

Wheat J, French MLV, Kolher RB, Zimmerman SE, Smith WR, Norton JA,Eitzen HE, Smith CD, Slama TG 1982. The diagnostic Laboratory Test of Histoplamosis. Analysis of Experiency in a Large Urban Outbreak. *Annals of Internal Medicine 97:* 680-685.

Wheat J, French ML,Kamel S, Tewari RP 1986. Evaluation of Cross-Reactions in Histoplasma capsulatum serologic Tests. *Journal Of Clinical Microbiology 23:* 493-499.

Wheat LJ, Connolly-Stringfield P, Kolher RB, Frame PT, Gupta MR 1989. *Histoplasma capsulatum* Polysaccharide Antigen Detection in Diagnosis and Management of Disseminated Histoplasmosis in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome.*The American Journal Of Medicine 87:* 396-400.

Wheat LJ, Conolly - Stringfield PA, Baker RL 1990. Disseminated Histoplasmosis in Patients With The Acquired Immnunodeficiency Syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment , and review of the literature. *Medicine 69:* 361-374.

Wheat LJ, Conolly -Stringfield BS, Blair R, Conolly K, Garringer T,Katz BP, Gupta M 1992. Effect of Successful Treatment With Amphotericin B on *Histoplasma capsulatum* variety *capsulatum* Polysaccharide Antigen Levels in Patients With AIDS and Histoplamosis. *The American Journal of Medicine 92:* 153-160.

Wheat J, Hafner R,Wulfsohn M, Spencer P, Squires K, Powderly W, Wong B, Rinaldi M, Saag M, Hamill R, Murphy R, Conolly - Stringfield P, Briggs N, Owens S 1993. Prevention of relapse of Histoplasmosis with Itraconazol in Patients With the Acquired Immnunodeficiency Syndrome.*Annals of Internal Medicine 118:* 610-616.

Wheat J 1995. Endemic Mycoses in AIDS: a Clinical Review. *Clinical Microbiology Reviews 8:* 146-159.

Wheat J, Hafner R,Korzun AH, Limjoco MT, Spencer P, Larsen RA, Hecht FM, Powderly W,THE AIDS CLINICAL TRIAL GROUP 1995. Itraconazole Treatment of Disseminated Histoplasmosis in Patients With The Acquired Immnunodeficiency Syndrome*The American Journal Of Medicine 98:* 336-342.

Wheat J 1997. Histoplasmosis. Experience During Outbreaks in Indianapolis and Review of the Literature. *Medicine 76:* 339-354.

Wheat J, Marichal P, Bossche HV, Le Monte A, Connolly P 1997. Hypothesis on the Mechanism of Resistance to Fluconazole in *Histoplasma capsulatum.Antimicrobial Agents and Chemotherapy 41:* 410-414.

Wheat J, MaWhinney S,Hafner R, McKinsey D,Chen D, Korzun A,Shakan KJ, Johnsosn P, Hamill R, Bamberger D, Pappas P, Stansell J, Koletar S, Squires K,Larsen RA, Cheung T, Hyslop N, Lai KK, Schneider D, Kauffman C, Saag M, Dismurkes W, Powderly W 1997. Treatment of Histoplasmosis with Fluconazole in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome.*The Journal of Infectious Diseases 103:* 223-232.

Wheat J 1999. *Histoplasma capsulatum* Antigen Detection: Comparsion of the Performance Characteristics of a New Inhibition Immunoassay to Those of an

Established Antibody Sandwich Immunoassay.*Journal Of Clinical Microbiology 37:* 2387.

Wheat LJ, Garringer T, Brizendine E, Connolly P 2002. Diagnosis of Histoplasmosis by antigen detection based upon experience at the histoplasmosis reference laboratory. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease *43*: 29-37.

Wheat J, Wheat H,Connolly P, Kleiman M, Supparatpinyo K, Bradsher R, Restrepo A 1997.Cross - Reactivity in *Histoplasma capsulatum* variety *capsulatum* Antigen Assays of Urine Samples from Patients with Endemic Mycoses. *Clinical Infectious Diseases 24:* 1169-1171.

Wheat J, Sarosi G,Mc Kinsey D, Hamill R,Bradsher R, Johnson P,Loyd J, Kauffman C 2000. Practice guidelines for the management of patients with Histoplasmosis. *Clinical Infectious Diseases 30:* 688-695.

Wheat LJ, Cloud G, Johnson PC, Connolly P, Goldman M, Le Monte A, Fuller DE, Davis TE, Hafner R, The AIDS Clinical Trials Group, The Mycoses Study Group of NIAID 2001. Clearance of Fungal Burden during Treatment of Disseminated Histoplasmosis with Liposomal Amphotericin B versus Itraconazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy 45: 2354-2357.*

Wheat LJ, Connolly P, Smedema M, Brizendine E, Hafner R 2001.Emergence of Resistance to Fluconazole as a Cause of Failure during Treatment of Histoplasmosis in patientes with Acquired Immunodeficiency Disease Syndrome. *Clinical Infectious Diseases 33:* 1910-1913.

Wheat LJ, Connolly P,Haddad N, Le Monte A,Brizendine E, Hafner R 2002. Antigen Clearance during Treatment of Disseminated Histoplasmosis with Itraconazole versus Fluconazole in Patients with AIDS. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy 46:* 248-250.

Wheat LJ, Kolher RB,Tewwari RP 1986. Diagnosis of Disseminated Histoplasmosis By Detection Of *Histoplasma Capsulatum* Antigen In Serum and Urine Specimens. *The New England Journal Of Medicine 314:* 83-88.

Yoshino MK, Teixeira CC, Soares MCP, Ferreira NAP, Rodrigues MS 1987. Histoplasmose.*Arquivos Brasileiros de Medicina 61:* 89-92.

Zancopé-Oliveira RM, 1985. Histoplasmose. Estudo Epidemiológico em área Periurbana Do Municipio Do Rio De Janeiro.(Tese de mestrado Biología parasitaria: área de concentração Micologia).Biología parasitária.Departamento de Micológia. Rio De Janeiro. Instituto Oswaldo Cruz.1-149

Zancopê - Oliveira RM, Wanke B 1987. Distribuição das fontes de infecção do Histoplasma Capsulatum var. Capsulatum em Rio Da Prata - Municipio do Rio de Janeiro.(RJ). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 29:* 243-250

Zancopé-Oliveira RM, Reiss E, Lott TJ, Mayer LW, Deepe GS.1999.Molecular Cloning, Characterization, and Expression of the M Antigen of *Histoplasma capsulatum.Infection and Immunity 67:* 1947-1953.

Zembrzuski, MM, Bassanesi MC, Wagner LC Severo, LC 1996. Inquérito Intradérmico com histoplasmina e paracoccidioidina em duas regiões do Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop 29:* 1-3.

Zhou P, Freidag BL, Caldwell CC, Seder RA 2001. Perforin Is Required for Primary Immunity to *Histoplasma capsulatum.The Journal of Immunology 166:* 1968-1974.