



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

FABRÍCIA SALVADOR BEZERRA

**HISTOPLASMOSE INFECÇÃO EM PACIENTES HIV/AIDS
RESIDENTES NA CIDADE DE FORTALEZA, CEARÁ**

FORTALEZA
2009

FABRÍCIA SALVADOR BEZERRA

**HISTOPLASMOSE INFECÇÃO EM PACIENTES HIV/AIDS
RESIDENTES NA CIDADE DE FORTALEZA, CEARÁ**

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

Área de concentração: Saúde Coletiva.

Linha de pesquisa: Epidemiologia das doenças transmissíveis e não transmissíveis.

Orientadora: Profa. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão.

FORTALEZA
2009

B469h Bezerra, Fabrícia Salvador
Histoplasmose infecção em pacientes hiv/aids residentes na cidade de Fortaleza, Ceará / Fabrícia Salvador Bezerra. – Fortaleza, 2009.
93 f. : Il.

Orientador: Profa. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza-Ce, 2009

1. Histoplasmose 2. Histoplasmina 3. HIV 4. AIDS 5. Epidemiologia I. Leitão, Terezinha do Menino Jesus Silva (orient.) II. Título

CDD: 616.969

FABRÍCIA SALVADOR BEZERRA

**HISTOPLASMOSE INFECÇÃO EM PACIENTES HIV/AIDS
RESIDENTES NA CIDADE DE FORTALEZA, CEARÁ**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Mestrado em Saúde Pública, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração Saúde Coletiva.

Aprovado em ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará – UFC

Profª. Dra. Mônica Cardoso Façanha
Universidade Federal do Ceará – UFC

Profª. Dra. Raimunda Sâmia Nogueira Brilhante
Universidade Federal do Ceará – UFC

Profª. Dra. Rosely Maria Zancopé-Oliveira
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz (Membro externo)

Aos meus pais, Heliana e Francisco, pelo Amor e apoio incondicionais. Vocês são e sempre serão, o meu maior orgulho, a minha maior Paixão!

AGRADECIMENTOS

A Deus pela sua infinita bondade e misericórdia.

Aos os meus irmãos Flávio Salvador e Fabíola Salvador, únicos e especiais em minha vida.

Aos meus Tios cearenses José Batista de Siqueira e Maria do Socorro Batista; aos meus primos-irmãos Alexandre Batista, Quitéria Siqueira, José Batista Filho, Roberta Coelho, Ana Beatriz Coelho e Amarildo Pereira, pela ajuda, bondade, carinho e pela acolhida em Fortaleza; aos meus Tios baianos Hélio Salvador e Sônia Salvador e primos Denise Salvador, Rafael Salvador e Diego Salvador pelo carinho e zelo.

À Professora Dra. Terezinha do Menino Jesus por acreditar que eu seria capaz e por compartilhar comigo o sonho da realização desta pesquisa.

À cidade de Fortaleza e aos Cearenses que tão bem me acolheram nesta cidade encantadora.

Aos meus amigos de Mestrado, companheiros de dois anos de muito trabalho e demasiadas alegrias, em especial a Carlos André Moura, Edilma Casimiro, Lucy Landim, Carla Targino e Ângela Lima e Gemelle Oliveira.

A todos os Mestres do Mestrado em Saúde Pública: Professora Lígia Kerr, Professor Ricardo Pontes, Professora Márcia Machado, Professora Raquel Rigotto, Professor José Gomes, Professor Ursino Neto, Professor Alcides Miranda, Professora Maria Lúcia Bosi e ao Professor Carlos Henrique Alencar.

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

Ao Centro de Especialidades Médicas José de Alencar (CEMJA), local da minha pesquisa, em especial a diretora do LACEN – Fortaleza, Dra. Maria Goretti Cavalcante, as Bioquímicas Dra. Eugenia Rocha, Dra. Ana Paula, Dra. Salete e a Dra. Márcia pelo auxílio prestado a minha pesquisa e pela confiança em mim depositada. A secretária Neuda Trajano, aos digitadores Aline de Assis, Alex de Silva, Jhaina Martins, Licieuda Soares, Rodrigo dos Santos e ao meu grande amigo e excelente pessoa, técnico em enfermagem, João Batista Bezerra, decisivo na minha coleta de dados.

Ao Hospital São José de Doenças Infecciosas, pela ajuda na minha capacitação para aplicação e leitura de testes intradérmicos, principalmente, a Dra. Lúcia Loyola, chefe do laboratório, ao médico bioquímico Dr. Jacó Lima e as técnicas de enfermagem Roberta Savioli e Goreth Tomás.

Ao LACEN – Ceará, em particular a bioquímica, Dra. Maria Rozzellê Ferreira pela ajuda na montagem da metodologia, e ao Dr. Roberto da Justa Pires Neto pela ajuda na logística desse estudo.

Ao Centro Especializado em Micologia Médica (CEMM), pelo apoio no diagnóstico imunológico da imunodifusão radial dupla, em particular a Profa. Dra. Raimunda Sâmia Nogueira Brilhante, a Profa. Dra. Rossana de Aguiar Cordeiro, a Dra. Raquel Fontenelle e a queridíssima Msc. Ana Karoline Freire.

À Profa. Pós Dra. Rosely Maria Oliveira-Zancopé e ao Prof. Dr. Bodo Wanke, ambos pesquisadores titulares da Fiocruz-RJ (Laboratório de Micologia-IPEC); pela contribuição como os antígenos utilizados nos testes, bem como pela colaboração na elaboração da metodologia desse estudo.

A CAPES, pela bolsa de estudos concedida a mim.

A Professora Rosa Maria Salani Mota, que gentilmente realizou a análise estatística da minha pesquisa.

A todos os pacientes que participaram desta pesquisa, meu mais profundo e sincero agradecimento e estima.

“Não devemos permitir que alguém saia da nossa presença sem se sentir melhor ou mais feliz”.

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

A histoplasmose é uma doença causada por *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, nos seres humanos e em várias outras espécies de animais. Trata-se de um fungo encontrado na natureza, principalmente em locais ricos em fezes de aves e morcegos: galinheiros sujos e abandonados, ambiente de cavernas, construções antigas, cúpula de prédios e árvores ocas. A infecção em humanos ocorre através das vias aéreas superiores. Desde o início da epidemia de HIV na década de 80 é notada uma detecção crescente de histoplasmose disseminada em pacientes com aids de serviços de referência em Fortaleza, sugerindo ser o Estado do Ceará uma área com elevada endemicidade para esse fungo. Este estudo teve o intuito de identificar a prevalência de histoplasmose infecção em pacientes com HIV/aids, residentes na cidade de Fortaleza, Ceará. Trata-se de um estudo transversal, descritivo e analítico, com uma amostra composta por 161 pacientes, acompanhados no ambulatório de HIV/aids do Centro de Especialidades Médicas José de Alencar e que ao serem abordados, aceitaram participar do estudo. Para tanto, foi preenchido um formulário, realizou-se teste intradérmico com histoplasmina (fase miceliana, fornecido pela Fiocruz-RJ) e coleta sanguínea para sorologia por imunodifusão (antígenos e anticorpos comerciais de *Histoplasma capsulatum* e *Coccidioides immitis* fornecidos pelo Centro Especializado em Micologia Médica-CEMM). A caracterização geral dos pacientes revelou que a maioria tinha, em média 35,11 anos, era do sexo masculino (76,40%; n=123), solteiros (67,70%, n=109), com renda familiar de no máximo três salários mínimos (81,99%; n=132) e com mais de 10 anos de estudo (44,10%; n=71). O tipo de ocupação no passado obteve distribuição variável e atualmente parte do grupo (20,5%; n=33) encontrava-se desempregada. Um número de 137 pacientes (85,10%) relatou residir em casas, sendo Messejana o bairro de moradia mais citado pelos participantes (8,7%; n=14). Prevaleram na amostra os pacientes com diagnóstico recente de infecção por HIV, (66,46% identificados no ano de 2008). A prevalência de histoplasmose infecção em pacientes com HIV/aids em Fortaleza foi de 12,42%. Presença de galinheiro na vizinhança atual do paciente ($p=0,031$); presença de mangueira na residência atual ($p=0,023$); atividade com terra no passado ($p=0,021$) e visitar sítio no passado ($p=0,009$), mostraram-se significantes para a infecção por *Histoplasma capsulatum*; já o uso de medicação anti-retroviral e o fato do paciente ter ou não aids, não influenciaram na reatividade à histoplasmina (ambos $p=1,00$). Pode-se concluir que Fortaleza constitui-se área com significativa prevalência de histoplasmose infecção, levando-se em conta que a população estudada se referia a pacientes com supressão da resposta imune. O valor obtido aponta para a necessidade de identificação dessas pessoas em risco para histoplasmose doença e a implementação de medidas profiláticas naqueles susceptíveis às formas graves desta infecção.

Palavras-chave: histoplasmose, histoplasmina, epidemiologia.

ABSTRACT

Histoplasmosis is an infection disease caused by the fungus *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* that can affect humans and several other animal. This fungus can be found in nature, mainly in places rich in bat and bird droppings: dirty and abandoned chicken coops, cave environments, old constructions, building domes and hollow trees. The infection in humans occurs through the upper airways. Since the HIV outbreak in the 1980s, it is noticed an increasing detection of disseminated histoplasmosis among aids patients assisted in reference clinics of Fortaleza, suggesting the Brazilian State of Ceará as an area with high endemicity related to this fungus. The purpose of this study is to identify histoplasmosis infection prevalence among HIV/aids-infected patients, who live in the city of Fortaleza, Ceará. It is a transverse, descriptive and analytic study, with a sample of 161 patients observed at the HIV/aids ambulatory from José de Alencar Center of Medical Specialties, and when invited, agreed to participate. For this, they filled in a form, took an intradermal test with histoplasmin (mycelial phase, provided by Fiocruz – RJ), and had their blood collected to serology via immunodiffusion (commercial antigens and antibodies from *Histoplasma capsulatum* and *Coccidioides immitis* were provided by Immy Immunodiagnostics laboratory). The general characterization of patients revealed that, on average, most participants were 35,11 years old, men (76,40%; n=123), single (67,70%, n=109), with a maximum family income of three minimum salaries (81,99%; n=132), and having more than 10 years of education (44,10%; n=71). Their previous employment situation had a variable distribution, although the majority of the group is currently unemployed. A number of 137 patients (85,10%) live in houses, and Messejana was the most informed quarter by the participants (8,7%; n=14). The year of 2008 had the most frequent HIV diagnoses among patients, with 66,46% (n=107). The prevalence of histoplasmosis infection among HIV/aids-infected patients, who live in the city of Fortaleza, was 12,42%. Some variables, such as the presence of chicken coops in the patient's current neighborhood ($p=0,031$), the presence of mango trees in the current residence ($p=0,023$), dealing with soil in the past ($p=0,021$) and visiting small farms in the past ($p=0,009$) proved to be significant to the *Histoplasma* infection. However, the use of antiretroviral medication and having or not AIDS did not influence the reactivity to histoplasmin (both $p=1,000$). It can be concluded that Fortaleza constitutes an area with significant prevalence of histoplasmosis infection, considering that the analyzed population referred to people with suppression of the immune response. This result points out the necessity of identifying patients at risk for histoplasmosis, and also of implementing prophylactic measures on those susceptible to the severe forms of this disease.

KEY WORDS: histoplasmosis, histoplasmin, epidemiology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1.	Lâminas de Imunodifusão	40
FIGURA 2.	2.a) Foto representativa de paciente reagente ao teste com HMIN	50
	2.b) Foto representativa da medição do grau de endureção ao teste com HMIN	50
FIGURA 3.	Lâmina de Imunodifusão com resultado positivo	50

LISTA DE TABELAS

1.	Características sócio-econômicas e demográficas da população do estudo	44
2.	Distribuição dos pacientes quanto ao bairro e SER ao qual residem atualmente	46
3.	Distribuição dos pacientes quanto à ocupação atual	46
4.	Distribuição dos pacientes quanto ao ano de diagnóstico por HIV	47
5.	Distribuição dos pacientes quanto ao ano de diagnóstico de aids	48
6.	Distribuição dos pacientes quanto ao valor do último T CD4+	48
7.	Distribuição dos pacientes quanto ao grau de eritema e enduração a HIMN	49
8.	Análise dos fatores clínico-laboratoriais <i>versus</i> resultado do teste intradérmico com HMIN	52
9.	Análise dos fatores clínicos <i>versus</i> resultado do teste intradérmico com HMIN	53
10.	10a. Análise dos fatores epidemiológicos <i>versus</i> resultado do teste intradérmico	54
	10b. Análise dos fatores epidemiológicos <i>versus</i> resultado do teste intradérmico	55
	10c. Análise dos fatores epidemiológicos <i>versus</i> resultado do teste intradérmico	56
	10d. Análise dos fatores epidemiológicos <i>versus</i> resultado do teste intradérmico	57
	10e. Análise dos fatores epidemiológicos <i>versus</i> resultado do teste intradérmico	58

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Distribuição dos soros por categoria de pacientes	39
Quadro 2.	Distribuição dos controles positivos com <i>Coccidioides immitis</i> por categoria de soro de pacientes	40
Quadro 3.	Bairros que compõem a Secretaria Executiva Regional I	88
Quadro 4.	Bairros que compõem a Secretaria Executiva Regional II	89
Quadro 5.	Bairros que compõem a Secretaria Executiva Regional III	90
Quadro 6.	Bairros que compõem a Secretaria Executiva Regional IV	91
Quadro 7.	Bairros que compõem a Secretaria Executiva Regional V	92
Quadro 8.	Bairros que compõem a Secretaria Executiva Regional VI	93

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARV	Anti-retrovirais
CE	Ceará
CEMJA	Centro de Especialidades Médicas José de Alencar
CEMM	Centro Especializado em Micologia Médica
CL	Creme Leucocitário
DN	Data de nascimento
DST	Doença sexualmente transmissível
EUA	Estados Unidos da América
CF	Complement Fixing (traduzido do inglês: Fixação de complemento)
HAART	Highly Active Anti-retroviral Therapy (traduzido do inglês: Terapia Anti-retroviral de Alta Potência)
HD	Histoplasmose disseminada
HIV	Human Immunodeficiency Virus (traduzido do inglês: Vírus da Imunodeficiência Humana)
HMIN	Histoplasmin (traduzido do inglês: Histoplasmina)
HSJ	Hospital São José de Doenças Infecciosas do Estado do Ceará
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
ID	Imunodifusão
IDGA	Imunodifusão em gel de ágar
IDR	Intradermoreação
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
LDH	Desidrogenase láctica
PCR	Chain Reaction (traduzido do inglês: Reação em Cadeia da Polimerase)
SER	Secretaria Executiva Regional
SM	Salários Mínimos
SMS	Secretaria Municipal de Saúde
UFC	Universidade Federal do Ceará
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	11
LISTA DE TABELAS.....	12
LISTA DE QUADROS	13
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	14
1 INTRODUÇÃO	17
1.1 DEFINIÇÃO	17
1.2 HISTÓRICO	17
1.3 ECOLOGIA	18
1.4 FISIOPATOLOGIA E QUADRO CLÍNICO	19
1.5 EPIDEMIOLOGIA.....	21
1.5.1 <i>Histoplasmose no Mundo</i>	21
1.5.2 <i>Histoplasmose no Brasil</i>	23
1.5.3 <i>Histoplasmose no Ceará</i>	24
1.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA HISTOPLASMOSE DISSEMINADA (HD)	25
1.7 MÉTODOS PARA DETECÇÃO DE <i>HISTOPLASMA CAPSULATUM</i>	27
1.7. 1 <i>Diagnóstico micológico da histoplasmose</i>	27
1.7. 2 <i>Diagnóstico histopatológico da histoplasmose</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
1.7. 3 <i>Diagnóstico imunológico da histoplasmose</i>	28
1.7. 4 <i>Diagnóstico Molecular da histoplasmose</i>	30
1.7. 5 <i>Isolamento de H. capsulatum do ambiente</i>	31
2 JUSTIFICATIVA.....	33
3 OBJETIVOS	34
3.1 OBJETIVO GERAL	34
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
4 MATERIAS E MÉTODOS	35
4.1 TIPO DE ESTUDO	35
4.2 LOCAL DO ESTUDO	35
4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA DO ESTUDO	36
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	36
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	36
4.5 COLETA DOS DADOS	36
4.6 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS	37
4.7 DEFINIÇÃO DE TEMPO (TERMOS: ATUAL E PASSADO, NO FORMULÁRIO):	37
4.8 DEFINIÇÃO DE CASO DE AIDS	38
4.8 INQUÉRITO EPIDEMIOLÓGICO	38
4.8.1 <i>Teste intradérmico</i>	38
4. 8. 2 <i>Teste Sorológico</i>	38
4. 9 ESTATÍSTICA	41
4.10 ASPECTOS ÉTICOS.....	41
5 RESULTADOS.....	42
5.1. DESCRIÇÃO DE VARIÁVEIS SÓCIO-ECONÔMICAS, DEMOGRÁFICAS E CLÍNICO-LABORATORIAIS	43

5.1.3 DESCRIÇÃO DE VARIÁVEIS SÓCIO-ECONÔMICAS E DEMOGRÁFICAS DOS CASOS REATIVOS A HMIN.....	51
5.1.4 ANÁLISE DE VARIÁVEIS CLÍNICO-LABORATORIAIS <i>VERSUS</i> RESULTADO DO TESTE INTRADÉRMICO COM HMIN	51
5.1.5 ANÁLISE DE VARIÁVEIS EPIDEMIOLÓGICAS <i>VERSUS</i> RESULTADO DO TESTE INTRADÉRMICO COM HMIN	53
6 DISCUSSÃO	60
7 CONCLUSÕES	65
REFERÊNCIAS	66
APÊNDICES.....	76
APÊNDICE 1.....	77
APÊNDICE 2.....	79
ANEXOS	82
ANEXO 1	83
ANEXO 2	85
ANEXO 3	86
ANEXO 4	87
ANEXO 5	88

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição

A histoplasmose é uma infecção causada por *Histoplasma capsulatum*, nos seres humanos e em várias outras espécies de animais. Trata-se de um fungo dimórfico e geofílico, encontrado na natureza sob forma de micélio a uma temperatura menor que 35°C (saprofitismo) e nos tecidos como levedura (parasitismo) a 37°C (LACAZ; PORTO; MARTINS, 1984; MARTINS et al., 2003).

Existem três variedades desta espécie: *H. capsulatum* var. *capsulatum*, responsável por histoplasmose clássica ou cosmopolita (NEGRONI, 2005); *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*, cujo termo mais utilizado é “histoplasmose africana”, assim chamada por ser restrita a esse continente (KWON-CHUNG; BENNETT, 1992) e a variedade *farciminosum*, que não infecta humanos, sendo de interesse da medicina veterinária, pois é causador da linfangite epizootica em cavalos e mulas do sudeste e centro da Europa, sudeste da Ásia, meio-leste do Japão e nordeste da África (KWON-CHUNG; BENNETT, 1992).

1.2 Histórico

A histoplasmose clássica foi descoberta por Samuel Taylor Darling em 1905, no canal do Panamá, após a morte de um homem negro proveniente de Martinica (NEGRONI, 2005; SIDRIM; OLIVEIRA, 1999). O paciente apresentava comprometimento sistêmico e à autópsia havia lesões macroscópicas semelhantes às da tuberculose, porém o organismo era intracelular, semelhante a *Plasmodium* com cápsula ou a *Leishmania* sem cinetoblasto (NEGRONI, 2005). Darling acreditou que o agente etiológico da histoplasmose fosse um protozoário e o nomeou *Histoplasma capsulatum* (NEGRONI, 2005).

Em 1906, Darling estudou mais dois casos fatais de histoplasmose: um outro homem negro proveniente da Martinica e um trabalhador chinês que vivia no Panamá há 15 anos (NEGRONI, 2005). O quarto caso de histoplasmose ocorreu em Minnesota, Estados Unidos da América (EUA), descrito por Riley e Watson em 1926 (NEGRONI, 2005).

A natureza fúngica de *Histoplasma capsulatum* foi suspeitada por Henrique Rocha Lima, estudante brasileiro em Hamburgo, Alemanha, em 1912 e o primeiro diagnóstico de histoplasmose, em uma pessoa viva, foi realizada por Dood e Tompkins em 1934 (NEGRONI, 2005; SIDRIM; OLIVEIRA, 1999).

Histoplasma capsulatum foi isolado pela primeira vez a partir de amostras de terra por Emmons, em 1949 (NEGRONI, 2005; SIDRIM; OLIVEIRA, 1999).

1.3 Ecologia

A estreita relação existente entre *Histoplasma capsulatum* e um determinado ambiente ecológico tem sido demonstrada, por trabalhos publicados na literatura. Este fungo, como todo organismo vivo, é afetado diretamente por fatores físico-químicos e biológicos do ambiente, fenômeno condicionante, na maioria das vezes, de *habitats* próprios e muito restrito às diferentes espécies de seres vivos. Sendo assim, observa-se que *Histoplasma capsulatum* está condicionado a certos fatores inanimados como: umidade, temperatura, tipo de solo e substratos nutritivos disponíveis (ZANCOPÉ-OLIVEIRA; WANKE, 1986).

Devido a essa estreita relação entre o ambiente e o parasita, a presença deste em uma dada área geográfica pode ser comprovada por meio do seu isolamento do solo, ar ou água ou pela busca de pessoas ou animais infectados, indicando um contato prévio ou atual com o agente infectante (ZANCOPÉ-OLIVEIRA; WANKE, 1986).

Negroni (2005) afirma que *Histoplasma capsulatum* é encontrado em solo com substâncias orgânicas, pH ácido, a uma profundidade de cinco a 15 centímetros da superfície. Esses solos são ricos em fezes de pássaros e morcegos. Focos de grande densidade para esses fungos são galinheiros sujos e abandonados, grutas, cavernas e cúpulas de prédios invadidos por morcegos (NEGRONI, 2005).

Áreas endêmicas para histoplasmose citadas na literatura encontram-se ao longo de grandes vales fluviais ou na cercania de lagos, com a temperatura média anual oscilante entre 22 e 29°C, pluviometria entre 800 e 1200 mm e umidade relativa do ar entre 67 e 87%. Essas condições são típicas de zonas temperadas entre latitudes de 45° norte e 30° sul (NEGRONI, 2005), mas há ocorrência dessa doença também em zonas tropicais (KWON-CHUNG; BENNETT, 1992).

Para Zancopé-Oliveira e Wanke (1986), *Histoplasma capsulatum* causa infecções naturais em várias espécies animais, sendo estes considerados marcadores

geográficos para essa doença, ocorrendo com mais frequência nos cães, roedores e morcegos. Jawetz et al. (1998) afirmam que estes são espontaneamente infectados em regiões endêmicas.

As aves não são infectadas pelo fungo, embora o fungo seja isolado em solo contendo fezes de aves, já os morcegos podem ter lesões intestinais, excretando o fungo nas suas fezes, contaminando o ambiente (NEGRONI, 2005).

Mas presença de excretas de quirópteros e aves no ambiente não são os únicos governantes da ocorrência e distribuição do *Histoplasma capsulatum* na natureza, pois outros fatores ecológicos devem ter importante papel sobre o seu crescimento e sobrevivência, já que muitas áreas do mundo povoadas com aves e morcegos estão livres desse agente causal (ZEIDBERG, 1954).

1.4 Fisiopatologia e quadro clínico

Para Unis, Roesch e Severo (2005), uma epidemia é influenciada por fatores que afetam o crescimento e a transmissão de *H. capsulatum* na natureza. A histoplasmose pulmonar aguda, por exemplo, depende da inalação de uma grande quantidade de propágulos fúngicos por um paciente, sendo que Goodwin, Loyd e Des Prez (1981) acrescentam ainda como fator importante, a virulência da cepa do fungo. Para Unis, Roesch e Severo (2005) o tempo de exposição ao ambiente contaminado também determina a gravidade da doença. Para Costa, Wanke e Barros (1989) essa micose sistêmica tem origem exógena, pois o fungo causador vive saprofiticamente no solo ou em substratos orgânicos onde produz elementos de propagação que facilmente se dispersam no ar.

Os microconídios da fase filamentosa do fungo, dispersos no ar, adentram pelas vias aéreas superiores e se depositam nos alvéolos onde rapidamente são convertidos em leveduras nos tecidos (ALLEENDOERFER; BIOVIN; DEEPE JR., 1997; COUTO et al., 1994). Conídios são fagocitados por macrófagos e pelo sistema fagocítico mononuclear (ALLEENDOERFER; BIOVIN; DEEPE JR, 1997). Uma vez dentro de macrófagos, as leveduras se multiplicam e se deslocam até os linfonodos hilares e mediastinais, onde ganham acesso à circulação sanguínea e disseminam-se posteriormente para vários órgãos (WHEAT; KAUFFMAN, 2003).

Há dois grupos de pacientes acometidos por histoplasmose em zonas endêmicas. O primeiro corresponde à infecção primária por meio da inalação de

microconídios e posterior disseminação da doença pelo organismo. O segundo grupo é composto de pacientes que já possuíam infecção latente e por diminuição da sua imunidade celular (induzida ou adquirida), desenvolvem reativação e disseminação da doença (FREDRICKS; ROJANASTHIEN; JACOBSON, 1997).

A histoplasmose pode ser classificada de acordo com seu curso clínico em quatro grupos: assintomática, pulmonar aguda ou crônica, disseminada e a cutânea por inoculação primária (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999).

A infecção pulmonar primária dessa micose geralmente apresenta manifestações clínicas inexpressivas e inespecíficas, envolvendo espontaneamente e, desta forma, há cura sem o diagnóstico da infecção, mas podem ser reconhecidas por meio de intradermoreação com antígeno específico ou de achados histopatológicos casuais de complexos primários pulmonares em peças cirúrgicas ou de necropsia. Esta hipersensibilidade cutânea, do tipo tardio, aos produtos do fungo, geralmente persiste por muitos anos (COSTA; WANKE; BARROS, 1989).

A forma disseminada da doença pode ocorrer a partir de uma infecção primária ou por reativação de foco latente anterior. Esta forma de apresentação, entretanto, era rara até o surgimento da aids (BORGES et al., 1997), mas também pode ser observada em menores de 2 anos de vida, ou pessoas com outras formas de imunossupressão. A mortalidade entre o imunossuprimidos chega a 90% (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999).

A histoplasmose é considerada disseminada (HD), quando não está confinada aos pulmões, linfonodos cervicais ou hilares, ou em um desses órgãos associado a qualquer outra localização. A partir de 1987 todos os casos de indivíduos infectados por HIV com histoplasmose extrapulmonar foram definidos como tendo aids, pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

A histoplasmose cutânea por inoculação primária é de rara ocorrência e está mais associada a acidentes de laboratórios, o seu curso é benigno e autolimitado (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999).

No passado Economopoulou; Laskaris e Kittas (1998) acreditavam que a disseminação do fungo (infecção subclínica), de uma pessoa para outra deveria ser considerada. Cohen et al. (1991) afirmaram em seu estudo que a transmissão de histoplasmose de um humano para outro era uma intrigante possibilidade, esses autores relataram que um paciente, homossexual HIV+, com histoplasmose disseminada, cuja infecção fúngica sistêmica apresentou-se com uma lesão cutânea (com base em achados

histopatológicos de biópsia da lesão), curiosamente possuía um parceiro sexual (HIV+) também com HD e com lesões cutâneas morfológicamente similares as suas.

A transmissão venérea da histoplasmose cutânea primária foi descrita na literatura como “histoplasmose conjugal”, conforme Sillis, Schwartz e Weg (1973). Segundo relato destes autores, um homem que tinha histoplasmose pulmonar primária desenvolveu progressiva disseminação da infecção fúngica (lesão ulcerativa no pênis), subsequentemente, sua esposa apresentou quadro de lesão ulcerativa vulvar (cultura positiva para *Histoplasma capsulatum*), lesão esta, que poderia ter sido adquirida por contato direto com a lesão ulcerativa do seu marido durante ato sexual. Porém deve-se ressaltar que já foi comprovado que a histoplasmose não é transmitida por meio do contato de pessoa a pessoa (KUROWSKI; OSTAPCHUK, 2002).

1.5 Epidemiologia

1.5.1 Histoplasmose no Mundo

[FSB1] Comentário: Detalhar samia

A histoplasmose tem uma ampla distribuição geográfica, tendo-se detectado casos autóctones em mais de 60 países (NEGRONI, 2005). No entanto, apresenta nítido predomínio nas Américas, leste da Ásia e Oceania e na África Subsaariana (FARINA et al., 2005). Nas Américas, estende-se desde o sul do Canadá até as regiões centrais da Argentina. As zonas endêmicas mais importantes se situam nos vales do Rio Mississipi, Missouri e Ohio na América do Norte; na Bacia do Rio Prata e na Serra do Mar na América do Sul (NEGRONI, 2005). Na Europa, têm sido descritos poucos casos autóctones (NEGRONI, 2005). Para Farina et al. (2005) a presença de fungos autóctones na Europa ainda é uma controvérsia.

A maior parte do conhecimento sobre histoplasmose veio de relatos de epidemias resultantes da exposição de um certo número de indivíduos a uma mesma fonte de infecção, sendo mais facilmente reconhecidas por afetarem um grupo de pessoas ao mesmo tempo (WHEAT et al., 1982). Em uma pequena cidade de Indianápoles, EUA, ocorreu uma das maiores epidemias de histoplasmose, logo após desmatamento de um bosque. O vento levou a poeira a prédios vizinhos resultando em 120.000 pessoas presumivelmente infectadas, 488 casos da doença e 60 casos fatais ou com histoplasmose muito grave (WHEAT et al., 1982).

Perto de Nashville, EUA, em 1977, o proprietário de uma área que continha um carvalho centenário convidou 42 amigos para transformá-lo em toras, 14 dias depois

48% dos participantes tiveram a forma aguda da doença, três tiveram que ser hospitalizados e dois cachorros adoeceram apresentando quadro de lesões pulmonares (WARD et al., 1979).

Estima-se que em Indianápolis (área endêmica nos EUA), até 30% dos pacientes com aids manifestam a doença, enquanto que em Dallas, Texas, este número é de quatro a 5% (ANDREU et al., 1996). Em uma coorte realizada entre 1990-1993 em 304 pacientes HIV+, na cidade de Kansas (EUA), revelou uma incidência para histoplasmoze de 4,7%. Dos 304 pacientes estudados, 20 desenvolveram HD (MCKINSEY et al., 1997). A HD, em Cuba, apresenta-se em 4,2% dos pacientes com aids (ANDREU et al., 1996).

A partir dos relatos de casos de histoplasmoze, têm sido realizados inquéritos com antígenos do fungo em determinados locais, no intuito de mapear a presença desse fungo, além de quantificar o risco da exposição ao mesmo. Em pesquisa de reatividade à histoplasmina (HMIN), realizada em uma província de Cuba com 392 trabalhadores de granjas avícolas, HERNANDEZ et al. (1992) encontraram uma positividade de 28,8% (113 trabalhadores).

Em uma região do Panamá, um estudo realizado por Gutierrez et al. (2005) de 1997 a 2003, dos 2.379 pacientes admitidos na enfermaria de aids do hospital em estudo, a histoplasmoze representou 7,65% das admissões, ou seja, 182 pacientes com HIV ou aids apresentaram cultura positiva para *Histoplasma capsulatum*.

Em um estudo realizado em Buenos Aires, Argentina no ano de 1994, 44 pacientes foram internados com histoplasmoze, destes 36 em associação com aids (BAVA, 1995). Em outro estudo realizado também na Argentina por Pietrobon et al. (2004) afirmam que em um hospital argentino de 1993 a 2000 foram atendidos 297 pacientes com HIV, destes 16 tinham histoplasmoze disseminada, uma ocorrência de 5,3%.

Flor et al. (2003) afirmam que na Europa há relatos de casos de histoplasmoze, mas sempre relacionados com viagens a zonas endêmicas. No estudo de Peters, Kauffmann e Blok (2006), relatam que de 2000 a 2006, nos Países Baixos, ocorreram 14 casos de histoplasmoze em pacientes infectados por HIV, destes, apenas um era nascido neste país, os demais eram provenientes de zonas endêmicas da África e da América do Sul, desenvolvendo uma reativação da infecção devido ao grave comprometimento imunológico.

Em solo italiano, nos últimos 15 anos foram relatados 55 casos da doença, destes 13 eram autóctones, provenientes em maioria do vale del Po, Norte da Itália (FARINA et al., 2005). Entre os anos de 1999 a 2003, foram relatados quatro novos casos de histoplasmoze na Itália. Dos casos, dois eram imigrantes, um homem e uma mulher, ambos com aids, que visitaram seu país de origem (Costa do Marfim); uma cidadã italiana com aids que nunca saiu da Itália e um cidadão italiano viajante a zona endêmica (Nicarágua). O fato de um dos pacientes com aids ter sido um caso autóctone de histoplasmoze, reforça a idéia, com base nos casos recentes e nos dados da literatura, a possibilidade da presença de histoplasmoze autóctone também na Itália, especialmente, nas regiões do Norte do país (FARINA et al., 2005).

Em uma certa região da Índia, em um estudo realizado por Joshi et al. (2006) relatam a ocorrência do primeiro caso, com cultura confirmada, para histoplasmoze disseminada associada a aids em um trabalhador da construção civil.

1.5.2 Histoplasmoze no Brasil

A incidência de histoplasmoze em nosso meio é desconhecida pois foram realizados poucos inquéritos sorológicos no Brasil sobre a prevalência de histoplasmoze infecção. Em Minas Gerais, de 417 mineradores estudados, 17% eram positivos para histoplasmina (RODRIGUES; RESENDE, 1996).

Regiões como a Amazônia alcançaram índices de positividade de 27 a 43% (NEGRONI, 2005). Estudo específico com Índios do Parque Indígena Aripuanã, localizado no sudoeste da Amazônia entre os Estados de Rondônia e Mato Grosso, mostrou positividade ao teste com histoplasmina de 78,7%, dos 265 índios participantes da comunidade de Suruí; 5,8%, dos 173 participantes da comunidade de Gavião e de 80,5%, dos 114 participantes da comunidade de Zoró (COIMBRA JR et al., 1994).

Outro estudo realizado em reserva indígena Xacriabá, em Minas Gerais, com 180 indígenas revelou 3,9% de reatividade, pelo método da contra-imunoeletroforese. Estes indivíduos eram predominantemente mulheres e tinham média de idade de 22 anos (MATINEZ et al., 2002).

Em um inquérito intradérmico realizado em três municípios do interior da Paraíba encontrou uma reatividade a histoplasmina variando entre 18,5% a 31,5% (COSTA; WANKE; BARROS, 1989).

Em estudo realizado no Rio de Janeiro, relatou-se uma microepidemia em cinco crianças, que após limparem um forno para produção de carvão mineral, abandonado, apresentaram histoplasmose pulmonar aguda num curso de 7 a 14 dias após contato com o fungo (MARTINS et al., 2003). Cury et al. (2001) relatam um surto ocorrido em Pedro Leopoldo, Minas Gerais, em 1997, onde quatro indivíduos após contato com uma gruta habitada por morcegos, desenvolveram histoplasmose pulmonar aguda.

Em um hospital do Estado do Espírito Santo, após um estudo retrospectivo, foi observado um total de 12 casos de histoplasmose disseminada em pacientes com aids, correspondendo a 2,1% do total de pacientes com infecção por HIV atendidos de 1999 a 2001 (CASOTTI et al., 2006).

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

No Rio Grande do Sul após levantamento de 25 anos (1977-2002), achou-se 111 casos de HD, onde 70 (63,1%) eram HIV+ (UNIS; OLIVEIRA; SEVERO, 2004). Em levantamento realizado por Chang et al. (2007), no Mato Grosso do Sul, evidenciou-se o registro de 30 casos de HD (1998-2005), onde 83,3% destes, tinham aids como doença subjacente. Este foi o primeiro trabalho publicado sobre histoplasmose doença no Estado do Mato Grosso do Sul (CHANG et al., 2007).

1.5.3 Histoplasmose no Ceará

Há poucos estudos sobre a prevalência de histoplasmose infecção no Estado do Ceará, em especial em Fortaleza. Segundo dados da coordenação de DST/aids da Secretaria de Saúde da cidade de Fortaleza (SMS), histoplasmose foi a segunda doença febril sistêmica mais notificada em pacientes com aids. Entre 1983 a 2006, foram notificados 6.466 casos de aids em Fortaleza, destes indivíduos, a primeira doença mais notificada foi de tuberculose pulmonar (649 casos, 10%), vindo em seguida a histoplasmose disseminada com 182 casos (2,8%).

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

destes, nove (23,6%) foram reativos ao teste intradérmico com histoplasmina (COELHO et al, 1986).

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

No ano de 1997 foram diagnosticados 26 pacientes com aids e histoplasmose no Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ), centro de referência para HIV/aids do Estado do Ceará (HOLANDA et al., 1998). Em um estudo retrospectivo realizado em Fortaleza entre os anos de 1995 a 2004 (**nove anos**), foram encontrados (**164 pacientes**), com diagnóstico confirmando para infecção por HIV e histoplasmose disseminada (DAHER et al., 2006, grifo nosso).

1.6 Manifestações clínicas da histoplasmose disseminada (HD)

Conforme Nobre et al. (2003) é conhecido que o espectro de doenças oportunistas em pacientes com aids vem se modificando desde a terapia anti-retroviral altamente eficaz (HAART). Em estudo realizado em Minas Gerais, comparou-se o perfil de afecções oportunistas em pacientes com aids internados em Hospital Universitário nos períodos pré e pós HAART. Além da observação da significativa redução da morte intra-hospitalar, observou-se um aumento da prevalência de tuberculose e da toxoplasmose, com redução da prevalência do sarcoma de Kaposi, de histoplasmose e de criptococose.

A histoplasmose tem um amplo espectro de manifestações clínicas, desde uma infecção assintomática até doença grave disseminada. A imunodepressão grave em decorrência da aids predispõe à disseminação extrapulmonar (LEIMANN et al., 2005).

Os sinais e sintomas de HD tendem a ser inespecíficos e estão relacionados ao acometimento do sistema fagocítico mononuclear. Febre persistente, perda de peso e

esplenomegalia são os achados mais prevalentes. Outros sinais também prevalentes incluem adenopatias, hepatoesplenomegalia, infiltrado pulmonar a radiografia de tórax, pancitopenia, tosse, adinamia e sudorese (CORTI et al., 2000; HAJJEH, 1995). As lesões de mucosa são comuns e podem constituir o achado clínico primário num indivíduo que ainda não apresentou outros sintomas (MURRAY et al., 2000).

O comprometimento do sistema nervoso central ocorre de cinco a 20% dos casos, apresentando-se como meningites crônicas e lesões cerebrais focais. (PECHING; KUMAKAWA; GALAZA, 2004).

Endocardite infecciosa por *H. capsulatum* é uma complicação pouco freqüente, com poucos casos descritos na literatura (SCAPELLATO; DESSE; NEGRONI, 1998). O seu diagnóstico é difícil, pois as culturas tendem a ser negativas causando tal atraso, tornando a endocardite uma complicação grave e potencialmente fatal (SCAPELLATO; DESSE; NEGRONI, 1998).

Estudo realizado no Brasil identificou como achados clínicos mais freqüentes de HD: lesões de pele, infiltrado pulmonar a radiografia de tórax, lesão ulcerada de mucosa oral, dor abdominal com diarreia e enterorragia, comprometimento neurológico, disfagia com úlcera esofágica endoscopicamente diagnosticada e lesão de mucosa nasal. Hepatomegalia, esplenomegalia e adenomegalia generalizadas aparecem em mais de 50% dos pacientes com HD (BORGES et al., 1997).

No Sul do Brasil, em um estudo realizado em 2004, Unis, Oliveira e Severo afirmam que dos 111 casos de HD estudados em pacientes com e sem aids, as manifestações clínicas sistêmicas estiveram presentes em 68 pacientes, enquanto as manifestações respiratórias em 43. Os pacientes com aids apresentaram 44,3% de envolvimento cutâneo, sistema monocítico-macrofágico em 25 (35,7%), pulmonar em 23 (32,9%), sangüíneo em 17 (24,3%), mucosa em 10 (14,3%), sistema nervoso central em 6 (8,6%) e adrenal em dois (2,9%). Sobre os aspectos radiológicos as alterações predominantemente encontradas foram infiltrado intersticial em (82,6%) dos pacientes com aids e não houve padrão predominante nos pacientes sem aids. As radiografias de tórax eram anormais em pelo menos 61,4% dos casos com aids e 22% dos casos sem aids.

Estudo comparativo entre pacientes com aids e pacientes HIV negativos, ambos com HD realizados por Tobon et al. (2005) concluiu que acometimento de pele, anemia, leucopenia e elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) foram significativamente mais comuns em pacientes com aids.

A incidência de manifestações cutâneas em áreas não-endêmicas pode ser menor que 1%. Mas há estudos que mostram que as manifestações cutâneas de HD ocorrem entre 10 a 25% dos pacientes com aids. Estima-se que na América Latina, mais de 65% dos pacientes com HD e aids tenham lesões de pele (PECHING; KUMAKAWA; GALAZA, 2004). Pesquisa realizada na Argentina estima que na América do Sul, até 80% destes pacientes apresentam alguma lesão de pele devido à histoplasmose; que podem se manifestar como uma erupção maculopapular aguda, foliculite, lesões papulonecróticas, com aspecto acneiforme e úlceras endurecidas em região perianal (CORTI et al., 2000).

Aproximadamente 10% dos pacientes que adquirem HD apresentam quadro clínico semelhante à síndrome do choque séptico, com febre, hipotensão, insuficiência renal e hepática, insuficiência respiratória e coagulopatia, associado à alta mortalidade (WHEAT et al., 1990).

Conforme Assi et al. (2007), histoplasmose sistêmica deve ser suspeitada em todo paciente que já tenha morado em área endêmica que apresente febre, supressão da medula óssea e elevação das enzimas hepáticas, especialmente se for imunocomprometido.

1.7 Métodos para detecção de *Histoplasma capsulatum*

Para um diagnóstico correto da histoplasmose deve-se destacar a importância da anamnese. Contudo, o diagnóstico definitivo deve ser confirmado através de exames laboratoriais micológicos, histopatológicos e imunológicos.

1.7.1 Diagnóstico micológico da histoplasmose

É baseado no encontro do seu agente causal, em materiais biológicos. Empregam-se, concomitantemente, duas metodologias: exame direto e cultura, que consiste no isolamento primário do microrganismo feito a partir de tecidos, fluidos e secreções corporais, semeados em meios de cultura (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999).

Estudo realizado em hospital de referência para HIV/aids de Fortaleza, com o objetivo de avaliar a sensibilidade da pesquisa de *Histoplasma capsulatum* no esfregaço de creme leucocitário (CL) demonstrou-se uma sensibilidade abaixo de 50%, por esta

razão, deve ser sempre seguida por cultura para aumentar a detecção dos casos clínicos suspeitos de HD (HOLANDA et al., 1998).

Culturas fúngicas são mais úteis no diagnóstico da HD progressiva e na histoplasmose pulmonar crônica, mas não devem ser excluídos casos falso-negativos (WHEAT; KAUFFMAN, 2003). Conforme Unis, Oliveira e Severo (2005) culturas de sangue e de lavado broncoalveolar são mais úteis para o diagnóstico de HD em pacientes HIV positivos do que em outras co-morbidades. As hemoculturas conseguem isolar o *Histoplasma capsulatum* em 70% dos casos associados à aids, quando se emprega a técnica de lise-centrifugação-Du Pont Isolator (NEGRONI, 2005). Utilizando-se o BACTEC, é obtida uma positividade e eficiência ainda maior quando comparado com técnica de lise-centrifugação (GUIMARÃES; NOSANCHUK; ZANCOPE-OLIVEIRA, 2006).

O isolamento do fungo, considerado método padrão ouro, por sua vez, pode ser lento, durando em média 30 dias quando do uso de métodos convencionais (BUITRAGO et al., 2006; MAUBON et al., 2007).

[FSB2] Comentário: Consegui referencia para isso

1.7.3 Diagnóstico imunológico da histoplasmose

Os estudos imunológicos são utilizados na identificação indireta da infecção pelo *Histoplasma capsulatum*, através da detecção de antígenos e/ou anticorpos específicos em fluidos orgânicos utilizando técnicas de imunodifusão dupla (ID) e reação de fixação do complemento (CF), que segundo Guimarães, Nosanchuck e Zancopé-Oliveira (2006) são as duas principais técnicas utilizadas devido a sua conveniência, disponibilidade, e precisão.

A imunodifusão é mais específica, porém menos sensível que a técnica de fixação de complemento. A técnica de CF foi uma metodologia largamente utilizada no passado e que apresenta uma menor especificidade para *Histoplasma capsulatum* se comparada a ID, entre 60-90% (GUIMARÃES; NOSANCHUCK; ZANCOPE-OLIVEIRA, 2006).

No caso dos estudos sobre soroprevalência de micoses sistêmicas, estes, são raramente realizados, mas podem revelar áreas de transmissão de fungos, detectando casos de doença e indivíduos infectados assintomáticos que desenvolvem e mantêm anticorpos em títulos mensuráveis (MARTINEZ et al., 2002).

Inquéritos sorológicos aplicados a populações relativamente fixas possibilitam

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

Os métodos sorológicos são importantes no diagnóstico das principais micoses sistêmicas: aspergilose, histoplasmose, blastomicose e principalmente na paracoccidiodomicose. Em algumas ocasiões, o resultado sorológico é a primeira indicação da natureza fúngica da doença de um paciente (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999).

O diagnóstico sorológico, em pacientes imunodeficientes, em especial os HIV+, apresenta limitações tais como sensibilidade de 50% (DURKIN et al., 1997; BUITRAGO et al., 2006), e para Kauffman (2008) outra limitação dos testes sorológicos é que são frequentemente negativos em pacientes imunossuprimidos.

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

Imunodifusão radial dupla (ID)

Vários imunoenaios têm sido utilizados para detecção de anticorpos específicos contra o *Histoplasma capsulatum*, sendo a mais aplicada a Imunodifusão, com sensibilidade entre 70-100% e especificidade a depender da forma clínica (GUIMARÃES; NOSANCHUK; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, 2006). O teste de ID foi idealizado em 1949 por Ouchterlony e vem sendo empregado na detecção de anticorpos fúngicos há muitos anos, sendo muito utilizada na sorologia da aspergilose, coccidiodomicose, histoplasmose e paracoccidiodomicose, podendo ser utilizada também na titulação do soro do paciente (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999).

A técnica de ID é simples de executar, havendo reação antígeno-anticorpo, aparecerá uma banda ou mais bandas de precipitação, que tendo identidade total com a banda ou bandas do soro de referência, indicará que o soro suspeito possui a mesma doença do soro de referência (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999).

Na histoplasmose o diagnóstico sorológico foca-se na identificação dos anticorpos anti-H e anti-M. Estes anticorpos podem ser identificados quando se utiliza histoplasmina. Os principais componentes da histoplasmina ao qual há resposta dos anticorpos são: o C, M e H. O antígeno C é um carboidrato (galactomanana) que é

frequentemente responsável por reações cruzadas com outros tipos de fungos (AZUMA et al., 1974), o antígeno M é uma catalase e o antígeno H é uma β glucosidase (DEEPE; DUROSE, 1995). Devido a sua maior especificidade para o *H. capsulatum*, anticorpos contra o antígeno M e H são particularmente mais úteis no diagnóstico sorológico da histoplasmose (FIOCRUZ, 2009).

O antígeno utilizado para reação de ID deve conter moléculas antigênicas, que, em presença do soro, produzam as bandas H e M. Estas bandas podem ser visualizadas juntas ou não. A banda M pode ser observada em pacientes com histoplasmose aguda ou crônica, em atividade ou não, pois essa banda persiste por um longo tempo mesmo após tratamento, já banda H é observada, principalmente em pacientes com histoplasmose disseminada, tendendo a desaparecer logo após o tratamento e cura do paciente (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999).

Nas micoses sistêmicas, é sempre prudente avaliar os resultados da ID em conjunto com outras técnicas, além dos dados clínicos do paciente (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999).

Teste Intradérmico com histoplasmina

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

Após infecção inicial por *Histoplasma capsulatum*, os pacientes apresentam respostas positivas às intradermoreações (IDR) com histoplasmina, um filtrado de cultura em caldo de *Histoplasma capsulatum* (JAWETZ et al., 1991). No caso da resposta imune específica, esta significa infecção atual ou pregressa, mas só se pode suspeitar de infecção atual quando se comprova a viragem da reação de negativa para positiva ou no caso de lactentes com reação positiva (NEGRONI, 2005).

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

1.7. 4 Diagnóstico Molecular da histoplasmose

No intuito de driblar tais dificuldades, diagnosticando os quadros de histoplasmose com maior segurança e rapidez, técnicas moleculares vêm sendo utilizadas na detecção do DNA de *Histoplasma capsulatum* em amostras clínicas

[FSB3] Comentário: Pedir a Rosely referência

[FSB4] Comentário: Detalhar mais rosely

[FSB5] Comentário: Colocar teste no rm PE al

(GUEDES et al., 2003; BRACCA et al., 2003). O DNA ribossomal (DNAr) vem sendo utilizado para esta finalidade por possuir múltiplas cópias gênicas acarretando grande sensibilidade aos ensaios (BUITRAGO et al., 2006).

Dentro dos métodos moleculares, a reação em cadeia da polimerase (PCR) é a técnica mais utilizada no diagnóstico da histoplasmose em amostras clínicas. A partir desta, outras técnicas, tais como, o PCR-RT (*real-time PCR-based*) e o RAPD (*random amplified polymorphic DNA*) são frequentemente empregadas nas análises do DNA de *H. capsulatum* (LEIMANN et al., 2005; BUITRAGO et al., 2007; MAUBON et al., 2007).

De acordo com Buitrago et al. (2007), o PCR-RT utilizando seqüências hipervariadas do DNAr se mostrou mais sensível no diagnóstico da histoplasmose quando comparado com métodos convencionais, tais como os sorológicos e os de cultivo.

1.7.5 Isolamento de *H. capsulatum* do ambiente

O reconhecimento de uma área como sendo endêmica é determinada por inquéritos epidemiológicos utilizando-se: a) intradermorreação de histoplasmina em população geral aparentemente sadia; b) identificação de casos clínicos autóctones da micose; c) comprovação de histoplasmose em animais domésticos ou silvestres da região; d) isolamento de *Histoplasma capsulatum* em amostras de solo (NEGRONI, 2005).

O isolamento de *Histoplasma capsulatum* de amostras ambientais e de animais tem contribuído para definir microregiões onde ocorrem exposição e a infecção humana, mas devido ao pequeno número de isolamentos realizados, permanecem desconhecidos, em grandes áreas brasileiras, os locais nos quais os fungos fazem o ciclo de vida saprófita e onde podem infectar o homem. (MARTINEZ et al., 2002).

O isolamento de *Histoplasma capsulatum* de animais silvestres e domésticos naturalmente infectados tem sido utilizado como método complementar na determinação da distribuição geográfica de histoplasmose indicando a existência de fontes comuns de infecção aos homens e aos animais em uma determinada região (ZANCOPÉ-OLIVEIRA; WANKE, 1986).

No Brasil, a histoplasmose em animais tem sido frequentemente verificada através de estudos direcionados, tanto para a pesquisa do seu agente em animais

domésticos e silvestres, como para a pesquisa de agentes de outras parasitoses, como leishmaniose e doença de Chagas.

Em um estudo realizado de 1982 a 1983 em 103 animais capturados em vários sítios em Rio da Prata, região periurbana do Rio de Janeiro, *Histoplasma capsulatum* foi isolado de fígado e baço de um roedor *Rattus rattus* e de dois marsupiais *Metachirus opossum*. Tais animais não apresentavam sintomas clínicos ou alterações histopatológicas (ZANCOPE-OLIVEIRA; WANKE, 1986). A demonstração de três espécimes animais naturalmente infectados capturados na serra do Rio da Prata indicou a existência de focos de solo contaminado no local. Este resultado confirma o papel dos animais como marcadores geográficos de histoplasmose, permitindo, antes da realização de estudos das fontes de infecção e da população, a sugestão de que áreas que apresentam animais infectados sejam consideradas endêmicas para histoplasmose (ZANCOPE-OLIVEIRA; WANKE, 1986).

2 JUSTIFICATIVA

A Histoplasmose e seus aspectos epidemiológicos têm sido intensamente pesquisados em muitos países do continente americano, asiático e europeu e, devido às informações obtidas desses estudos, tudo faz crer que o ambiente, em especial o solo, desempenhe um importante papel na propagação desta micose sistêmica. No Brasil foram realizados poucos inquéritos intradérmicos e sorológicos sobre a prevalência de infecção por *Histoplasma capsulatum*.

Um contingente importante de trabalhos sobre histoplasmose publicados no Brasil se deve a relatos de surtos epidêmicos; desde 1958 já foram relatadas no Brasil, 26 microepidemias, envolvendo um total de 184 pacientes.

Contudo, esta doença afeta com maior gravidade, pacientes imunodeprimidos, em especial, pacientes com aids. O Ceará apresenta um alarmante número de casos de histoplasmose disseminada e aids se comparado com outros Estados brasileiros. Entre janeiro de 1995 a janeiro de 2004, foram detectados 164 pacientes com histoplasmose disseminada no HSJ e Hospital Universitário Walter Cantídio - HUWC, ambos, referência para HIV/aids em Fortaleza e no interior; 32 destes pacientes foram a óbito.

Segundo a Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza, a histoplasmose disseminada foi a segunda infecção febril sistêmica mais notificada em pacientes com aids, superada apenas pela tuberculose pulmonar. De 2000 a 2006 a histoplasmose disseminada ocorreu em 142 ou 3,7% das notificações de aids, enquanto a tuberculose em 267 ou 7% das notificações.

Por existirem poucos estudos publicados sobre a prevalência de histoplasmose infecção no Ceará, somado ao fato deste Estado apresentar grande número de casos da doença e da natureza oportunista da micose, faz-se necessário, estudos locais que abordem a epidemiologia de histoplasmose infecção na população imunossuprimida específica, para que medidas profiláticas possam ser implementadas aos pacientes susceptíveis às formas graves desta doença.

3 OBJETIVOS

Objetivo Geral

Identificar a **prevalência** de histoplasmosse infecção em pacientes com infecção por HIV residentes na cidade de Fortaleza, Ceará.

3.2 Objetivos Específicos

- Realizar inquérito epidemiológico com histoplasmina em pacientes soropositivos por HIV residentes em Fortaleza;
- Identificar aspectos epidemiológicos, associados à histoplasmosse infecção;
- Discutir os resultados do inquérito intradérmico com histoplasmina e os resultados da sorologia por imunodifusão;

4 MATERIAS E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Estudo do tipo transversal, descritivo e analítico.

4.2 Local do Estudo

Fortaleza, capital do Ceará, possui uma área territorial de 313,8 km² e está localizada na região Nordeste do Brasil e ao Norte do referido estado. Fortaleza é hoje segundo dados do IBGE (2007), a quarta cidade brasileira em número de habitantes, com uma população residente estimada de 2.413.415 habitantes, correspondendo à aproximadamente 30% da população do Estado do Ceará.

Foi nesta cidade, especificamente no Centro de Especialidades Médicas José de Alencar (CEMJA), que esse estudo foi realizado. O CEMJA, em 2006, iniciou o atendimento a pacientes com HIV/aids, residentes em Fortaleza, com isso tem recebido, na atualidade, a maioria dos doentes recém diagnosticados. Esse Centro conta com quatro médicos infectologistas que realizam consultas das segundas às quintas-feiras, à tarde. Só no ano de 2008 o setor de infectologia-retrovirose realizou 2.099 consultas a pacientes com HIV/aids.

No CEMJA funciona o Laboratório Central de Saúde Pública de Fortaleza, onde é realizada a coleta de sangue para a contagem de linfócitos T CD4⁺ e de carga viral, das terças às quintas-feiras pela manhã. No ano de 2008 o referido laboratório realizou 1.574 exames de T CD4⁺. Quanto aos exames de contagem de carga viral, o soro coletado no CEMJA é enviado ao Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Ceará, que após análise encaminha aos médicos do CEMJA o resultado do exame.

Centro Especializado em Micologia Médica - CEMM é pioneiro no estudo da Micologia Médica no Estado do Ceará. Há mais de 15 anos o grupo vem desenvolvendo trabalhos científicos na área de Micologia Médica Humana e Veterinária. O Centro de pesquisa, situa-se no Departamento de Patologia e Medicina Legal, da Faculdade de Medicina da UFC, dividindo o setor com o Mestrado em Microbiologia Médica.

4.2 População e amostra do Estudo

Pacientes adultos com HIV/aids, residentes em Fortaleza.

[FSB6] Comentário: Como vamos coletar os dados? e devemos colocar o número da amostra aqui

4.3 Critérios de inclusão

A amostra foi constituída por pacientes com HIV/aids, linfócitos T CD4+ ≥ 350 cel/mm³, em uso ou não de terapia anti-retroviral de alta potência, maiores de 18 anos, de ambos os sexos, acompanhados no ambulatório especializado para HIV/aids do CEMJA e que ao lerem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE 1), aceitaram participar do estudo.

4.4 Critérios de exclusão

Pacientes com registro clínico ou laboratorial de histoplasmosse doença.

4.5 Coleta dos Dados

Após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pacientes incluídos no estudo responderam a um formulário, com o auxílio da pesquisadora, contendo questões objetivas e subjetivas sobre a epidemiologia da histoplasmosse infecção, dados sócio-econômicos e demográficos. Logo em sequência foram coletados 5 ml de sangue de cada paciente, as amostras de sangues foram centrifugados e os plasmas separados e acondicionados em tubos identificados com as iniciais do paciente e a data de coleta, posteriormente guardados em um freezer a temperatura de -20° C.

Após coleta sanguínea, foi realizado teste intradérmico utilizando como antígeno a histoplasmina. Foi solicitado aos mesmos que retornassem após 48 ou 72h para a leitura de reatividade ou não ao antígeno. Dados clínicos e laboratoriais presentes no formulário do estudo foram retirados do prontuário médico (eletrônico) do pacientes participantes do estudo.

Após seis meses de coleta de dados (setembro de 2008 a março de 2009) os soros foram encaminhados ao CEMM, onde foram analisados segundo metodologia de Imunodifusão Radial Dupla (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999).

[FSB7] Comentário: Samia acha melhor amostra

[FSB8] Comentário: Amostra ?

4.6 Descrição das Variáveis

Foram tomadas informações sobre os pacientes através de um formulário semi-estruturado (APÊNDICE 2), aplicado na coleta das seguintes variáveis:

***Dados sócio-econômicos:** sexo, idade, data de nascimento (DN), naturalidade, Estado de nascimento, tempo que residiu na cidade de nascimento, estado civil, renda (Lei nº 11.709, referente ao salário mínimo de R\$ 415,00), escolaridade, ocupação atual, ocupação anterior e tipo de moradia.

***Dados demográficos:** se morou em outro município, estado ou país, se já visitou outro país, se morou em outros bairros em Fortaleza, qual o bairro que reside atualmente e tempo de moradia no bairro que reside atualmente.

***Epidemiologia da histoplasmoze infecção:** se havia presença de pombos na residência e/ou vizinhança, presença de morcegos na residência e/ou vizinhança, envolvimento com limpeza de galinheiros, atividade direta com a terra, se costumava visitar sítios, se morou em sítio, se já visitou cavernas, se há presença de mangueira na residência e/ou vizinhança, se realizava limpeza de forro de casa, resultado do teste intradérmico com histoplasmina e do teste sorológico por imunodifusão.

***Epidemiologia do HIV:** internamentos anteriores e se faz uso ou não de medicamentos anti-retrovirais.

***Dados laboratoriais:** data do diagnóstico de sorologia positiva por HIV; data do diagnóstico de aids; valor e data do último T CD4+ (exame de T CD4+ realizado no dia do teste com histoplasmina).

4.7 Definição de tempo (termos: atual e passado, no formulário):

Considerou-se arbitrariamente como fatos atuais, os que ocorreram até um ano antes da participação do paciente nesta pesquisa e como fatos ocorridos no passado, os com mais de um ano.

4.8 Definição de caso de aids

Segundo os critérios do CDC modificado, é considerado como caso de aids, todo indivíduo com 13 anos ou mais que apresentar evidência laboratorial da infecção por HIV (dois testes de triagem para detecção de anticorpos anti-HIV ou um confirmatório reagente), no qual seja diagnosticada imunodeficiência (pelo menos uma doença indicativa de aids e/ou contagem de T CD4+ abaixo de 350 cel/mm³), independente da presença de outras causas de imunodeficiência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

4.8 Inquérito Epidemiológico

4.8.1 Teste intradérmico

Teste intradérmico com Histoplasmina

Testes cutâneos foram realizados através da injeção de 0,1 ml de antígeno de histoplasmina (DIÓGENES et al., 1990), na sua fase filamentosa, produzidos e fornecidos pelo Laboratório de Micologia da FioCruz-RJ (ANEXO 1), diluído em solução fisiológica, 1:1000 (FAVA; FAVA NETTO, 1998), na intraderme da parte interna do antebraço esquerdo de cada paciente (DIÓGENES et al., 1990), como demonstrado em APÊNDICE 2.

O diâmetro transversal da endureção foi cuidadosamente medido pela inspeção e palpação e anotados em milímetros após 48 ou 72h.

Foi utilizado para leitura sempre a mesma régua flexível e considerado positivo todos os testes que apresentaram endureção ≥ 5 mm de diâmetro (DIÓGENES et al., 1990). Considerou-se também, como positivos para infecção por *H. capsulatum*, pacientes que apresentaram eritema ≥ 10 mm, mesmo que não acompanhado por endureção.

4.8.2 Teste Sorológico

Imunodifusão Radial Dupla

A imunodifusão foi realizada por amostragem, tendo sido selecionados soros dos pacientes que se enquadravam em categorias pré-determinadas e estes foram transportados ao CEMM para que fosse realizado o teste.

A seleção se deu por categoria, tomando-se por base o valor do último T CD4+ e resultado do teste intradérmico, de modo que a amostra tivesse representatividade dentre os dados acima:

- **Categoria 1:** pacientes com T CD4+ ≥ 500 cel/mm³ e que não reagiram ao teste intradérmico com histoplasmina;
- **Categoria 2:** pacientes com T CD4+ < 500 cel/mm³ e que não reagiram ao teste intradérmico com histoplasmina;
- **Categoria 3:** pacientes que independente do valor do T CD4+, reagiram ao teste intradérmico com histoplasmina;

Dos 148 soros separados por categorias, foram escolhidos de forma aleatória uma amostra de 76. Priorizou-se a categoria 3, ou seja, todos os pacientes reativos ao teste intradérmico foram incluídos, depois, priorizou-se a categoria 1 e só depois a 2.

O quadro 1 aponta a distribuição, em número de soros por categoria, dos 76 escolhidos para o teste sorológico.

[FSB9] Comentário: Rosely quer que explique pq foram feitos só em 76

Quadro 1: Distribuição dos soros por categoria de pacientes

Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3	TOTAL
Soros de pacientes com T CD4+ > ou = 500cel/mm ³	Soros de pacientes com T CD4+ < 500cel/mm ³	Soros de pacientes com teste intradérmico +	
45	11	20	76

Fonte: CEMM (2009).

Para a investigação de possível reação cruzada dos anticorpos de *Histoplasma capsulatum* com os de *Coccidioides immitis*, foram escolhidos, de forma aleatória, uma amostra de 36 soros, como esquematizado abaixo:

Quadro 2: Distribuição dos controles positivos com *Coccidioides immitis* por categoria de soro de pacientes.

Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3	TOTAL
Soros de pacientes com T CD4+ > ou = 500 cel/mm ³	Soros de pacientes com T CD4+ < 500 cel/mm ³	Soros de pacientes com teste intradérmico +	
11	5	20	36

Fonte: CEMM (2009).

O antígeno comercial de *Histoplasma capsulatum* (IDCF Immy Immunodiagnostics) foi utilizado no poço central das lâminas. Cada categoria teve em uma de suas lâminas, um poço destinado ao controle positivo com anticorpo comercial de *Histoplasma capsulatum* (anti-IDCF Immy Immunodiagnostics). Quando pertinente, controle positivo utilizando antígeno e anticorpo comercial para *Coccidioides immitis* (IDCF e anti-IDCF Immy Immunodiagnostics).

Procedimento

Inicialmente foram utilizadas lâminas de vidro adicionadas de 3,5 ml de agarose à 1%. Após solidificação foram feitos orifícios nas lâminas com o auxílio de um molde perfurador e então 20µl de soro (pacientes), antígeno e anticorpo comercial foram adicionados em orifícios (poços) separadamente, como desenho esquemático abaixo:

[FSB10] Comentário: Solicitar a Rosely o controle da histoplasmina

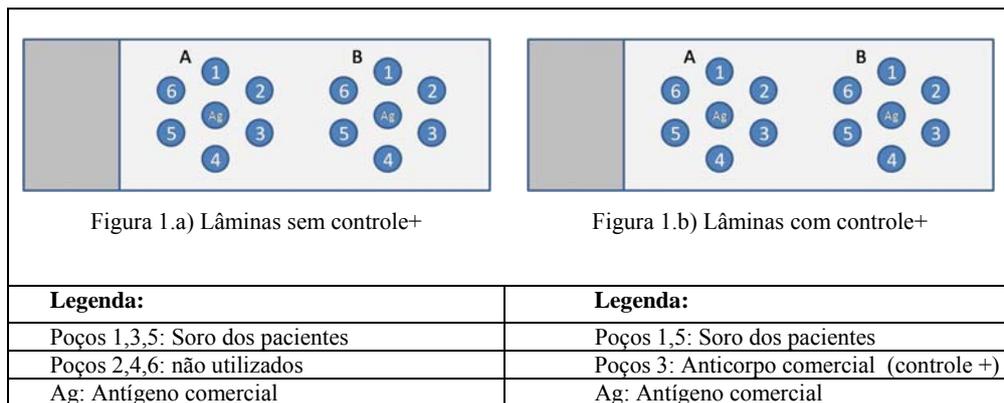


Figura 1 - Lâminas de Imunodifusão.

Após adição dos 20µl de cada soro (pacientes), antígeno e anticorpo comercial nas lâminas, estas foram incubadas em câmara úmida por 48 horas. Terminado esse período as lâminas foram lavadas em solução salina (NaCl 0,9%), por 6 vezes, de quatro em quatro horas. Em seguida, as lâminas foram envolvidas em papel filtro e incubadas a 37°C por 12 horas. Por fim as lâminas foram coradas com Coomassie Brilliant Blue R-250 durante cinco minutos e posteriormente descoradas com solução descorante específica para obter melhor visualização das linhas de precipitação. Adotou-se o protocolo de Imunodifusão Radial Dupla de Camargo (1999) detalhado em anexo 2.

4.9 Estatística

Um banco de dados foi construído através do programa Epi-info, versão 6.04b, 2001, utilizando as variáveis coletadas pelo formulário.

Para as variáveis categorizadas foi realizado um estudo descritivo através de tabelas, e suas associações entre grupos, reativos ou não a histoplasmina, foram feitas através do teste exato de Fisher.

Quanto às variáveis quantitativas foi feito um estudo descritivo através de tabelas de medidas descritivas (média, desvio padrão e mediana).

Para comparação da distribuição das variáveis quantitativas entre os grupos, reativos ou não a histoplasmina, foi utilizado o teste *t*-Student e o teste de Mann-Whitney quando conveniente.

As análises foram feitas com o auxílio do pacote estatístico Stata 9, adotando-se o nível de significância de 0,05 para os testes estatísticos.

4.10 Aspectos Éticos

Um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, escrito, foi entregue a cada sujeito da pesquisa, solicitando autorização para realização da pesquisa. Foi e será mantido total sigilo de todas as informações coletadas durante a pesquisa. Quanto aos pacientes que não aceitaram participar da pesquisa, não houve nenhum prejuízo ao seu atendimento ambulatorial.

Os resultados do teste intradérmico e da sorologia por imunodifusão foram entregues aos médicos de cada paciente participante da pesquisa.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HSJ, protocolo nº 018/2008 (ANEXOS 3 e 4).

5 RESULTADOS

Durante o período de setembro de 2008 a março de 2009, foram abordados 344 pacientes atendidos no ambulatório de infectologia-retrovirose do CEMJA; 161 pacientes preencheram os critérios de inclusão.

Dos 183 restantes, 48 possuíam T CD4+ < 350cel/mm³, 39 não retornaram a leitura de 48 ou 72hrs do teste intradérmico e em 96 destes, devido a logística, ou não foi possível a realização do teste intradérmico ou não localizou-se o prontuário médico dos mesmos.

5.1. Descrição de variáveis sócio-econômicas, demográficas e clínico-laboratoriais

5.1.1. Descrição de variáveis sócio-econômicas e demográficas

A média de idade entre os pacientes do estudo foi de 35,11 anos com uma predominância da faixa etária entre 29-38 anos (36,65%). O sexo masculino correspondeu a 76,40% (n=123) da amostra, enquanto o feminino 23,60% (n=38); os solteiros totalizaram 67,70% (n=109); (tabela 1).

Quanto à renda familiar mensal, a maioria dos participantes recebia no máximo, três salários mínimos (81,99%; n=132), seguida por aqueles com 4-6 salários (8,70%; n=14). Setenta e um (44,10%) pacientes cursam ou já cursaram o 2º grau e que 60 (37,27%) cursam ou já cursaram o 1º grau.

Nasceram em Fortaleza 61,49% (n=99) dos pacientes; 29,81% (n=48) são provenientes do interior do Estado do Ceará, enquanto 8,70% (n=14) migraram de outros Estados brasileiros. Quanto ao tipo de moradia, um número expressivo de pacientes residia em casas (85,10%; n=137) como demonstrado na tabela 1, abaixo.

Tabela 1 – Características sócio-econômicas e demográficas da população em estudo. (CEMJA, 2008-2009).

<i>Características</i>	<i>População em estudo = 161</i>
Idade (anos)	35,11 ¹
18-28 anos	48 (29,81%)
29-38 anos	59 (36,65%)
39-48 anos	41 (25,47%)
49-58 anos	9 (5,59%)
59 anos ou mais	4 (2,48%)
Sexo	
Masculino	123 (76,40%)
Feminino	38 (23,60%)
Estado Civil	
Solteiros	109 (67,70%)
Casados/união estável	41 (25,50%)
Separados/divorciados	8 (5,0%)
Viúvos	3 (1,90%)
Renda mensal familiar	2,16 ²
Não souberam informar	8 (4,97%)
0 a 3 SM ³	132 (81,99%)
4 a 6 SM ³	14 (8,70%)
7 SM ³ ou mais	7 (4,35%)
Escolaridade (anos)	10,59 ⁴
Analfabeto	2 (1,24%)
1º grau	60 (37,27%)
2º grau	71 (44,10%)
3º grau	28 (17,39%)
Local de nascimento	
Fortaleza	99 (61,49%)
Interior do Estado do Ceará	48 (29,81%)
Outros Estados	14 (8,70%)
Tipo de moradia	
Casa	137 (85,10%)
Apartamento	24 (14,90%)

¹: Média de idade dos pacientes participantes do estudo.

²: Média da renda familiar mensal dos pacientes participantes do estudo.

³: Salário mínimo referente a R\$ 415,00 reais (Lei nº 11.709).

⁴: Média de anos de estudo dos pacientes participantes do estudo.

Dez (6,20%) pacientes afirmaram ter permanecido fora do Brasil por um período máximo de até 90 dias. Ter morado em outro país representou 5,0% (n=8) da amostra, aqueles citados foram: EUA (3 pacientes), Itália (2 pacientes), Espanha (2 pacientes), Alemanha (2 pacientes), Portugal (1 paciente), Suécia (1 paciente), Holanda (1 paciente) e França (1 paciente). Três pacientes afirmaram ter morado em mais de um país.

Pacientes que residem atualmente em Fortaleza, mas que já moraram em outro estado brasileiro, representou 26,10% (n=42) dos indivíduos. Os Estados mais citados foram: São Paulo (28 pacientes), Rio de Janeiro (8 pacientes), Distrito Federal (5 pacientes), Minas Gerais (4 pacientes) e o Maranhão citado por 3 pacientes. Treze pacientes afirmaram ter morado em mais de um estado.

Apenas 2,50% (n=4) dos pacientes afirmaram ter morado em outro município do Ceará, os municípios citados foram: Maracanaú (2 pacientes), Eusébio (2 pacientes), Caucaia (1 paciente), Camocim (1 paciente) e Redenção citado por 1 paciente. Dois pacientes afirmaram ter morado em mais de um município cearense.

Participantes que responderam já ter residido em outro bairro que não o que reside atualmente, representou 42,90% (n=69), destes, 19 afirmaram ter morado em mais de um bairro em Fortaleza.

Segundo o IBGE (2007), Fortaleza possui cerca de 116 bairros, distribuídos em seis Secretarias Executivas Regionais (SER I, SER II, SER III, SER IV, SER V, SER VI, anexo 5), destes, 68 foram citados pelos pacientes como residência atual.

Observa-se que Messejana foi o bairro mais citado pelos pacientes com 8,70% de indicações (n=14). A tabela 2 contém os bairros (e suas respectivas regionais) mais citados:

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes quanto ao bairro e SER ao qual residem atualmente.

<i>Bairro/ SER</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Messejana (SER IV)	14	8,70%
Barra do Ceará (SER I)	9	5,59%
Antonio Bezerra (SER III)	8	4,97%
Centro (SER II)	7	4,35%
Conjunto Ceará (SER V)	7	4,35%
Conjunto José Walter (SER V)	6	3,73%
Meireles (SER II)	6	3,73%
Montese (SER IV)	4	2,48%
Praia de Iracema (SER II)	4	2,48%
Jardim das Oliveiras (SER IV)	4	2,48%
Henrique Jorge (SER IV)	4	2,48%
Outros	88	54,66%
TOTAL	161	100,00%

Fonte: CEMJA (2008-2009).

Quanto à ocupação atual dos pacientes, foram encontrados 59 tipos de ocupações diferentes. Estar desempregado há no mínimo um ano atingiu 20,50% (n=33). Na tabela 3, constam as 15 ocupações mais frequentemente citadas:

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes quanto à ocupação atual

<i>Ocupação atual</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Desempregado	33	20,50%
Vendedor	14	8,70%
Dona de casa	9	5,59%
Auxiliar administrativo	8	4,97%
Cabeleireiro	8	4,97%
Estudante	8	4,97%
Costureiro	7	4,35%
Professor	6	3,73%
Serviços gerais	5	3,11%
Auxílio doença	5	3,11%
Recepcionista	4	2,48%
Aposentado	4	2,48%
Telemarketing	4	2,48%
Garçom	2	1,24%
Outros	44	27,33%
TOTAL	161	100,00%

Fonte: CEMJA (2008-2009).

5.1.2. Descrição de variáveis clínico-laboratoriais

A maioria dos pacientes recrutados para o estudo tinha diagnóstico recente de infecção por HIV, onde 66,46% foram detectados em 2008. (tabela 4)

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes quanto ao ano de diagnóstico por HIV.

<i>Ano do diagnóstico por HIV</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
1989	1	0,62%
1995	1	0,62%
1999	1	0,62%
2000	1	0,62%
2001	2	1,24%
2002	1	0,62%
2003	2	1,24%
2004	2	1,24%
2005	5	3,11%
2006	19	11,80%
2007	19	11,80%
2008	107	66,46%
TOTAL	161	100,00%

Fonte: CEMJA (2008-2009).

Pacientes vivendo com aids somaram 46,60% (n=75) da amostra. Na tabela 5 seguem as notificações por ano de diagnóstico.

Tabela 5 – Distribuição dos pacientes quanto ao ano de diagnóstico de aids.

<i>Ano do diagnóstico de aids</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
2000	2	2,67%
2001	17	22,67%
2003	1	1,33%
2005	3	4,00%
2006	20	26,67%
2007	17	22,67%
2008	14	18,67%
2009	1	1,33%
TOTAL	75	100,00%

Fonte: CEMJA (2008-2009).

A média do valor do último T CD4+ foi de 579,09 cel/mm³. A maioria dos pacientes tinha T CD4+ >500 cel/mm³ (n= 91), como listado na tabela 6. Faz uso de medicamento anti-retroviral 46,0% (n=74) dos pacientes.

Tabela 6 – Distribuição dos pacientes quanto ao valor do último T CD4+.

<i>Valor do último T CD4+</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
350-500	70	43,48%
501-750	62	38,51%
751 ou mais	29	18,01%
TOTAL	161	100,00%

Fonte: CEMJA (2008-2009).

A leitura do teste intradérmico com HMIN foi feita em 48 horas em 94,40% (n=152) dos pacientes.

Resultado positivo ao teste intradérmico ocorreu em 12,42% (n=20) da amostra. A média de eritema dos reativos a intradermorreação foi de 17,54mm (então aqui incluídos quatro pacientes que apresentaram eritema < 10mm e que não foram considerados positivos ao teste; e um paciente que apresentou eritema >10mm sem apresentar endureção e que mesmo assim foi considerado positivo) e a média de endureção ao teste foi de 15,52mm. A média de eritema dos pacientes que apresentaram endureção foi de 20,21mm. Na figura 2, fotos representativas de teste positivo ao antígeno.

Tabela 7 – Distribuição dos pacientes positivos à HMIN, quanto ao grau de eritema e endureção. (CEMJA, 2008-2009).

GRAU (mm)	N	%
Grau de eritema a HMIN	(17,54) ¹	73,08%
5-9	5	20,83%
10-14	5	20,83%
15-19	6	25,00%
20-24	3	12,50%
25 ou mais	5	20,83%
Total	24	100,00%
Grau de endureção a HMIN	(15,52) ³	64,67%
6-10	4	16,67%
11-15	7	29,17%
16-20	3	12,50%
21-25	4	16,67%
26 ou mais	1	4,17%
Total	19	100,00%

¹: Média do grau de eritema a HMIN dos pacientes do estudo.

²: Média do grau de endureção a HMIN dos pacientes do estudo.



Figura 2.a) Paciente reativo a HIMN



Figura 2.b) Paciente reativo a HIMN

Figura 2: 2.a) Foto representativa de paciente reagente ao teste com HIMN; 2.b) Foto representativa da medição do grau de endurecimento ao teste com HIMN.

Das 76 amostras testadas para imunodifusão, 74 apresentaram resultado negativo, caracterizado pela ausência de linhas de precipitação M e/ou H; em duas amostras foram observadas linhas de precipitação M, resultado positivo, representando 2,60% das amostras testadas, como observado na figura 3. Nas lâminas que continham controle positivo com antígeno e anticorpo comercial para *Coccidioides immitis*, não foram observadas reações cruzadas.

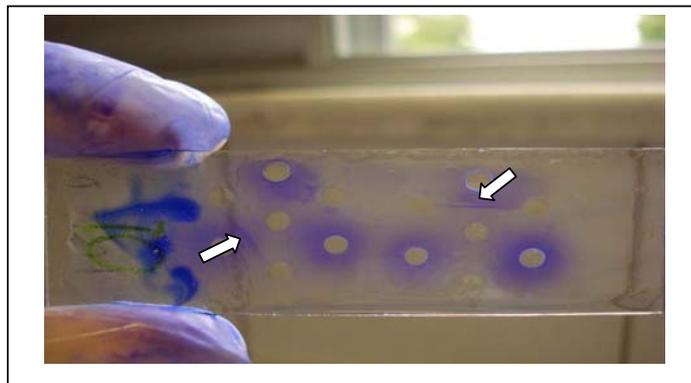


Figura 3 - Lâmina de Imunodifusão com resultado positivo

5.1.3 Descrição de variáveis sócio-econômicas e demográficas dos casos reativos a HMIN

Dos 20 pacientes reagentes ao teste, a média de idade foi de 35,70 anos; renda de 2,73 salários mínimos e 10 anos e um mês de estudo. Treze (65,0%) eram homens e sete (35,0%) eram mulheres.

As ocupações atuais mais freqüentes foram: desempregado com 35,0% (n=7), dona de casa com 15,0% (n=3) e professor com 10,0% (n=2). No passado as ocupações mais citadas foram: vendedor, dona de casa e serviços gerais com 15,0% (n=3) cada um e empregada doméstica com 10,0% (n=2).

Com relação ao bairro ao qual reside atualmente, a maioria morava no Centro da cidade (15,0%; n=3), em Messejana (15,0%; n=3) ou no Jardim Guanabara (10,0%; n=2).

Dez (50,0%) pacientes nasceram em Fortaleza, oito (40,0%) em outros municípios cearenses, um em Pernambuco (5,0%) e outro em Estado de São Paulo (5,0%).

5.1.4 Análise de variáveis clínico-laboratoriais versus resultado do teste intradérmico com HMIN

Na tabela 8, pode-se observar que não houve diferença estatística entre a média de tempo (meses) de diagnóstico por HIV dos positivos a histoplasmina com a média dos negativos ($p=0,095$); ocorrendo o mesmo com: tempo (meses) do diagnóstico de aids ($p=0,073$) e com a média do valor do último T CD4+ ($p=0,427$). Deve-se ressaltar que nem todos os pacientes tinham em seus prontuários médicos data de diagnóstico de aids, mas pelo critério de definição de aids, foram considerados como pacientes vivendo com aids.

Tabela 8: Análise dos fatores clínico-laboratoriais *versus* resultado do teste intradérmico com HMIN.

	Leitura do Teste Intradérmico com Histoplasmina				Valor de <i>p</i>
		N	Média	Desvio Padrão	
Tempo (meses) de diagnóstico por HIV	Positivo	20	37,61	31,16	0,095
	Negativo	141	28,00	32,54	
	Total	161	29,2	32,43	
Tempo (meses) de diagnóstico de aids	Positivo	8	27,77	16,02	0,073
	Negativo	49	20,44	12,02	
	Total	57	21,47	12,75	
Valor do último T CD4+	Positivo	20	594,55	327,59	0,427
	Negativo	141	576,89	172,53	
	Total	161	579,1	197,04	

Fonte: CEMJA (2008-2009).

Um paciente reativo (5,0%) e nenhum dos não reativos relataram internamentos anteriores. O uso de medicação anti-retroviral foi observado em 45,0% dos positivos (n=9) *versus* 46,10% (n=65) dos negativos ao antígeno ($p=1,000$).

Entre os que reagiram ao teste com HMIN 45,0% (n=9) tinham aids; os 46,80% (n=66) restantes eram pacientes apenas portadores do vírus HIV, não havendo associação significativa $p=1,000$. (tabela 9)

Tabela 9: Análise dos fatores clínicos *versus* resultado do teste intradérmico com HMIN.

		Leitura do Teste Intradérmico com Histoplasmina				Valor de <i>P</i>
		Positivo		Negativo		
		N	%	N	%	
Internamentos anteriores	Sim	1	5,00	0	0,00	0,124
	Não	19	95,00	141	100,00	
Total		20	100,00	141	100,00	
Faz uso de medicamentos anti-retrovirais	Sim	9	45,00	65	46,10	1,000
	Não	11	55,00	76	53,90	
Total		20	100,00	141	100,00	
Ter aids	Sim	9	45,00	66	46,80	1,000
	Não	11	55,00	75	53,20	
Total		20	100,00	141	100,00	

Fonte: CEMJA (2008-2009).

5.1.5 Análise de variáveis epidemiológicas *versus* resultado do teste intradérmico com HMIN

A tabela 10a, demonstra que 10,0% (n=2) dos reativos a histoplasmina, têm atividade com terra atualmente *versus* 9,9% (n=14) dos não reativos, não sendo encontrada associação entre ter atividade com terra atualmente e ser ou não reativo a HMIN ($p=1,000$). No passado, entre os reativos, atividade com terra representou 45% (n=9) e nos não reativos 19,9% (n=28), diferença essa com significância estatística ($p=0,021$; razão de prevalência de 2,742; IC: 1,231-6,107).

Tabela 10a: Análise dos fatores epidemiológicos *versus* resultado do teste intradérmico com HMIN.

		Leitura do Teste Intradérmico com Histoplasmina				Valor de <i>p</i>
		Positivo		Negativo		
		N	%	N	%	
Atividade com a terra atualmente	Sim	2	10,00	14	9,90	1,000
	Não	18	90,00	127	90,10	---
Total		20	100,00	141	100,00	---
Atividade com a terra no passado	Sim	9	45,00	28	19,90	0,021
	Não	11	55,00	113	80,10	---
Total		20	100,00	141	100,00	---

Fonte: CEMJA (2008-2009).

Ao se verificar a tabela 10b abaixo, observa-se que 20,0% (n=4) dos reativos a histoplasmina visitaram sítios atualmente, entre os não reativos foram 6,40% (n=9); sem associação estatística: $p=0,600$. Ao contrário, ter visitado sítio no passado e responder positivamente a histoplasmina representou um $p=0,009$ e razão de prevalência de 5,065 (IC: 1,624-15,794), com conseqüente significância estatística.

Como mostrado na tabela 10b e 10c, não foi observada associação estatística nas variáveis: visitação a caverna atualmente ($p=0,162$) e no passado ($p=0,702$); assim como ter tido galinheiro em sua residência atual ($p=0,709$) e no passado ($p=0,146$), respectivamente.

A presença de galinheiro na vizinhança atual representou 40,0% (n=8) dos positivos e 17,0% (n=24) dos negativos, com um p significativo de 0,031, razão de prevalência de 2,688 contido no intervalo de confiança que variou de 1,200-6,020. (tabela 10c).

Tabela 10b (Cont.): Análise dos fatores epidemiológicos *versus* resultado do teste intradérmico com HMIN.

		Leitura do Teste Intradérmico com Histoplasmina				Valor de <i>p</i>
		Positivo		Negativo		
		N	%	N	%	
Visitar sítio atualmente	Sim	4	20,00	9	6,40	0,600
	Não	16	80,00	132	93,60	---
Total		20	100,00	141	100,00	---
Visitou sítio no passado	Sim	6	30,00	11	7,80	0,009
	Não	14	70,00	130	92,20	---
Total		20	100,00	141	100,00	---
Visita caverna atualmente	Sim	2	10,00	4	2,80	0,162
	Não	18	90,00	137	97,20	---
Total		20	100,00	141	100,00	---
Visitou caverna no passado	Sim	1	5,00	17	12,10	0,702
	Não	19	95,00	124	87,90	---
Total		20	100,00	141	100,00	---

Fonte: CEMJA (2008-2009).

As demais variáveis relacionadas às atividades com aves (galinhas) sem significância estatística estão na tabela 10c.

Tabela 10c (Cont.): Análise dos fatores epidemiológicos *versus* resultado do teste intradérmico com HMIN.

		Leitura do Teste Intradérmico com Histoplasmina				Valor de <i>p</i>
		Positivo		Negativo		
		N	%	N	%	
Galinheiro na residência atual	Sim	3	15,00	16	11,30	0,709
	Não	17	85,00	125	88,70	---
Total		20	100,00	141	100,00	---
Galinheiro na vizinhança atual	Sim	8	40,00	24	17,00	0,031
	Não	12	60,00	117	83,00	---
Total		20	100,00	141	100,00	---
Galinheiro na residência passada	Sim	5	25,00	16	11,30	0,146
	Não	15	75,00	125	88,70	---
Total		20	100,00	141	100,00	---
Galinheiro na vizinhança passada	Sim	0	0,00	10	7,10	0,614
	Não	20	100,00	131	92,90	---
Total		20	100,00	141	100,00	---
Limpa galinheiro atual	Sim	3	15,00	8	5,70	0,141
	Não	17	85,00	133	94,30	---
Total		20	100,00	141	100,00	---
Limpou galinheiro no passado	Sim	5	25,00	21	14,90	0,325
	Não	15	75,00	120	85,10	---
Total		20	100,00	141	100,00	---

Fonte: CEMJA (2008-2009).

A presença de mangueira (*Mangifera indica*) na vizinhança atual representou 60,0% (n=12) dos positivos e 31,90% (n=45) dos negativos, com *p* significativa de 0,023, razão de prevalência de 2,737 contido no intervalo de confiança de 1,188-6,303. Mangueira na vizinhança passada, a presença de mangueira na residência atual e no passado, assim como limpar forro de casa atualmente e no passado não tiveram associações significantes. (tabela 10d)

Tabela 10d (Cont.): Análise dos fatores epidemiológicos *versus* resultado do teste intradérmico com HMIN.

		Leitura do Teste Intradérmico com Histoplasmina				Valor de p
		Positivo		Negativo		
		N	%	N	%	
Mangueira na residência atual	Sim	3	15,00	25	17,70	1,000
	Não	17	85,00	116	82,30	
Total		20	100,00	141	100,00	
Mangueira na vizinhança atual	Sim	12	60,00	45	31,90	0,023
	Não	8	40,00	96	68,10	
Total		20	100,00	141	100,00	
Mangueira na residência passada	Sim	0	0,00	9	6,40	0,603
	Não	20	100,00	132	93,60	
Total		20	100,00	141	100,00	
Mangueira na vizinhança passada	Sim	1	5,00	9	6,40	1,000
	Não	19	95,00	132	93,60	
Total		20	100,00	141	100,00	
Limpa forro da casa atual	Sim	2	10,00	17	12,10	1,000
	Não	18	90,00	124	87,90	
Total		20	100,00	141	100,00	
Limpou forro da casa no passado	Sim	1	5,00	11	7,80	1,000
	Não	19	95,00	130	92,20	
Total		20	100,00	141	100,00	

Fonte: CEMJA (2008-2009).

A presença de pombos na residência atual e no passado, do mesmo modo que essas aves presentes na vizinhança atual e passada não tiveram associações com a reatividade à HMIN. (tabela 10e)

Ter tido morcegos na residência atual e passada, na vizinhança atual e passada também não mostraram diferença estatística significativa entre os reativos e não reativos a HMIN. (tabela 10e)

Tabela 10e (Cont.): Análise dos fatores epidemiológicos *versus* resultado do teste intradérmico com HMIN.

		Leitura do Teste Intradérmico com histoplasmina				Valor de <i>p</i>
		Positivo		Negativo		
		N	%	N	%	
Pombo na residência atual	Sim	5	25,00	26	18,40	0,545
	Não	1		115	81,60	
Total		0	100,00	141	100,00	
Pombo na vizinhança atual	Sim	8	40,00	52	36,90	0,808
	Não	1		89	63,10	
Total		0	100,00	141	100,00	
Pombo na residência passada	Sim	3	15,00	14	9,90	0,447
	Não	1		127	90,10	
Total		0	100,00	141	100,00	
Pombo na vizinhança passada	Sim	2	10,00	12	8,50	0,686
	Não	1		129	91,50	
Total		0	100,00	141	100,00	
Morcego na residência atual	Sim	1	5,00	9	6,40	1,000
	Não	1		132	93,60	
Total		0	100,00	141	100,00	
Morcego na vizinhança atual	Sim	2	10,00	11	7,80	0,666
	Não	1		130	92,20	
Total		0	100,00	141	100,00	
Morcego na residência passada	Sim	1	5,00	10	7,10	1,000
	Não	1		131	92,90	
Total		0	100,00	141	100,00	
Morcego na vizinhança passada	Sim	1	5,00	4	2,80	0,489
	Não	1		137	97,20	
Total		0	100,00	141	100,00	

Fonte: CEMJA (2008-2009).

Contato atual com outras aves, exceto galinha e pombo, denotou 40,0% (n=8) dos reativos ao teste intradérmico *versus* 22,0% (n=31) dos não reativos, $p=0,096$. No passado essa variável foi observada em 5,0% dos positivos (n=1) e entre 10,60% (n=15) dos negativos, $p=0,695$.

Variáveis como: morou em sítio, trabalhou em granja, trabalhou diretamente com aves, presença de galinheiro e/ou pombo e/ou morcego no local de trabalho não foram citadas por nenhum dos pacientes participantes do estudo.

6 DISCUSSÃO

Segundo dados da Coordenação de DST/aids da Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza-SMS (2009), desde o advento da aids, a histoplasmose disseminada tem sido identificada de modo crescente em pacientes com HIV internados em Fortaleza.

No presente estudo, pacientes com HIV/aids submeteram-se a teste intradérmico e sorológico na busca da prevalência de histoplasmose infecção em residentes na cidade de Fortaleza, onde foram descritas e analisadas variáveis sócio-econômicas, demográficas, epidemiológicas e clínico-laboratórias, com o intuito de alertar e ajudar os profissionais de saúde a compreenderem a frequência de infecção por *Histoplasma capsulatum* nessa população específica.

A idade e o sexo revelaram que o perfil dos pacientes com HIV/aids em Fortaleza se manteve quase inalterado se comparado a trabalho retrospectivo realizado por De Francesco Daher entre os anos de 1995 e 2004, quando a idade média dos pacientes com aids e HD foi de 34,2 anos; quanto ao sexo os homens representaram 79,80%. Mas se observada coorte prospectiva internacional sobre epidemiologia da histoplasmose em pacientes com aids, homens representaram 95,10% de uma amostra de 304 pacientes (MCKINSEY et al.,1996).

A variável idade quando confrontada com o teste intradérmico se mostrou em discordância com estudos internacionais, sobre prevalência de histoplasmose infecção em imunocompetentes. Em um estudo realizado na Venezuela por Cermeño Jr. et al. (2005) demonstrou que a faixa etária mais reativa ficou entre os 51-60 anos, com 57,10% dos 182 pacientes reativos, seguida pelo grupo de 31-40 anos com 52,90%. De modo diferente, o presente trabalho aborda uma população específica (pacientes HIV/aids) que acomete uma faixa etária adulta mais jovem. Já em estudo brasileiro realizado no interior da Paraíba por Costa, Wanke e Barros (1989), com imunocompetentes, analisando apenas os maiores de 18 anos deste estudo, a população que mais respondeu positivamente ao teste foi entre os 20-29 anos com 60 pacientes reativos, seguida pela população entre 30-39 e 40-49 com 49 indivíduos cada, de um total de 1.957 indivíduos.

No Estado do Ceará, o estudo de Diógenos et al. (1990) mostrou que mesmo considerando os indivíduos de menor idade, a população que mais reagiu foi os maiores de 50 anos, com 35 casos positivos, seguindo da população entre 41-50 anos, com 31 casos de uma amostra de 138 participantes. A escassez de artigos disponíveis em pacientes HIV positivos não permitiu uma comparação justa. É relevante lembrar que a epidemia por aids no Brasil acomete principalmente adultos jovens (BOLETIM EPIDEMIOLOGICO DST/AIDS, 2008), motivo pelo qual observou-se uma menor média de idade, na presente pesquisa, se comparado com os trabalhos que focaram imunocompetentes.

Segundo dados da Coordenação de DST/aids da SMS de Fortaleza (2009), a escolaridade dos pacientes com aids em nossa cidade, no ano de 2008, concentrou-se entre os que possuem o 1º grau incompleto, divergindo da presente pesquisa, onde se encontrou indivíduos mais escolarizados, tanto na amostra geral, como nos pacientes reativos. Em estudo realizado por Eidam et al. (2006) em Florianópolis-SC, sobre estilo de vida de pacientes HIV positivos em associação a contagem de T CD4+, viu-se que a média de T CD4+ dos 111 participantes desse estudo era de 345cel/mm³ e média de escolaridade de mais de oito anos de estudo (56,80%). Estes dados sugerem que possivelmente os indivíduos HIV positivos que apresentam melhores níveis de T CD4+, (foco desse estudo), tanto após terapia antiretroviral como por detecção precoce, são aqueles que possuem maior escolaridade.

Em dissertação de mestrado, sobre pacientes com aids e HD de um hospital de referência para HIV/aids do Ceará, Ramos (2008) identificou uma maior proporção de pacientes com HD natural de Fortaleza (27 casos de HD de um total de 60 pacientes com aids), quando comparado com aqueles do interior do Estado (17 casos de um total de 62), $p=0,04$. No presente estudo, dos 18 indivíduos reativos a HMIN; 55,5% eram fortalezenses, demonstrando que esses pacientes podem ter-se infectado tanto na capital como no interior do Estado. Entretanto, para se fazer tal afirmação, são necessários mais estudos de prevalência, bem como de isolamento e mapeamento da presença desse fungo no Ceará.

Quanto a ocupação atual, em estudo de Cermeño et al. (2004) sobre prevalência de histoplasmose infecção em imunocompetentes venezuelanos de uma área agrícola, daquelas mais reativos a HMIN, 45,6% (n=78) eram estudantes e 11,7% (n=20) agricultores, de uma amostra de 175 participantes. Aqui, não foram observadas associações significantes entre as ocupações atuais ou passadas e a reação positiva ao

teste, embora profissões, citadas por alguns pacientes, sejam fatores reconhecidamente associados à detecção de *H. capsulatum* e relacionadas com o risco de histoplasmose em imunocomprometidos, tais como: jardinagem, agricultura, construção civil e trabalho com animais (NEGRONI, 2005; MCKINSEY et al., 1997). O que pode ser explicado pela homogeneidade da nossa população, onde contato com aves, construções e multiplicidade de experiências de emprego são frequentes (RAMOS, 2008).

A partir de 2006, a maioria dos pacientes, residente em Fortaleza, recém diagnosticado com HIV/aids na rede municipal de saúde, passaram a ser encaminhados ao CEMJA, para acompanhamento no ambulatório de infectologia-retrovirose. Devido a este fato, na presente pesquisa, houve uma significativa diferença entre os números de pacientes diagnósticos com HIV/aids antes e após 2006. Pacientes diagnosticados antes de 2006, ou foram transferidos de outros Países ou Estados, ou por algum motivo preferiram trocar de unidade de atendimento estadual ou federal pelo municipal.

O uso de medicamentos anti-retrovirais e ter ou não aids não teve associação com a resposta ao teste intradérmico, mesmo achado foi encontrado no estudo de Mckinsey et al. (1997), o que pode ser justificado pelo bom valor numérico e funcional das células T CD4+.

As variáveis: presença de galinheiro na vizinhança atual do paciente, presença de mangueira (*mangifera indica*) na residência atual; atividade com terra no passado e visitar sítio no passado, evidenciaram-se significantes para a infecção por *Histoplasma capsulatum*. O que vai ao encontro de outra variável da pesquisa, “o tipo de moradia”. Essa variável revelou que a maioria dos pacientes residia em casas, fato esse, que pode ter propiciado costumes facilitadores de infecção por esse fungo, tais como: criação de animais em quintais (inclusive de aves), o cultivo de árvores (frutíferas ou de paisagismo) e o trato com a terra (limpeza e conservação). A importância da árvore mangueira provavelmente se dê pelo hábito dos morcegos de apreciarem o seu fruto e serem atraídos pela presença das mesmas.

Variáveis como: morou em sítio, trabalhou em granja, trabalhou diretamente com aves, presença de galinheiro e/ou pombo e/ou morcego no local de trabalho não foram citadas por nenhum dos pacientes, possivelmente por se tratar de uma zona urbana, por isso não foram descritas nem analisadas nesta pesquisa.

Inquérito epidemiológico utilizando histoplasmina já foi amplamente utilizado e mencionado na literatura internacional e em menor frequência no Brasil. Neste estudo, foi encontrada uma prevalência de 12,42% (n=20). Comparar essa prevalência com

outras realizadas em nosso Estado não é possível, pois os únicos trabalhos publicados sobre prevalência de histoplasmosose infecção no Ceará, são em pacientes imunocompetentes e residentes no interior do Estado, como estudo de Coelho et al. (1986) em 138 pacientes internados em Fortaleza, mas provenientes do interior, onde foi encontrado uma prevalência de 23,6% (n=9); quatro anos após, no estudo de Diógenes et al. (1990) onde encontrou-se uma prevalência ainda maior na Serra do Pereiro (61,5%) e por Façanha et al. (1991) sobre estudo soroepidemiológico de paracoccidioidomicose e histoplasmosose infecção no município cearense de Palmácia: dos 90 pacientes que retornaram para leitura do teste intradérmico com histoplasmina, obteve-se uma prevalência de 38,93%. Não se identificaram também no Brasil inquéritos epidemiológicos de reatividade a HMIN realizados em população com fatores de imunossupressão.

Já em estudo internacional, uma coorte prospectiva, realizada por McKinsey et al. (1996), em pacientes com aids de área endêmica para *Histoplasma capsulatum* revelou uma prevalência de 16,7% de um total de 274 pacientes. A prevalência obtida em Fortaleza (12,42%) se mostrou menor que aquela observada no citado estudo (16,7%), no entanto, a diferença entre eles não foi demasiadamente relevante.

A baixa prevalência encontrada neste estudo, comparado a outros inquéritos realizados no Brasil, pode ser explicada possivelmente pelo quadro de comprometimento do sistema imunológico que pacientes com HIV/aids apresentam, pois, mesmo com o valor de T CD4+ em níveis bons, não há estudos que demonstrem serem eles funcionalmente competentes.

Em um inquérito realizado no nordeste da Argentina em 344 crianças de 2 a 15 anos, utilizando teste intradérmico e sorologia por ID, revelou uma prevalência de 9,2% e zero % respectivamente (MANGIATERRA et al., 1996). Dois pacientes da presente pesquisa foram positivos (prevalência de 2,6%) à ID, esses mesmos pacientes também foram reativos a investigação intradérmica com histoplasmina, revelando a harmonia entre os testes. Com base nesses resultados e no estudo de Anjos et al. (2007), sobre a incidência de histoplasmosose infecção através de testes sorológicos, em espeleólogos mineiros, não é possível afirmar que esses pacientes estão ou estavam com doença em curso, e sim, que possuíam níveis de anticorpos relativamente expressivos até o momento da coleta sanguínea, pois entraram em contato com o *H. capsulatum* em algum momento da vida.

Os pacientes acima tiveram seu prontuário médico investigado e não foi

encontrado nenhum relato sugestivo de histoplasmose. Possivelmente esses pacientes não tiveram histoplasmose disseminada doença por não estarem com avançada imunossupressão, característica da infecção em imunocomprometidos.

Segundo Kauffman (2008) reações falso positivas podem ocorrer em infecções fúngicas. Kuberski et al. (2007) relatam que paciente com *Coccidioides* pode ser um falso positivo frente ao antígeno de *Histoplasma capsulatum*, devido à reações cruzadas em áreas endêmicas para esses fungos; Sidrim e Oliveira (1999) afirmam que o mesmo pode ocorrer a pacientes com paracoccidioidomicose.

É sabido que o Ceará é área endêmica para *coccidioidomicose*, como quase 30% dos pacientes desse estudo eram provenientes do interior, fez-se necessária a investigação para reação cruzada com *coccidioides*; nenhuma ID foi reativa para coccidioidina.

7 CONCLUSÕES

1. A prevalência de *Histoplasma capsulatum* entre indivíduos soropositivos por HIV residentes na cidade de Fortaleza se mostrou de **média** intensidade comparada à locais de reconhecida alta endemicidade.
2. Ter galinheiro na vizinhança atualmente, ter mangueira na residência atual, ter tido atividade com terra no passado e ter visitado sítio no passado, evidenciaram-se significantes para a infecção por *Histoplasma capsulatum*.
3. A grande maioria dos pacientes estudados apresentou infecção passada por *Histoplasma capsulatum* caracterizada pela baixa frequência de ID positiva.

[FSB11] Comentário: Pedem a referencia disso

REFERÊNCIAS

ALLENDOERFER, R.; BIOVIN, G. P.; DEEPE JR., G. S. Modulation of immune responses in murine pulmonary histoplasmosis. **J. Infect. Dis.** v. 175, n. 4, p. 905-914, 1997.

ANJOS, D. T.; NUNES, E.; SOUZA, R.; MOREIRA, A. V.; SOUZA, M. C. CONGRESSO BRASILEIRO DE ESPELEOLOGIA, XXIX., 2007, Ouro Preto. **Anais do Congresso Brasileiro de Espeleologia**. Ouro Preto: Sociedade Brasileira de Espeleologia, 2007. p. 7-12.

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

ASSI, M. A.; SANDID, M. S.; BADDOUR, L. M.; ROBERTS, G. D.; WALKER, R. C. Systemic histoplasmosis: a 15-year retrospective institutional review of 111 patients. **Medicine**, v. 86, n. 3, p. 162-169, may. 2007.

AZUMA, I.; KANETSUNA, F.; TANAKA, Y.; YAMAMURA, Y.; CARBONELL, L. M. Chemical immunological properties of galactomannans obtained from *Histoplasma duboisii*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* and *Blasomyces dermatitidis*. **Mycopathol. Mycol. Appl.**, v. 54, n. 1, p. 111-125, 1974.

BAVA, A. J. Histoplasmosis in the Muñiz Hospital of Buenos Aires. **Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo**, São Paulo, v. 37, n. 6, p. 531-535, nov./dic.1995.

BIALEK, R.; FEUCHT, A.; AEPINUS, C.; JUST-NUBLING, G.; ROBERTSON, V. J.; KNOBLOCH, J.; HOHLE, R. Evaluation of two nested PCR assays for detection of *Histoplasma capsulatum* DNA in human tissue. **J. Clin. Microbiol**, v. 40, n. 5, p.1644-1647, may. 2002.

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

BRACCA, A.; TOSELLO, M. E.; GIRARDINI, J. E.; AMIGOT, S. L.; GOMEZ, C.; SERRA, E. Molecular detection of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* in human clinical samples. **J. Clin. Microbiol.**, v. 41, n. 4, p. 1753-1755, apr. 2003.

BRASIL. Lei nº 11.709, de 19 de junho de 2008. Dispõe sobre o salário mínimo a partir de 1º de março de 2008. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 20 jun. 2008. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2008/Lei/L11709.htm. Acessado em: 5 jun. 2009.

BUITRAGO, M. J.; BERENGUER, J.; MELLADO, E.; RODRÍGUEZ-TUDELA, J. L.; CUENCA-ESTRELLA, M. Detection of imported histoplasmosis in serum of HIV-infected patients using a real-time PCR-based assay. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 25, n. 10, p. 665-668, 2006.

CAMARGO, P. Z. Diagnóstico Imunológico em Micologia. In: Sidrim, J. J. C.; Moreira, J. L. B. (ed.). **Fundamento Clínicos e Laboratoriais da Micologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 152-70.

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

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Treating Opportunistic Infections Among HIV-Infected Adults and Adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Disease Society of America. **MMWR** 53, p. 34-35, 2004.

CERMEÑO, J. R.; HERNÁNDEZ, I.; CERMEÑO, J. J.; GODOY, G.; CERMEÑO, J. J.; ORELLÁN, Y.; BLANCO, Y.; CABELLO, I.; GUZMÁN, Y.; ALCALÁ, F.; GARCÍA, T.; PENNA, S. Epidemiological survey of histoplasmine and paracoccidiodine skin reactivity in an agricultural area in Bolívar state, Venezuela. **Eur. J. Epidemiol.**, v. 19, n. 1, p. 189-193, feb. 2004.

CERMEÑO, J. R.; CERMEÑO, J. J.; HERNÁNDEZ, I.; GODOY, G.; CERMEÑO, JULY. J.; CABELLO, I.; ORELLÁN, Y.; BLANCO, Y.; PENNA, S. Histoplasmine and paracoccidiodine epidemiological study in Upata, Bolívar state, Venezuela. **TM&IH**, v. 10, n. 3, p. 216-219, mar. 2005.

CHANG, M. R.; TAIRA, C. L.; PANIAGO, A. M. M.; TAIRA, D. L.; CUNHA, R. V.; WANKE, B. Study of 30 cases of Histoplasmosis observed in Mato Grosso do Sul state,

Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo**, São Paulo, v. 49, n. 1, p. 37-39, jan./feb. 2007.

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

COHEN, P.R.; HELD, J. L.; GROSSMAN, M. E.; ROSS, M. J.; SILVERS, D. N. Disseminated histoplasmosis presenting as an ulcerated verrucous plaque in a human immunodeficiency virus-infected man: Report of a case possibly involving human-to-human transmission of histoplasmosis. **Int. J. Dermatol.** v. 30, n. 2, p. 104-108, fev. 1991.

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

CORTI, M. E.; CENDOYA, C. A.; SOTO, I.; ESQUIVEL, P.; TRIONE, N.; VILLAFANE, M. F.; CORBERA, K. M.; HELOU, S.; NEGRONI, R. Disseminated histoplasmosis and AIDS: clinical aspects and diagnostic methods for early detection. **AIDS Patient Care STDS**, v. 14, n. 13, p. 149-154, mar. 2000.

COSTA, W.; WANKE, B.; BARROS, M. A. O. Paracoccidiodomicose e Histoplasmosose capsulata. Inquérito intradêmico em três municípios do Estado da Paraíba, João Pessoa, **Revista do CCS**, João Pessoa, v. 11, n. 2, p. 181-188, jul./dez. 1989.

COUPPIE, P. et al. American histoplasmosis in developing countries with a special focus on patients with HIV: diagnosis, treatment, and prognosis. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, v. 19, n. 5, p. 443-449, oct. 2006.

COUTO, M. A.; LIU, L.; LEHRER, R. I.; GANZ, T. Inhibition of intracellular *Histoplasma capsulatum* replication by murine macrophages that produce human defensin. **Infect. Immun.** v. 62, n. 6, p. 2375-2378, 1994.

CURY, G. C.; FILHO, A. D.; CRUZ, A. G. C.; HOBAlKA, A. B. S. Surto de histoplasmosose em Pedro Leopoldo, Minas Gerais, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 34, n. 5, set./out. 2001.

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

DEEPE JR., G.S.; DUROSE, G.G. Immunobiological activity of recombinant H antigen from *Histoplasma capsulatum*. **Infect. Immun.**, v. 63, n. 8, p. 3151-3157, 1995.

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

DURKIN, M. M., CONNOLLY, P. A.; WHEAT, L. J. Comparison of radioimmunoassay and enzyme-linked immunoassay methods for detection of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* antigen. **J. Clin. Microbiol.**, v. 35, n. 9, p. 2252–2255, sept. 1997.

ECONOMOPOULOU, P.; LASKARIS, G.; LITTAS, C. Oral histoplasmosis as an indicator of HIV infection. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** v. 86, n. 2, p. 203-206, aug.1998.

EIDAM, C. L.; LOPES, A. S.; GUMARÃES, M. D. C.; OLIVEIRA, O. V. ESTILO DE VIDA DE PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) E SUA ASSOCIAÇÃO COM A CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4. **Rev. Bras.Cineantropom. Desempenho Hum.** v. 8, n. 3, p. 51-57, 2006.

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

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

FAVA, C. S.; FAVA NETTO, C. Epidemiologic surveys of histoplasmin and paracoccidioidin sensitivity in Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.** v. 40, n. 3, p. 155-164, 1998.

FIOCRUZ. Protocolo de preparo do filtrado de cultura de *Histoplasma capsulatum* (histoplasmina). Rio de Janeiro. 2009.

FLOR, A.; ESTIVILL, D.; PÉREZ, R.; ORDEIG, J.; RAMOS, F.; BEHY, J. S.; PUIG, X. Histoplasmosis pulmonar aguda em un viajero español a Nicaragua: ejemplo de enfermedad importada. **Rev. Iberoam. Micol.**, v. 20, p. 24-28, 2003.

FREDRICKS, D. N.; ROJANASTHIEN, N.; JACOBSON, M. A. AIDS-related disseminated histoplasmosis in San Francisco, California. **West. J. Med.**, v. 167, n. 5, p. 315-321, nov. 1997.

GOLDMAN, M.; ZACKIN, R.; FICHTENBAUM, C. J.; SKIEST, D. J.; KOLETAR, S. L.; HAFNER, R.; WHEAT, L. J.; NYANGWESO, P. M. N.; YIANNOUTSOS, C. T.; SCHNIZLEIN, C. T.; OWENS, S.; ABERG, J. A. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. **Clin. Infect. Dis.**, v. 38, n. 10, p. 1485-1489, may. 2004.

GOODWIN, R. A.; LOYD, J. E.; DES PREZ, R. M. Histoplasmosis in normal host. **Medicine.** v. 60, n. 4, p. 231-266, 1981.

GUEDES, H. L. M.; GUIMARÃES, A. J.; MEDEIROS, M.; PIZZINI, C. V.; HAMILTON, A. J.; PERALTA, J. M.; DEEPE JR., G. S.; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M. PCR assay for identification of *Histoplasma capsulatum* based on the nucleotide sequence of the M antigen. **J. Clin. Microbiol.**, v. 41, n. 2, p. 535-539, feb. 2003.

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

GUTIERREZ, M. E.; CANTON, A.; SOSA, N.; PUGA, E.; TALAVERA, L. Disseminated Histoplasmosis in Patients with AIDS in Panama: A Review of 104 Cases. **Clin. Infect. Dis.**, v. 40, p. 1199-2202, 2005.

HAIJEH, R. A. Disseminated histoplasmosis in persons infected with human immunodeficiency virus. **Clin. Infect. Dis.**, v. 21, suppl.1, p. 108-110, aug. 1995.

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

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

IBGE. **A divulgação dos resultados.** Disponível em: http://www.ibge.gov.br/censo/divulgacao_internet.shtm. Acessado em: 2 abril de 2009.

JOSHI, S. A.; KAGAL, A. S.; BHARADWAJ, R. S.; KULKARNI, S. S.; JADHAV, M. V. Disseminated histoplasmosis. **Indian J. Med. Microbiol.**, v. 24, n. 4, p. 297-298, 2006.

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

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

KUBERSKI, T.; MYERS, R.; WHEAT, L. J.; DURKIN, M.; CONNOLLY, P.; KUBAK, B. M.; BRUCKNER, D.; PEGUES, D. Diagnosis of Coccidioidomycosis by antigen detection using cross-reaction with a *Histoplasma* antigen. **Clin. Infect. Dis.** v. 44, p. 50-54, mar. 2007.

KUROWSKI, R. M. D.; OSTAPCHUK, M. Overview of histoplasmosis. **American Family Physician**, v. 66, n. 12, p. 2247-2252, dec. 2002.

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

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

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

MANGIATERRA, M. Histoplasmin and paracoccidioidin skin reactivity in infantile population of northern argentina. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 38, n. 5, p. 349-353, set./out. 1996.

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

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

MAUBON, D.; SIMON, S.; AZNAR, C. Histoplasmosis diagnosis using a polymerase chain reaction method. Application on human samples in French Guiana, South America. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 58, n. 4, p. 441-444, aug. 2007.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. Brasília: Ministério da Saúde, 2003. p. 15-16.

_____. Boletim Epidemiológico DST/AIDS-2008. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/services/DocumentManagement/FileDownload.EZTSvc.asp?DocumentID=%7BFBC01C7E-E38B-4257>>. Acesso em: 5 jun. 2009.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; KOBAYASHI, G. S.; PFALLER, M. A. Micoses Sistemicas. In: **Microbiologia Médica**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 477-486.

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

NOBRE, V.; BRAGA, E.; RAYES, A.; SERUFO, J. C.; GODOY, P.; NUNES, N. ANTUNES, C. M.; LAMBERTUCCI, J. R. Opportunistic infections in patients with AIDS admitted to a university hospital of the Southeast of Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo**, São Paulo, v. 45, n. 2, p. 69-74, mar./apr. 2003.

OLIVEIRA, F. M.; UNIS, G.; SEVERO, L. C. Microepidemia de histoplasmose em Blumenau, Santa Catarina. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 32, n. 4, p. 375-378, jul./ago. 2006.

PECHING, G.; KUMAKAWA, Z.; GALAZA, C. Histoplasmosis diseminada aguda: enfoque de manifestaciones cutáneas. **Folia dermatol. Peru.**, v. 15, n. 3, p.172-175, sept./dic. 2004.

PETERS, E. J. G.; KAUFFMANN, R. H.; BLOK, P. Fever and high lactate dehydrogenase in HIV-positive patients from the Antilles and Surinam: histoplasmosis? **Neth. J. Med.**, v. 64, n. 8, p. 302-306, sept. 2006.

PIETROBON, D.; NEGRO-MARQUÍNEZ, L.; KILSTEIN, J.; GALÍNDEZ, J.; GRECA, A.; BATTAGLIOTTI, A. Histoplasmosis diseminada y sida en un hospital argentino: manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. **Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.**, v. 22, n. 3, p. 156-159, mar. 2004.

RAMOS, I. C. **Achados clínicos laboratoriais como auxiliares no diagnóstico de histoplasmose disseminada em pacientes febris com aids de hospital de referência do Ceará**. 2008. 103f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2008.

RODRIGUES, M. T ; RESENDE, M. A. Epidemiologic skin test survey of sensitivity to paracoccidioidin, histoplasmin and sporotrichin among gold mine workers of Morro Velho Mining, Brazil. **Mycopathologia**, v.135, n. 2, p. 89-98, jan. 1996.

SCAPELLATO, P. G.; DESSE, J.; NEGRONI, R. Acute disseminated histoplasmosis and endocarditis. **Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo**, São Paulo, v. 40, n. 1, p. 19-22, jan./feb. 1998.

SIDRIM, J. J. C.; OLIVEIRA, F. G. M. Micoses Profundas. In: Sidrim, J. J. C.; Moreira, J. L. B. (ed.). **Fundamento Clínicos e Laboratoriais da Micologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 152-70.

SILLIS, M.; SCHWARTZ, A.; WEG, J. G. Conjugal histoplasmosis: a consequence of progressive dissemination in the index case after steroid therapy. **Ann. Intern. Med.** v. 79, p.221-224, 1973.

TOBON, A. M.; AGUDELO, C. A.; ROSERO, D. S.; OCHOA, J. E.; BEDOUT, C.; ZULUAGA, A.; ARANGO, M.; CANO, L. E.; SAMPEDRO, J.; RESTREPO, A. Disseminated histoplasmosis: a comparative study between patients with acquired immunodeficiency syndrome and non-human immunodeficiency virus-infected individuals. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 73, n. 3, p. 576-582, sept. 2005.

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

WANKE, B.; LAZÉRA, M. Histoplasmose Clássica e Africana. In: SIDRIM, J.J.C.; ROCHA M.F.G. (Ed.). **Micologia Médica à Luz de Autores Contemporâneos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 222-236.

WARD, J. I.; WEEKS, M.; ALLEN, D.; HUTCHESON, R. H. JR.; ANDERSON, R.; FRASER, D. W.; KAUFMAN, L.; AJELLO, L.; SPICKARD, A. Acute histoplasmosis: clinical, epidemiologic and serologic findings of an outbreak associated with exposure to a fallen tree. **Am. J. Med.**, v. 66, n. 4, p. 587-595, apr. 1979.

WHEAT, L. J.; SLAMA T. G.; NORTON, J. A.; KOHLER, R. B.; EITZEN H. E.; FRENCH M. L.; SATHAPATAYAVONGS, B. Risk factors for disseminated or fatal histoplasmosis: analysis of a large urban outbreak. **Ann. Intern. Med.** v. 96, n. 1, p. 159-163, feb. 1982.

WHEAT, L. J.; KAUFFMAN, C. Histoplasmosis. **Infect. Dis. N. Am.** v.17, p. 1-19, 2003.

WHEAT, L. J.; CONNOLLY-STRINGFIELD, P. A.; BAKER, R. L.; CURFMAN, M. F.; EADS, M. E.; ISRAEL, K. S.; NORRIS, S. A.; WEBB, D. H.; ZECKEL, M. L. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. **Medicine**, v. 69, n. 6, p. 361-374, nov. 1990.

ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; WANKE, B. Isolamento do *Histoplasma capsulatum* de animais silvestres no município do Rio de Janeiro. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 1, p. 42-52, jan./mar. 1986.

ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; WANKE, B. Distribuição das fontes de infecção do *histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* em Rio da Prata – Município do Rio de Janeiro (RJ). **Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo**, v. 29, n. 4, p. 243-250, jul./ago. 1987.
ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; E SILVA, T. P. M.; DE MEDEIROS, M. M. Genetic diversity of *Histoplasma capsulatum* strains in Brazil. **FEMS Immunol. Med. Microbiol.**, v. 45, n. 3, p. 443-449, 2005.

ZHAO, B.; XIA, X.; YIN, O.; ZHANG, X.; WU, E.; SHI, Y.; TONG, M.; SUN, S.; GUI, X.; ZHAO, Z.; FENG, X. Epidemiological investigation of *Histoplasma capsulatum* infection in China. **Chin. Med. J.**, v. 114, n. 7, p. 743-746, 2001.

ZEIDBERG, L. D. A theory to explain the geographic variations in the prevalence of histoplasma sensitivity. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** v. 3, n. 6, p. 1057-1065, 1954.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o(a) Sr/Sra. _____, DN: ____/____/____, acompanhado no ambulatório do CEMJA, a participar da pesquisa: “HISTOPLASMOSE INFECÇÃO EM PACIENTES HIV POSITIVOS RESIDENTES NA CIDADE DE FORTALEZA, CEARÁ”, desenvolvido pela pesquisadora **Fabírcia Salvador Bezerra**, sob orientação da **Profa. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão**, do Curso de Mestrado Acadêmico em Saúde Pública, da Universidade Federal do Ceará-UFC.

Histoplasma capsulatum é um fungo que pode ser transmitido por solo com fezes de aves como: galinhas, pombos ou de morcegos contaminados. Na maioria das pessoas não causa nenhuma doença, mas nos indivíduos com defesas baixas, como é o caso daqueles HIV positivos, pode desencadear uma infecção grave com risco de morte, no entanto é uma doença que tem tratamento e é curável. Segundo a Secretaria de Saúde da cidade de Fortaleza (2008), histoplasmose foi a segunda infecção febril sistêmica mais notificada em pacientes com aids, daí a importância de se ter mais informações sobre esta doença.

Este estudo pretende conhecer quantos pacientes deste serviço de infectologia, já tiveram contato com esse fungo, e que podem estar em risco de desenvolver algum sintoma grave, à medida que a imunidade caia por conta da infecção por HIV.

Serão realizados um exame e um teste para diagnóstico da histoplasmose infecção, o exame será feito através da coleta sanguínea para análise, e o teste pela aplicação de uma substância em sua pele, utilizando uma seringa. Esse procedimento é chamado de “Teste Intradérmico”, a leitura da positividade ou não ao teste será realizada com 48 ou 72h.

É possível que durante e após o procedimento do Teste Intradérmico, o senhor(a) sinta dor local. Poderá ocorrer também pequeno sangramento local. Raramente ocorrerão complicações como equimose (mancha escura na pele), infecção local (pele vermelha e quente),

sensação de dormência e formigamento também no local. O resultado é positivo para o fungo pesquisado (*Histoplasma capsulatum*) quando no local onde foi aplicado a injeção ficar avermelhada e/ou elevada. Uma foto da alteração da pele será tirada após 48 ou 72h, mas sem revelar sua identidade. O exame e o teste a ser realizado têm por finalidade confirmar se o senhor(a) tem ou não essa infecção, contribuindo assim com mais informações sobre histoplasmose infecção em nosso Estado. Qualquer abordagem a ser feita no senhor(a) será em comum acordo com seu médico assistente.

Uma vez o exame sendo positivo, o Sr(a) será informado pelo seu médico assistente, mas nenhum tratamento será feito, pois a presença do fungo, sem febre não é recomendado tratamento, apenas acompanhamento.

Caso aceite participar desta pesquisa, será preenchido também, um formulário com informações sobre: seus costumes, vida e sobre a possível infecção pelo *Histoplasma*.

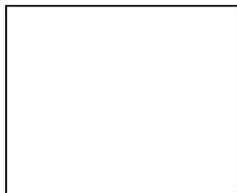
Toda e qualquer informação será guardada de forma sigilosa e poderá ser utilizado posteriormente para novas pesquisas. Caso o senhor(a) concorde, basta somente assinar seu nome no final da página; caso concorde e posteriormente não seja mais da sua vontade ou caso recuse de princípio a participação no estudo, isso não trará nenhum prejuízo ao seu atendimento ambulatorial. Qualquer dúvida, você poderá entrar em contato com a pesquisadora Fabrícia Salvador Bezerra ou com a Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão. Caso deseje entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São José que aprovou este estudo, os telefone e endereços seguem abaixo.

“Declaro ainda estar ciente dos meus direitos de participar ou deixar de participar se assim for minha vontade, em qualquer período da realização do estudo. Estou igualmente ciente de que os resultados e fotos do projeto serão publicados em documentos especializados, nos meios de comunicação científicos, universitários e/ou leigos que se fizerem necessários para levar a público os resultados obtidos, sem que para isso eu seja identificado. Estou informado (a) de que toda a obtenção e análise de dados sobre minha participação nas atividades do projeto estão de acordo com as normas do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa com seres humanos, de 1996”.

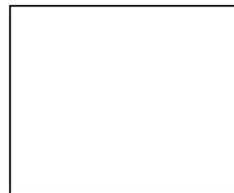
Data ___ / ___ / ___

Ass. Paciente _____

Ass. Testemunha _____



(Polegar Direito)



(Polegar Direito)

Fabírcia Salvador Bezerra
Fone: 8757.1806/3279.2964
Rua: Walter de Castro, 70, Cd. Dos Funcionários

Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão
Fone: 9994.6710/ 3366.8044
Avenida dos Expedicionários, 4435

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São José
Fone: 3001-2319
Rua: Nestor Barbosa, 315, Parquelândia

APÊNDICE 2

FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

HISTOPLASMOSE INFECÇÃO EM PACIENTES HIV POSITIVOS RESIDENTES NA
CIDADE DE FORTALEZA, CEARÁ

1- Identificação:

Iniciais: _____
Data de abordagem: ___/___/_____

2- Dados Sócio-econômicos:

Idade: _____ DN: ___/___/_____ Sexo: () masculino feminino ()
Naturalidade: _____ Estado: _____
Tempo de moradia na cidade em que nasceu _____
Estado Civil: () solteiro () casado, união estável () viúvo () separado, divorciado
Ocupação atual _____ Ocupação anterior: _____
Renda: R\$ _____ Anos de estudo: _____
Tipo de moradia atual: () casa () apartamento () outro: _____
Endereço atual (bairro): _____

3- Dados Demográficos:

Já morou em outro Município? Sim () Não ()

Se sim,

Município 1: _____ Tempo de moradia: _____

Município 2: _____ Tempo de moradia: _____

Município 3: _____ Tempo de moradia: _____

Município 4: _____ Tempo de moradia: _____

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

Se sim,

Estado 1: _____ Tempo de moradia: _____

Estado 2: _____ Tempo de moradia: _____
 Estado 3: _____ Tempo de moradia: _____
 Estado 4: _____ Tempo de moradia: _____

Já visitou outro País (até 90 dias)? Sim () Não ()

Se sim,

País 1: _____ Tempo da visitação: _____
 País 2: _____ Tempo da visitação: _____
 País 3: _____ Tempo da visitação: _____
 País 4: _____ Tempo da visitação: _____

Já morou em outro País? Sim () Não ()

Se sim,

País 1: _____ Tempo de moradia: _____
 País 2: _____ Tempo de moradia: _____
 País 3: _____ Tempo de moradia: _____
 País 4: _____ Tempo de moradia: _____

Já morou em outro bairro em Fortaleza? Sim () Não

Se sim,

Bairro 1: _____ Tempo de moradia: _____
 Bairro 2: _____ Tempo de moradia: _____
 Bairro 3: _____ Tempo de moradia: _____
 Bairro 4: _____ Tempo de moradia: _____

Tempo de moradia no bairro que reside atualmente: _____

4- Dados Epidemiológicos – Histoplasmosse

Respostas: 1- sim 2- não

Categoria	Atual (Até 1 ano)	Passado (+ de 1 ano)	Há quantos anos atrás
Presença de pombos na residência			
Presença de pombos na vizinhança			
Presença de pombos no local de trabalho			
Presença de galinheiro na residência			
Presença de galinheiro na vizinhança			
Presença de galinheiro no local de trabalho			
Contato com outras aves (exceto galinha e pombo) Quais: Local:			
Trabalhou em granja			
Trabalhou diretamente com outras aves? Quais?			
Limpava galinheiro			

Morcegos na residência			
Morcegos na vizinhança			
Morcegos no local de trabalho			
Atividade direta com à terra			
Costumava visitar sítios			
Morou em sítio	-----		
Visitação à caverna			
Presença de mangueira na residência			
Presença de mangueira na vizinhança			
Limpa forro de casa			

5- Dados Epidemiológicos – HIV

Internamentos anteriores? Sim () Não ()

Se sim,

Internamento 1: Causa _____ Data: ___/___/___

Internamento 2: Causa _____ Data: ___/___/___

Internamento 3: Causa _____ Data: ___/___/___

Internamento 4: Causa _____ Data: ___/___/___

Faz uso de medicamentos anti-retrovirais? Sim () Não ()

6 - Prontuário

Data do diagnóstico de sorologia positiva por HIV: ___/___/___

Data de diagnóstico de aids ___/___/___

Valor do último T CD4+ _____ cel/mm³ Data ___/___/___

7- Resultado do Teste Intradérmico

LEITURA	ANTÍGENO	RESULTADO – Tamanho em mm	
		ERITEMA	ENDURAÇÃO
48 horas () 72 horas () Data: ___/___/___	Histoplasmina		

PADRÃO DE APLICAÇÃO - FACE ANTERIOR DO ANTEBRAÇO ESQUERDO

Cotovelo

Punho/Mão

[_____]

I-Histoplasmina

8- Resultado do teste sorológico por Imunodifusão radial dupla

() Positivo

() Negativo

ANEXOS

ANEXO 1

PROTOCOLO DO PREPARO DO FILTRADO DE CULTURA DE *Histoplasma capsulatum* (HISTOPLASMINA)

Materias

Meio de Cultura (Smith-Asparagina)

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

Procedimento

- Dissolver a asparagina em cerca de 300 ml de água destilada aquecida a 50°C;
- Dissolver os sais separadamente em 25 ml de água destilada, sendo que o citrato férrico deverá ser dissolvido em água quente;
- Misturar as soluções dos sais com a solução de asparagina. Homogeneizar;
- Acrescentar a glicose e glicerina;
- Completar o volume com água destilada. Homogeneizar;
- Distribuir o meio, porções de 200 ml, em frascos Erlenmeyer de 500 ml;
- Autoclavar a 120°C durante 20 minutos;

- a) **Células fúngicas:** Semear 3 amostras diferentes de *Histoplasma capsulatum* nos frascos contendo o meio de cultura.
- b) **Tamanho do inóculo:** Esgotar a cultura obtida após 4 semanas de pré-cultivo em cada frasco contendo 200ml de meio de cultura.
- c) **Incubação:** Deixar as culturas a temperatura ambiente e no escuro, durante 4-6 meses em fase estacionária, ou por um mês sob agitação constante (150 rpm) a 25°C.
- d) **Preservação:** Decorrido o prazo estabelecido, adicionar Thimerosal na concentração final de 1:10.000. Agitar para submergir os filamentos e deixar a temperatura ambiente durante uma semana.
- e) **Controle de esterilidade.** Plaquear em ágar sangue ou similar.
- f) **Filtração:** Filtrar as culturas em papel de filtro (0,45µm).
- g) **Concentração:** Concentrar o antígeno 20X utilizando método de escolha (Pervaporação, Filtro Amicon, açúcar, Polietilenoglycol). Centrifugar a 2.500 rpm por 30 minutos para retirar debris.
- h) **Estoque:** Distribuir o filtrado, que constitui o antígeno em alíquotas de 1-5 ml em frascos tipo penicilina, identificar, datar e estocar a 4°C.
- i) **Utilização em provas intradérmicas:** Após uma primeira filtração em papel de filtro (0,45µm), a histoplasmina é novamente filtrada em membrana esterilizante (0,22µm) e novamente é realizado controle de esterilidade. Para **padronização** utiliza-se o teste de coxim plantar em animais previamente sensibilizados ao *Histoplasma capsulatum*, utilizando histoplasmina padrão para fins de comparação. A histoplasmina a ser utilizada nas reações intradérmicas é geralmente diluída a 1:1.000 em solução fisiológica estéril sendo a diluição feita somente no momento de uso.

ANEXO 2

PROTOCOLO DE IMUNODIFUSÃO RADIAL DUPLA

Materiais

Agarose à 1%
NaCl 0,9%
Corante Commassie Brilliant Blue R-250
Solução descorante

Procedimento

1. Pipetar 3,5 ml de agarose à 1% em água deionizada sobre lâmina de vidro (25x75mm);
2. Esperar esfriar, e com um molde perfurador, fazer orifícios de 3 mm de diâmetro e retirar a agarose (o molde perfurador faz 1 orifício central e 6 periféricos, distantes entre si 6mm);
3. Colocar no orifício do centro, 20 µl de antígeno comercial de *Histoplasma capsulatum* Immy®. Escolher um orifício lateral e colocar 20 µl de soro controle de *Histoplasma capsulatum* Immy® e nos outros orifícios laterais, 20 µl de soros suspeitos;
4. Incubar por 48 horas em câmara úmida;
5. Deixar em solução de NaCl 0,9% durante 24 horas, fazendo 4 trocas;
6. Envolver em papel filtro e secar à 37°C em estufa por uma noite;
7. Lavar com água para retirar fragmentos de papel filtro sobre o gel;
8. Corar com corante Commassie Brilliant Blue R-250 durante 5 minutos. Descorar com solução descorante para obter melhor visualização das linhas de precipitação.

Reagentes e Soluções

Commassie Brilliant Blue R-250

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

Solução descorante

20 ml de ácido acético glacial;

40 ml de etanol;

40 ml de água destilada;

Agarose à 1%

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

NaCl 0,9%

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

ANEXO 3



Ofício N.º 023/2008

Fortaleza, 21 de Julho de 2008

Referente ao Protocolo N.º 018/2008

Folha de Rosto N.º 190624

CAAE – 0025.0.042.000-08

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

Instituições Envolvidas: Hospital São José de Doenças Infecciosas

Universidade Federal do Ceará

Pesquisadora Responsável: Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão

Senhor Diretor,

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

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

Atenciosamente,


Dra. Maria Lúcia Duarte Pereira
Coordenadora do CEP-HSJ

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

ANEXO 4

ADITIVOS



Ofício N.º 034/2008

Fortaleza, 22 de setembro de 2008

Referente ao protocolo N.º 018/ 2008

Folha de Rosto: 190624

Título do Projeto: "Epidemiologia de histoplasmose infecção na cidade de Fortaleza, Ceará"

Pesquisadora responsável: Fabícia Salvador Bezerra

Orientadora: Dra. Terezinha do Menino Jesus

Senhora Pesquisadora,

Levamos ao conhecimento de V. Sa. que, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São José de Doenças Infecciosas (CEP-HSJ) analisou a solicitação de aditivos nos **Procedimentos do Estudo e no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, do projeto de pesquisa acima citado, dando parecer favorável.

Atenciosamente,


Dra. Maria Lúcia Duarte Pereira
Coordenadora do CEP/HSJ

**SECRETARIAS EXECUTIVAS REGIONAIS POR BAIRRO E SETOR
CENSITÁRIO
SMS/ IBGE 2007**

Quadro 3: Bairros que compõem a Secretaria Executiva Regional I

Bairro	Setores		
	Inicial	Final	Total
Alvaro Weyne	551	576	26
Barra do Ceará	807	870	64
Carlito Pamplona	299	323	25
Cristo Redentor	577	606	30
Farias Brito	030	046	17
Floresta	702	727	26
Jacarecanga	047	061	15
Jd Guanabara	753	765	13
Jd Iracema	728	752	25
Monte Castelo	286	298	13
Ar Moura Brasil	346	350	5
Pirambu	324	345	22
São Gerardo	273	285	13
Vila Ellery	544	550	7
Vilha Velha	766	806	41

Quadro 4: Bairros que compõem a Secretaria Executiva Regional II

Bairro	Setores		
	Inicial	Final	Total

Aldeota	100	139	40
Cais do Porto	622	646	25
Centro	062	099	38
Cidade 2000	694	701	8
Cocó	430	429 e 871	13
Dionísio Torres	418	452	23
Dunas	692	693	2
Guararapes	322	324	3
Joaquim Távora	140	171	32
Eng Luc Cavalcante	325	333	9
Meireles	355	386	32
Mucuripe	607	621	15
Praia de Iracema	351	354	4
Papicu	396	417	22
Praia do Futuro I	682	685	4
Praia do Futuro II	686	691	4
São João Tauape	453	485 e 872	34
Salinas	320	321	2
Varjota	387	395	9
Vicente Pizon	647	681	35
Lourdes	*	*	*

Quadro 5: Bairros que compõem a Secretaria Executiva Regional III

Bairro	Setores		
	Inicial	Final	Total

Amadeu Furtado	504	518	15
Antonio Bezerra	023	047	25
Autran Nunes	001	022	22
Bela Vista	304	318	15
Bonsucesso	216	252	37
Dom Lustosa	101	110	10
Henrique Jorge	111	136	26
João XXIII	137	152	16
Joquei clube	128	146	19
Padre Andrade	088	100	13
Pq Araxá	250	257	8
Parquelândia	258	272	15
Pici	262	294	33
Pres Kennedy	519	543	25
Quintino Cunha	048	087	40
Rodolfo Teofilo	228	249	22

Quadro 6: Bairros que compõem a Secretaria Executiva Regional IV

Bairro	Setores		
	Inicial	Final	Total

Aeroporto	014	023	10
Benfica		029	16
Bom Futuro	495	503	9
Couto Fernandes	160	163	4
Damas	215	227	13
Demócrito Rocha	147	159	13
Dendê	316	317	2
Fátima	172	199	28
Itaoca	001	013	13
Itaperi	049	066	18
Jd América	200	214	15
José Bonifácio	001	013	13
Montese	164	193	30
Pan Americano	295	303	9
Parangaba	067	103	37
Parreão	486	494	9
Serrinha	024	048	25
Vila Peri	104	127	24
Vila União	194	208	15

Quadro 7: Bairros que compõem a Secretaria Executiva Regional V

Bairro	Setores		
	Inicial	Final	Total

Bom Jardim	074	108	35
Canindezinho	030	052	23
Conj Ceará I	185	198	14
Conj. Ceará II	153	174	22
Conj Esperança	001	016	16
Pq Genibaú	153	184	32
Granja Lisboa	109	152	44
Granja Portugal	175	215	41
Jd Cearense	308	315	8
Conj José Walter	377	400	24
Manoel Sátiro	263	295	33
Maraponga	296	307	12
Mondubim	401	469	69
Pq Presid Vargas	026	029	4
Pq São José	253	262	10
Pq Sta Rosa	017	025	9
Siqueira	053	262	21
Planalto Airton Sena	*	*	24

Quadro 8: Bairros que compõem a Secretaria Executiva Regional VI

Bairro	Setores
--------	---------

	Inicial	Final	Total
Aerolândia	224	238	15
Alagadiço Novo	007	015	9
Alto da Balança	209	223	15
Ancuri	188	205	18
Barroso	266	282	17
Cajazeiras	283	292	10
Cambeba	001	006	6
Castelão	254	257	4
Cid Funcionários	070	085	16
Coaçu	162	165	4
Curió	016	020	5
Dias Macedo	239	253	15
Edson Queiroz	091	114	24
Guajeru	021	027	7
Jangurussu	206	265	60
Jd das Oliveiras	293	319	27
Lagoa Redonda	138	161	24
Mata Galinha	258	261	4
Messejana	028	064	37
Passaré	346	376	31
Paupina	166	185	20
Pedras	186	187	2
Pq Dois Irmãos	318	345	28
Pq Iracema	065	069	5
Pq Manibura	086	090	5
Sabiaguaba	334	337	4
Sapiranga Coité	115	137	23

Observação: Os bairros Lourdes e Planalto Airton Sena ainda estão sendo trabalhados pelo IBGE em relação aos setores censitários.