PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE HISTOPLASMOSE EM LABORATÓRIO DE SAÚDE PÚBLICA DO ESTADO DE GOIÁS

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF HISTOPLASMOSIS CASES IN A PUBLIC HEALTH LABORATORY IN THE STATE OF GOIÁS

Natielly Santos **Gonçalves**[1]; Bruna Kelly da Silva **Firmino**[1]; Ailton José **Soares**[2]; Fabrícia Alves **Arruda**[3]; Edna Joana Cláudio **Manrique**[4]

RESUMO

Introdução: a histoplasmose consiste em uma doença sistêmica causada pelo *Histoplasma capsulatum*. Embora endêmica no Brasil, ela é uma doença negligenciada e está entre as principais infecções oportunistas causadas por patógenos fúngicos em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV). **Objetivos:** avaliar o perfil clínico e epidemiológico dos casos de histoplasmose e contagem de células TCD4 em PVHIV. **Métodos:** estudo analítico do tipo transversal, natureza quantitativa, com dados de janeiro de 2017 a dezembro de 2021. Avaliaram-se as variáveis: sexo, faixa etária, municípios de residência, materiais biológicos e contagem de células TCD4 nos casos de PVHIV, com dados fornecidos do Laboratório Estadual de Saúde Pública do Estado de Goiás. **Resultados:** a prevalência de casos de histoplasmose foi de 14,32%, predominando a faixa etária de 31 a 40 anos (32,14%), sexo masculino (76,30%) com p<0,0001 estatisticamente significativo, com maior procedência dos casos no município de Goiânia (39,61%). Os materiais biológicos em que mais isolou *H. capsulatum* foram sangue (61,36%), medula óssea (17,86%), fragmento de pele (6,82%) e líquor (3,90%). Os casos de PVHIV foram predominantes no estudo (83,44%), com contagem de células TCD4 significativamente baixa (62,34%). **Conclusão:** os resultados demonstram uma prevalência significativa de casos de histoplasmose em PVHIV adultas do sexo masculino, com contagem de células TCD4 extremamente baixas, demonstrando um sistema imunológico enfraquecido e mais vulnerável à progressão da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Histoplasmose; HIV; Epidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: histoplasmosis is a systemic disease caused by *Histoplasma capsulatum*. Although endemic in Brazil, it is a neglected disease and is among the main opportunistic infections caused by fungal pathogens in people living with Human Immunodeficiency Virus (PLHIV). **Objectives:** to evaluate the clinical and epidemiological histoplasmosis and CD4 T cell count profile of PLHIV. **Methods:** cross-sectional analytical study, of a quantitative nature, with data collected from January 2017 to December 2021. The research evaluated sex, age group and municipalities of residence, biological material and, in cases of PLHIV, the concentration of CD4 T cells in this population was also evaluated, with data provided by the State Public Health Laboratory of the state of Goiás. **Results:** the prevalence of histoplasmosis cases was 14.32%, with a higher frequency in the adult age group from 31 to 40 years old (32.14%), male (76.2%) with p <0.0001 statistically significant and the origin of cases was higher in the municipality of Goiânia (39.61%). *Histoplasma capsulatum* were frequently isolated from blood (61.36%), bone marrow (17.86%), skin fragments (6.82%) and liquor (3.90%). PLHIV cases were predominantly in the study (83.44%), with a significantly low CD4 T cell Count, with 62.34% patients presenting less than 51 cells/mm3 and only 1.62% with more than 300 cells/mm3. **Conclusion:** the results demonstrate a significant prevalence of histoplasmosis cases in adult male PVHIV with extremely low CD4 T cell counts, demonstrating a weakened immune system and more vulnerable to disease progression.

KEYWORDS: Histoplasmosis; HIV; Epidemiology.

INTRODUÇÃO

A histoplasmose consiste em uma doença sistêmica não contagiosa, com predileção principalmente para o citoplasma das células do sistema mononuclear fagocitário. A doença em sua forma clássica evolui na grande maioria dos casos como uma infecção respiratória com acometimento pulmonar. O seu agente causador, o fungo *Histoplasma capsulatum,* é considerado patógeno primário, visto que infecta pessoas saudáveis, embora também mostre um comportamento oportunista em indivíduos imunocomprometidos[1,2]. Pacientes imunocomprometidos pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) podem desenvolver a infecção progressiva e disseminá-la para outros órgãos causando síndromes inespecíficas[3].

H. capsulatum é um ascomiceto termicamente dimórfico, ou seja, apresenta-se sob duas formas: a primeira, filamentosa, desenvolve-se no solo e cresce em temperatura ambiente, enquanto a segunda é leveduriforme, e se desenvolve sob 37ºC, sendo responsável por causar infecção humana[4,2]. O agente tem como nicho ecológico principalmente solo rico em nitrogênio contendo excrementos de aves e morcegos. Estes excrementos fazem com que o pH do meio se torne ácido e, em junção com as disposições ambientais de clima e umidade, compõem o ambiente ideal para proliferação deste fungo[5,6].

A capacidade de fazer dimorfismo é um aspecto importante na patogênese, pois a forma filamentosa é infectante, mas a forma leveduriforme é a que sobrevive intracelularmente causando a doença. A mudança de temperatura de 25ºC para 37ºC é estímulo suficiente para o dimorfismo, mas outras condições ambientais, como a presença de cisteína e adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP), podem influenciar na morfogênese de *H. capsulatum*[6].

O mecanismo de infecção da doença se dá através da inalação dos conídios aerolizados, resultando em primoinfecção pulmonar[5,7]. Após a inalação, a temperatura corporal do indivíduo favorece o desenvolvimento do fungo e a transição para forma leveduriforme. As formas leveduriformes são fagocitadas por macrófagos e outras células fagocíticas, onde se replicam intracelularmente[6,8]. O diagnóstico da histoplasmose baseia-se em uma abordagem multifatorial, que inclui evidências clínicas, radiográficas, laboratoriais e epidemiológicas da doença. A cultura, considerada padrão-ouro, apresenta sensibilidade variável de 72% a 81%, sendo um método diagnóstico de grande importância, especialmente em pacientes com histoplasmose disseminada[9,10].

O prognóstico da doença depende da resposta imune do hospedeiro, do tamanho do inóculo fúngico inalado e da virulência. Indivíduos imunocomprometidos, principalmente os portadores de HIV, são os mais susceptíveis a desenvolver formas mais graves da doença, como a histoplasmose disseminada que ocorre quando o fungo tem crescimento em múltiplos órgãos. Esta manifestação clínica pode se desenvolver em situações diversas como: após nova exposição a uma grande quantidade de inóculo ou, ainda, pela reativação de foco endógeno latente[4,11].

Mundialmente, existem cerca de 39 milhões de PVHIV[12]. Há evidências de aumento da histoplasmose disseminada, principalmente associada a pacientes com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) nas Américas[13]. Na Guatemala, em 2017, de 1.953 PVHIV avaliadas em uma coorte prospectiva, 317 (16%) pacientes foram diagnosticados com infecções oportunistas. Destes, 36% tinham tuberculose (TB), 31% histoplasmose, 19% criptococose, 4% doença micobacteriana não tuberculosa e 10% apresentavam coinfecções. A histoplasmose foi a manifestação definidora mais frequente de HIV avançado nessa coorte[14].

Segundo os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* adaptado, considera-se caso de AIDS, para fins de vigilância epidemiológica, todo indivíduo com 13 anos de idade ou mais que apresente evidência laboratorial de infecção pelo HIV, independentemente da presença de outras causas de imunodeficiência, na qual seja diagnosticada pelo menos uma doença indicativa de AIDS, dentre as quais a histoplasmose disseminada ou, ainda, a quantificação de células TCD4 e CD8 inferior a 350 células/mm^3. A principal vantagem prevista com a adoção desse critério está, justamente, em permitir a vigilância epidemiológica mais precoce da infecção pelo HIV/AIDS[15].

Epidemiologicamente, a histoplasmose é uma das principais infecções fúngicas sistêmicas do mundo, com incidência variando de 0,1 a 1 caso por 100 mil habitantes por ano em climas temperados, 10 a 100 casos por 100 mil nos trópicos úmidos, e mais de 100 casos por 100 mil em grupos de alto risco e durante surtos[16]. Embora a histoplasmose ocorra globalmente, esta micose é mais frequentemente observada nas Américas e algumas regiões da Ásia e da África[17]. O Brasil, também, é considerado área endêmica, principalmente nas regiões do Nordeste, Centro-Oeste, Sul e Sudeste do país, tendo casos reportados em 19 dos 26 Estados brasileiros, bem como no Distrito Federal[18].

Vale ressaltar que a histoplasmose é uma doença negligenciada entre as infecções oportunistas causadas por patógenos fúngicos em PVHIV. Além disso, a não notificação compulsória no Brasil dificulta o real mapeamento da distribuição dos casos da doença, o que representa um importante problema de saúde pública, especialmente em ambientes urbanos onde morcegos, aves e humanos convivem dentro do mesmo ambiente[19,20].

Contudo, no Estado de Goiás, a histoplasmose é notificada desde 2013, conforme a Resolução n.º 004/2013[21], publicada pela Secretaria de Saúde do Estado, que

determina a notificação das micoses sistêmicas, independentemente da associação com HIV/AIDS. Esta iniciativa é de grande relevância, pois proporciona um melhor conhecimento dos casos, uma vez que a histoplasmose apresenta elevada letalidade e a maioria dos casos são subclínicos, manifestando-se comumente como infecções autolimitadas. Além disso, a dificuldade para chegar ao diagnóstico torna-se um desafio, já que a histoplasmose pode ser confundida com outras doenças[22,23]. Nesse sentido, a presente pesquisa teve como objetivos avaliar o perfil clínico e epidemiológico dos casos de histoplasmose, bem como a contagem de células TCD4 em PVHIV no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2022.

METODOLOGIA

Refere-se a um estudo analítico do tipo transversal, de natureza quantitativa com dados dos isolados fúngicos incluindo *H. capsulatum* de amostras recebidas e analisadas na Seção de Micologia e nos casos de PVHIV, a contagem de células TCD4 foi obtida com dados da Seção de Imunoparasitologia do Laboratório Estadual de Saúde Pública de Goiás Dr. Giovanni Cysneiros, LACEN-GO. É importante ressaltar que o estudo teve um público específico que, em sua maioria, foi atendido em um hospital de referência para doenças tropicais de Goiás, advindos de vários municípios do Estado.

As variáveis analisadas foram o número de casos positivos e negativos para *H. capsulatum*, faixa etária, sexo, munícipio de residência, os tipos de materiais biológicos, a população atendida (HIV e não HIV) e contagem de células TCD4 nos casos de PVHIV na época mais próxima do resultado de *H. capsulatum*.

Em um primeiro momento, foram analisados todos os dados com culturas para pesquisa de fungos que deram entrada na Seção de Micologia no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2022. Os dados foram extraídos do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), por meio de relatórios contendo os resultados das culturas para fungos no período citado. Após análise detalhada dos dados, com exclusão dos resultados inconclusivos, dos materiais biológicos repetidos para o mesmo caso e os casos que deram entrada em período inferior a 1 (um) ano, a amostra constituiu-se em 12.322 culturas para pesquisa de fungos, que representou o banco de dados do estudo.

Em um segundo momento, após análise dos casos positivos para *H. capsulatum,* realizou-se a busca da contagem de células TCD4 por meio de arquivos na Seção de Imunoparasitologia, em que foram encontrados 258 casos com contagem de células TCD4 em PVHIV do total analisado.

Os dados foram tabulados no programa *Microsoft® Office Excel* 2013 e os resultados apresentados por meio de frequências absolutas e percentuais. Para o cálculo da prevalência de *H. capsulatum* usou-se o número de culturas positivas para *H. capsulatum* dividido pelo número total de culturas positivas no período analisado, multiplicado por 100. Também foi possível calcular a prevalência de *H. capsulatum* dentre o total de culturas que deram entrada no período estudado. A prevalência e razão de prevalência foram calculados com o *Microsoft® Office Excel* 2013 e no *software Ep Info™* e realizou-se o teste Qui quadrado para verificar possível associação da histoplasmose com a faixa etária e sexo, onde o valor de $p < 0,05$ foi estatisticamente significativo.

O estudo é parte integrante de um projeto maior intitulado Epidemiologia das Micoses Sistêmicas Diagnosticadas em Laboratório de Referência do Estado de Goiás, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), sob o número do parecer 5.239.961 e CAAE: 55315822.2.0000.5082, conforme aspectos éticos e legais regulamentados pela Resolução n.º 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e normas complementares.

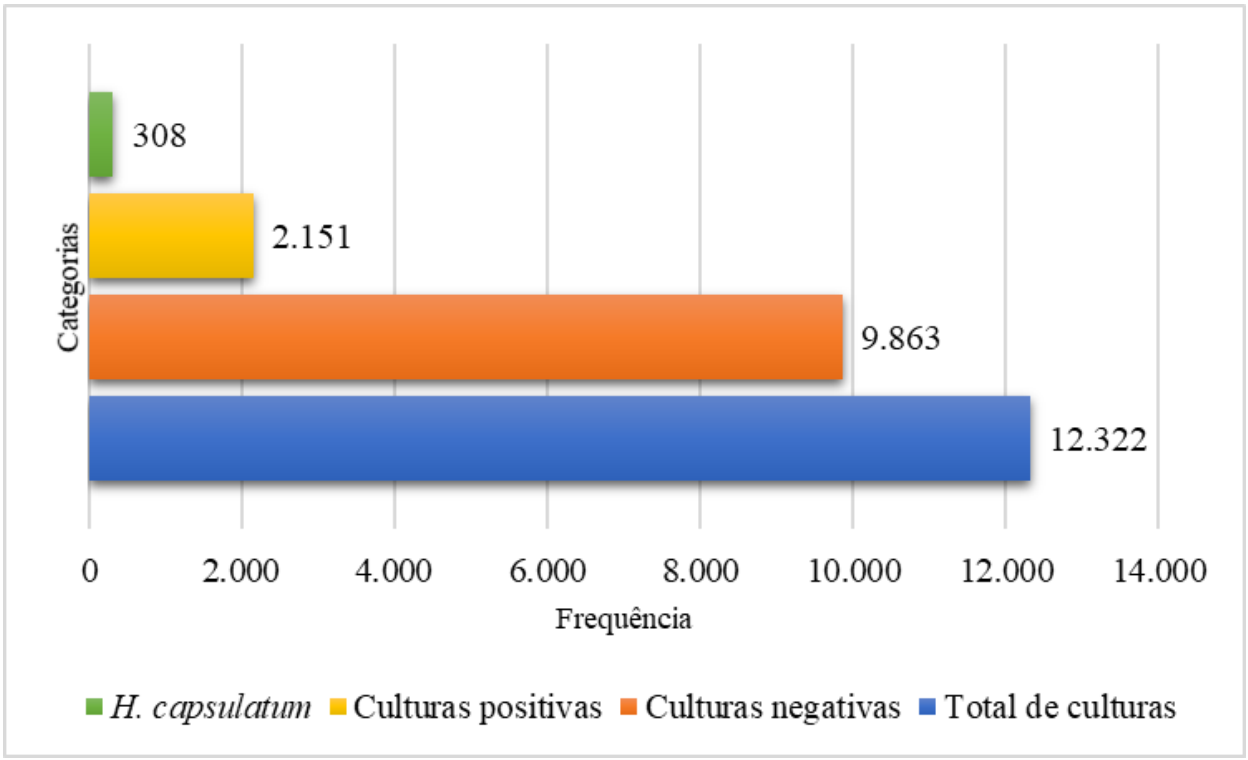
RESULTADOS

No período de janeiro de 2017 a dezembro de 2022 deu entrada no LACEN-GO um quantitativo de 12.322 amostras para culturas de fungos. Nesse mesmo período, confirmou-se laboratorialmente 17,45% (n = 2.151) de culturas positivas e mais 14,32% (n = 308) detectou-se *H. capsulatum* (Figura 1).

Na tabela 1 estão descritos os dados demográficos de *H. capsulatum* e outros agentes etiológicos. Observou-se maior ocorrência de *H. capsulatum* na faixa etária 31-40 anos (32,14%), seguida da faixa de 41-50 (29,87%). Para outros agentes, observou-se mais evidência para as mesmas faixas etárias, isto é, 21,99% para a de 31-40 anos e 21,15% para a de 41-50 anos. No entanto, a faixa etária em menor frequência para *H. capsulatum* foi a <10 anos (0,32%), enquanto para outros agentes etiológicos a faixa etária entre 11-20 anos correspondeu a 3,63%.

Com relação ao sexo e município de residência, houve conformidade entre *H. capsulatum* e outros agentes. Dentre os 308 casos de histoplasmose, o sexo masculino prevaleceu em relação ao sexo feminino, 76,30% (n = 235). A procedência dos casos foi maior no município de Goiânia, 39,61% (n = 122), seguida de Aparecida de Goiânia, com 9,74% (n = 30), enquanto 3,24% (n = 10) tiveram procedência de outros Estados (MG, MA, PA, TO e BA) do total de casos analisados para *H. capsulatum* (Tabela 1).

Figura 1. Distribuição das culturas de fungos do total de casos analisados no período de 2017 a 2022.



Fonte: autoria própria.

Tabela 1. Dados demográficos dos casos de *H. capsulatum* e outros agentes etiológicos no período de 2017 a 2022.

Faixa etária (em anos)	*H. capsulatum*		Outros agentes etiológicos		Total	
	n	%	n	%	n	%
<10	01	0,32	128	5,95	1.819	14,76
11-20	09	2,92	78	3,63	725	5,88
21-30	56	18,18	317	14,74	1.819	14,76
31-40	99	32,14	473	21,99	2.534	20,56
41-50	92	29,87	455	21,15	2.328	18,89
51-60	37	12,01	338	15,71	1.562	12,68
61-70	08	2,60	209	9,72	950	7,71
>70	06	1,96	153	7,11	585	4,75
Total	**308**	**100**	**2.151**	**100**	**12.322**	**100**
Sexo						
Masculino	235	76,30	1.472	68,43	8.245	65,01
Feminino	73	23,70	670	31,15	4.045	32,24
Ignorado	-	-	09	0,42	32	0,26
Total	**308**	**100**	**2.151**	**100**	**12.322**	**100**
Município de residência						
Goiânia	122	39,61	774	35,98	5.761	46,75
Aparecida de Goiânia	30	9,74	189	8,79	1.170	9,50
Senador Canedo	12	3,90	65	3,02	297	2,41
Goianira	09	2,92	46	2,14	174	1,41
Anápolis	08	2,60	81	3,77	328	2,66
Outros municípios de Goiás	117	37,99	880	40,91	4.024	32,66
Municípios de outros Estados*	10	3,24	116	5,39	568	4,61
Total	**308**	**100**	**2.151**	**100**	**12.322**	**100**

Fonte: autoria própria. **Legenda**: Outros Estados*: Minas Gerais (03), Maranhão (02), Pará (02), Tocantins (02) e Bahia (01).

Na tabela 2, a faixa etária 31-40 anos, apesar de mais frequente, teve prevalência de 3,91% em relação à faixa etária 41-50 anos (3,95%). No entanto, por meio da razão de prevalência, identificou-se a associação dos casos de histoplasmose com as faixas etárias de 21-30 anos (1,28), 31-40 (1,83) e 41-50 (1,83), confirmado com valor de p significativo (<0,0001). Com relação ao sexo, a prevalência manteve-se em maior evidência para o masculino (2,85%), em comparação ao feminino (1,80%). A razão de prevalência também demonstrou que os casos de histoplasmose estiveram associados ao sexo masculino (1,59) e valor de p = <0,0001. Ao verificar a taxa de prevalência para *H. capsulatum* encontrou-se 2,5% do total de culturas no estudo e 14,3% dentre as positivas.

Tabela 2. Prevalência e análise da associação de histoplasmose com a faixa etária e sexo, no período de 2017 a 2022.

	H. capsulatum						
Faixa etária (em anos)	**Com**		**Sem**		P	RP	***p****
	n	%	n	%	%		
<10	01	0,32	1.818	15,13	0,05	0,02	
11-20	09	2,92	716	5,96	1,24	0,48	
21-30	56	18,18	1.763	14,67	3,08	1,28	
31-40	99	32,14	2.435	20,27	3,91	1,83	<0,0001
41-50	92	29,87	2.236	18,61	3,95	1,83	
51-60	37	12,01	1.525	12,69	2,37	0,94	
61-70	08	2,60	942	7,84	0,84	0,32	
>70	06	1,95	579	4,82	1,03	0,40	
Total	**308**	**100**	**12.014**	**100**	**2,50**	**-**	
Sexo							
Masculino	235	76,30	8.010	66,67	2,85	1,59	<0,0001
Feminino	73	23,70	3.972	33,06	1,80	0,64	
Ignorado	-	-	32	0,27	-	-	-
Total	**308**	**100**	**12.014**	**100**	**2,50**	-	

Fonte: autoria própria. **Legenda:** P (Prevalência); RP (Razão de Prevalência); *Teste Qui quadrado. Os casos ignorados foram excluídos para o cálculo estatístico.

Os dados representados na tabela 3 são referentes aos materiais biológicos que foram isolados *H. capsulatum*. Os materiais biológicos mais frequentes foram o sangue com 61,36% (n = 189), medula óssea 17,86% (n = 55), fragmento de pele, 6,82% (n = 21), e líquor com 3,90% (n = 12).

Tabela 3. Perfil de *H. capsulatum* isolado dos materiais biológicos analisados no período de 2017 a 2022.

Material biológico	***H. capsulatum***	
	n	**%**
Sangue	189	61,36
Medula óssea	55	17,86
Fragmento de pele	21	6,82
Líquor	12	3,90
Lavado brônquico alveolar	5	1,62
Linfonodo cervical	4	1,30
Fragmento	4	1,30
Escarro	3	0,97
Linfonodo	3	0,97
Lavado brônquico	3	0,97
Aspirado traqueal	3	0,97
Fragmento de tecido	2	0,65
Líquido pleural	1	0,32
Ponta de cateter	1	0,32
Líquido ascítico	1	0,32
Abscesso	1	0,32
Total	**308**	**100**

Fonte: autoria própria.

A tabela 4 demonstra que entre os casos de *H. capsulatum* 83,44% (n = 257) são PVHIV, enquanto que em 16,56% (n = 51) não houve informações suficientes no banco de dados do estudo para caracterizá-las como HIV negativo.

Tabela 4. Distribuição dos casos de histoplasmose em PVHIV e contagem de células TCD4.

Coinfecção HIV/*H. capsulatum*	**n**	**%**
PVHIV	257	83,44
Sem informações	51	16,56
Total	**308**	**100**
Células TCD4	**n**	**%**
Indetectável	13	4,22
01-50	192	62,34
51-100	31	10,06
101-200	12	3,90
201-300	02	0,65
>300	05	1,62
Sem resultados	53	17,21
Total	**308**	**100**

Fonte: autoria própria.

Com relação à contagem de células TCD4, notou-se que 62,34% (n = 192) tiveram uma contagem no intervalo de 01-50 células/mm^3, sendo o mais frequente no estudo. De 51-100 células/mm^3 concentraram-se 10,06% (n = 31), enquanto 3,90% (n = 12) tiveram células TCD4 entre 101-200 células/mm^3. Ademais, observou-se que, 4,22% (n = 13) tiveram células TCD4 indetectáveis.

DISCUSSÃO

No presente estudo, observou-se que o agente *H. capsulatum* esteve prevalente em 14,32% dentre os casos positivos. Resultado semelhante à presente pesquisa foi encontrado em estudo transversal descritivo realizado em dois grandes locais em Calabar, Nigéria, em que foi possível evidenciar que, dos 213 participantes 18 (8,5%) foram considerados histoplasmose comprovada e 9 (4,2%) provável, resultando uma prevalência total de 12,7%, entre abril de 2020 e março de 2021[24].

No entanto, há uma enorme variação da prevalência de Histoplasmose, dependendo da região estudada, se endêmica ou não endêmica, clima, composição do solo e outros fatores do paciente, como coinfecção com HIV[25]. Casos de histoplasmose estão descritos em todo o território nacional, particularmente nas regiões Centro-Oeste, Nordeste e Sudeste do Brasil[18]. Todavia, a real dimensão do problema é subestimada já que a notificação desta micose é compulsória apenas no Estado de Goiás[26, 21].

Ademais, nota-se que mesmo com a notificação obrigatória no Estado, conforme Resolução 004/2013[21], muitos casos são negligenciados tanto pela semelhança das manifestações clínicas com outras patologias que a doença possui, quanto pela demora do diagnóstico laboratorial, uma vez que a cultura, considerada o padrão ouro, pode demorar cerca de seis semanas entre o isolamento e a identificação do agente, pois o fungo tem um crescimento lento, o que prejudica o início do tratamento[22].

Quanto ao perfil epidemiológico, os dados demográficos demonstraram que houve maior ocorrência na faixa etária de 31-40 anos e em pessoas do sexo masculino, semelhante ao encontrado em um estudo com *H. capsulatum* realizado no Estado do Amazonas, em que todos os pacientes eram adultos, com faixa etária de 31 a 40 anos, e 68% dos casos eram do sexo masculino[26]. Resultados semelhantes aos da presente pesquisa também foram relatados em estudo realizado em hospital de referência em doenças tropicais localizado no Estado de Goiás, no qual houve predomínio na faixa etária de 30 a 49 anos (p = 0,012) e 78,5% da população estudada eram do sexo masculino[27].

A procedência dos casos deste estudo foi maior para o município de Goiânia (39,61%), por ter maior base populacional e expressivo número de PVHIV, além de reafirmar a histoplasmose como doença emergente com presença de vetores no convívio domiciliar perdendo o caráter essencialmente rural[20].

Os materiais biológicos prevalentes no presente estudo foram, em sua maioria, materiais de sítios estéreis, o que facilita o isolamento do patógeno em espécimes clínicos livres de microbiota contaminante, além de indicar uma forma mais agressiva da doença, uma vez que em indivíduos com sistema imunológico saudável, a infecção é controlada no local da entrada do fungo, os pulmões, evitando que o fungo atinja a corrente sanguínea. Em contrapartida, amostras provenientes de sítios com microbiota diversa em bactérias detêm maiores dificuldades em isolar o agente nesses espécimes, mesmo utilizando meios de cultura seletivos[22].

A histoplasmose, em sua forma disseminada pode afetar qualquer sistema orgânico, e os sintomas da doença são frequentemente inespecíficos entre os pacientes com doença avançada pelo HIV, assemelhando-se a outras doenças infecciosas, especialmente à tuberculose, complicando o diagnóstico e o tratamento[10]. Nesse contexto, o diagnóstico em tempo oportuno é essencial nos casos suspeitos de histoplasmose disseminada para a instauração imediata de terapia antifúngica, dada a gravidade desta forma da doença[28].

Contudo, métodos laboratoriais convencionais usados para o diagnóstico de histoplasmose, como cultura e análise histopatológica possuem processo de execução complexa com sensibilidade variável, carecendo de profissionais com expertise nas respectivas técnicas. Testes moleculares têm sido desenvolvidos por diferentes grupos e laboratórios de

referência tendo demonstrado resultados promissores. No entanto, estes testes não são comercialmente disponíveis e precisam de validação mais extensa, a fim de serem usados de forma mais ampla[29,30].

Testes de detecção de antígenos circulantes na urina ou soro foram descritos como a melhor escolha para diagnosticar histoplasmose disseminada em PVHIV, uma vez que as vantagens do ensaio incluem disponibilidade comercial e a capacidade de ser implementado em um laboratório com nível de biossegurança inferior (níveis 1 e 2). Além disso, os antígenos estão presentes apenas durante a doença ativa, ao contrário dos anticorpos que são detectados muito depois da resolução da infecção[10].

Um estudo realizado em um hospital na Colômbia avaliou a eficácia de um ensaio de fluxo lateral de antígeno para o diagnóstico rápido de histoplasmose disseminada progressiva em pacientes com HIV/AIDS. Trata-se de um método imunocromatográfico desenvolvido pelo Laboratório MiraVista® (Indianápolis, Indiana). A avaliação do desempenho analítico do *kit* imunocromatográfico, quando lido manualmente, apresentou uma sensibilidade de 96% (23 de 24 amostras de soro) e uma especificidade de 90% (46 de 51 amostras de soro). Ao usar um leitor automatizado para obter o resultado, a sensibilidade foi de 92% (22 de 24 amostras de soros) e a especificidade foi de 94% (48 de 51 soros amostras)[31].

Dessa forma, testes de antígenos são uma alternativa viável para o diagnóstico rápido de histoplasmose disseminada e fornecem resultados altamente sensíveis em um pequeno intervalo de tempo, sendo mais rápido e sensível do que outros métodos convencionais em pacientes imunossuprimidos. Entretanto, são necessários mais estudos de validação do teste como forma de dirimir resultados falsos positivos e/ou falsos negativos, assim como ampla disponibilidade comercial dos *kits*[10].

Na distribuição dos casos de histoplasmose, foi possível evidenciar uma alta prevalência do agente em PVHIV (83,44%). A coinfecção entre HIV e *H. capsulatum* pode ser explicada pelo imunocomprometimento causado pelo vírus, o que torna os pacientes mais suscetíveis às infecções concomitantes[32]. Além disso, o tipo e gravidade do defeito imunológico determina o perfil do potencial agente etiológico e a infecção oportunista[17,33].

Segundo os dados do Ministério da Saúde (MS), nos últimos dez anos (2013-2023), foram notificados 5.889 casos de HIV/AIDS no Estado de Goiás[34]. Em um estudo, observou-se que, entre os anos de 2015 e 2019 houve um aumento nas taxas de notificações de HIV, passando de 15,59 casos em 2015 para 25 casos/100 mil habitantes em 2019, no referido Estado[35].

Vale ressaltar que, a notificação compulsória da doença adentrou na lista de notificação a partir de 2014 possibilitando a produção de estimativas mais precisas das medidas de ocorrência. No Brasil, o MS disponibiliza uma série histórica a partir do ano de 2007, com a implantação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN NET), mesmo com a notificação compulsória dos casos de HIV/AIDS tendo sido iniciada em 2014, o que permite a notificação retroativa. Contudo, deve-se considerar a subnotificação dos casos, dado o período de estruturação dos serviços e de organização das informações[36].

O grande número de casos em PVHIV apresentados na pesquisa é um fator preocupante, pois mesmo com a implantação global da terapia antirretroviral a histoplasmose permanece um importante desafio clínico e de saúde pública em países subdesenvolvidos e emergentes, devido ao seu elevado potencial de letalidade. Em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a histoplasmose como uma infecção oportunista significativa e uma das principais causas de morte em pacientes com doença avançada por HIV, especialmente nas áreas hiperendêmicas[37].

Estudos mostraram que em alguns países estima-se que a prevalência e a mortalidade associadas à histoplasmose sejam equivalentes ou superiores a da tuberculose, indicando que a histoplasmose pode ser responsável por uma proporção significativa das mortes a cada ano em países latino-americanos[38]. Em outro estudo, observou-se que há uma variância de 20 a 70% de mortalidade da AIDS associada à histoplasmose, principalmente em países em desenvolvimento[39].

Na contagem de células TCD4 nas PVHIV foi encontrada uma diferença significativa nos resultados, com maior frequência o intervalo de 01-50 células/mm^3 (62,34%) dos casos, ou seja, mais de 60% da população estudada, demonstrando o quanto o perfil dos casos apresentou um sistema imunológico debilitado e incapaz de combater o patógeno. As células TCD4 desempenham um papel fundamental na coordenação da resposta imune, ajudando a recrutar e potencializar outras células do sistema imunológico, como as células TCD8 (células assassinas), células B (produtoras de anticorpos) e macrófagos, para combater infecções[6].

Quando a contagem de células TCD4 é inferior a 150 células/mm^3, geralmente ocorre a histoplasmose disseminada, sendo que suas taxas de prevalência variam amplamente, tendo alta letalidade, a menos que seja diagnosticada e tratada em tempo oportuno, uma vez que o HIV é responsável por infectar células do sistema imunológico, especialmente as células TCD4, levando à imunodepressão do sistema de defesa do organismo[6,40].

Um estudo prospectivo realizado em 14 centros médicos terciários no Brasil evidenciou que as contagens de células TCD4 na população estudada foram semelhantes ao encontrado na presente pesquisa, uma vez que, dos 115 casos de histoplasmose, 57,3% apresentaram resultados inferiores a 50 células/mm^3, enquanto 20,8% concentraram-se no intervalo de 50-99 células e somente 7,8% tiveram contagem maior que 200 células/mm^3[3,39]. Algo semelhante ocorreu em uma instituição de referência em doenças

infecciosas no Estado de São Paulo, que utilizando o teste de antígeno urinário para *Histoplasma sp* e *Nested* PCR em PVHIV, encontrou 78,3% de células TCD4 < 100 células/µl[41].

Outra pesquisa realizada em 10 locais em grandes áreas da Nigéria, de novembro de 2019 a junho de 2021, também relatou que os prováveis participantes com histoplasmose disseminada tinham contagens de CD4 significativamente mais baixas e quase metade havia sido hospitalizada e tinha uma contagem mediana de CD4 de 96 células/mm^3. No estudo, os autores também citam que a prevalência de provável histoplasmose não foi significativamente maior entre os participantes hospitalizados (9,9%), do que entre os pacientes ambulatoriais, (6,7%)[42]. Isso reafirma a subestimação da doença, pois a maioria dos casos é notificada em pacientes hospitalizados, enquanto os casos ambulatoriais raramente são suspeitados e testados laboratorialmente.

É importante ressaltar que, neste estudo a contagem de células TCD4 foi verificada na data mais próxima ao resultado de histoplasmose e em muitos casos foi analisado que os testes foram realizados concomitantemente. Isto evidencia o real estado do sistema imunológico em que se enquadrava a população estudada frente à infecção do HIV. Também foi considerada a entrada de apenas um caso de histoplasmose ao ano do mesmo paciente com materiais biológicos distintos, pois haviam muitos casos com espécimes clínicos repetidos em um curto intervalo de tempo, o que notoriamente não se tratava de reinfeção da doença.

CONCLUSÃO

Os resultados evidenciaram uma prevalência expressiva de casos de histoplasmose no período estudado, na faixa etária adulta, do sexo masculino e a procedência do município de Goiânia. Os materiais biológicos mais frequentes foram os de sítios estéreis, evidenciando um melhor isolamento em espécimes clínicos livres de microbiota contaminante.

Na população estudada predominaram as PVHIV, uma vez que a histoplasmose é associada com a imunossupressão avançada causada pelo HIV, sendo uma das infecções oportunistas mais prevalentes neste grupo. A contagem de células TCD4 foi um fator preocupante, dado ao estado imunológico das PVHIV, uma vez que a maioria dos casos teve uma contagem significativamente baixa, colaborando para a severidade da doença.

O impacto ainda pode ser maior com a progressão da doença para a forma disseminada devido à resposta imune prejudicada, uma vez que pode envolver vários outros órgãos, incluindo endovascular, sistema nervoso central, gastrointestinal e glândulas suprarrenais. Como os sintomas são inespecíficos, mesmo a doença disseminada pode, às vezes, escapar do reconhecimento e, se não for tratada, pode progredir e ser fatal.

AFILIAÇÃO

1. Biomédica, Residente do Programa de Residência Multiprofissional, área de concentração em Infectologia no Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad / Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros (HDT/ LACEN-GO).
2. Farmacêutico-Bioquímico, Especialização em Microbiologia/ Micologia pela Universidade Federal de Goiás (UFG), Micologista da Seção de Micologia do Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros (LACEN-GO). Goiânia, Goiás, Brasil.
3. Biomédica, MBA em Gestão da Qualidade e Produtividade, Liderança e Gestão Organizacional. Coordenadora da Seção de Imunoparasitologia do Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros (LACEN-GO). Goiânia, Goiás, Brasil.
4. Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás. Tutora no Programa de Residência Multiprofissional em Infectologia HDT/ LACEN/ SES-GO. Professora na Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Coordenadora da Seção de Ensino e Pesquisa do Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros (LACEN-GO). Goiânia, Goiás, Brasil.

ACESSO ABERTO

Este artigo está licenciado sob Creative Commons Attribution 4.0 International License, que permite o uso, compartilhamento, adaptação, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, desde que você dê crédito apropriado ao(s) autor(es) original(is) e à fonte, forneça um *link* para o Creative Licença Commons e indique se foram feitas alterações. Para mais informações, visite o site creativecommons.org/licenses/by/4.0/

REFERÊNCIAS

1. Marcantonio ER. Delirium in hospitalized older adults. New Engl J Med [Internet]. 12 Out 2017 [citado 21 Ago 2023];377(15):1456-66. Disponível em: https://doi.org/10.1056/nejmcp1605501
2. Oh ST, Park JY. Postoperative delirium. Korean J Anesthesiol [Internet]. 1 Fev 2019 [citado 21 Ago 2023];72(1):4-12. Disponível em: https:// doi.org/10.4097/kja.d.18.00073.1
3. Park, Kim. Postoperative delirium is associated with negative outcomes and long-term mortality in elderly koreans: a retrospective observational study. Medicina [Internet]. 20 Set 2019 [citado 21 Ago 2023];55(10):618. Disponível em: https://doi.org/10.3390/medicina55100618
4. Liptzin B, Levkoff SE. An empirical study of delirium subtypes. Br J Psychiatry [Internet]. 1992;161(6):843-845. doi: https://10.1192/bjp.161.6.843.
5. Serafim RB, Soares M, Bozza FA, Lapa e Silva JR, Dal-Pizzol F, Paulino MC, et al. Outcomes of subsyndromal delirium in ICU: a systematic review and meta-analysis. Crit Care [Internet]. 12 Jul 2017 [citado 21 Ago 2023];21(1). Disponível em: https://doi.org/10.1186/s13054-017-1765-3
6. De Barros MA, De Oliveira Figueirêdo DS, Fernandes MD, Ramalho Neto JM, Macêdo-Costa KN. Delirium in the elderly in intensive care units: an integrative literature review. Rev Pesqui [Internet]. 1 Jul 2015 [citado 21 Ago 2023];7(3):2738. Disponível em: https://doi.org/10.9789/2175-5361.2015.v7i3.2738-2748
7. Lima BR, Nunes BK, Guimarães LC, Almeida LF, Pagotto V. Incidence of delirium following hospitalization of elderly people with fractures: risk factors and mortality. Rev Esc Enferm USP [Internet].

2021 [citado 21 Ago 2023];55:1-8. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1980-220x-reeusp-2020-0467
8. Gusmao-Flores D, Salluh JI, Chalhub R, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. Crit Care [Internet]. 2012 [citado 21 Ago 2023];16(4):1-10. Disponível em: https://doi.org/10.1186/cc11407
9. Brown CH. Delirium in the cardiac surgical ICU. Curr Opin Anaesthesiol [Internet]. Abr 2014 [citado 21 Ago 2023];27(2):117-22. Disponível em: https://doi.org/10.1097/aco.0000000000000061
10. Mori S, Kashiba KI, Silva DV, Zanei SS, Whitaker IY. Confusion assessment method para analisar delirium em unidade de terapia intensiva: revisão de literatura. Rev Bras Ter Intensiva [Internet]. Mar 2009 [citado 21 Ago 2023];21(1):58-64. Disponível em: https://doi.org/10.1590/s0103-507x2009000100009
11. Kuczmarska A, Ngo LH, Guess J, O'Connor MA, Branford-White L, Palihnich K, et al. Detection of delirium in hospitalized older general medicine patients: a comparison of the 3D-CAM and CAM-ICU. J Gen Intern Med [Internet]. 6 Out 2015 [citado 21 Ago 2023];31(3):297-303. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s11606-015-3514-0.
12. Vento DA, Faria AM, Silva LG, Ferreira JC, Guimarães VA. Utilização da escala do medical research council no desmame em pacientes críticos. Rev Educ em Saude [Internet]. 21 Dez 2018 [citado 21 Ago 2023];6(2):125-32. Disponível em: https://doi.org/10.29237/2358-9868.2018v6i2.p125-132.
13. Garcia NG, Sousa CS, Anjos JS, Carreira H, Mendes NOF, Spadari JAA, et al. Escalas de avaliação da dor em ambiente hospitalar. Revista Eletrônica Saúde e Ciência [Internet]. 2022 [citado 12 de Outubro de 2023];8(1). Disponível em: https://www.revista.esap.go.gov.br/index.php/resap/article/view/562/310.
14. Mosk C, Mus M, Vroemen J, Van der Ploeg T, Vos D, Elmans L, et al. Dementia and delirium, the outcomes in elderly hip fracture patients. Clin Interv Aging [Internet]. Mar 2017 [citado 21 Ago 2023];12:421-30. Disponível em: https://doi.org/10.2147/cia.s115945.
15. Reynish EL, Hapca SM, De Souza N, Cvoro V, Donnan PT, Guthrie B. Epidemiology and outcomes of people with dementia, delirium, and unspecified cognitive impairment in the general hospital: prospective cohort study of 10,014 admissions. BMC Med [Internet]. 27 Jul 2017 [citado 22 Ago 2023];15(1). Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12916-017-0899-0.
16. Magny E, Le Petitcorps H, Pociumban M, Bouksani-Kacher Z, Pautas É, Belmin J, et al. Predisposing and precipitating factors for delirium in community-dwelling older adults admitted to hospital with this condition: a prospective case series. PLoS ONE [Internet]. 23 Fev 2018 [citado 22 Ago 2023];13(2):1-11. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193034.
17. Émond M, Grenier D, Morin J, Eagles D, Boucher V, Le Sage N, et al. Emergency department stay associated delirium in older patients. Can Geriatr J [Internet]. 31 Mar 2017 [citado 22 Ago 2023];20(1):10-14. Disponível em: https://doi.org/10.5770/cgj.20.246.
18. Bellelli G, Morandi A, Di Santo SG, Mazzone A, Cherubini A, Mossello E, et al. "Delirium day": a nationwide point prevalence study of delirium in older hospitalized patients using an easy standardized diagnostic tool. BMC Med [Internet]. 18 jul 2016 [citado 22 ago 2023];14(1):1-12. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12916-016-0649-8.
19. Kubota K, Suzuki A, Ohde S, Yamada U, Hosaka T, Okuno F, et al. Age is the most significantly associated risk factor with the development of delirium in patients hospitalized for more than five days in surgical wards. Ann Surg [Internet]. Maio 2018 [citado 22 Ago 2023];267(5):874-7. Disponível em: https://doi.org/10.1097/sla.0000000000002347
20. Billig AE, Lampert MA, Guerra RR, Steigleder NE. Delirium in the elderly admitted to an emergency hospital service. Rev Bras Enferm [Internet]. 2022 [citado 22 Ago 2023];75(suppl 4). Disponível em: https://doi.org/10.1590/0034-7167-2021-0054
21. Farias AA, Lopes WF, Silva SA, Amaral TL, Prado PR. Delirium em pacientes sob ventilação mecânica em terapia intensiva: coorte prospectiva. Glob Clin Res J [Internet]. 2022 [citado 22 Ago 2023];3(2):e252. Disponível em: https://doi.org/10.5935/2675-5602.20200252
22. Ohl IC, Chavaglia SR, Ohl RI, Lopes MC, Campanharo CR, Okuno MF, et al. Evaluation of delirium in aged patients assisted at emergency hospital service. Rev Bras Enferm [Internet]. 2019 [citado 6 Set 2023];72(suppl 2):153-60. Disponível em: https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0386

DATA DE PUBLICAÇÃO: 30 de Agosto de 2024