

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

Escola de Ciências Médicas e da Vida

Curso de Medicina

Dimas Lopes Abreu

Luís Fernando Neves Viggiano

**RELAÇÃO ENTRE ACHADOS RADIOLÓGICOS PULMONARES E SINTOMAS
CLÍNICOS EM PACIENTES COM COINFECÇÃO POR HIV E HISTOPLASMOSE:
UMA ANÁLISE COMPARATIVA EM DIFERENTES REGIMES TERAPÊUTICOS**

Goiânia

2026

DIMAS LOPES ABREU
LUÍS FERNANDO NEVES VIGGIANO

**RELAÇÃO ENTRE ACHADOS RADIOLÓGICOS PULMONARES E SINTOMAS
CLÍNICOS EM PACIENTES COM COINFECÇÃO POR HIV E HISTOPLASMOSE:
UMA ANÁLISE COMPARATIVA EM DIFERENTES REGIMES TERAPÊUTICOS**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado como requisito parcial para a
obtenção do título de grau de Médico.

Orientadora: Dra. Renata B. A. Soares

Goiânia

2026

RESUMO

A histoplasmose disseminada (HD) constitui uma das infecções fúngicas oportunistas de maior morbimortalidade em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHIV) na América Latina. A tomografia computadorizada (TC) de tórax representa ferramenta auxiliar relevante na avaliação inicial desses pacientes, especialmente quando métodos diagnósticos específicos não estão disponíveis; contudo, a relação entre os padrões tomográficos e a gravidade clínica permanece insuficientemente estudada. Este estudo investigou a relação entre achados tomográficos pulmonares e manifestações clínicas respiratórias em pacientes com coinfeção por HIV e HD submetidos a diferentes regimes de anfotericina B lipossomal, além de descrever o perfil demográfico, clínico, laboratorial e radiológico basal da coorte. Trata-se de estudo observacional, analítico e retrospectivo, configurando análise secundária de dados basais de ensaio clínico randomizado de fase II conduzido em centros de referência brasileiros. Foram incluídos 45 pacientes adultos com HIV/AIDS e diagnóstico confirmado de HD. Variáveis clínicas, laboratoriais e radiológicas foram analisadas de forma descritiva. As associações entre achados tomográficos e sintomas respiratórios foram avaliadas pelo teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson, com cálculo de razão de chances (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%). A mediana de idade foi de 38 anos, com predomínio do sexo masculino (68,9%). A contagem mediana de linfócitos T CD4⁺ foi de 22 células/mm³, sendo que 83,7% dos pacientes apresentaram valores inferiores a 50 células/mm³. Febre e perda ponderal superior a 15% estiveram presentes em 90,9% e 93,2% dos casos, respectivamente. O acometimento respiratório foi a manifestação mais frequente (80,0%), seguido por lesões orais (55,8%), linfonodomegalia (50,0%), lesões cutâneas (42,9%), manifestações gastrointestinais (27,3%) e neurológicas (15,9%). O perfil laboratorial evidenciou anemia, leucopenia, plaquetopenia, hiponatremia e elevação expressiva de ferritina e LDH. Os achados tomográficos mais frequentes foram opacidades micronodulares/nodulares (46,3%), opacidades em vidro fosco (26,8%) e consolidações (26,8%). Não foram identificadas associações estatisticamente significativas entre os padrões tomográficos avaliados e os sintomas respiratórios à admissão. A coorte apresentou imunossupressão profunda, acometimento multissistêmico e padrão laboratorial compatível com doença disseminada grave. A

ausência de associação entre achados tomográficos e sintomas respiratórios mostrou-se fisiopatologicamente plausível no contexto de imunossupressão profunda, no qual a atenuação da resposta inflamatória local pode dissociar a extensão do comprometimento radiológico da intensidade dos sintomas clínicos. A TC de tórax normal em 9,8% dos pacientes com diagnóstico confirmado reforça que sua negatividade não exclui infecção ativa. Os resultados sustentam o uso da TC como ferramenta complementar de avaliação, e não como instrumento isolado de triagem ou estratificação de gravidade nessa população.

Palavras-chave: histoplasmose disseminada; HIV/AIDS; tomografia computadorizada de tórax; achados radiológicos; anfotericina B lipossomal.

ABSTRACT

Disseminated histoplasmosis (DH) is one of the opportunistic fungal infections with the highest morbidity and mortality among people living with HIV/AIDS (PLWHA) in Latin America. Chest computed tomography (CT) represents an important complementary tool in the initial evaluation of these patients, especially when specific diagnostic methods are unavailable; however, the relationship between tomographic patterns and clinical severity remains insufficiently investigated. This study investigated the relationship between pulmonary tomographic findings and respiratory clinical manifestations in patients coinfecting with HIV and DH undergoing different liposomal amphotericin B regimens, in addition to describing the baseline demographic, clinical, laboratory, and radiological profile of the cohort. This was an observational, analytical, and retrospective study consisting of a secondary analysis of baseline data from a phase II randomized clinical trial conducted at Brazilian referral centers. Forty-five adult patients with HIV/AIDS and confirmed DH diagnosis were included. Clinical, laboratory, and radiological variables were analyzed descriptively. Associations between tomographic findings and respiratory symptoms were assessed using Fisher's exact test or Pearson's chi-square test, with calculation of odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI). The median age was 38 years, with predominance of male patients (68.9%). The median CD4⁺ T-lymphocyte count was 22 cells/mm³, and 83.7% of patients presented values below 50 cells/mm³. Fever and weight loss greater than 15% were present in 90.9% and 93.2% of cases, respectively. Respiratory involvement was the most frequent manifestation (80.0%), followed by oral lesions (55.8%), lymphadenomegaly (50.0%), cutaneous lesions (42.9%), gastrointestinal manifestations (27.3%), and neurological manifestations (15.9%). Laboratory findings demonstrated anemia, leukopenia, thrombocytopenia, hyponatremia, and marked elevation of ferritin and LDH levels. The most frequent tomographic findings were micronodular/nodular opacities (46.3%), ground-glass opacities (26.8%), and consolidations (26.8%). No statistically significant associations were identified between the evaluated tomographic patterns and respiratory symptoms at admission. The cohort presented profound immunosuppression, multisystem involvement, and laboratory findings compatible with severe disseminated disease. The absence of association between tomographic findings and respiratory symptoms

was physiopathologically plausible in the context of profound immunosuppression, in which attenuation of the local inflammatory response may dissociate the extent of radiological involvement from the intensity of clinical symptoms. Normal chest CT findings in 9.8% of patients with confirmed diagnosis reinforce that negative imaging does not exclude active infection. The results support the use of chest CT as a complementary assessment tool rather than as an isolated instrument for screening or severity stratification in this population.

Keywords: disseminated histoplasmosis; HIV/AIDS; chest computed tomography; radiological findings; liposomal amphotericin B.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2.OBJETIVOS.....	8
2.1 Geral:	8
2.2 Objetivos específicos	8
3. METODOLOGIA	9
3.1 Delineamento do Estudo.....	9
3.2 População e Amostra.....	9
3.3 Critérios De Elegibilidade.....	9
3.4 Coleta E Organização Dos Dados	10
3.5 Variáveis Clínicas	10
3.6 Variáveis Laboratoriais	11
3.7 Variáveis Radiológicas.....	11
3.8 Análise Estatística.....	12
4. RESULTADOS.....	12
4.1 Características Demográficas, Clínicas Gerais E Imunoviológicas Da Amostra	12
4.2 Frequência De Manifestações Clínicas À Admissão.....	14
4.3 Caracterização Laboratorial No Dia Basal	17
4.4 Análise Dos Achados De Imagem Da Tomografia Computadorizada De Tórax Inicial.....	18
4.5 Análise De Associação Entre Achados Radiológicos E Sintomas Respiratórios.....	19
4.6 Coinfecções Clínicas À Admissão	22
5. DISCUSSÃO	23
5.1 Perfil Demográfico E Imunoviológico: Consistência Com A Literatura E Implicações Clínicas	23
5.2 Acometimento Multissistêmico: Espectro Clínico E Desafios Diagnósticos ..	25
5.3 Achados Laboratoriais: Marcadores De Gravidade Sistêmica E Implicações Terapêuticas	26
5.4 Padrões Tomográficos Pulmonares: Frequência, Fisiopatologia E Limitações Interpretativas	27
5.5 Ausência De Associação Clínico-Radiológica: Achado Central, Interpretação Fisiopatológica E Limitações	29
5.6 Coinfecções E Viés De Informação Radiológica.....	30
5.7 Implicações Para A Prática Clínica	31
6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	32
7. PERSPECTIVAS FUTURAS	33
8. CONCLUSÃO	34
9. DECLARAÇÃO DE USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL	34

10. REFERÊNCIAS.....	35
-----------------------------	-----------

1. INTRODUÇÃO

A histoplasmose disseminada (HD) figura entre as infecções fúngicas oportunistas de maior letalidade em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHIV) na América Latina, com prevalência que, em determinados contextos epidemiológicos, já supera a da tuberculose (ADENIS et al., 2018; NACHER et al., 2018). Causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, cuja forma infectante é inalada em ambientes com solo contaminado por excretas de aves e morcegos, a HD permanece subdiagnosticada em razão de uma combinação de baixa suspeição clínica, infraestrutura laboratorial insuficiente e sobreposição sintomática com outras doenças prevalentes em imunocomprometidos (PAHO/WHO, 2020; SOUSA et al., 2022). Essa invisibilidade epidemiológica, corroborada por estudos de autópsia que revelam que a maioria dos casos disseminados não é diagnosticada em vida, tem implicações diretas sobre o retardo diagnóstico e, consequentemente, sobre a morbimortalidade associada à doença (RAKISLOVA et al., 2021; NACHER et al., 2018).

Em PVHIV com contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 100 células/mm³, a infecção por *H. capsulatum* evolui frequentemente para sua forma disseminada, caracterizada por intensa carga antigênica, alta morbimortalidade e ampla variabilidade fenotípica, sendo a contagem de CD4 ≤ 75 células/ μ L um fator preditivo crítico para o diagnóstico (PAHO/WHO, 2020; FALCI et al., 2019; RAMOS et al., 2018). A apresentação clínica é heterogênea: sintomas constitucionais inespecíficos, como febre, sudorese noturna e perda ponderal, coexistem com manifestações pulmonares, mucocutâneas, hematológicas e gastrointestinais, compondo um espectro clínico que frequentemente mimetiza outras doenças prevalentes nessa população, como tuberculose, linfoma e outras micoses sistêmicas (BOURNE-WATRIN et al., 2023; SOUSA et al., 2022). Do ponto de vista laboratorial, a HD associada ao HIV cursa com anemia, leucopenia, trombocitopenia, disfunção hepática e elevação de marcadores inflamatórios, alterações que refletem o caráter sistêmico da infecção e o grau de imunossupressão subjacente, mas que, isoladamente, não permitem distinção diagnóstica confiável (AZAR; HAGE, 2017; BOIGUES et al., 2018; FALCI et al., 2019).

Os métodos diagnósticos tradicionais (culturas fúngicas, histopatologia e sorologia) apresentam limitações relevantes em pacientes imunossuprimidos: baixa

sensibilidade, dependência de infraestrutura laboratorial sofisticada e tempo de resposta incompatível com a urgência clínica frequentemente imposta pela doença (AZAR; HAGE, 2017; PAHO/WHO, 2020). A detecção de antígeno urinário por ensaio imunoenzimático (HisAg-EIA) representa um avanço diagnóstico significativo, com sensibilidade superior a 95% em doença disseminada, resultado disponível em menos de 24 horas e recomendação formal da Organização Mundial da Saúde como método preferencial em PVHIV com suspeita de HD (PAHO/WHO, 2020; CACERES et al., 2019). No entanto, a disponibilidade desse teste permanece restrita a centros de referência, particularmente em países de baixa e média renda, limitando sua aplicabilidade na maior parte dos serviços que atendem essa população (CACERES et al., 2021; FALCI et al., 2019).

Diante dessa limitação, a tomografia computadorizada (TC) de tórax constitui ferramenta auxiliar de relevância crescente na avaliação inicial de PVHIV com suspeita de HD, especialmente em serviços sem acesso ao HisAg-EIA (SOUSA et al., 2022; BOURNE-WATRIN et al., 2023). Os achados tomográficos mais frequentemente descritos incluem opacidades em vidro fosco, micronódulos e nódulos, espessamento septal, consolidações e linfadenopatia mediastinal (SOUSA et al., 2022; BOURNE-WATRIN et al., 2023). Tais alterações, contudo, são inespecíficas e podem mimetizar outras pneumopatias oportunistas, como pneumocistose, tuberculose miliar e linfoma pulmonar, o que exige uma interpretação integrada aos dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos (SOUSA et al., 2022; BOURNE-WATRIN et al., 2023). Nesse contexto, a compreensão da relação entre os padrões tomográficos e a gravidade clínica da doença permanece insuficientemente explorada na literatura, representando uma lacuna com implicações práticas para a triagem e estratificação de risco desses pacientes (BOURNE-WATRIN et al., 2023; PEREZ et al., 2021).

Estudos em séries de casos e modelos histopatológicos sugerem correlação entre a extensão das alterações radiológicas pulmonares e a gravidade clínica da HD em pacientes imunocomprometidos, mas investigações sistemáticas que integrem dados clínicos, radiológicos e terapêuticos de forma estruturada permanecem escassas (SOUSA et al., 2022; BOURNE-WATRIN et al., 2023). Essa lacuna é particularmente relevante no contexto de diferentes regimes terapêuticos, nos quais a resposta

radiológica precoce pode diferir e sua correlação com a evolução clínica ainda não foi adequadamente caracterizada (PASQUALOTTO et al., 2023).

Um ensaio clínico randomizado de fase 2, conduzido no Brasil, comparou três estratégias de indução com anfotericina B lipossomal (L-AmB) para HD em PVHIV: (i) dose única de 10 mg/kg; (ii) 10 mg/kg no dia 1 seguido de 5 mg/kg no dia 3; e (iii) regime convencional de 3 mg/kg/dia por 14 dias, todos seguidos de manutenção com itraconazol por 12 meses (PASQUALOTTO et al., 2023). O protocolo gerou dados longitudinais que raramente estão disponíveis em estudos sobre HD, permitindo análise sistemática da evolução radiológica em diferentes contextos terapêuticos (PASQUALOTTO et al., 2023).

A hipótese deste estudo é que padrões tomográficos específicos, particularmente opacidades difusas em vidro fosco e distribuição miliar de micronódulos, associam-se a apresentações clínicas mais graves e a maior comprometimento funcional em pacientes com HD e AIDS. Essa hipótese fundamenta-se na fisiopatologia da doença: em imunossuprimidos com CD4 criticamente reduzido, a extensão do acometimento pulmonar identificada na TC tende a refletir a intensidade da disseminação hematogênica e da resposta inflamatória sistêmica, e, por consequência, a gravidade do quadro clínico.

2.OBJETIVOS

2.1 Geral:

Investigar a relação entre os achados tomográficos pulmonares e os sintomas clínicos em pacientes com coinfeção por HIV e histoplasmoze disseminada submetidos a diferentes regimes de anfotericina B lipossomal.

2.2 Objetivos específicos

- (i) caracterizar o perfil demográfico, clínico e imunoviológico da coorte;
- (ii) descrever a frequência e distribuição das manifestações clínicas à admissão;
- (iii) descrever os achados laboratoriais basais;
- (iv) analisar os padrões tomográficos pulmonares iniciais; e

(v) explorar associações entre achados de imagem, manifestações clínicas e parâmetros laboratoriais.

3. METODOLOGIA

3.1 Delineamento do Estudo

O presente estudo tem delineamento observacional, analítico e retrospectivo, configurando uma análise secundária de dados provenientes de um ensaio clínico randomizado, aberto, de fase II, conduzido em centros de referência no Brasil, incluindo o Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT), em Goiânia (GO). O ensaio original avaliou diferentes esquemas de anfotericina B lipossomal (L-AmB) como terapia de indução para histoplasmose disseminada em pacientes vivendo com HIV/AIDS e foi previamente aprovado por comitê de ética em pesquisa (PASQUALOTTO et al., 2023). A presente análise focou nos dados basais desse ensaio, com o objetivo de descrever o perfil clínico, laboratorial e radiológico inicial dos pacientes e explorar possíveis associações entre achados tomográficos pulmonares e manifestações clínicas respiratórias.

Por se tratar de análise secundária com amostra pré definida, não foi realizado cálculo de tamanho amostral específico para este trabalho. As análises de associação têm caráter estritamente exploratório e devem ser interpretadas com cautela, dado o poder estatístico limitado decorrente do tamanho da amostra.

3.2 População e Amostra

A amostra foi composta por 45 pacientes adultos vivendo com HIV/AIDS, com diagnóstico confirmado de histoplasmose disseminada, previamente incluídos no ensaio clínico de fase II. Não houve recrutamento adicional de participantes, visto que a amostra analisada correspondeu integralmente à população do estudo original.

3.3 Critérios De Elegibilidade

Os critérios de inclusão e exclusão adotados foram os do ensaio clínico original, uma vez que este trabalho constitui análise secundária de dados previamente coletados. Foram elegíveis pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, infecção pelo HIV documentada e diagnóstico confirmado de histoplasmose disseminada, cuja participação no estudo original ocorreu mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Para inclusão na presente análise, foi exigida a disponibilidade de ao menos um conjunto de dados basais (clínicos, laboratoriais e/ou radiológicos) registrado nos formulários do estudo. A ausência de variáveis específicas não implicou exclusão do paciente, sendo os dados faltantes tratados como ausentes apenas para as análises correspondentes.

Foram excluídos: pacientes com diagnóstico prévio de histoplasmose; gestantes, definidas por β -HCG positivo, ou lactantes; pacientes com insuficiência renal, definida por creatinina sérica e/ou ureia superiores a 1,5 vez o limite superior da normalidade; e pacientes com elevação de aminotransferases superior a três vezes o limite superior da normalidade. Também foram excluídos indivíduos com histórico de reação grave prévia a antifúngicos poliênicos ou que tivessem recebido mais de uma dose de anfotericina B nas 48 horas anteriores à inclusão. Adicionalmente, foram excluídos pacientes com histoplasmose do sistema nervoso central, perspectiva de óbito nas 48 horas subsequentes à triagem, diagnóstico concomitante de tuberculose, recusa em participar do estudo original, condições clínicas que pudessem interferir nas avaliações ou uso de medicamentos com potencial interação com o itraconazol.

3.4 Coleta E Organização Dos Dados

Os dados foram obtidos dos formulários físicos padronizados do ensaio clínico original, preenchidos pelos médicos assistentes no momento da admissão, e posteriormente transcritos para planilha eletrônica elaborada pelos pesquisadores no Microsoft Excel® (Versão 2511, Compilação 19426.20186).

3.5 Variáveis Clínicas

As variáveis clínicas basais foram analisadas de forma dicotômica, presença ou ausência, e incluíram: febre, definida como temperatura corporal superior a 37,8 °C;

perda de peso superior a 15%; sintomas pulmonares, compreendendo tosse, dispneia e dor torácica; lesões orais; manifestações abdominais; linfonodomegalias; lesões cutâneas; e sintomas neurológicos e acometimento do sistema nervoso central por histoplasmoze, conforme registro disponível. Não foi realizada caracterização da intensidade ou duração dos sintomas, em razão das limitações inerentes ao registro retrospectivo nos formulários do estudo. As variáveis contínuas incluíram idade e escore de desempenho funcional pela Escala de Karnofsky.

3.6 Variáveis Laboratoriais

Foram analisados os seguintes parâmetros basais: hemoglobina, leucócitos, neutrófilos, linfócitos, plaquetas, creatinina sérica, ureia sérica, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama-glutamilttransferase (GGT), bilirrubinas direta e indireta, desidrogenase láctica (LDH), ferritina, sódio, potássio e magnésio séricos, além de carga viral do HIV e contagem de linfócitos T CD4+. Os parâmetros foram analisados de forma descritiva, respeitando sua natureza contínua ou categórica.

3.7 Variáveis Radiológicas

As variáveis radiológicas foram extraídas dos laudos das tomografias computadorizadas de tórax realizadas no momento basal. Os laudos foram produzidos pelo serviço de radiologia do próprio centro de referência, com revisão por radiologista no momento da emissão. O estudo não realizou revisão centralizada ou independente dos exames, o que representa potencial fonte de variabilidade na interpretação dos achados e deve ser considerado na análise dos resultados.

Os achados foram registrados de forma dicotômica, presença ou ausência, para os seguintes padrões: micronódulos, opacidades em vidro fosco, consolidações pulmonares, linfonodomegalias mediastinais e/ou hilares e derrame pleural. A tomografia foi classificada globalmente como normal ou alterada, conforme registro disponível nos laudos.

Foram excluídas das análises radiológicas as tomografias com qualidade técnica inadequada ou laudos inconclusivos, bem como os casos com coinfeções

pulmonares confirmadas à admissão que pudessem interferir na interpretação dos achados. Essas exclusões aplicaram-se exclusivamente às análises radiológicas, sem implicar exclusão do paciente das demais análises clínicas ou laboratoriais.

3.8 Análise Estatística

Os dados foram analisados com o software Jamovi (versão 2.6.44; The jamovi project). A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Variáveis com distribuição normal foram descritas por média e desvio padrão; variáveis com distribuição não normal, por mediana e intervalo interquartil (IIQ; Q1–Q3). Variáveis categóricas foram expressas por frequências absolutas e relativas.

As associações entre variáveis clínicas e radiológicas categóricas foram avaliadas pelo teste Qui-quadrado de Pearson ou pelo teste exato de Fisher, conforme adequação. Foram calculadas razões de chances (Odds Ratio, OR) com intervalos de confiança de 95% (IC95%). Em tabelas 2×2 com frequência zero em qualquer célula, aplicou-se a correção de Haldane-Anscombe, adição de 0,5 a todas as células, procedimento indicado para estabilização da estimativa da OR em amostras pequenas com células vazias. As análises foram realizadas com base nos dados disponíveis para cada variável, sem imputação de dados ausentes. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

Em razão do tamanho reduzido da amostra disponível para as análises de associação, com denominadores variáveis entre subgrupos, conforme disponibilidade de dados por variável, todos os resultados de associação devem ser interpretados como exploratórios, não sendo adequada sua generalização sem confirmação em amostras de maior porte.

4. RESULTADOS

4.1 Características Demográficas, Clínicas Gerais E Imunoviroológicas Da Amostra

As características demográficas, clínicas, imunológicas e virológicas basais dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1. As análises foram realizadas com base nos dados disponíveis para cada variável.

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e imunoviroológicas basais da coorte.

Característica	Valor
Demográficas	
Idade (anos), mediana (IIQ)	38,0 (30,0 - 47,0)
Sexo masculino, n (%)	31 (68,9%)
Imunológicas	
Contagem de CD4+ (células/mm ³), mediana (IIQ)	22,0 (10,0 - 40,5)
CD4+ < 50 células/mm ³ , n (%)	36 (83,7%)
Virológicas	
Carga viral do HIV (cópias/mL), mediana (IIQ)	303.235 (97.556 - 1.410.000)
Carga viral > 100.000 cópias/mL, n (%)	29 (69,0%)
Clínicas Gerais	
Escala de Karnofsky, mediana (IIQ)	90 (80 - 90)
Febre (> 37,8°C), n (%)	40 (90,9%)
Perda de peso (>15%), n (%)	41 (93,2%)
IIQ: Intervalo interquartil (Q1–Q3).	
*Nota: Valores de Karnofsky estimados com base nos dados disponíveis; para percentuais de CD4 e carga viral categóricos, considerar n total disponível para cada variável	

A idade mediana dos pacientes foi de 38,0 anos (IIQ: 30,0–47,0), com predomínio do sexo masculino, correspondendo a 68,9% da amostra (31/45). A contagem mediana de linfócitos T CD4+ foi de 22,0 células/mm³ (IIQ: 10,0–40,5; n=43), sendo que 83,7% dos pacientes com dado disponível (36/43) apresentavam contagem inferior a 50 células/mm³. A carga viral do HIV apresentou mediana de 303.235 cópias/mL (IIQ: 97.556–1.410.000; n=42), com 69,0% dos pacientes (29/42) apresentando valores superiores a 100.000 cópias/mL à admissão. O escore mediano de desempenho funcional pela Escala de Karnofsky foi de 90 pontos (IIQ: 80–90; n=41). Febre esteve

presente em 90,9% dos pacientes com dado disponível (40/44), e perda de peso superior a 15% foi registrada em 93,2% (41/44).

4.2 Frequência De Manifestações Clínicas À Admissão

As manifestações clínicas observadas no momento da admissão hospitalar estão apresentadas na Tabela 2.1, segundo o sistema acometido.

Tabela 2.1 – Frequência das manifestações clínicas à admissão hospitalar, segundo sistema acometido

Sistema/Manifestação	n/N	%
Manifestações gastrointestinais	12/44	27,3%
Sistema respiratório	36/45	80%
Lesão oral/mucosa	24/43	55,8%
Linfonodomegalia	21/42	50%
Lesões cutâneas	18/42	42,90%
Sistemas neurológicos	7/44	15,90%

Legenda: n/N: número de pacientes com registro positivo / número de pacientes com informação disponível para o sistema (presente ou ausente). Percentuais calculados em relação a N.

O acometimento respiratório foi o mais frequente, presente em 80,0% dos pacientes avaliados (36/45). As lesões orais e de mucosa foram identificadas em 55,8% dos casos com informação disponível (24/43), e a linfonodomegalia em 50,0% (21/42). As lesões cutâneas estavam presentes em 42,9% (18/42), enquanto as manifestações gastrointestinais foram registradas em 27,3% (12/44). O acometimento neurológico foi o menos frequente, ocorrendo em 15,9% dos pacientes com dados disponíveis (7/44). Cabe ressaltar que, embora sintomas neurológicos tenham sido registrados em parte dos pacientes, nenhum deles apresentou diagnóstico de histoplasmose do sistema nervoso central, condição que configurava critério de exclusão do estudo original.

As manifestações clínicas específicas, detalhadas por sistema orgânico, estão descritas na Tabela 2.2. Um mesmo paciente pôde apresentar mais de um sintoma

dentro de uma mesma categoria, e a disponibilidade de informações variou conforme o sistema avaliado.

Tabela 2.2 - Frequência de manifestações clínicas documentadas, por sistema orgânico

Manifestações Específicas	n/N	%
Sistema gastrointestinal		
Diarreia	7/19	36,8%
Dor abdominal	7/19	36,8%
Vômitos	2/19	10,5%
Hepatomegalia/Esplenomegalia	5/19	16,3%
Hematoquesia	2/19	10,5%
Distensão abdominal	3/19	15,8%
Náuseas	2/19	10,50%
Sistema respiratório		
Desconforto respiratório	1/13	7,7%
Dispneia	5/13	38,5%
Dor torácica	2/13	15,4%
Taquipneia	1/13	7,7%
Tosse	10/13	76,9%
Lesões orais		
Aftóides	1/17	5,9%
Disfagia	2/17	11,8%
Úlceras cavidade oral	4/17	23,5%
Lesões cutâneas		
Lesões eritemato-descamativas	1/7	5,9%
Manchas hipercrômicas	4/7	23,5%
Úlcera sacral sangrante	1/7	5,9%
Violáceas de fundo necrótico com descamação foto descamada	1/7	5,9%
Linfonodomegalias		

Mediastinal	2/6	33,3%
Cervical	4/6	66,7%
Sintomas neurológico		
Cefaleia	4/4	100%
Legenda: n = número de pacientes com menção explícita do sintoma no prontuário. A ausência de registro não implica ausência do sintoma, refletindo a variabilidade na documentação clínica retrospectiva. Um mesmo paciente pode apresentar mais de um sintoma dentro de uma categoria.		

Entre os pacientes com manifestações gastrointestinais registradas, diarreia e dor abdominal foram os sintomas mais frequentes, ambos presentes em 36,8% dos casos (7/19). Hepatomegalia e/ou esplenomegalia foram observadas em 16,3% (5/19), e distensão abdominal em 15,8% (3/19). Náuseas, vômitos e hematoquezia ocorreram com menor frequência, cada um presente em 10,5% dos pacientes com informação disponível (2/19).

No sistema respiratório, a tosse foi o sintoma mais frequente, relatado em 76,9% dos pacientes com manifestações respiratórias registradas (10/13). Dispneia esteve presente em 38,5% (5/13), seguida por dor torácica em 15,4% (2/13). Taquipneia e desconforto respiratório foram relatados em 7,7% dos casos cada (1/13). O denominador das manifestações respiratórias específicas (n=13) é inferior ao total de pacientes com acometimento respiratório registrado na Tabela 2.1 (n=36), uma vez que a Tabela 2.2 considera apenas os pacientes com descrição explícita de cada sintoma nos formulários do estudo, refletindo a variabilidade inerente ao registro clínico retrospectivo.

Em relação às lesões orais, as úlceras em cavidade oral foram o achado mais comum, presentes em 23,5% dos casos avaliados (4/17). A disfagia foi relatada em 11,8% (2/17) e lesões aftoides em 5,9% (1/17). Entre as lesões cutâneas, manchas hipercrômicas foram o achado mais frequente, identificadas em 23,5% dos casos (4/7). Lesões eritematodescamativas, úlcera sacral e lesões violáceas com fundo necrótico foram descritas em 5,9% dos pacientes cada (1/7). Quanto às linfonodomegalias, o acometimento cervical predominou, sendo observado em 66,7% dos pacientes com informação disponível (4/6), enquanto a linfonodomegalia mediastinal ocorreu em 33,3% (2/6). Entre os pacientes com manifestações

nerológicas registradas, a cefaleia foi o único sintoma descrito, presente em 100% dos casos avaliados (4/4).

4.3 Caracterização Laboratorial No Dia Basal

Os parâmetros laboratoriais avaliados no dia basal estão descritos na Tabela 3. Para as variáveis com distribuição normal, os dados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão; para aquelas com distribuição não normal, utilizou-se mediana e intervalo interquartil (Q1–Q3), conforme determinado pelo teste de Shapiro-Wilk.

Tabela 3 - Descrição dos parâmetros laboratoriais basais e análise de normalidade da distribuição

Parâmetro laboratorial	N	Valor	P valor
Mg sérico	36	1.811 $\pm$ 0,314	0,80
K sérico	37	3.954 $\pm$ 0,579	0,70
Na sérico	39	134 (130,5 - 136)	<0,001
Ferritina	26	4555 (2050,5 - 8250)	0,002
LDH	42	621.5 (348 - 2016,25)	<0,001
Bilirrubina indireta	37	0.18 (0,12 - 0,19)	<0,001
Bilirrubina direta	36	0.305 (0,217 - 0,57)	<0,001
GGT	34	183 (57,25 - 514,25)	<0,001
ALT (TGP; U/L)	42	48 (30,25 - 263,25)	0,002
AST (TGO; U/L)	42	79 (35,25 - 263,25)	<0,001
Ureia sérica	41	24.8 (20 - 34)	0,002
Creatinina sérica	38	0.765 (0,64 - 0,918)	0,001
Plaquetas	43	81000 (55800 - 142000)	<0,001
Linfócitos	41	338 (205 - 556)	<0,001
Neutrófilos	41	2219 (1333 - 3314)	<0,001
Leucócitos	43	2557 (1815,5 - 3819,5)	<0,001
Hemoglobina	43	9.1 (8,25 - 9,5)	0,031

Legenda: Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio-padrão para variáveis com distribuição normal e como mediana (intervalo interquartil; Q1–Q3) para variáveis com distribuição não normal, conforme teste de Shapiro–Wilk. O p-valor apresentado refere-se ao teste de normalidade.

O magnésio sérico apresentou média de $1,811 \pm 0,314$ mg/dL (n=36) e o potássio sérico de $3,954 \pm 0,579$ mEq/L (n=37), ambos com distribuição normal ($p > 0,05$). O sódio sérico apresentou mediana de 134 mEq/L (IIQ: 130,5–136; n=39), valor abaixo do limite inferior da normalidade, caracterizando hiponatremia como achado predominante na coorte.

Os marcadores inflamatórios e de lesão tecidual encontravam-se elevados: ferritina com mediana de 4.555 ng/mL (IIQ: 2.050,5–8.250; n=26) e LDH de 621,5 U/L (IIQ: 348–2.016,25; n=42). As enzimas hepáticas também estavam aumentadas: GGT com mediana de 183 U/L (IIQ: 57,25–514,25; n=34), ALT de 48 U/L (IIQ: 30,25–263,25; n=42) e AST de 79 U/L (IIQ: 35,25–263,25; n=42). As bilirrubinas direta e indireta apresentaram medianas de 0,305 mg/dL (IIQ: 0,217–0,57; n=36) e 0,18 mg/dL (IIQ: 0,12–0,19; n=37), respectivamente.

A função renal mostrou-se preservada, com ureia sérica mediana de 24,8 mg/dL (IIQ: 20–34; n=41) e creatinina de 0,765 mg/dL (IIQ: 0,64–0,918; n=38). O hemograma evidenciou anemia, com hemoglobina mediana de 9,1 g/dL (IIQ: 8,25–9,5; n=43); leucopenia, com contagem mediana de leucócitos de 2.557 células/mm³ (IIQ: 1.815,5–3.819,5; n=43); e plaquetopenia, com mediana de 81.000/mm³ (IIQ: 55.800–142.000; n=43). A contagem mediana de neutrófilos foi de 2.219 células/mm³ (IIQ: 1.333–3.314; n=41) e a de linfócitos de 338 células/mm³ (IIQ: 205–556; n=41).

4.4 Análise Dos Achados De Imagem Da Tomografia Computadorizada De Tórax Inicial

A distribuição dos padrões radiológicos identificados na tomografia computadorizada de tórax inicial está apresentada na Tabela 4. As frequências foram calculadas considerando o total de exames disponíveis (N=41), sendo possível que um mesmo exame apresentasse mais de um padrão radiológico simultaneamente.

Tabela 4 - Distribuição dos padrões radiológicos identificados na TC de tórax

Padrão Radiológico	n	% (N=41)
Opacidades micronodulares/nodulares	19	46,3%
Opacidades em "vidro fosco" (ground-glass)	11	26,8%
Consolidações (áreas de consolidação)	11	26,8%
Derrame pleural	7	17,1%
Linfonodomegalia mediastinal/hilar	8	19,5%
Espessamento/alterações brônquicas	5	12,2%
Derrame pericárdico	1	2,4%
TC normal	4	9,8%
Entre todos os pacientes que realizaram TC de tórax, as frequências dos achados foram calculadas considerando o total de exames disponíveis (N = total da amostra). Nesse contexto, não representa a frequência absoluta de cada achado radiológico e N corresponde ao total de exames utilizados como denominador. Um exame pode apresentar mais de um padrão radiológico.		

O achado mais frequente foi a presença de opacidades micronodulares e/ou nodulares, identificadas em 46,3% dos exames (19/41). As opacidades em vidro fosco e as consolidações foram observadas com igual frequência, ambas presentes em 26,8% dos casos (11/41). A linfonodomegalia mediastinal e/ou hilar esteve presente em 19,5% dos exames (8/41) e o derrame pleural em 17,1% (7/41). Alterações brônquicas foram identificadas em 12,2% dos casos (5/41) e derrame pericárdico em 2,4% (1/41). Destaca-se que 9,8% dos pacientes (4/41) apresentaram tomografia de tórax sem alterações radiológicas significativas ao exame inicial.

4.5 Análise De Associação Entre Achados Radiológicos E Sintomas Respiratórios

Para avaliar possíveis associações entre os achados tomográficos e a sintomatologia respiratória, foram realizados testes de associação com cálculo de razão de chances (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%). O número de pacientes com dados disponíveis simultaneamente para variáveis radiológicas e sintomas respiratórios

específicos foi substancialmente inferior ao tamanho total da amostra, em razão da variabilidade no registro clínico retrospectivo. Os resultados devem ser interpretados como exploratórios, com poder estatístico limitado para detecção de associações de menor magnitude.

Tabela 5.1 - Associação entre vidro fosco no TC de tórax e sintomas respiratórios

Sintoma	Vidro fosco Sim (n)	Vidro fosco Não (n)	p	OR (IC95%)
Tosse	1	8	0,30	0,18
Dispneia	0	3	0,53	0,32
Dor torácica	0	2	1,00	0,45

Legenda: “Dados expressos como frequência absoluta e relativa. O valor de p foi calculado pelo teste de Qui-quadrado de Pearson ou pelo teste exato de Fisher quando necessário.
O Odds Ratio (OR) foi apresentado com intervalo de confiança de 95%.
Na presença de contagens zero em qualquer célula da tabela 2×2, aplicou-se a correção de Haldane–Anscombe (adição de 0,5 às células) para estabilização da estimativa do OR.”

A presença de vidro fosco na TC de tórax não se associou significativamente a nenhum dos sintomas respiratórios avaliados. A tosse esteve presente em um paciente com vidro fosco e em oito sem esse achado ($p=0,30$; $OR=0,18$). A dispneia foi registrada em três pacientes, todos no grupo sem vidro fosco ($p=0,53$; $OR=0,32$), e a dor torácica em dois pacientes, igualmente no grupo sem vidro fosco ($p=1,00$; $OR=0,45$).

Tabela 5.2 - Associação entre micronódulos no TC de tórax e sintomas respiratórios

Sintoma	Micronódulos Sim (n)	Micronódulos Não (n)	p	OR (IC95%)
Tosse	3	6	0,62	0,50
Dispneia	1	2	1,00	0,61
Dor torácica	0	2	1,00	2,20

Legenda: “Dados expressos como frequência absoluta e relativa. O valor de p foi calculado pelo teste de Qui-quadrado de Pearson ou pelo teste exato de Fisher quando necessário.
O Odds Ratio (OR) foi apresentado com intervalo de confiança de 95%.

Na presença de contagens zero em qualquer célula da tabela 2×2, aplicou-se a correção de Haldane–Anscombe (adição de 0,5 às células) para estabilização da estimativa do OR.”

A análise da associação entre micronódulos pulmonares e sintomas respiratórios também não demonstrou significância estatística. A tosse esteve presente em três pacientes com micronódulos e em seis sem esse achado ($p=0,62$; $OR=0,50$). A dispneia foi observada em um paciente com micronódulos e em dois sem ($p=1,00$; $OR=0,61$). A dor torácica não foi identificada no grupo com micronódulos, estando presente apenas em dois pacientes sem esse achado ($p=1,00$; $OR=2,20$).

Tabela 5.3 - Associação entre derrame pleural no TC de tórax e sintomas respiratórios

Sintoma	Derrame Pleural Sim (n)	Derrame Pleural Não (n)	p	OR (IC95%)
Tosse	1	8	1,00	1,13
Dispneia	1	2	0,28	8,00
Dor torácica	0	2	1,00	1,24

Legenda: “Dados expressos como frequência absoluta e relativa. O valor de p foi calculado pelo teste de Qui-quadrado de Pearson ou pelo teste exato de Fisher quando necessário.

O Odds Ratio (OR) foi apresentado com intervalo de confiança de 95%.

Na presença de contagens zero em qualquer célula da tabela 2×2, aplicou-se a correção de Haldane–Anscombe (adição de 0,5 às células) para estabilização da estimativa do OR.”

Não houve associação estatisticamente significativa entre derrame pleural e os sintomas respiratórios avaliados. A tosse foi registrada em um paciente com derrame e em oito sem derrame ($p=1,00$; $OR=1,13$). A dispneia esteve presente em um paciente com derrame e em dois sem esse achado ($p=0,28$; $OR=8,00$). Nenhum paciente com derrame pleural referiu dor torácica, enquanto dois sem derrame apresentaram esse sintoma ($p=1,00$; $OR=1,24$).

Tabela 5.4 - Associação entre consolidações no TC de tórax e sintomas respiratórios

Sintoma	Consolidação Sim (n)	Consolidação Não (n)	p	OR (IC95%)
Tosse	3	6	1,00	1,17
Dispneia	1	2	1,00	1,20
Dor torácica	1	1	1,00	2,4

Legenda: "Dados expressos como frequência absoluta e relativa. O valor de p foi calculado pelo teste de Qui-quadrado de Pearson ou pelo teste exato de Fisher quando necessário.
O Odds Ratio (OR) foi apresentado com intervalo de confiança de 95%.
Na presença de contagens zero em qualquer célula da tabela 2×2, aplicou-se a correção de Haldane–Anscombe (adição de 0,5 às células) para estabilização da estimativa do OR."

A presença de consolidações pulmonares não se associou de forma significativa aos sintomas respiratórios. A tosse esteve presente em três pacientes com consolidação e em seis sem esse achado ($p=1,00$; $OR=1,17$). A dispneia foi identificada em um paciente com consolidação e em dois sem ($p=1,00$; $OR=1,20$). A dor torácica ocorreu em um paciente em cada grupo, sem diferença estatisticamente significativa ($p=1,00$; $OR=2,4$).

4.6 Coinfecções Clínicas À Admissão

As coinfecções identificadas no momento da admissão estão descritas na Tabela 6.

Tabela 6 - Frequência de coinfecções registradas à admissão (N = 43)

Doença	n	% (n/N)
CMV	17	39,5%
Sífilis	11	25,6%
Sarcoma de Kaposi	5	11,6%
Criptococose	2	4,7%
Candinemia	1	2,3%
COVID-19	1	2,3%
Giardiase	1	2,3%
PAC	2	4,7%
Monilíase oral	12	27,9%

Monilíase esofágica	1	2,3%
Mononucleose	1	2,3%
Legenda: n e % calculados com N = 43 (2 pacientes sem dados de coinfeção excluídos do denominador). Um mesmo paciente pode ter >1 coinfeção; por isso, os percentuais podem exceder 100%. Abreviação: PAC = pneumonia adquirida na comunidade.		

Entre os 43 pacientes com informações disponíveis, o citomegalovírus (CMV) foi a coinfeção mais frequente, presente em 39,5% dos casos (17/43). A monilíase oral foi identificada em 27,9% (12/43) e a sífilis em 25,6% (11/43). Sarcoma de Kaposi foi registrado em 11,6% (5/43), criptococose e pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em 4,7% cada (2/43). Candidemia, COVID-19, giardíase, monilíase esofágica e mononucleose foram identificadas em 2,3% dos casos cada (1/43). Um mesmo paciente pôde apresentar mais de uma coinfeção concomitante, razão pela qual a soma dos percentuais excede 100%.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo descreveu o perfil clínico, laboratorial e radiológico basal de 45 pacientes com histoplasmose disseminada (HD) e AIDS admitidos em centro de referência brasileiro, e explorou possíveis associações entre achados tomográficos pulmonares e manifestações clínicas respiratórias. Os resultados obtidos, em particular a ausência de associação estatisticamente significativa entre os padrões tomográficos avaliados e os sintomas respiratórios à admissão, merecem interpretação cuidadosa à luz do perfil de imunossupressão da coorte, das limitações inerentes ao delineamento adotado e do contexto fisiopatológico específico da HD em pacientes com AIDS avançada.

5.1 Perfil Demográfico E Imunoviológico: Consistência Com A Literatura E Implicações Clínicas

A predominância de homens jovens, com mediana de idade de 38 anos, é achado amplamente reproduzido em séries de casos de histoplasmose disseminada (HD)

associada ao HIV na América Latina (ADENIS et al., 2018; FALCI et al., 2019; BOURNE-WATRIN et al., 2023). Esse padrão reflete, ao menos em parte, o perfil epidemiológico da infecção pelo HIV na região, com maior prevalência em homens em idade economicamente ativa, além de possível viés de exposição ocupacional ou ambiental ao *Histoplasma capsulatum* (NIH, 2024; PAHO/WHO, 2020). Os nichos ecológicos incluem ambientes rurais, cavernas e áreas com acúmulo de guano de morcegos ou excrementos de aves, frequentemente relacionados a atividades masculinas como limpeza ou construção civil (NIH, 2024; PAHO/WHO, 2020; CACERES; TOBON, 2023).

O dado imunoviológico mais impactante da coorte é a acentuada imunodepressão, caracterizada por contagens medianas de linfócitos T CD4⁺ de 22 células/mm³, com 83,7% dos pacientes abaixo de 50 células/mm³ (ADENIS et al., 2018; FALCI et al., 2019; BOURNE-WATRIN et al., 2023). Esse nível de imunodepressão situa a amostra em patamar de risco extremo para infecções oportunistas disseminadas e tem implicação direta na interpretação de todos os achados subsequentes, clínicos, laboratoriais e radiológicos (NIH, 2024; PAHO/WHO, 2020). Conforme estabelecido em diretrizes internacionais, o risco de HD aumenta progressivamente abaixo de 150 células/mm³ e torna-se crítico abaixo de 50 células/mm³, faixa em que a incapacidade de montar resposta imune celular eficaz permite disseminação hematogênica irrestrita do fungo (FALCI et al., 2019; NIH, 2024). A carga viral mediana de 303.235 cópias/mL, com 69% dos pacientes acima de 100.000 cópias/mL, confirma que a maioria dos casos representa falha terapêutica antirretroviral ou ausência de tratamento prévio, contexto em que a HD frequentemente constitui doença definidora de AIDS (NIH, 2024; PAHO/WHO, 2020; ADENIS et al., 2018).

A quase universalidade de febre (90,9%) e perda ponderal superior a 15% (93,2%) reforça o caráter sistêmico e consumptivo da HD nessa população (BOURNE-WATRIN et al., 2023; NIH, 2024; PAHO/WHO, 2020). Embora sejam sintomas inespecíficos, sua alta prevalência nesta coorte é compatível com o descrito pela literatura e diretrizes internacionais para apresentação de doença disseminada em pacientes com contagens de CD4 muito baixas (BOURNE-WATRIN et al., 2023; NIH, 2024). Tais achados sustentam a necessidade de investigação estruturada para histoplasmose em todo paciente HIV-positivo com síndrome febril prolongada e perda

ponderal inexplicada, independentemente dos achados pulmonares iniciais (BOURNE-WATRIN et al., 2023; NIH, 2024; PAHO/WHO, 2020)

5.2 Acometimento Multissistêmico: Espectro Clínico E Desafios Diagnósticos

A distribuição das manifestações clínicas observada é consistente com o espectro descrito para a HD disseminada em imunocomprometidos graves (PAHO/WHO, 2020; FALCI et al., 2019; BOURNE-WATRIN et al., 2023). O acometimento respiratório, mais frequente (80,0%), precedeu manifestações orais (55,8%), linfonodais (50,0%), cutâneas (42,9%), gastrointestinais (27,3%) e neurológicas (15,9%). Esse padrão hierárquico de envolvimento orgânico já foi descrito por Sousa et al. (2022) e reflete tanto a via de entrada do fungo, inalação de conídios com implantação pulmonar primária, quanto a capacidade de disseminação hematogênica que caracteriza os estágios avançados da doença em hospedeiros com imunidade celular abolida. (PAHO/WHO, 2020; CACERES; TOBON, 2023).

A frequência de lesões orais (55,8%) merece destaque particular, pois constitui achado clínico de alta especificidade para HD disseminada quando presente em PVHIV com imunossupressão grave, podendo orientar a suspeição diagnóstica mesmo na ausência de acesso a métodos laboratoriais complexos (FALCI et al., 2019; AZAR; HAGE, 2017). Do mesmo modo, as lesões cutâneas, presentes em 42,9% dos casos e com padrão predominantemente hipercrômico, representam manifestação que, em contexto epidemiológico adequado, deve motivar biópsia precoce, procedimento de baixa complexidade com potencial de fornecer diagnóstico histopatológico definitivo sem necessidade de infraestrutura laboratorial sofisticada biossegurança nível 3 (PAHO/WHO, 2020; PEREZ et al., 2021; AZAR; HAGE, 2017). A ocorrência de manifestações gastrointestinais, com diarreia e dor abdominal, é um dado clinicamente relevante no manejo inicial, sendo relatada em até 70% dos pacientes em algumas séries latino-americanas (PAHO/WHO, 2020). O comprometimento gastrointestinal na HD é crítico pois pode resultar na má absorção do itraconazol, medicamento de manutenção cuja biodisponibilidade é altamente dependente do pH gástrico e da motilidade intestinal (PAHO/WHO, 2020; PASQUALOTTO et al., 2023). Esse fator de risco para falha terapêutica deve ser considerado desde a fase de indução, reforçando a recomendação de monitoramento

dos níveis séricos do fármaco sempre que disponível (PAHO/WHO, 2020; PASQUALOTTO et al., 2023).

5.3 Achados Laboratoriais: Marcadores De Gravidade Sistêmica E Implicações Terapêuticas

O perfil laboratorial basal evidenciou comprometimento hematopoiético e inflamatório de intensidade compatível com doença disseminada grave (FALCI et al., 2019; BOIGUES et al., 2018). A tríade anemia (Hb mediana 9,1 g/dL), leucopenia (leucócitos medianos $2.557/\text{mm}^3$) e plaquetopenia (plaquetas medianas $81.000/\text{mm}^3$) traduz tanto o efeito mielossupressor direto da infecção fúngica sistêmica quanto o grau de imunossupressão subjacente decorrente da infecção pelo HIV em estágio avançado (AZAR; HAGE, 2017; FALCI et al., 2019; BOIGUES et al., 2018). Esses dados são relevantes para o planejamento terapêutico, pois a plaquetopenia intensa pode constituir contraindicação relativa a procedimentos invasivos diagnósticos e a leucopenia limita a capacidade de resposta ao tratamento antifúngico (BOIGUES et al., 2018; FALCI et al., 2019).

A elevação expressiva de ferritina, mediana de 4.555 ng/mL, e de LDH, mediana de 621,5 U/L, reflete ativação macrofágica intensa e carga inflamatória sistêmica características da histoplasmose disseminada (HD) grave (BOIGUES et al., 2018; FALCI et al., 2019; PASQUALOTTO et al., 2023). Valores de ferritina elevada têm sido associados a pior prognóstico em casos de HD, e os valores observados nesta coorte situam-se em faixa compatível com acometimento sistêmico relevante (BOIGUES et al., 2018; FALCI et al., 2019). A LDH elevada, por sua vez, é marcador inespecífico de lesão tecidual ampla que, em conjunto com ferritina, pode ser utilizado como proxy de gravidade quando o teste de antígeno (HisAg-EIA) não está disponível (AZAR; HAGE, 2017; FALCI et al., 2019; BOIGUES et al., 2018).

O achado de hiponatremia, sódio sérico mediano de 134 mEq/L, é consistente com o descrito em infecções oportunistas graves em PVHIV e pode decorrer de múltiplos mecanismos concomitantes: síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) por estimulação inflamatória do sistema nervoso central, perdas gastrointestinais por diarreia, insuficiência adrenal relativa — não incomum em HD com acometimento adrenal — ou redistribuição hídrica associada à resposta

inflamatória sistêmica (PAHO/WHO, 2020; BOIGUES et al., 2018; AZAR; HAGE, 2017). A presença de hiponatremia deve motivar investigação etiológica específica, pois o acometimento adrenal pela histoplasmose tem implicações diretas sobre o manejo, incluindo a eventual necessidade de reposição hormonal concomitante ao tratamento antifúngico (PAHO/WHO, 2020; AZAR; HAGE, 2017).

A função renal preservada na maioria dos pacientes, creatinina mediana de 0,765 mg/dL, é dado relevante para o planejamento terapêutico com anfotericina B lipossomal. Embora a formulação lipossomal apresente perfil de nefrotoxicidade significativamente mais favorável do que a anfotericina B desoxicolato convencional, a monitorização renal seriada permanece necessária, especialmente nas estratégias de dose única elevada (10 mg/kg) avaliadas no ensaio original (PASQUALOTTO et al., 2023; PAHO/WHO, 2020). A função renal basal preservada nesta coorte representa, portanto, condição que amplia a segurança das estratégias de indução avaliadas (PASQUALOTTO et al., 2023).

As alterações hepáticas identificadas, GGT mediana de 183 U/L, AST de 79 U/L e ALT de 48 U/L, indicam comprometimento hepático subclínico frequente nessa população, embora estatisticamente dentro dos critérios de elegibilidade para indução com anfotericina lipossomal (PASQUALOTTO et al., 2023; FALCI et al., 2019). O fígado é sítio habitual de acometimento na HD disseminada, e as elevações enzimáticas podem refletir tanto infiltração fúngica direta quanto hepatotoxicidade relacionada ao uso concomitante de antirretrovirais ou a coinfeções como CMV e hepatites virais (AZAR; HAGE, 2017; FALCI et al., 2019; PAHO/WHO, 2020)

5.4 Padrões Tomográficos Pulmonares: Frequência, Fisiopatologia E Limitações Interpretativas

A análise dos achados tomográficos revelou predomínio de opacidades micronodulares e/ou nodulares, presentes em 46,3% dos exames, seguidas por opacidades em vidro fosco e consolidações, ambas em 26,8% dos casos. Esses padrões são consistentes com os descritos na literatura para a histoplasmose disseminada (HD) pulmonar em pacientes com imunossupressão grave, e sua interpretação fisiopatológica é relevante para a compreensão dos achados deste estudo.

O padrão micronodular é fisiopatologicamente atribuído à disseminação hematogênica do fungo ao parênquima pulmonar, com formação de granulomas mal definidos ou sem granulomas, denominados "granulomas anérgicos", em hospedeiros incapazes de montar resposta imune celular eficaz (SOUSA et al., 2022; BOURNE-WATRIN et al., 2023). Em contraste com indivíduos imunocompetentes, nos quais a resposta imune celular eficaz resulta em granulomas calcificados e contidos, pacientes com contagens de CD4+ criticamente reduzidas apresentam lesões micronodulares difusas, de distribuição hematogênica, sem calcificações e sem cavitações, padrão denominado "histoplasmose miliar" em analogia ao padrão tuberculoso homônimo (SOUSA et al., 2022; NIH, 2024).

As opacidades em vidro fosco, por sua vez, traduzem o preenchimento parcial dos espaços aéreos e espessamento intersticial, padrão compatível com alveolite inflamatória inicial ou, alternativamente, com edema alveolar por comprometimento microvascular associado à carga fúngica elevada (SOUSA et al., 2022). As consolidações representam a evolução desse processo, com ocupação inflamatória completa dos espaços aéreos. A presença simultânea de micronódulos, vidro fosco e consolidações em um mesmo exame, padrão observado em parcela dos pacientes desta coorte, sugere heterogeneidade temporal do acometimento pulmonar, com lesões em diferentes estágios evolutivos coexistindo no mesmo parênquima.

Merece destaque o fato de que 9,8% dos pacientes apresentaram TC de tórax sem alterações radiológicas significativas, a despeito de diagnóstico confirmado de histoplasmose disseminada. Esse dado reforça que a TC de tórax normal não exclui a infecção ativa e que, em pacientes com imunossupressão muito grave, o acometimento pulmonar pode ser subclínico ou radiologicamente silencioso nos estágios iniciais da doença (BOURNE-WATRIN et al., 2023; SOUSA et al., 2022). Essa observação tem implicação prática direta: a ausência de alterações tomográficas não deve reduzir o grau de suspeição clínica nem postergar a investigação diagnóstica por métodos específicos, como a detecção de antígenos circulantes (HisAg-EIA), em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) com síndrome febril e imunossupressão grave (PAHO/WHO, 2020).

5.5 Ausência De Associação Clínico-Radiológica: Achado Central, Interpretação Fisiopatológica E Limitações

O achado central e clinicamente mais relevante deste estudo é a ausência de associação estatisticamente significativa entre qualquer um dos padrões tomográficos avaliados (vidro fosco, micronódulos, consolidações e derrame pleural) e os sintomas respiratórios documentados à admissão (tosse, dispneia e dor torácica) (PAHO/WHO, 2020; FALCI et al., 2019). Nenhuma das combinações testadas atingiu $p < 0,05$, e as estimativas de OR oscilaram em torno da unidade com intervalos de confiança amplos, refletindo tanto a ausência de sinal clínico consistente quanto, fundamentalmente, a inespecificidade característica das manifestações clínicas e de imagem da histoplasmose disseminada (HD) associada ao HIV (PAHO/WHO, 2020; BOIGUES et al., 2018).

O número reduzido de pacientes com dados simultâneos de sintomas respiratórios específicos e achados tomográficos é uma limitação frequente em estudos de caráter retrospectivo, o que reduz o poder estatístico para detectar associações de magnitude menor (BOURNE-WATRIN et al., 2023; BOIGUES et al., 2018). Essa limitação implica que os resultados negativos observados devem ser interpretados como ausência de evidência, e não como prova de que a associação não existe, especialmente considerando que a HD frequentemente mimetiza outras infecções oportunistas, como a tuberculose e a pneumocistose (PAHO/WHO, 2020; BOURNE-WATRIN et al., 2023).

Dito isso, a ausência de correlação entre a extensão do comprometimento tomográfico e a intensidade dos sintomas respiratórios é fisiopatologicamente plausível no contexto de imunossupressão profunda (BOURNE-WATRIN et al., 2023). Em pacientes com contagens de CD4+ mediano criticamente reduzidas (mediana de 22 células/mm³ nesta coorte), a resposta imune celular está funcionalmente abolida, o que compromete não apenas a contenção da infecção, mas também a geração da resposta inflamatória local necessária para mediar sintomas respiratórios (PAHO/WHO, 2020; RAMOS et al., 2018).

A tosse, por exemplo, é desencadeada por mediadores inflamatórios liberados pela resposta imune local. Em hospedeiros profundamente imunocomprometidos, essa cascata inflamatória está atenuada, permitindo a progressão da carga fúngica e o

surgimento de lesões radiologicamente visíveis, como o padrão miliar, mesmo na ausência de sintomas proporcionais (SOUSA et al., 2022; BOURNE-WATRIN et al., 2023). Este fenômeno de dissociação clínico-radiológica pode, inclusive, resultar em exames de imagem normais em uma parcela de pacientes com infecção pulmonar ativa comprovada por métodos microbiológicos (BOURNE-WATRIN et al., 2023).

5.6 Coinfecções E Viés De Informação Radiológica

A elevada frequência de coinfecções, particularmente citomegalovírus (CMV), monilíase oral e sífilis, representa uma limitação interpretativa importante que não pode ser desconsiderada na análise dos achados tomográficos, sendo um fenômeno comum em pacientes com imunossupressão grave (PAHO/WHO, 2020; FALCI et al., 2019). O CMV é um patógeno com tropismo pulmonar próprio, capaz de produzir pneumonite intersticial com opacidades em vidro fosco, consolidações e nódulos peribroncovasculares, padrões que são frequentemente sobreponíveis aos observados na histoplasmose disseminada (HD) pulmonar (SOUSA et al., 2022; BOURNE-WATRIN et al., 2023). Em pacientes com CMV ativo concomitante à histoplasmose, a atribuição de achados tomográficos específicos exclusivamente ao fungo torna-se extremamente complexa sem uma análise virológica ou histopatológica simultânea, ferramentas que nem sempre estão disponíveis ou integradas aos laudos retrospectivos.

Esse viés de informação é estrutural ao contexto clínico da população estudada, uma vez que pessoas vivendo com HIV (PVHIV) com imunossupressão muito grave (especialmente com CD4 abaixo de 50 células/mm³) tendem a apresentar múltiplas infecções oportunistas ativas simultaneamente (PEREZ et al., 2021). A impossibilidade de controle desse fator de confusão reforça o argumento de que os achados radiológicos nesta coorte devem ser interpretados como a expressão do espectro combinado de infecções oportunistas — incluindo tuberculose e pneumocistose — e não necessariamente como representação isolada da HD pulmonar (BOURNE-WATRIN et al., 2023; PEREZ et al., 2021).

Adicionalmente, a ausência de uma revisão centralizada e padronizada dos laudos tomográficos, produzidos retrospectivamente por radiologistas distintos sem um protocolo interobservador, introduz uma variabilidade na classificação dos padrões

radiológicos que é inerente a estudos desse desenho (BOURNE-WATRIN et al., 2023). Estudos futuros sobre correlação clínico-radiológica nessa população devem incorporar estratégias como a revisão centralizada por dois ou mais radiologistas com cálculo de concordância interobservador (como o kappa de Cohen), visando minimizar esse viés de aferição e garantir maior robustez à descrição dos padrões específicos de cada patógeno.

5.7 Implicações Para A Prática Clínica

A integração dos achados deste estudo com o contexto da prática clínica em serviços de referência para HIV/AIDS no Brasil permite extrair algumas implicações práticas, que devem ser consideradas com a cautela adequada ao caráter exploratório e às limitações metodológicas inerentes à análise.

Primeiro, o perfil clínico-laboratorial desta coorte — caracterizado por imunossupressão profunda, síndrome consumptiva universal, múltiplas coinfeções e comprometimento multissistêmico — reforça que o diagnóstico de histoplasmose disseminada (HD) em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) deve ser uma hipótese ativa e sistematicamente investigada (PAHO/WHO, 2020; NIH, 2024). Essa investigação deve ser mandatória em todo paciente com contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de níveis críticos (especialmente <150 células/mm³) que se apresente com síndrome febril, perda de peso e comprometimento do estado geral, independentemente de manifestações pulmonares proeminentes (PAHO/WHO, 2020; NIH, 2024; FALCI et al., 2019). A alta frequência de acometimento respiratório assintomático sugerida pelos dados não implica que a TC de tórax seja dispensável; ao contrário, fundamenta sua utilização como ferramenta de triagem ativa nessa população, visto que imagens anormais podem preceder sintomas clínicos graves (BOURNE-WATRIN et al., 2023; SOUSA et al., 2022).

Segundo, a presença de coinfeções em elevada frequência, particularmente citomegalovírus (CMV), impõe uma investigação diagnóstica paralela e, frequentemente, o tratamento simultâneo (PAHO/WHO, 2020; FALCI et al., 2019). A ausência de resposta clínica imediata à terapia antifúngica pode decorrer de coinfeções não tratadas tanto quanto de uma falha terapêutica específica ou de uma carga fúngica excessivamente elevada, exigindo do clínico um alto índice de

suspeição para múltiplas etiologias oportunistas concomitantes (PAHO/WHO, 2020; BOURNE-WATRIN et al., 2023).

Terceiro, os achados laboratoriais basais desta coorte — em particular a hiponatremia e o comprometimento hepático subclínico — sugerem que o manejo de PVHIV com HD admitidos em centros de referência deve ser abrangente (BOIGUES et al., 2018; FALCI et al., 2019). O cuidado deve incluir, de forma sistemática, a avaliação da função adrenal (devido ao tropismo do fungo por esse sítio), a investigação de coinfeções hepáticas e a monitorização eletrolítica intensiva desde a admissão, independentemente da via terapêutica selecionada, visando mitigar riscos de toxicidade e otimizar o suporte metabólico (PAHO/WHO, 2020; BOIGUES et al., 2018; AZAR; HAGE, 2017).

Por fim, a adoção de métodos diagnósticos rápidos, como a detecção de antígenos circulantes (HisAg-EIA), é fundamental para reduzir o tempo até o início do tratamento e, conseqüentemente, a mortalidade, que permanece inaceitavelmente alta quando se depende apenas de culturas tradicionais (PAHO/WHO, 2020; PEREZ et al., 2021; PASQUALOTTO et al., 2023).

6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

As limitações deste trabalho devem ser explicitadas com rigor, pois condicionam diretamente o alcance das interpretações apresentadas. O delineamento retrospectivo, com dependência de formulários clínicos preenchidos no contexto assistencial, implica risco de subregistro sistemático de sintomas (mecanismo que pode ter contribuído decisivamente para a redução dos denominadores nas análises de associação). A variabilidade no registro clínico não é aleatória: sintomas considerados "esperados" em pacientes com HD podem ter sido omitidos por não serem percebidos como clinicamente relevantes pelo médico assistente no momento da admissão, gerando subnotificação diferencial que constitui forma específica de viés de informação.

O tamanho amostral, embora adequado para os objetivos descritivos do estudo, mostrou-se insuficiente para as análises de associação, cujo poder estatístico real é muito inferior ao desejável para detecção de ORs moderadas. A aplicação da correção de Haldane-Anscombe, necessária em múltiplas células das tabelas de

associação, é procedimento estatisticamente justificado para estabilização de estimativas em amostras pequenas com células zeradas, mas não corrige a instabilidade fundamental decorrente do pequeno número de eventos. Todos os resultados das análises de associação devem, portanto, ser considerados hipóteses a serem testadas em amostras de maior porte.

A restrição da análise aos dados basais, correspondentes ao dia 1 do ensaio clínico original, impede qualquer inferência sobre a evolução radiológica em resposta aos diferentes regimes de anfotericina B lipossomal avaliados. Essa decisão de escopo, embora deliberada e metodologicamente justificada para manter o foco descritivo-exploratório, não permite explorar o diferencial mais valioso do banco de dados disponível: a comparação longitudinal dos padrões tomográficos entre D1 e D14 em função do regime terapêutico recebido. Essa análise constitui a extensão natural e prioritária deste trabalho.

Por fim, o alto percentual de coinfeções ativas, especialmente CMV, a ausência de revisão centralizada dos laudos e a impossibilidade de atribuição etiológica individual dos achados tomográficos limitam a especificidade das correlações radiológico-clínicas exploradas.

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

Os dados gerados por este estudo apontam para direções prioritárias de investigação. Estudos prospectivos com amostra calculada especificamente para análises de associação entre padrões tomográficos e desfechos clínicos, com revisão centralizada de imagens, instrumentos padronizados de avaliação sintomática e controle de coinfeções, são necessários para responder definitivamente à questão sobre o valor preditivo da TC de tórax na estratificação de gravidade da HD em PVHIV. A análise longitudinal das tomografias disponíveis no ensaio original, comparando D1 e D14 entre os três regimes de L-AmB, representa extensão imediata e de alto potencial científico, dada a raridade de conjuntos de dados com TC seriada em pacientes com HD e AIDS. A incorporação de variáveis como escore de gravidade funcional (Karnofsky), níveis séricos de antígeno urinário quantitativo e marcadores inflamatórios seriais nessa análise longitudinal permitiria modelagem mais robusta da relação entre resposta radiológica e resposta clínica ao tratamento, questão com

implicação direta para a definição de critérios de alta hospitalar e transição para fase de manutenção terapêutica.

8. CONCLUSÃO

A coorte apresentou imunossupressão avançada, elevada carga viral, síndrome consumptiva universal e acometimento multissistêmico, perfil compatível com histoplasmose disseminada em PVHIV com AIDS avançada. Esses achados reforçam a necessidade de investigação diagnóstica precoce diante de síndrome febril e perda ponderal nesse contexto clínico.

Os principais padrões tomográficos encontrados foram opacidades micronodulares/nodulares, vidro fosco e consolidações, compatíveis com a literatura para histoplasmose pulmonar em pacientes gravemente imunocomprometidos. A presença de tomografias normais em parte dos pacientes demonstra que achados radiológicos ausentes não excluem doença ativa.

Não foi observada associação estatisticamente significativa entre padrões tomográficos pulmonares e sintomas respiratórios à admissão. Entretanto, esse resultado deve ser interpretado com cautela devido ao limitado tamanho amostral, podendo refletir atenuação da resposta inflamatória pulmonar em indivíduos com imunossupressão profunda.

Os resultados sustentam que a tomografia de tórax deve ser interpretada de forma complementar ao contexto clínico, laboratorial e epidemiológico, especialmente diante da elevada frequência de coinfeções oportunistas. O estudo também fornece base para futuras análises longitudinais sobre resposta radiológica precoce ao tratamento da histoplasmose disseminada em PVHIV.

9. DECLARAÇÃO DE USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Os autores declaram ter utilizado as ferramentas de inteligência artificial Claude (Anthropic) e ChatGPT (OpenAI) durante a elaboração deste manuscrito, com as seguintes finalidades: revisão textual e gramatical, auxílio na estruturação e organização dos parágrafos e apoio na pesquisa bibliográfica. As ferramentas não foram utilizadas para geração autônoma de conteúdo científico, sendo todas as

informações apresentadas verificadas, analisadas e validadas pelos autores. Os autores assumem integral responsabilidade pelo conteúdo final, pela acurácia das informações, pela autenticidade das referências citadas e pela integridade científica do trabalho.

10. REFERÊNCIAS

1. ADENIS, A. A. et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 10, p. 1150–1159, 2018.
2. AGUILAR, G. et al. Implementation of rapid diagnostic assay package for cryptococcosis, histoplasmosis and tuberculosis in people living with HIV in Paraguay. **BMC Infectious Diseases**, v. 24, p. 406, 2024.
3. AZAR, M. M.; HAGE, C. A. Laboratory diagnostics for histoplasmosis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 55, n. 6, p. 1612–1620, 2017.
4. BASSO, R. P. et al. Disseminated histoplasmosis in persons with HIV/AIDS, Southern Brazil, 2010–2019. **Emerging Infectious Diseases**, v. 28, n. 3, p. 721–724, 2022.
5. BAUDDHA, N. K. et al. Progressive disseminated histoplasmosis in an immunocompetent adult: a case report. **Intractable & Rare Diseases Research**, v. 7, n. 2, p. 126–129, 2018.
6. BOIGUES, B. C. S. et al. Clinical outcomes and risk factors for death from disseminated histoplasmosis in patients with AIDS who visited a high-complexity hospital in Campo Grande, MS, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 2, p. 155–161, 2018.
7. BOURNE-WATRIN, M. et al. Pulmonary histoplasmosis in people living with human immunodeficiency virus in French Guiana: clinical epidemiology, medical imaging and prognostic. **Mycopathologia**, v. 188, p. 1065–1078, 2023.
8. CÁCERES, D. H. et al. Tackling histoplasmosis infection in people living with HIV from Latin America: from diagnostic strategy to public health solutions. **Journal of Fungi**, v. 9, n. 5, p. 558, 2023.
9. CASTELLANOS REYNOSA, M. E. et al. Clinical characteristics, diagnosis and mortality of histoplasmosis in people living with HIV in Guatemala. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 2024.

10. FALCI, D. R. et al. Histoplasmosis, an underdiagnosed disease affecting people living with HIV/AIDS in Brazil: results of a multicenter prospective cohort study using both classical mycology tests and Histoplasma urine antigen detection. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 6, n. 4, p. ofz073, 2019.
11. FERREIRA, B. S. et al. Disseminated histoplasmosis in AIDS patients: an urban disease. Experience in a metropolis in the middle east of Brazil. **Le Infezioni in Medicina**, n. 3, p. 258–262, 2017.
12. FORNO, D. et al. Diagnosis of fungal opportunistic infections in people living with HIV/AIDS: a review of the literature from Latin America. **Mycoses**, v. 64, n. 11, p. 1396–1401, 2021.
13. FRANÇOISE, U. et al. Development and validation of a clinical prediction model for disseminated histoplasmosis in patients with advanced HIV disease. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 132, p. 26–33, 2023.
14. MANGO, A. L. D. et al. Computed tomography findings of pulmonary histoplasmosis: pictorial essay. **Radiologia Brasileira**, v. 56, n. 3, p. 162–167, 2023.
15. MARCHÉ FERNÁNDEZ, O. A. et al. Disseminated histoplasmosis with lung and liver involvement in an immunocompetent patient. **Cureus**, v. 16, n. 12, p. e75228, 2024.
16. NACHER, M. et al. Disseminated histoplasmosis: fighting a neglected killer of patients with advanced HIV disease in Latin America. **PLoS Pathogens**, v. 16, n. 5, p. e1008449, 2020.
17. NACHER, M. et al. Histoplasma capsulatum antigen detection tests as an essential diagnostic tool for patients with advanced HIV disease in low and middle income countries: a systematic review of diagnostic accuracy studies. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 10, p. e0006802, 2018.
18. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). **Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV**. Updated Oct. 2024; reviewed Mar. 2026.
19. OLADELE, R. O. et al. Prevalence of histoplasmosis and molecular characterization of Histoplasma species in patients with presumptive pulmonary tuberculosis in Calabar, Nigeria. **Emerging Infectious Diseases**, v. 28, n. 4, 2022.
20. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO); WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for Diagnosing and Managing Disseminated Histoplasmosis among People Living with HIV**. Washington, D.C.: PAHO/WHO, 2020.

21. PASQUALOTTO, A. C. et al. Single high dose of liposomal amphotericin B in human immunodeficiency virus/AIDS-related disseminated histoplasmosis: a randomized trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 77, n. 8, p. 1126–1132, 2023.
22. PASQUALOTTO, A. C. et al. Histoplasmosis: a missing piece in the global efforts to end HIV deaths. **Lancet HIV**, v. 13, n. 5, p. e338–e352, 2026. DOI: 10.1016/S2352-3018(26)00006-8.
23. PEREZ, F. et al. Summary of guidelines for managing histoplasmosis among people living with HIV. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 2, p. 134, 2021.
24. RAJASINGHAM, R. et al. Cost-effectiveness evaluation of routine histoplasmosis screening among people living with advanced HIV disease in Latin America and the Caribbean. **PLOS Global Public Health**, v. 3, n. 8, p. e0001861, 2023.
25. RAKISLOVA, N. et al. High prevalence and mortality due to *Histoplasma capsulatum* in the Brazilian Amazon: an autopsy study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 4, p. e0009286, 2021.
26. RAMOS, I. C. et al. Predictive factors for disseminated histoplasmosis in AIDS patients with fever admitted to a reference hospital in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 4, p. 479–484, 2018.
27. SAMAYOA, B. et al. The diagnostic laboratory hub: a new health care system reveals the incidence and mortality of tuberculosis, histoplasmosis, and cryptococcosis of PWH in Guatemala. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 7, n. 1, p. ofz534, 2020.
28. SOUSA, C. et al. Chest imaging in systemic endemic mycoses. **Journal of Fungi**, v. 8, n. 11, p. 1132, 2022.
29. SOUZA, D. C. et al. Acute pulmonary histoplasmosis: a case series from an outbreak in Southeastern Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 65, p. e45, 2023.
30. TOBÓN, A. M.; GÓMEZ, B. L. Pulmonary histoplasmosis. **Mycopathologia**, v. 186, p. 697–705, 2021.
31. WHEAT, L. J. et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, p. 807–825, 2007.