

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
UNB – HUB/EBSERH

ANA CAROLINA FRANCO SANTANA

**PREVALÊNCIA DE HISTOPLASMOSE
ENTRE PACIENTES COM SUSPEITA DA
DOENÇA, ATENDIDOS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA (1990-2023)**

Brasília
2025

ANA CAROLINA FRANCO SANTANA

**PREVALÊNCIA DE HISTOPLASMOSE
ENTRE PACIENTES COM SUSPEITA DA
DOENÇA, ATENDIDOS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA (1990-2023)**

Trabalho de Conclusão da Residência Médica em Infectologia apresentado à Universidade de Brasília – Hospital Universitário de Brasília – UNB – HUB/EBSERH, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Infectologia.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Oliveira de Medeiros Marques.

Brasília
2025

ANA CAROLINA FRANCO SANTANA

**PREVALÊNCIA DE HISTOPLASMOSE ENTRE
PACIENTES COM SUSPEITA DA DOENÇA,
ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA (1990-2023)**

Brasília, 21/02/2025

COMISSÃO EXAMINADORA

Profa. Dra. Luciana Oliveira de Medeiros Marques. Médica Especialista em Infectologia.

Faculdade de Medicina- Universidade de Brasília -UnB
Orientadora

Profa. Dra. Charlene Corrêa Mendes. Médica Especialista em Infectologia.

Prof. Dr. Marcus de Melo Teixeira. Doutor em Biologia Molecular pela Universidade de Brasília (2012).

Prof. Dr. André Bon Fernandes da Costa. Médico Especialista em Infectologia. Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela UFR (2018).

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus pela dádiva da vida. Aos meus pais e familiares por me apoiarem incondicionalmente durante esses longos anos de caminhada acadêmica, sem nunca desistirem dos nossos sonhos. Aos meus amigos pelo carinho, próximos ou mesmo a quilômetros de distância de mim. À minha companheira de residência, que foi leal e resiliente diante de todas as dificuldades e felicidades durante esses três anos de caminhada juntas no HUB. E aos meus chefes da residência médica, que me ensinaram muito mais do que apenas sobre Infectologia, mas também sobre a vida.

RESUMO

A histoplasmose, patologia causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum*, é de grande importância em países subdesenvolvidos e de clima tropical, devido às características ambientais em que tal patógeno se desenvolve. No Brasil, não é doença de notificação compulsória, o que acarreta dados epidemiológicos insuficientes, gerando prejuízo para o desenvolvimento de medidas de saúde pública. Em 2017, um grupo de bombeiros no DF, após treinamento na cidade de Brazlândia-DF, foi acometido pela doença, colocando a patologia em voga. O objetivo deste estudo, o qual é parte de uma tese de doutorado (Estudo clínico-epidemiológico e molecular da histoplasmose no Distrito Federal e entorno), é utilizar dados de prontuários de pacientes do Hospital Universitário de Brasília diagnosticados com histoplasmose para determinar a epidemiologia e a prevalência da doença entre os pacientes com suspeita da patologia fúngica no referido Hospital nos anos de 1990 até 2023. Os resultados vistos no estudo foram prevalência de histoplasmose clínica ou microbiológica (HCM) entre os pacientes com suspeita da doença de 26,8% (44/164) na população avaliada. Já em relação aos dados epidemiológicos, observou-se que a população era majoritariamente do sexo masculino (33/44), com mediana de idade de 38 anos, com 20,9% dos pacientes residentes e procedentes de área urbana (9/44), e 59,1% do total dos pacientes com histoplasmose residentes no DF (26/44). Dentre os pacientes com HCM, 61,4% possuíam diagnóstico de HIV/AIDS (27/44), com predominância de CD4 < 100 (14/20 = 70%), e 20,4% dos pacientes apresentaram outros tipos de imunossupressão não relacionadas ao HIV (9/44). Houve comprovação microbiológica com cultura positiva em 77,2% pacientes (34/44) e nenhum apresentou sorologia positiva. A forma clínica mais observada foi a disseminada (47,7%), sendo mais comuns os sintomas de febre, tosse e perda ponderal. A alteração radiológica mais observada foi a presença de nódulos pulmonares. As alterações laboratoriais predominantes na população foram: pancitopenia, LDH elevado, ferritina elevada, e fosfatase alcalina elevada. Apenas 52,2% dos pacientes com HCM receberam tratamento (23/44), 8 casos prováveis e 15 casos confirmados, sendo a principal medicação utilizada a anfotericina B. Houve um total de 13,6% de óbitos por qualquer causa entre os pacientes com HCM (6/44 = 13,6%).

Assim, com a obtenção de dados epidemiológicos sobre a histoplasmose na população estudada do HUB, o presente estudo pode corroborar a busca por melhoria de políticas públicas de saúde no DF em relação à histoplasmose, como obtenção de novos e mais sensíveis testes diagnósticos, a fim de facilitar a detecção da doença e início precoce do tratamento.

Palavras-chave: Histoplasmose; Histoplasma; infecção por histoplasma; micose

ABSTRACT

Histoplasmosis, a disease caused by the fungus *Histoplasma capsulatum*, is of great importance in underdeveloped countries with tropical climates, due to the environmental characteristics in which this pathogen develops. In Brazil, it is not a disease that requires compulsory notification, which results in insufficient epidemiological data, hindering the development of public health measures. In 2017, a group of firefighters in the Federal District, after training in the city of Brazlândia-DF, were affected by the disease, bringing this disease into vogue. The objective of this study, which is part of a doctoral thesis (Clinical-epidemiological and molecular study of histoplasmosis in the Federal District and surrounding areas), is to use data from medical records of patients from the University Hospital of Brasília diagnosed with histoplasmosis to determine the epidemiology and prevalence of the disease in that Hospital from 1990 to 2023. The results seen in the study were prevalence of clinical or microbiological histoplasmosis (HCM) among patients with suspected disease of 26.8% (44/164) in the population evaluated.. Regarding the epidemiological data, it was observed that the population was mostly male (33/44), with a median age of 38 years, with 20.9% of patients residing and coming from urban areas (9/44), and 59.1% of the total patients with histoplasmosis residing in the DF (26/44). Among patients with HCM, 61.4% had a diagnosis of HIV/AIDS (27/44), with a predominance of CD4<100 (14/20 = 70%), and 20,4% of patients had other types of immunosuppression not related to HIV (9/44).

There was microbiological confirmation with positive culture in 77.2% of patients (34/44) and none presented positive serology. The most observed clinical form was disseminated (47.7%), with the most common symptoms being fever, cough and weight loss. The most observed radiological alteration was the presence of pulmonary nodules. The predominant laboratory alterations in the population were: pancytopenia, elevated LDH, elevated ferritin, and elevated alkaline phosphatase. Only 52.2% of patients with HCM received treatment (23/44), 8 probable cases and 15 confirmed cases, with the main medication used being amphotericin B. There was a total of 13.6% of deaths from any cause among patients with HCM (6/44 = 13.6%). Thus, by obtaining epidemiological data on histoplasmosis in the population studied at the HUB, the present study can corroborate the search for improvements in public health policies in the Federal District in relation to histoplasmosis, such as obtaining new and more sensitive diagnostic tests, in order to facilitate the detection of the disease and early initiation of treatment.

Keywords: Histoplasmosis; *Histoplasma*; histoplasma infection; mycosis

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 - Dados epidemiológicos dos pacientes com diagnóstico de Histoplasmosse clínica ou clínica-microbiológica (44 pacientes).....	20
Tabela 2 - Diagnóstico dos pacientes com Histoplasmosse clínica ou clínica-microbiológica (44 pacientes)	22
Tabela 3 - Alterações laboratoriais dos pacientes com Histoplasmosse clínica ou microbiológica (44 pacientes)	27
Gráfico 1 - Prevalência de Histoplasmosse clínica e clínica-microbiológica (44 pacientes)	19
Gráfico 2 - Resultado das sorologias realizadas em toda coorte (164 pacientes).....	21
Gráfico 3 - Resultados de culturas dos pacientes com diagnóstico de Histoplasmosse clínica ou clínica-microbiológica (44 pacientes).....	21
Gráfico 4 - Amostras biológicas das culturas realizadas dos pacientes com diagnóstico de Histoplasmosse clínica e clínica-microbiológica (43 pacientes)	22
Gráfico 5 - Sinais e sintomas dos pacientes com diagnóstico de Histoplasmosse clínica ou clínica-microbiológica (44 pacientes)	23
Gráfico 6 - Número de pacientes com e sem diagnóstico de HIV entre os pacientes com Histoplasmosse clínica ou clínica-microbiológica (44 pacientes)	24
Gráfico 7 - Valores de CD4 entre os pacientes com HIV/aids e Histoplasmosse clínica ou clínica-microbiológica (20 pacientes)	24
Gráfico 8 - Número de pacientes tratados com diagnóstico de Histoplasmosse clínica ou clínica -microbiológica (44 pacientes)	25
Gráfico 9 - Medicamentos utilizados no tratamento dos pacientes com diagnóstico de Histoplasmosse clínica ou clínica-microbiológica (44 pacientes)	25
Gráfico 10 - Óbito por qualquer causa entre os pacientes com diagnóstico de Histoplasmosse clínica ou clínica-microbiológica (44 pacientes)	26

LISTA DE ABREVIATURAS

aids - Síndrome da imunodeficiência adquirida humana

CD4 - Grupamento de diferenciação 4

DF - Distrito Federal

DHL - Desidrogenase láctica

DRC – doença renal crônica

GO - Goiás

HCM - Histoplasmoses clínica ou microbiológica

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

HUB - Hospital Universitário de Brasília

MG - Minas Gerais

PVHIV - Pessoas vivendo com HIV

TGO - Transaminase oxalacética

TGP - Transaminase glutâmico pirúvica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. OBJETIVOS	13
2.1. Objetivo geral	13
2.2. Objetivos específicos	13
3. METODOLOGIA.....	14
4. RESULTADOS	17
5. DISCUSSÃO	28
6. CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS	32
APÊNDICES	
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	35
ANEXOS	
ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética	36

1. INTRODUÇÃO

O *Histoplasma capsulatum* foi descrito pelo patologista Samuel Talor Darlin em 1905 como protozoário intracelular encapsulado, visualizado em tecidos pulmonares de um carpinteiro da construção do Canal do Panamá. Já em 1912, o brasileiro Henrique da Rocha-Lima determinou a natureza micótica desse patógeno e, apenas em 1934, foi caracterizado como dimórfico e como agente etiológico da histoplasmose (MORAES, 2022). Durante anos acreditou-se que nódulos pulmonares calcificados ocorriam devido à tuberculose, mas descobriu-se que também poderiam ser provenientes de infecção por *Histoplasma*.

É da Ordem *Onygenales*, Classe dos *Ascomycetos*, Família *Ajellomycetaceae*, espécie *Histoplasma capsulatum*. Sua disseminação é originária da América do Sul, entre 3-13 milhões de anos, e possuem 8 clados geneticamente diferentes. (BENNETT; DOLIN; BLASER, [s.d.]). É termo-dimórfico: possui as formas micelial e levedura a depender da temperatura em que se encontra. A fase micelilal é composta por macronideo e o micronideo, sendo o segundo considerado o responsável pela fase de infecção devido ao seu tamanho reduzido, o que possibilita a penetração até bronquíolos e alvéolos. Já a fase de levedura ocorre através da mudança de temperatura a 37°C.

É um fungo encontrado no solo e é frequentemente associado a vales fluviais. Regiões mais altamente endêmicas são as Vales dos rios Ohio e Mississippi. (FRIEDMAN; SCHWARTZ, 2019a). As condições que favorecerem o seu crescimento são: temperatura média de 22°C -29°C; precipitação anual de 35 - 50 polegadas; humidade relativa de 67% - 87%; e solos ricos em nitrogênio, ácidos e úmidos, condições achadas nas zonas temperadas do globo. Também é achado em áreas de guano de aves ou morcego.

A histoplasmose é uma micose sistêmica, havendo duas variedades que infectam humanos: *H. capsulatum* var. *capsulatum* (a mais comum existente em todo mundo) e *H. capsulatum* var. *duboisii* (Afriacana). Possui o Brasil como área endêmica, com maior concentração nas regiões Sudeste e Centro-Oeste, como os estados do Rio de Janeiro, São Paulo, Mato Grosso e Goiás (BRASIL. Ministério da Saúde. Histoplasmose. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/histoplasmose>. Acesso 19 de abril de 2023). Atualmente, circulam no Brasil nove grupos genéticos diversos do *Histoplasma capsulatum*: LAm A, LAm B, LAm C, LAm D, LAm E, RJ, L, BrHC1 e BrHC3. Foram vistas diferenças clínicas entre pacientes com histoplasmose associada à

AIDS no Brasil e nos Estados Unidos, em relação a cepas de *H. capsulatum* isoladas da América Latina e América do Norte, destacando um aumento do dermatotropismo das infecções causadas pelas cepas latino-americanas, o que causa frequentes manifestações clínicas mucocutâneas e cutâneas. (TAYLOR et al., 2022).

A histoplasmose é uma doença endêmica em diversos países do mundo, principalmente nos subdesenvolvidos, com grande incidência na América Latina (FRIEDMAN; SCHWARTZ, 2019b). Apesar de sua endemicidade, por se tratar de países subdesenvolvidos, tal doença é ainda negligenciada. Isso acarreta baixa taxa de diagnóstico e, conseqüentemente, coleta pouco acurada de dados epidemiológicos, além de atraso no tratamento, aumento do número de mortes pela doença. (ALMEIDA et al., 2019b) e dificuldade de implementação de melhorias em saúde pública. No Brasil, as micoses sistêmicas não integram a lista nacional de doenças de notificação compulsória. Elas também não são objeto de vigilância epidemiológica de rotina, com exceção de estados brasileiros que instituíram essa notificação de iniciativa do seu âmbito de gestão. Por isso, não existem dados epidemiológicos da ocorrência, magnitude e transcendência da histoplasmose em nível nacional. (<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/histoplasmose>).

O DF possuiu várias áreas de ecoturismo, ricas em cachoeiras e cavernas, contendo animais contaminados pelo *Histoplasma spp.* e fezes de aves e morcegos. Recentemente, em 2017, houve um surto de histoplasmose pulmonar aguda em Brazlândia - DF entre bombeiros, o que colocou novamente a doença em voga na mídia e explicitou a sua importância clínico-epidemiológica. (ANA JULIA SILVA E ALVES et al., 2021).

O risco de infecção pelo *H. capsulatum* é maior naqueles que trabalham e realizam atividades de lazer relacionadas ao solo e sua manipulação, como espeólogos, agricultores e trabalhadores de construção ao ar livre. Transmissão ocorre através de inalação de microconídeos. (ALMEIDA et al., 2019a). A transmissão humano-humano, pela via aérea, não é relatada. Ademais, pacientes imunossuprimidos possuem maior probabilidade de se infectarem pelo fungo (portadores de neoplasias, transplantados, uso de drogas imunossupressoras e, portadores de HIV).

A infecção pelo *Histoplasma spp.* possui uma rica gama de sintomatologia, desde infecção pulmonar aguda e infecção pulmonar crônica, à histoplasmose disseminada, sendo a última intimamente relacionada a pacientes com HIV/SIDA ou

imunossuprimidos. A gravidade da doença está na dependência da intensidade da exposição, da quantidade de esporos inalados e da imunidade do hospedeiro.

Nas formas agudas é assintomática ou pouco sintomática. A histoplasmose pulmonar aguda é de difícil diagnóstico, a não ser quando ocorrem microepidemias, de mais fácil diagnóstico e curso benigno. Os sintomas mais comuns são febre, tosse pouco produtiva, cefaleia, astenia, dor retroesternal, prostração, palidez cutânea, linfonodomegalia superficial e hepatoesplenomegalia. Já os achados radiológicos mais frequentes nessa forma são as linfonodomegalias hilares bilaterais com infiltrado reticulonodular bilateral. A forma pulmonar crônica se assemelha radiologicamente com a tuberculose pulmonar, pela posição das lesões nos lobos superiores e acometimento principal de pacientes com arquitetura pulmonar anômala, como portadores de enfisema pulmonar centrolobular e enfisema bolhoso, o que gera tratamento incorreto desta patologia.

Na forma disseminada, que acomete os imunodeprimidos, causa mais comumente febre persistente, tosse, dispneia, astenia, hepatoesplenomegalia e pancitopenia. Nos casos mais avançados, múltiplos órgãos estão comprometidos, levando a quadros polimórficos, geralmente sem comprometimento pulmonar. O comprometimento do sistema nervoso central (SNC) é comum, em 40% dos casos, ocorrendo sob a forma de meningite isolada, lesões locais, encefalite ou comprometimento de corda espinhal. Outros órgãos comumente acometidos são: fígado, baço, trato gastrointestinal, medula óssea, glândulas adrenais e pele.

O diagnóstico pode ser realizado por meio de cultura, detecção de antígeno urinário, sorologia, identificação histoquímica e anatomopatológico, aliados à história clínica e epidemiológica, assim como aos aspectos radiológicos.

Cultura pode ser feita de amostras de escarro, secreção traqueobrônquica, sangue, medula óssea, urina e fragmentos de biopsia. O *H. capsulatum* cresce a 25°C, originando colônias brancas (pelo de rato) ou colônias de cor marrom-camurça em meio Sabouraud simples ou Mycosel, com tempo de crescimento superior à 30 dias. A conversão para levedura quando incubada a 37°C confirma o diagnóstico.

No histopatológico, evidenciam-se granulomas e a presença de leveduras de *H. capsulatum*.

A detecção de antígeno polissacarídeo do fungo é melhor nos casos de doença pulmonar aguda e disseminada. O material avaliado pode ser sangue, urina, lavado bronco alveolar ou líquido. Sua vantagem é a rapidez do resultado, entre 24-48h.

Os testes sorológicos possuem até 90% de sensibilidade se executados corretamente. Porém, possuem algumas limitações, como a soroconversão tardia, fraca resposta imunológica dos pacientes imunodeprimidos e falsos positivos para outras micoses sistêmicas.

Pesquisa direta de fungos, cultura para fungos, e pesquisa de anticorpos em plasma e antígeno urinário são os exames disponíveis para diagnóstico no LACEN - DF, e, consequentemente, no HUB (BRASIL. Laboratório Central de Saúde Pública. LACEN-DF. Histoplasma. Disponível em: <https://lacendf.saude.df.gov.br/histoplasmose-anticorpos/>. Acesso em 23 de dezembro de 2024).

O tratamento depende da forma de apresentação clínica, podendo ser utilizado itraconazol e anfotericina B.

Em pacientes com doença moderadamente grave a grave, ou seja, aqueles com imunossupressão grave, doença disseminada, sepse, instabilidade clínica, insuficiência respiratória, disfunção de outros órgãos ou pancitopenia, o tratamento é realizado com anfotericina. A fase de indução por 2 semanas ou até melhora clínica é feita com anfotericina B lipossomal 3 mg/kg/dia IV, anfotericina complexo lipídico 5mg/g/dia IV ou anfotericina desoxicolato 1 mg/g/dia IV. A fase de manutenção é realizada com itraconazol na dose de 200 mg, VO, de 8/8h por 3 dias, depois 12/12 horas. Nos casos de infecção no SNC, a manutenção é de 4 a 6 semanas com anfotericina B lipossomal 3 mg/kg/dia IV, seguida de manutenção com itraconazol VO 200 mg, 2-3 dia por mais de 12 meses e até resolução de anormalidades no líquido.

Já os com doença leve, caracterizada por um único foco de infecção por *Histoplasma spp.*, tem como tratamento de escolha o itraconazol. O tempo de tratamento é de pelo menos 12 meses, com itraconazol nas doses 200 mg 3 vezes ao dia, por 3 dias, seguida de 200 mg, VO, 2 vezes ao dia.

Se itraconazol não for tolerado, há possibilidade de uso de posaconazol, voriconazol, isavuconazol e, como última opção, fluconazol. Porém tais drogas possuem dados limitados para seu uso na histoplasmose, especialmente em pacientes com HIV/AIDS.

Nos pacientes com HIV/AIDS é indicado o início imediato de terapia antirretroviral, se disponível. No caso da histoplasmose, a síndrome de reconstituição imune é evento raro, sendo assim encorajada o início da TARV concomitante ao tratamento.

A terapia de supressão a longo prazo é necessária nos pacientes com HIV que apresentem recaída após tratamento inicial ou naqueles sem resposta imunológica satisfatória após início da TARV, ou seja, CD4 menor que 150 e/ou carga viral detectável e em ascensão. É usado itraconazol como droga de escolha, na dose de 200mg, VO, 1 vez ao dia por tempo indeterminado.

A prevenção é realizada por meio do uso de EPI para aqueles pacientes que possuem trabalho com grande exposição ao *Histoplasma spp.*, e evitando atividades com exposição ao fungo.

Isto posto, com a falta de dados epidemiológicos e com o crescente número de casos de histoplasmose no DF, há a necessidade de estabelecer o perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com tal patologia no Hospital Universitário de Brasília (HUB) - DF e determinar sua prevalência. Além disso, analisar se há ou não possíveis sub-diagnósticos de uma doença com grande mortalidade pelos poucos métodos diagnósticos disponíveis hoje no Distrito Federal, pelo SUS, e, desta forma, gerar embasamento teórico para conseguir novos tipos de exames. Assim, este estudo, o qual é parte de uma tese de doutorado (Estudo clínico-epidemiológico e molecular da histoplasmose no Distrito Federal e entorno – orientador dr. Marcus de Melo Teixeira e orientando Bernardo Guerra Tenório), propõe-se a estabelecer o perfil epidemiológico e prevalência de histoplasmose (clínica e/ou microbiológica) entre os pacientes com suspeita da doença no HUB entre 1990 e 2023.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Compreender o perfil epidemiológico e determinar a prevalência de histoplasmosse nos pacientes com suspeita da doença atendidos no Hospital Universitário de Brasília.

2.2 Objetivos específicos

Determinar a prevalência de histoplasmosse entre os pacientes com suspeita da doença e perfil epidemiológico da população atendida no Hospital Universitário de Brasília, a partir da análise de prontuários médicos do HUB e exames laboratoriais realizados no HUB e LACEN-DF, de 1990 até o ano de 2023.

Obter dados necessários que justifiquem a implementação de novos métodos laboratoriais para acelerar o diagnóstico etiológico e a instituição de tratamento efetivo nos pacientes atendidos neste hospital.

3. METODOLOGIA

Epidemiologia

O estudo epidemiológico será de caráter retrospectivo, baseado em dados coletados dos prontuários clínicos de pacientes do Hospital Universitário de Brasília (HUB) com suspeita de histoplasmose, entre 1990 até 2023, que tiveram amostras biológicas coletadas para definição diagnóstica. A busca será realizada com auxílio dos sistemas eletrônicos AGHU, Complab e GAL (Lacen-DF). Será realizada a construção de gráficos por meio de programas como o Microsoft Office Excel, além de determinadas as taxas de prevalência de infectados com histoplasmose com e sem imunossupressão.

Materiais e métodos

As informações a serem buscadas nos prontuários médicos são: identificação do paciente, método de diagnóstico do *Histoplasma* sp., atividade laboral de risco (aquelas que envolvam contato direto ou indireto com aves, morcegos e suas fezes, como por exemplo: trabalhador rural, mestre de obras, indígena, marceneiro, pedreiro) , formas de apresentação da histoplasmose (localizada ou disseminada), comorbidades e/ou fatores de risco (HIV/aids, neoplasia, DM, uso de corticoide, desnutrição, DRC, esplenectomia, transplante de medula óssea, transplante de órgãos sólidos), sintomatologia geral, exames de imagem, conduta terapêutica e desfecho/óbito. Considerando que não haverá necessidade de entrevistas diretas e que apenas os dados de prontuários serão avaliados, faz-se possível a dispensa do TCLE para este estudo.

Critérios de Inclusão

Serão incluídos indivíduos adultos, com idade maior ou igual a 18 anos, com ou sem imunossupressão, com suspeita de histoplasmose e com amostras biológicas coletadas, atendidos no HUB de 1990 até 2023.

Caso suspeito de histoplasmose é definido como qualquer paciente com coleta de amostra biológica para diagnóstico de histoplasmose atendido no HUB entre 1990 e 2023.

O diagnóstico de histoplasmose poderá ser clínico-microbiológico ou apenas clínico. Os casos clínicos-microbiológicos (casos confirmados) serão definidos por meio de: a) Exame direto com visualização de leveduras sugestivas de *Histoplasma spp.* em amostras de líquido, sangue, aspirado de medula óssea, escarro, lavado broncoalveolar, urina, fragmentos de tecido e outros espécimes clínicos; b) Cultura positiva de amostras de líquido, sangue, aspirado de medula óssea, escarro, lavado broncoalveolar, urina, fragmentos de tecidos e outros espécimes clínicos; c) Plasma ou soro positivo para anticorpos contra *Histoplasma spp.*; d) Anatomopatológico com visualização de leveduras sugestivas de *Histoplasma spp.*; e) Detecção de antígeno contra *Histoplasma spp.* na urina ou sangue; f) PCR para *Histoplasma spp.* em amostras de líquido, sangue, aspirado de medula óssea, escarro, lavado broncoalveolar, urina, fragmentos de tecido e outros espécimes clínicos.

Já os casos clínicos (caso provável) serão definidos como (de acordo com a definição do CDC - <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/histoplasmosis-2017/#:~:text=Clinical%20Criteria,nodosum/erythema%20multiforme%20rash;%20OR>): a) pelo menos 2 dos seguintes achados: febre, dor no peito, tosse, mialgia, dispneia, cefaleia, eritema nodoso/eritema multiforme, erupção cutânea; OU b) pelo menos 1 dos seguintes achados: Imagens anormais do tórax (por exemplo, infiltrados pulmonares, cavitação, linfonodos hilares ou mediastinais aumentados, derrame pleural); Evidência clínica de doença disseminada - ulcerações ou massas gastrointestinais, lesões de pele ou mucosas, linfadenopatia periférica, pancitopenia, como evidência de envolvimento da medula óssea, esplenomegalia, hepatomegalia ou adenomegalia abdominais, ou meningite, encefalite ou lesão cerebral focal. Além de resposta a teste terapêutico, mesmo com resultado microbiológico negativo ou inexistente.

Critérios de exclusão

Não houve critério de exclusão. Todos os pacientes com amostras biológicas coletadas para diagnóstico de histoplasmose, atendidos no HUB entre 1990 e 2023, foram incluídos na amostra do estudo.

Taxa de Prevalência

A taxa de prevalência dos casos confirmados de histoplasmosse entre os casos suspeitos será calculada com base no número de casos de 1990 até 2023, com a seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Número de casos confirmados para histoplasmosse}}{\text{Número de casos suspeitos para histoplasmosse}} \times 100 = \text{Prevalência (\%)}$$

4. RESULTADOS

Foram revisados os prontuários de 164 pacientes com suspeita de histoplasmose. Entre esses indivíduos, 44 foram identificados com histoplasmose clínica (caso provável) ou clínico-microbiológica (caso confirmado) (HCM). A prevalência de histoplasmose clínica ou clínica-microbiológica entre os pacientes com suspeita da doença foi de 26,8% ($44/164 \times 100$). A prevalência de histoplasmose clínica (casos prováveis) foi de 4,87% ($8/164 \times 100$), e de microbiológica (caso confirmados) foi de 21,9 ($36/164 \times 100$) (gráfico 1).

A idade média dos pacientes com HCM foi de 42,6 anos, e a mediana de idade foi de 38 anos (tabela 1).

Uma proporção significativa dos pacientes com HCM, totalizando 33, são do sexo masculino, o que representa 75% (tabela 1).

Apenas 9 dos pacientes com HCM (20,5%) residiam em áreas urbanas e 26 pacientes (59,1%) são originários do Distrito Federal – DF (independente se de área urbana ou rural) (tabela 1). Do total, 9 pacientes com HCM eram provenientes de áreas urbanas (tabela 1).

Nesta coorte de 164 pacientes, 61 foram diagnosticados com HIV/aids, representando 37,1% da população total avaliada (tabela 1). Além disso, 27 dos 44 pacientes com HCM (61,4%) também foram diagnosticados com HIV/aids (gráfico 6). Dados sobre contagens de CD4 estão disponíveis para apenas 20 pacientes dos 27 com HCM e HIV/aids (gráfico 7). Dentro deste subconjunto, 14 pacientes (70%) apresentam contagens de CD4 menores que 100 células e apenas um paciente (5%) demonstra contagem de CD4 superior a 500 células (gráfico 7).

Entre os pacientes com HCM, 20,4% (9/44) apresentam outra imunossupressão não relacionada ao HIV (tabela 1). Além disso, há 3 indivíduos sem imunossupressão e 5 pacientes para os quais as informações não estão documentadas em seus registros (tabela 1).

Um total de 177 culturas foram realizadas, sendo 34 com resultados positivos para *Histoplasma capsulatum*, resultando em uma taxa de positividade de 19,2% ($34/177$). Dentro do subconjunto de 44 pacientes confirmados com HCM (tabela 2; gráfico 3), 43 tiveram culturas realizadas, com 1 indivíduo sem resultado, mas com coleta de sorologia

(a qual o resultado foi negativo). Houve um total de 34 culturas positivas, o que equivale a 77,2% dos pacientes com HCM (34/44), enquanto 9 pacientes (9/44 = 20,5%) tiveram culturas negativas. Além disso, 2 dos pacientes com culturas negativas, 1 exibiu elementos fúngicos visíveis no sangue periférico, e outro demonstrou anatomopatológico positivo em biópsia adrenal. Vale ressaltar que 23,3% (10/43) das culturas foram obtidas de amostras de medula óssea (gráfico 4).

O número total de testes sorológicos realizados foi de 114; e notavelmente, todos demonstraram resultados negativos. Dentre os pacientes com HCM, apenas 17 tiveram sorologias executadas (gráfico 2).

Houve um total de 8 pacientes sem confirmação microbiológica (ou seja, cultura e/ou sorologia negativas), o que corresponde a 18,2% dos pacientes com HCM (8/44) (tabela 2).

Um achado notável é que 21 dos 44 pacientes com HCM apresentam forma clínica disseminada da doença, representando 47,7% dos casos. Os sintomas mais comumente relatados foram: febre 45,5% (20/44), tosse 36,4% (16/44) e perda ponderal 34,1% (15/44) (gráfico 5).

A anormalidade mais frequentemente identificada nos estudos de imagem foi a presença de nódulos pulmonares (9/44 = 20,4%).

Em relação aos achados laboratoriais dos pacientes com HCM, podemos ressaltar: 25% apresentavam pancitopenia (11/44); 29,5% DHL elevado (13/44); 18,2% níveis aumentados de ferritina (8/44); 29,5% fosfatase alcalina elevada (13/44); 22,7% valores elevados de TGO (10/44); e 20,5% valores aumentados de TGP (9/44).

Entre todos os 44 pacientes com HCM, apenas 23 pacientes (52,2%) receberam tratamento, sendo destes 8 (18%) casos prováveis (histoplasmose clínica) e 15 (34%) casos confirmados (histoplasmose clínica-microbiológica). A anfotericina B foi a droga de escolha em 18 pacientes (gráficos 8 e 9). Um paciente fez uso de anfotericina para leishmaniose, não sendo contabilizado como paciente tratado para HCM.

Houve um total de 26 óbitos por qualquer causa dentro da coorte (26/164 = 15,8%). Entre os pacientes com HCM, houve 6 mortes, refletindo uma taxa de mortalidade por qualquer causa de 13,6% (6/44) (gráfico 10). 5 destes 6 pacientes eram PVHIV (5/6 = 83%), 4 dos 6 (4/6 = 66%) apresentaram a forma disseminada da doença, 4 dos 6 (4/6=66%) foram

tratados, sendo 2 tratados apenas com anfotericina B, e 2 com anfotericina B associado a itraconazol.

Gráfico 1 – Prevalência de Histoplasmoses clínica e clínica-microbiológica (44 pacientes)

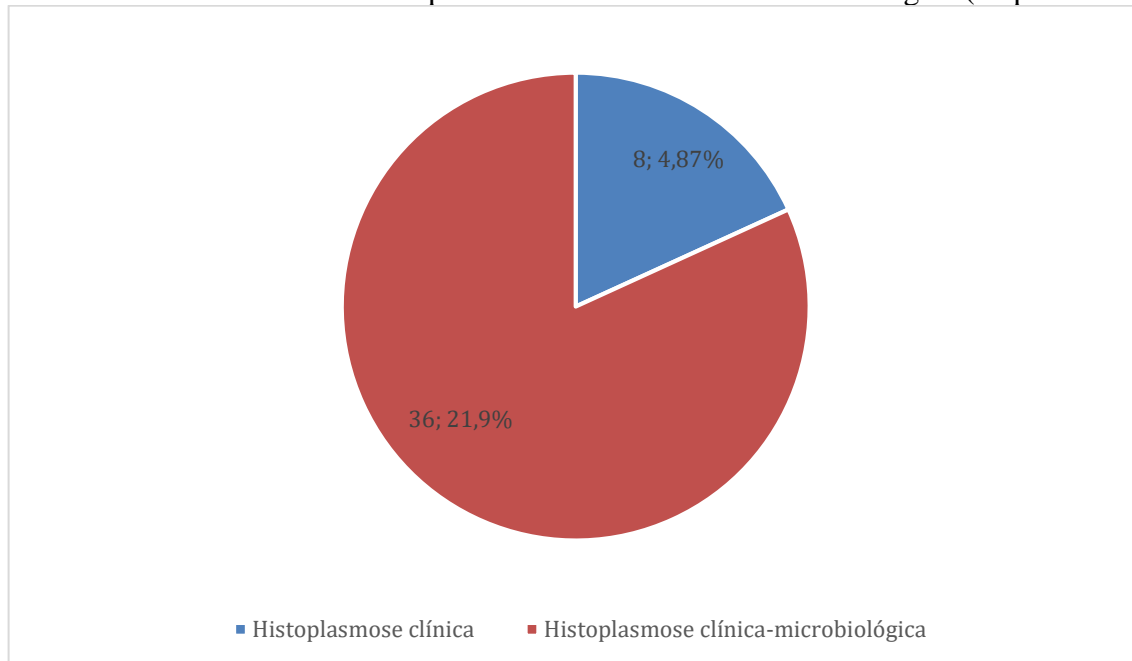


Tabela 1 - Dados epidemiológicos dos pacientes com diagnóstico de Histoplasmose clínica ou clínica-microbiológica (44 pacientes)

	Número	%
Idade (anos)		
Média	38	-
Mediana	42,6	-
Sexo		
Feminino	10	22,7
Masculino	33	75
Sem dados	1	2,3
Residência		
Área urbana	9	20,5
Área rural	4	9,1
Sem dados	31	70,5
Estado de residência		
DF	26	59,1
GO	8	18,2
MG	1	2,3
Sem dados	9	20,5
Procedência		
Área urbana	9	20,5
Área rural	2	4,5
Sem dados	33	75
Ocupação		
Risco*	7	15,9
Não risco	16	36,3
Sem dados	11	25
Imunossupressão		
HIV/aids	27	61,4
Outra imunossupressão**	9	20,4
Sem imunossupressão	3	6,8
Sem dados	5	11,3

*: trabalhador rural, mestre de obras, indígena, marceneiro, pedreiro

**.: neoplasia, DM, corticoide, desnutrição, DRC, esplenectomia

Gráfico 2 – Resultado das sorologias realizadas em toda coorte (164 pacientes)

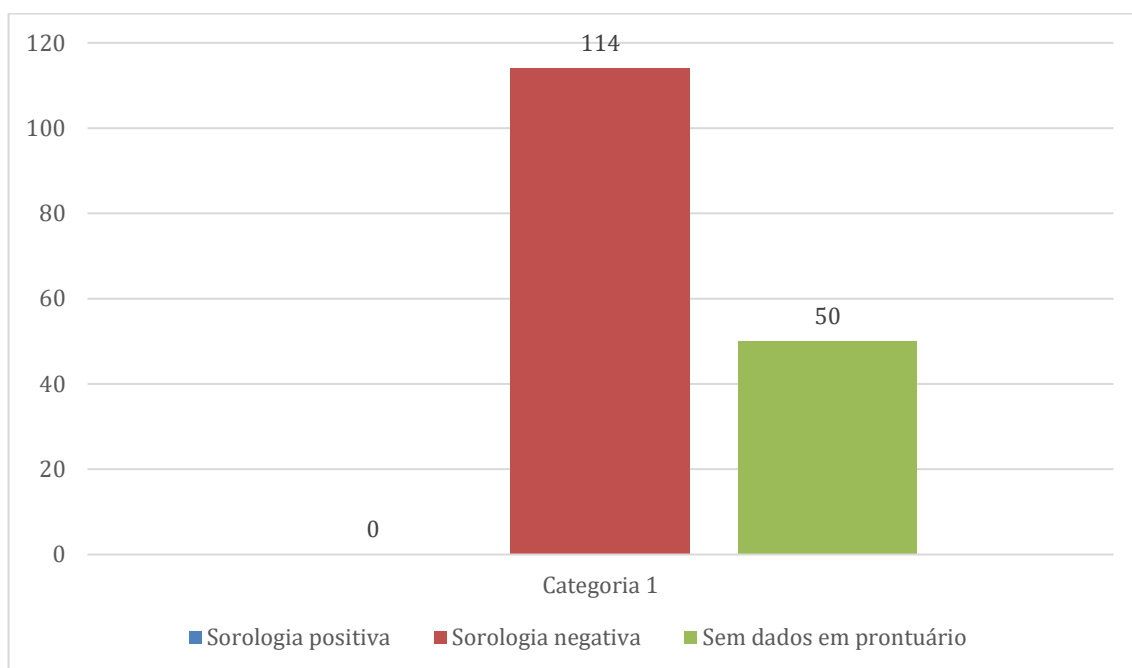


Gráfico 3 – Resultados de culturas dos pacientes com diagnóstico de Histoplasmosse clínica ou clínica-microbiológica (44 pacientes)

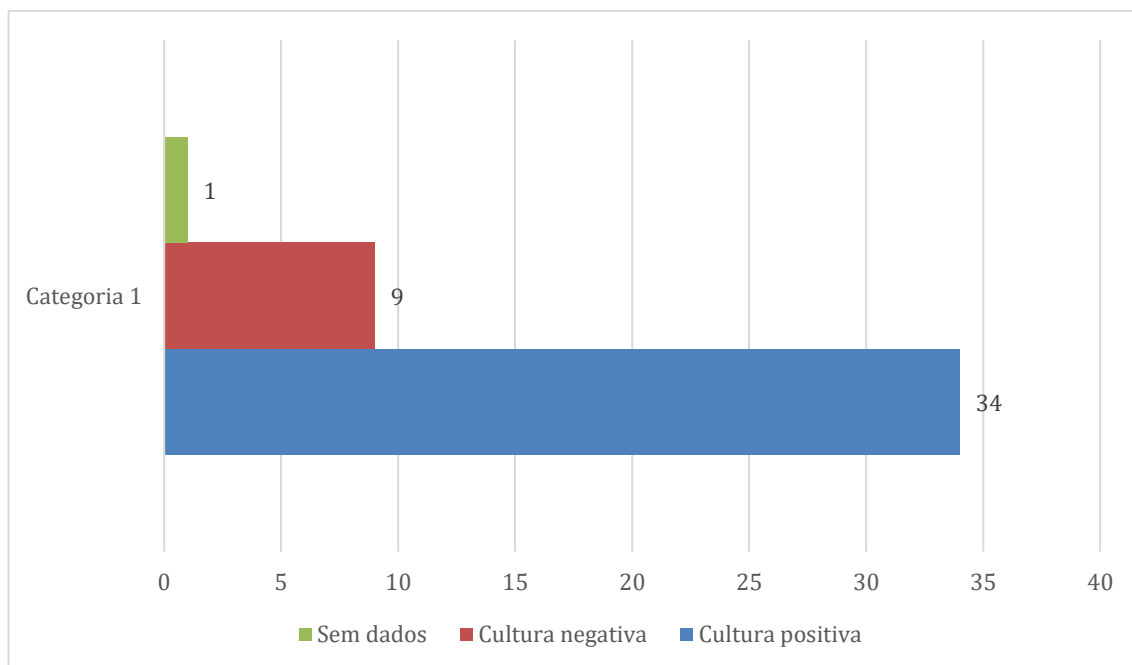


Tabela 2 - Diagnóstico dos pacientes com Histoplasmose clínica ou clínica-microbiológica (44 pacientes)

	Número	%
Sorologia		
Positiva	0	0
Negativa	17	38,6
Sem dados	27	61,4
Cultura		
Positiva	34	77,2
Negativa	9	20,5
Sem dados	1	2,3
Antígeno urinário	0	0
Anatomopatológico	1	2,3
Visualização direta	1	2,3
Apenas clínica /sem confirmação microbiológica	8	18,2%

Gráfico 4 – Amostras biológicas das culturas realizadas dos pacientes com diagnóstico de Histoplasmose clínica e clínica-microbiológica (43 pacientes)

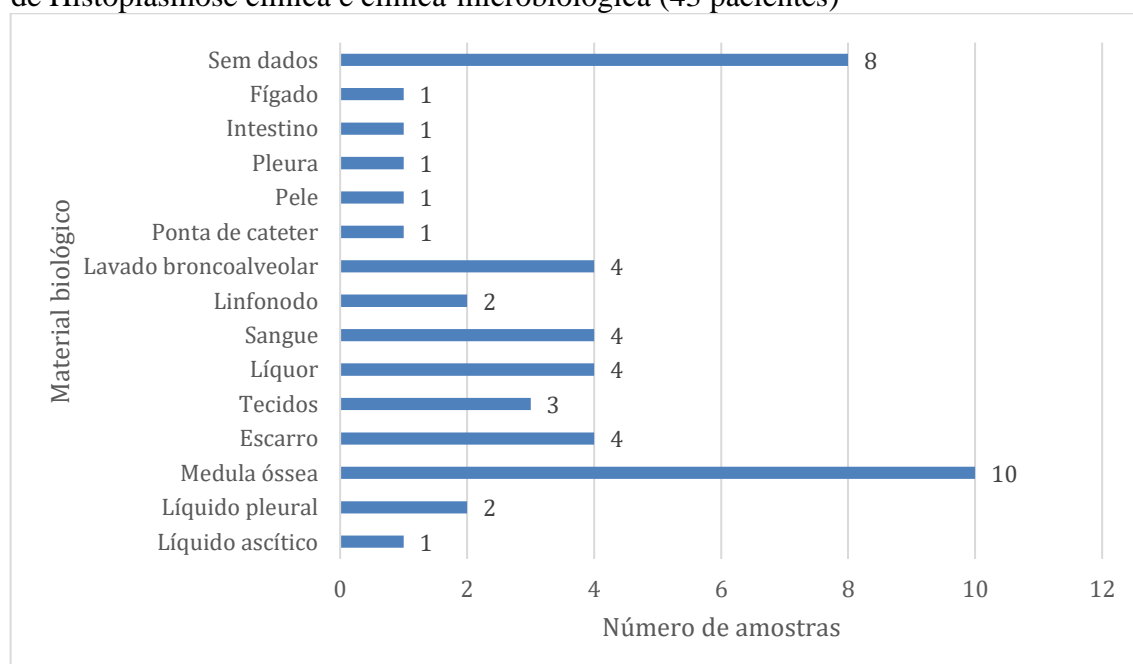


Gráfico 5 – Sinais e sintomas dos pacientes com diagnóstico de Histoplasmose clínica ou clínica-microbiológica (44 pacientes)

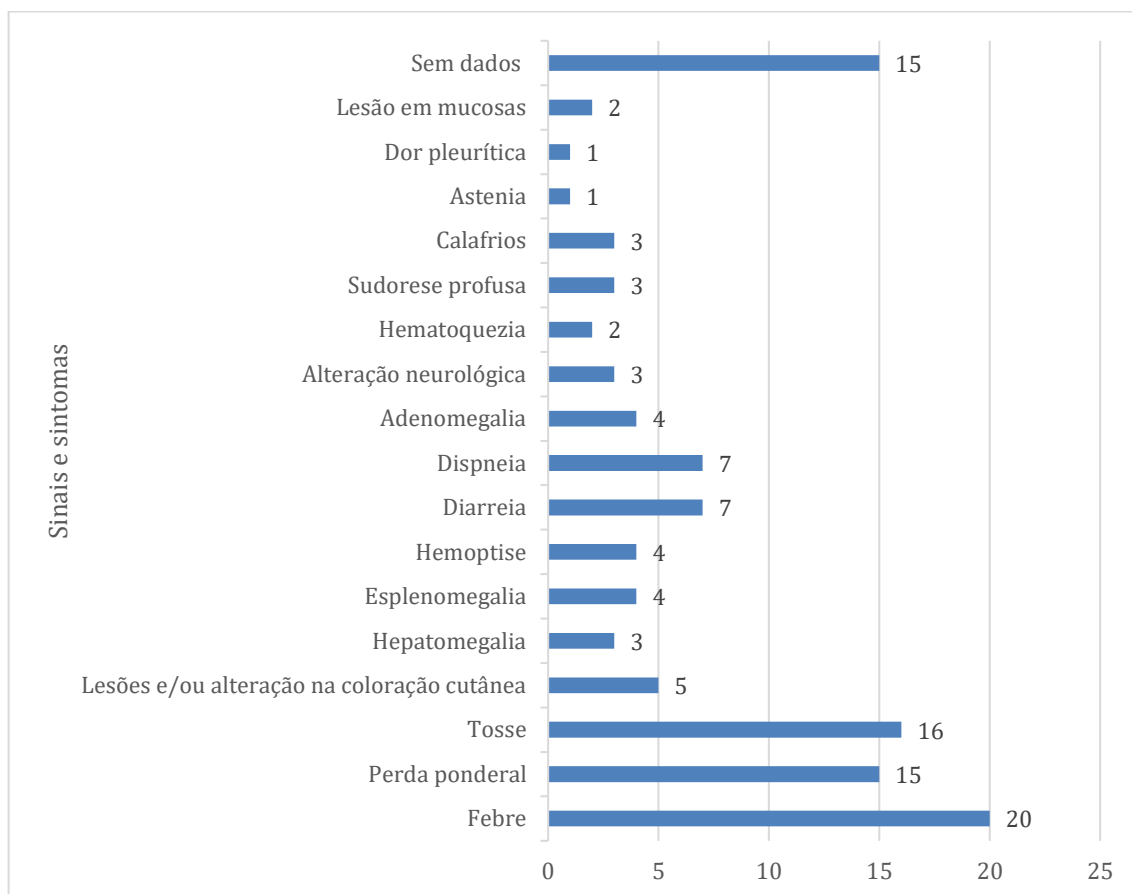


Gráfico 6 - Número de pacientes com e sem diagnóstico de HIV entre os pacientes com Histoplasmose clínica ou clínica-microbiológica (44 pacientes)

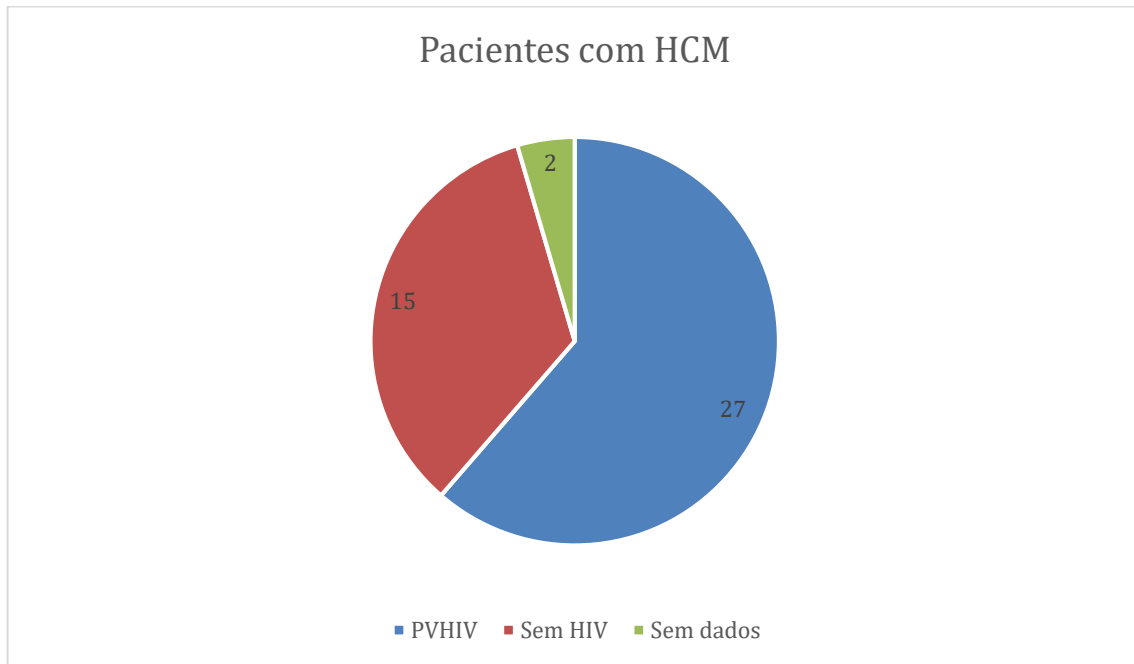


Gráfico 7 - Valores de CD4 entre os pacientes com HIV/aids e Histoplasmose clínica ou clínica-microbiológica (20 pacientes)

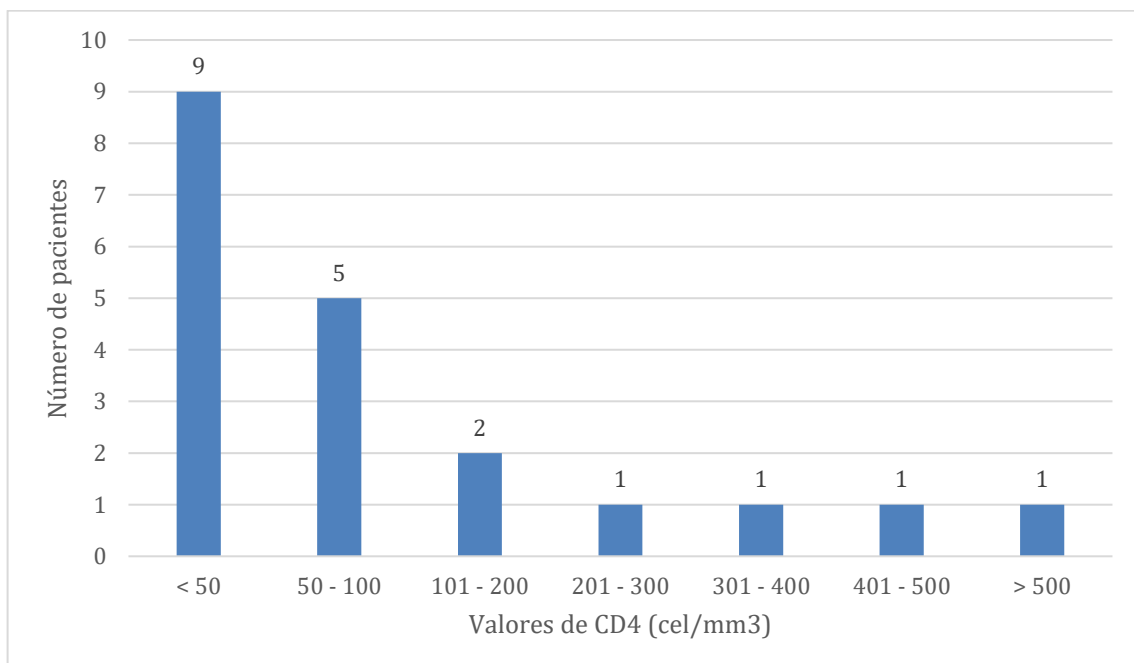


Gráfico 8 – Número de pacientes tratados com diagnóstico de Histoplasmose clínica ou clínica -microbiológica (44 pacientes)

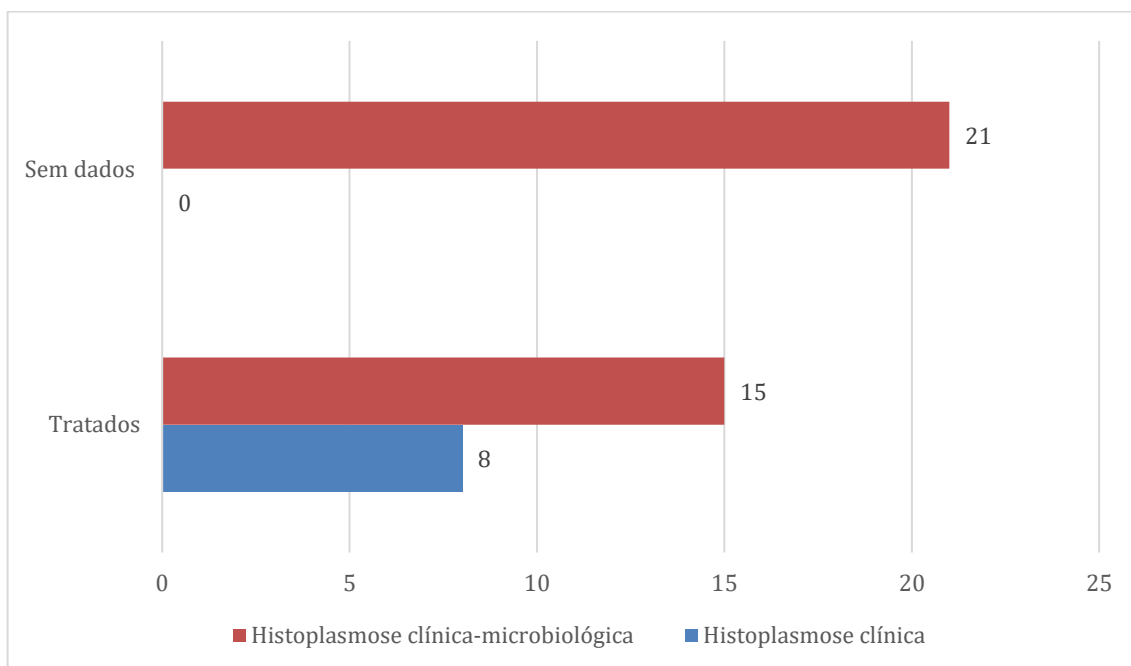


Gráfico 9 – Medicamentos utilizados no tratamento dos pacientes com diagnóstico de Histoplasmose clínica ou clínica-microbiológica (44 pacientes)

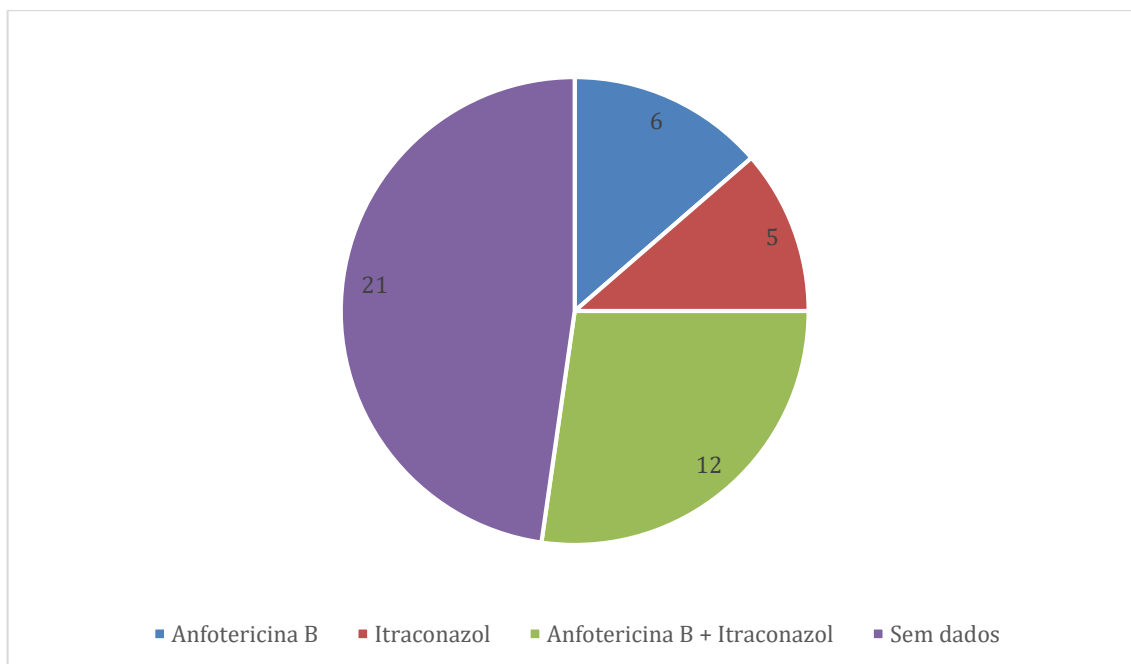


Gráfico 10 - Óbito por qualquer causa entre os pacientes com diagnóstico de Histoplasmose clínica ou clínica-microbiológica (44 pacientes)

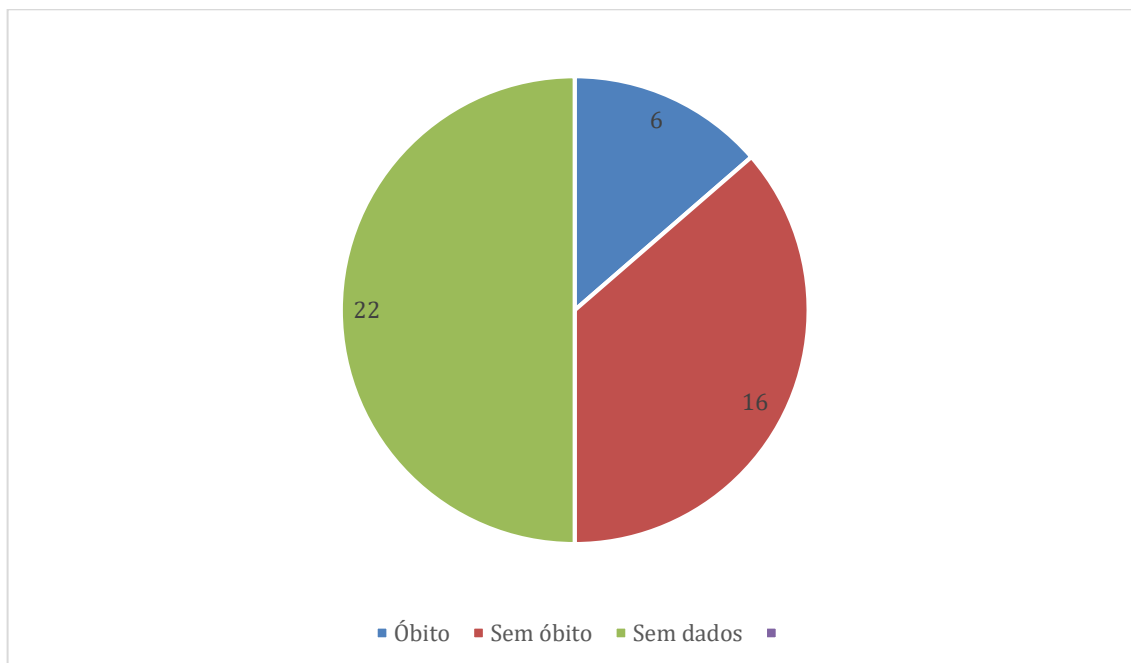


Tabela 3 - Alterações laboratoriais dos pacientes com Histoplasmosse clínica ou microbiológica (44 pacientes)

	Número	%
Hemograma		
Anemia	4	9,1
Leucopenia	1	2,3
Bicitopenia	7	15,9
Pancitopenia	11	25
Sem alterações	2	4,5
Sem dados	19	43,2
DHL		
Elevado (> 250 U/l)	13	29,5
Normal (até 250 U/l)	6	13,6
Sem dados	25	56,8
Ferritina		
Elevada (>400 ng/ml)	8	18,2
Normal (13 – 400 ng/ml)	0	0
Sem dados	36	81,8
Fosfatase alcalina		
Elevada (> 104 U/l)	13	29,5
Normal (35 – 104 U/l)	8	18,6
Sem dados	22	51,2
TGO		
Elevado (>40 U/l)	10	22,7
Normal (até 40 U/l)	15	34,1
Sem dados	19	43,2
TGP		
Elevado (>41 U/l)	9	20,5
Normal (até 41 U/l)	16	36,4
Sem dados	19	43,2

5. DISCUSSÃO

A histoplasmose é uma micose sistêmica causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum*, havendo duas variedades que infectam humanos: *H. capsulatum* var. *capsulatum* (a mais comum existente em todo mundo) e *H. capsulatum* var. *duboisii*. O Brasil é área endêmica, com maior concentração nas regiões Sudeste e Centro-Oeste, como os estados do Rio de Janeiro, São Paulo, Mato Grosso e Goiás (BRASIL. Ministério da Saúde. Histoplasmose. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/histoplasmose>. Acesso 19 de abril de 2023).

É uma doença negligenciada em todo mundo, inclusive no Brasil, não sendo de notificação compulsória. Isto posto, há poucos dados em literatura sobre prevalência e incidência da doença no nosso país, muitos se baseando em relatos de casos de áreas endêmicas. Um estudo transversal realizado no estado de Goiás, com PVHIV, revelou uma prevalência de 14,32% de histoplasmose nessa população (Santos Gonçalves¹ et al., n.d.). Apesar da localização na mesma área geográfica, este estudo não corroborou os dados da prevalência de HCM de 26,8% encontrada na população do HUB entre 1990 e 2023.

Houve prevalência de 4,8% de casos prováveis (8/164). Todos estes 8 pacientes foram tratados e apresentaram melhora clínica, o que evidencia a falta de testes diagnósticos de ponta para definição rápida do diagnóstico. Ademais, como os sinais e sintomas da histoplasmose são inespecíficos, confundindo-se com outras doenças de alta prevalência no Brasil como a tuberculose, há um atraso ainda maior no início de tratamento correto e, consequentemente, aumento da mortalidade dos pacientes.

A histoplasmose acomete pacientes imunocompetentes e, em especial, imunossuprimidos (portadores de neoplasias, transplantados, usuários de drogas imunossupressoras e portadores de HIV). Novas revisões vêm mostrando casos em regiões antes desconhecidas, como no Sudeste Asiático (Baker et al., 2019), evidenciando o peso da epidemia do HIV pelo mundo e dos novos tipos de imunossupressão. Estes dados são evidenciados nos resultados do estudo realizado no HUB, sendo que 61 pacientes foram diagnosticados com HIV/AIDS, representando 37,1% da população total avaliada (61 de 164 prontuários analisados). Dentre os pacientes com HCM (44 pacientes), 9 indivíduos

(20,4%) apresentavam outra imunossupressão não relacionada ao HIV e 61,4% (27/44) apresentavam HIV/AIDS, com 70% destes com CD4 menor que 100 células (14/20).

A histoplasmose disseminada é uma doença definidora de AIDS e uma das principais causas de morte em pessoas que vivem com HIV/AIDS, com taxa de mortalidade variando entre 13 – 48% (Basso et al., 2022). Neste estudo, 21 dos 44 pacientes com HCM apresentaram formas clínicas disseminadas da doença, representando 47,7% dos casos computados, diferindo dos 80% relatados em um artigo de revisão sistemática sobre histoplasmose no Brasil (Almeida et al., 2019). Assim como na literatura, o óbito por qualquer causa no HUB entre os HCM foi de 13,6%, mas não pode ser associado a histoplasmose pela falta de dados em prontuários que comprovem tal dado.

Foram vistas diferenças clínicas entre pacientes com histoplasmose associada à AIDS no Brasil e nos Estados Unidos, devido às diferentes cepas de *H. capsulatum* isoladas na América Latina e na América do Norte, destacando um aumento do dermatotropismo das infecções causadas pelas cepas latino-americanas, o que causa frequentes manifestações clínicas mucocutâneas e cutâneas. (TAYLOR et al., 2022). Contudo, nesse estudo, os sintomas mais vistos foram febre, tosse e perda ponderal. Tais dados são semelhantes ao de estudos brasileiros realizados no estado do Ceará (Borges et al., n.d.) e do Rio Grande do Sul (Basso et al., 2022), além de outro randomizado multicêntrico no Brasil (Pasqualotto et al., 2023). A alteração radiológica mais comum foi a presença de nódulos pulmonares, o oposto visto em estudo realizado na EBSERH do Rio Grande do Sul, onde tais achados correspondiam a apenas 6% das alterações em imagem de tórax (Basso et al., 2022).

Na coorte do HUB, a mediana de idade dos pacientes com HCM foi de 38 anos, a média de idade de 42,6 anos e 75% do sexo masculino, como já visto em vários estudos nacionais (Santos Gonçalves¹ et al., n.d.) e internacionais (Limper et al., n.d.). A residência dos pacientes deste estudo era, na sua maioria, no Distrito Federal e a maioria dos casos eram residentes e procedentes de área urbana, mostrando a perda do caráter essencialmente rural da histoplasmose. Tais dados corroboram os encontrados em um estudo realizado no estado de Goiás (Santos Gonçalves¹ et al., n.d.).

Em relação ao diagnóstico/confirmação laboratorial dos casos internados no HUB, a cultura foi positiva em 77,2% dos pacientes com HCM e o material mais comumente coletado para realização de cultura foi medula óssea, assim como visto em um estudo de revisão realizado na Guiana Francesa (Nacher et al., 2021).

Os testes sorológicos possuem até 90% de sensibilidade se executados corretamente. Porém, possuem algumas limitações, como a soroconversão tardia, maior sensibilidade para formas crônica fraca resposta imunológica dos pacientes imunodeprimidos e falsos positivos por reação cruzada com outras micoses sistêmicas. Em artigo publicado em 2023 na Argentina, houve uma taxa de positividade de cerca de 30% para essa metodologia em PVHIV (Marin et al., 2023). Contudo, na coorte do HUB, foi constatada a ausência de sorologias positivas entre os pacientes, dado de extrema relevância, que pode refletir em inadequação do kit de imunodifusão radial dupla para esta população majoritariamente imunossuprimida. Infelizmente não houve dados sobre o padrão ouro de diagnóstico em PVHIV (DIAGNOSING AND MANAGING DISSEMINATED HISTOPLASMOSIS AMONG PEOPLE LIVING WITH HIV p, 2020), que é o teste de antígeno urinário, pois tal exame não era disponível no HUB até 2023.

O tratamento de 41% dos pacientes com HCM foi realizado com anfotericina B (18/44). Tal dado é semelhante ao estudo realizado com 134 pacientes no Ceará (Borges et al., n.d.) e estudo retrospectivo na Guiana Francesa (Adenis et al., 2014).

As alterações laboratoriais constatadas neste estudo, semelhantes a dados da literatura, são: DHL elevado, ferritina elevada e pancitopenia (Limper et al., n.d.). Dados conflitantes achados foram TGO e TGP em valores dentro da referência e não elevados, como descrito em outros estudos realizados no Brasil (Ramos et al., 2018) e em capítulos de livros publicados (Limper et al., n.d.).

Contudo, o estudo realizado no HUB não é tão robusto por alguns motivos. O estudo é retrospectivo. A coleta de dados foi realizada inicialmente buscando pacientes com exames solicitados para diagnóstico de histoplasmose, e não pelo quadro clínico, o que gera um viés de seleção, deixando de fora da amostra possivelmente pacientes com sinais, sintomas e/ou epidemiologia compatíveis com histoplasmose. Há falta de vários dados em prontuário. Isto ocorre devido à ausência de padronização destes. Ademais, devido ao início da coleta de dados datar do ano de 1990, não havia prontuários online, sendo difícil o acesso aos prontuários físicos, vários prontuários incompletos ou até mesmo impossibilidade de encontrá-los no arquivo físico do HUB.

6. CONCLUSÃO

O estudo realizado no HUB mostrou uma prevalência de histoplasmose entre os casos suspeitos maior do que a presente na escassa literatura nacional, ratificando a necessidade de mais estudos e coleta de mais dados, a fim de estabelecer melhores conhecimentos epidemiológicos para uma doença grave e negligenciada.

Ademais, tal projeto é de suma importância para comparar dados epidemiológicos do HUB com os dados já existentes no Brasil, especialmente por se tratar de uma doença que não possui notificação compulsória. O estudo também gerou dados sobre tal doença no DF e entorno, o que pode ajudar na melhoria de medidas de saúde pública, incluindo a aquisição de novos tipos de testes diagnósticos para o DF, como PCR; e na consolidação do método padrão ouro recentemente introduzido no SUS, o antígeno urinário. Também culminar com a troca de metodologias de exames em uso vigente, como sorologia por imunodifusão radial dupla, a qual gerou zero resultados positivos, mesmo em pacientes com cultura positiva. Até 2023, os exames de pesquisa direta de fungos, cultura para fungos e pesquisa de anticorpos em plasma eram os exames disponíveis para diagnóstico no LACEN - DF e, conseqüentemente, no HUB (BRASIL. Laboratório Central de Saúde Pública. LACEN-DF. Histoplasma. Disponível em: <https://lacendf.saude.df.gov.br/histoplasmose-anticorpos/>. Acesso em 19 de abril de 2023). O teste de antígeno urinário, padrão ouro para diagnóstico de histoplasmose em PVHIV, começou a fazer parte do arsenal diagnóstico do SUS no DF, via LACEN-DF, apenas em junho de 2024. O estudo realizado nesta coorte do HUB evidencia a necessidade de manutenção de tal teste para aumentar o número e a rapidez dos diagnósticos dos pacientes atendidos nesta unidade.

Isto posto, o trabalho reúne dados epidemiológicos importantes sobre histoplasmose no HUB, que irão auxiliar na melhoria de medidas públicas no DF e conseqüentemente, facilitar o diagnóstico precoce de futuros casos de tal doença. Assim, culminará com maior número de diagnósticos, menor taxa de mortalidade e maior sucesso no tratamento desta micose, o que reflete em qualidade de saúde pública no DF e no Brasil.

REFERÊNCIAS

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**. Nova Iorque, Elsevier, 2019.

ALMEIDA, M. DE A. et al. **The occurrence of histoplasmosis in Brazil: A systematic review**. International Journal of Infectious Diseases. 2019. 147-156. International Journal of Infectious Diseases 86.

ALVES, A. J. S.; FIGUEIREDO, J. A.; MILLINGTON, M. A.; SEGATTO, T. C.; CARDOSO, A. V.; GLEHN, M. P. V.; BEZERRA, A.; WANKE, B.; TRILLES, L.; OLIVEIRA, R. M. Z.; MUNIZ, M. M.; ALMEIDA, M. A.; MOURA JUNIOR, J. E.; WADA, M. Y. **Investigação de surto de Histoplasmoose pulmonar aguda entre bombeiros em Brasília**. 2021. p. 1-7. Distrito Federal. Journal of Health and Biological Science, v. 9.

FRIEDMAN, D. Z. P.; SCHWARTZ, I. S. **Emerging fungal infections: new patients, new patterns, and new pathogens**. 2019. P. 67. Journal of Fungi 5, nº 3.

MORAES, D. **Nomenclatura do fungo patogênico Histoplasma**. 2022. Research, Society and Development, nº 7, v. 11.

TAYLOR, M. L. et al. **Considerations about the Geographic Distribution of Histoplasma Species**. Applied and Environmental Microbiology. 2022. P. 88. American Society for Microbiology.

DA ROCHA-LIMA H. **Histoplasmosis und epizootische Lymphangitis**. 1912. p. 79-85. Arch. F. Schiffs. U. TropenHyg. 16.

DARLIN, S. T. **A protozoan general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necroses in the liver, spleen, and lymphnodes**. 1906. p. 1283-1285. Journal of the American Medical Association 46, no. 17.

THE MONBREUN, W. A. **The cultivation and cultural characteristics of Darling's Histoplasma capsulatum**. 1934. p. 93-125. Am J Trop Med Hyg. 14.

ADENIS, A., NACHER, M., HANF, M., VANTILCKE, V., BOUKHARI, R., BLACHET, D., DEMAR, M., AZNAR, C., CARME, B., & COUPPIE, P. **HIV-Associated Histoplasmosis Early Mortality and Incidence Trends: From Neglect to Priority**. 2014. PLoS Neglected Tropical Diseases, 8(8).

ALMEIDA, M. DE A., ALMEIDA-SILVA, F., GUIMARÃES, A. J., ALMEIDA-PAES, R., & ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M. **The occurrence of histoplasmosis in Brazil: A systematic review**. 2019. p. 147-156. International Journal of Infectious Diseases, vol. 86. Elsevier B.V.

BAKER, J., SETIANINGRUM, F., WAHYUNINGSIH, R., & DENNING, D. W. **Mapping histoplasmosis in South East Asia—implications for diagnosis in AIDS**. 2019. p. 1139-1145. Emerging Microbes and Infections, 8(1).

BASSO, R. P., POESTER, V. R., BENELLI, J. L., STEVENS, D. A., & XAVIER, M. O. **Disseminated Histoplasmosis in Persons with HIV/AIDS, Southern Brazil, 2010-2019.** 2022. p. 721-724. *Emerging Infectious Diseases*, 28(3).

BORGES, L., JESUS, M., LEITÃO², S., LIMA³, G. G., GERHARD³, S., & FERNANDES, T. A. (n.d.). **Características clínico-evolutivas de 134 pacientes com histoplasmose disseminada associada a SIDA no Estado do Ceará.** 2010. p. 27-31. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, vol. 43, Issue 1.

LIMPER, ANDREW H., ANTOINE ADENIS, THUY LE, AND THOMAS S. HARRISON. **Fungal infections in HIV/AIDS.** 2017. p. 334-343. *The Lancet Infectious Diseases* 17, no. 11.

MARIN, E., MESSINA, F. A., ROMERO, M., ARECHAVALA, A., NEGRONI, R., DEPARDO, R., & SANTISO, G. (2023). **Evaluation of an Enzyme Immunoassay Technique on Detecting Urinary Histoplasma capsulatum Antigen in the Diagnosis of Disseminated Histoplasmosis in Argentina and Comparison With Blood Polymerase Chain Reaction and Conventional Methods.** 2023. *Medicina*, Buenos Aires, vol. 83.

NACHER, M., VALDES, A., ADENIS, A., BLAIZOT, R., UGO, F., ABBOUD, P., DEMAR, M., DJOSSOU, F., EPELBOIN, L., MISSLIN, C., BLANCHET, D., COUPPIÉ, P., & ALSIBAI, K. D. **Review of diagnostic methods and results for HIV-associated disseminated histoplasmosis: Pathologists are not sufficiently involved.** 2021. p. 1462-1469. *Tropical Medicine and International Health*, 26(11).

PASQUALOTTO, A. C., LANA, D. D., GODOY, C. S. M., LEITÃO, T. D. M. J. S., BAY, M. B., DAMASCENO, L. S., SOARES, R. B. A., KIST, R., SILVA, L. R., WILTGEN, D., MELO, M., GUIMARÃES, T. F., GUIMARÃES, M. R., VECHI, H. T., DE MESQUITA, J. R. L., MONTEIRO, G. R. D. G., ADENIS, A., BAHR, N. C., SPEC, A., ... FALCI, D. R. **Single High Dose of Liposomal Amphotericin B in Human Immunodeficiency Virus/AIDS-Related Disseminated Histoplasmosis: A Randomized Trial.** 2023. p. 1126-1132. *Clinical Infectious Diseases*, 77(8).

RAMOS, I. C., SOARES, Y. C., DAMASCENO, L. S., LIBÓRIO, M. P., FARIAS, L. A. B. G., HEUKELBACH, J., DE ALENCAR, C. H. M., & LEITÃO, T. DO M. J. S. **Predictive factors for disseminated histoplasmosis in AIDS patients with fever admitted to a reference hospital in Brazil.** 2018. p. 479-484. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 51(4).

GONÇALVES, N.S.; DA SILVA FIRMINO, B.K.; SOARES, A.J.; ARRUDA, F.A. e MANRIQUE, E.J.C. **Perfil Clínico e Epidemiológico dos Casos de Histoplasmose em Laboratório de Saúde Pública do Estado de Goiás.** 2024. p. 1-9. *Revista Científica da Escola Estadual de Saúde Pública de Goiás Cândido Santiago*. Vol. 10.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Histoplasmose.** Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/histoplasmose>. Acesso 19 de abril de 2023.

BRASIL. Laboratório Central de Saúde Pública. LACEN-DF. **Histoplasma – Pesquisa de anticorpos.** Disponível em: <https://lacendf.saude.df.gov.br/histoplasmosse-anticorpos/>. Acesso em 19 de abril de 2023.

BRASIL. Laboratório Central de Saúde Pública. LACEN-DF. **Histoplasma – Pesquisa antígeno urinário galactomanana.** Disponível em: https://lacendf.saude.df.gov.br/histoplasma_-pesquisa-antigeno-galactomanana/. Acesso em 19 de abril de 2023.

CDC – Centers for Disease Control and Prevention. **Histoplasmosis 2017 Case Definition.** Disponível em: <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/histoplasmosis-2017/#:~:text=Clinical%20Criteria,nodosum/erythema%20multiforme%20rash;%20OR>. Acesso em 19 de abril de 2023.


APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Considerando que não houve necessidade de entrevistas diretas e que apenas os dados de prontuários foram avaliados, fez-se possível a dispensa do TCLE para este estudo.

ANEXOS

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB	
---	--

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E MOLECULAR DA HISTOPLASMOSE NO DISTRITO FEDERAL E ENTORNO

Pesquisador: Marcus Teixeira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 68687323.1.0000.5558

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - UNB

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.153.022

Apresentação do Projeto:

Trata-se da apresentação de pendências de processo CAAE 68687323.1.0000.5558, apreciado em 28/04/2023. Foram apresentadas as seguintes pendências:

1) Apresentar

Termo de Concordância Institucional da Instituição Participante Hospital Universitário de Brasília por sua representante legal.

Resposta: Apresentar termo pela Superintendente do Hospital Universitário de Brasília.

2) Apresentar termo de compromisso assinado por todos os pesquisadores listados no projeto pesquisa:

Resposta: O pesquisador principal apresentou termo de compromisso assinado pelos pesquisadores. Cabe ressaltar que a pesquisadora Ana Carolina Franco Santana não assinou o documento.

3) Recomendado apresentar CV Lattes atualizado em 6 meses do pesquisador André Moraes Nicola:

Resposta: apresentado.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme o citado no parecer substanciado Nº 6.031.365

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina		
Bairro: Asa Norte	CEP: 70.910-900	
UF: DF	Município: BRASÍLIA	
Telefone: (61)31071-7170	E-mail: cepfm@unb.br	

Continuação do Parecer: 6.153.022

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme os declarados no parecer consubstanciado Nº 6.031.365

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme os declarados no parecer consubstanciado Nº 6.031.365

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou todos os termos, salvo a observação de que no termo de compromisso dos pesquisadores não tenha a assinatura da pesquisadora Ana Carolina Franco Santana.

Recomendações:

Apresentar novo termo de compromisso assinado por todos os pesquisadores, incluindo a da pesquisadora Ana Carolina, ou um termo acessório individual para tal pesquisadora. Julgo que a recomendação não caracteriza pendência na avaliação conclusiva do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Julgo que todas as pendências foram respondidas e que o projeto não apresenta óbices éticos, salvo melhor juízo deste colegiado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto apreciado na Reunião Ordinária do CEP-FM-UnB-26/06/2023. Após apresentação do parecer do (a) Relator (a), aberta a discussão para os membros do Colegiado o projeto foi aprovado

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1673645.pdf	18/05/2023 14:40:48		Aceito
Outros	Termo_Concordancia_Insti_Participante_HUB.pdf	18/05/2023 14:40:26	Marcus Teixeira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Compromisso_Histo_Assinado.pdf	18/05/2023 14:35:05	Marcus Teixeira	Aceito
Outros	Lattes_Andre_Nicola_Atualizado.pdf	18/05/2023 14:34:31	Marcus Teixeira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Histo_CEP_FM.docx	04/04/2023 17:59:41	Marcus Teixeira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE_CEP_FM.doc	04/04/2023 17:59:29	Marcus Teixeira	Aceito

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)31071-7170 **E-mail:** cepfm@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



Continuação do Parecer: 6.153.022

Ausência	TCLE_CEP_FM.doc	04/04/2023 17:59:29	Marcus Teixeira	Aceito
Outros	Lattes_Bernardo_Guerra.pdf	04/04/2023 17:59:03	Marcus Teixeira	Aceito
Outros	Lattes_Marcus_Teixeira.pdf	04/04/2023 17:58:03	Marcus Teixeira	Aceito
Outros	Lattes_Joana_Darc.pdf	04/04/2023 17:57:00	Marcus Teixeira	Aceito
Outros	Lattes_Joao_Eudes.pdf	04/04/2023 17:56:14	Marcus Teixeira	Aceito
Outros	Lattes_Luciana_Medeiros.pdf	04/04/2023 17:55:26	Marcus Teixeira	Aceito
Outros	Lattes_Andre_Afonso.pdf	04/04/2023 17:54:10	Marcus Teixeira	Aceito
Outros	Lattes_Ana_Carolina.pdf	04/04/2023 17:53:08	Marcus Teixeira	Aceito
Outros	Lattes_Joao_Paulo.pdf	04/04/2023 17:52:47	Marcus Teixeira	Aceito
Outros	Carta_de_Encaminhamento_de_projeto s_CEP_FM.doc	04/04/2023 17:47:52	Marcus Teixeira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_Consentimento_FM_Marcus_Tei xeira_2023.pdf	04/04/2023 17:43:17	Marcus Teixeira	Aceito
Orçamento	Planilha_orcamentaria_Projeto_HistoDF. docx	23/01/2023 19:28:15	Marcus Teixeira	Aceito
Cronograma	Cronograma_Projeto_HistoDF.docx	23/01/2023 19:26:44	Marcus Teixeira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rostoassinada.pdf	17/01/2023 21:17:50	Marcus Teixeira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 30 de Junho de 2023

Assinado por:
Antônio Carlos Rodrigues da Cunha
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)31071-7170 E-mail: cepfm@unb.br