

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CURSO DE MEDICINA

JÚLIA FONSECA CARNEIRO
THAÍS CUNHA AGUIAR GOMES

**COINFECÇÃO TUBERCULOSE X HISTOPLASMOSE, UM RECORTE
TEMPORAL DE 5 ANOS EM UNIDADE DE REFERÊNCIA ESPECIALIZADA EM
INFECTOLOGIA**

GOIÂNIA, JUNHO - 2023

**JÚLIA FONSECA CARNEIRO
THAÍS CUNHA AGUIAR GOMES**

**COINFECÇÃO TUBERCULOSE X HISTOPLASMOSE, UM RECORTE
TEMPORAL DE 5 ANOS EM UNIDADE DE REFERÊNCIA ESPECIALIZADA EM
INFECTOLOGIA**

Trabalho de Conclusão de Curso
como pré requisito à conclusão
do Curso de Medicina na PUC-
GO.

GOIÂNIA, JUNHO - 2023

BANCA EXAMINADORA

Dra Anamaria Sousa Arruda	SES-GO	Titular Membro externo
Dra Cassia Silva Miranda Godoy	PUC-GO	Titular Membro interno
Dra Renata de Bastos Ascenço Soares	PUC-GO	Presidente

RESUMO

Introdução: A histoplasmose, doença endêmica oportunista causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum*, pode afetar indivíduos de ambos os sexos e faixas etárias. Entretanto, no Brasil sua real taxa de prevalência não é bem caracterizada. Pacientes imunossuprimidos apresentam maior risco de doença grave e, como as manifestações clínicas são variáveis, ela pode mimetizar outras doenças, particularmente a tuberculose (TB), o que dificulta o diagnóstico e o início do tratamento. **Objetivo:** Avaliar as características clínico-epidemiológicas e laboratoriais da histoplasmose associada a tuberculose que são negligenciadas e emergentes no estado de Goiás, diagnosticadas no Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT), no período de 2017 a 2021. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, com análise de prontuários de pacientes com diagnóstico de histoplasmose associado a tuberculose, analisados de acordo com a idade, gênero, uso de drogas, tabagismo, etilismo, presença de coinfeção com HIV, levando em conta CD4 e carga viral iniciais, comorbidades, sintomas iniciais, tratamento e desfecho. **Resultados:** Dos 32 pacientes analisados com coinfeção de histoplasmose e tuberculose, todos eram positivos para HIV, sendo o sintoma inicial mais frequente a febre. Foi observado uma predominância no sexo masculino, sendo a média da idade de 40,75 anos e a mediana de 40 anos. Quanto ao tabagismo e etilismo, 6 pacientes eram tabagistas e etilistas (31,25% (10)). O uso de drogas ilícitas foi relatado por 31,25% (10) dos pacientes incluídos. Em relação aos números de T CD4+, a maioria dos pacientes tinham o valor indicativo de imunossupressão gravíssima, além da carga viral muito elevada e a minoria dos pacientes fizeram uso da terapia antirretroviral regularmente. No tratamento da histoplasmose, a maioria dos pacientes foram tratados com anfotericina B, sendo os outros tratados com combinações entre itraconazol e anfotericina B lipossomal e 25% (08) não chegaram a receber tratamento antifúngico. No que diz respeito ao tratamento da TB, a maior parte (46,875%) realizou o tratamento com a terapia RIPE (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol) e 43,75% não realizaram o tratamento. Muitos pacientes apresentaram comorbidades, sendo a mais frequente a monilíase oral e esofágica. Quanto ao desfecho, 56,25% (18) obtiveram alta, 40,63% (13) evoluíram para óbito e apenas um paciente evadiu ao tratamento. **Conclusão:** A histoplasmose é uma infecção fúngica negligenciada, cujos dados epidemiológicos no país não são fidedignos. Este fato reforça a necessidade de prevenção, diagnóstico rápido e terapia adequada, além de vigilância e mais estudos epidemiológicos para compreender a real carga dessa doença e suas coinfeções associadas.

Palavras-chave: Histoplasrose, Tuberculose, HIV/AIDS, coinfeção.

Sumário

INTRODUÇÃO	6
OBJETIVOS	10
METODOLOGIA	11
RESULTADOS	13
DISCUSSÃO	18
CONCLUSÃO	21
REFERÊNCIAS	22

INTRODUÇÃO

A histoplasmose, doença endêmica no continente americano, possui como agente etiológico o fungo ambiental termodimórfico *Histoplasma capsulatum*, sendo agora reconhecida globalmente. A infecção humana ocorre após a inalação do fungo, na forma de microconídios ou fragmentos de hifas, o qual atinge os macrófagos dos alvéolos pulmonares, onde se transforma em levedura, sua forma patogênica capaz de causar doença aguda ou latente. Para provocar danos, o fungo deve driblar as barreiras mucosas do hospedeiro e evitar a resposta imunológica deste, até encontrar seu local favorável para crescimento e reprodução. Dentro dos macrófagos, o *H. capsulatum* pode se disseminar por todo o organismo do hospedeiro, primeiramente se espalhando para os linfonodos e posteriormente para múltiplos órgãos. A exposição aos microconídios é extremamente comum para pessoas que vivem em áreas de endemidade e geralmente não causa sintomas clínicos ou gera um quadro agudo autolimitado, porém a doença pode ser disseminada com alta taxa de letalidade em pacientes imunossuprimidos, principalmente nos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e nos receptores de transplantes ^(1,2,3).

Em relação à epidemiologia geral, indivíduos do sexo feminino e masculino, de todas as faixas etárias, podem ser infectados. Na última década, as hospitalizações aumentaram nos Estados Unidos e são cada vez mais observadas em pacientes com condições imunocomprometidas além do HIV. Na América Latina, países incluindo Brasil, Guiana Francesa, Argentina, Colômbia, Venezuela, Guatemala, e Panamá são altamente endêmicos para a histoplasmose. Em partes do Brasil, estudos soropidemiológicos indicaram que até 90% da população foi exposta ao *H. capsulatum*, entretanto, a frequência da histoplasmose disseminada não é bem caracterizada quanto às taxas de prevalência de acordo com cada região específica, devido à falta de estudos epidemiológicos adequados, bem como pelo diagnóstico tardio ^(1, 3, 13).

A real incidência de histoplasmose permanece incerta, uma vez que a detecção de antígenos está longe de ser universalmente disponível e a doença não é de notificação compulsória, no entanto, em Goiás a histoplasmose faz parte das doenças de notificação compulsória. Várias pesquisas realizadas em centros sentinela de endemias têm documentado consistentemente altas taxas de morbidade e mortalidade. Centros do Nordeste do Brasil (42,3%) e da região Centro-Oeste (53,0%) apontaram letalidade muito alta para histoplasmose disseminada, enfatizando o impacto desta condição no país ^(6, 17). Dados recentes de outros estudos também mostraram uma tendência a menor mortalidade

quando um teste de detecção de antígeno positivo antecede o diagnóstico por métodos convencionais (14,3% vs. 26,9%), que corrobora a observação de que na América do Norte, onde a detecção de antígenos é amplamente disponível, as taxas de letalidade da doença disseminada são significativamente menores (em torno de 10%)^(1, 17).

Os sinais e sintomas da doença são mediados pelo estado imunológico do hospedeiro, com pacientes imunossuprimidos apresentando maior risco de doença grave. Outros fatores que desempenham um papel na gravidade da doença incluem a virulência da cepa fúngica e a quantidade de inóculo inalado. A infecção humana produz diversas manifestações clínicas, que podem variar desde uma doença semelhante à gripe a uma doença pulmonar cavitária até a disseminação com risco de vida afetando vários sistemas de órgãos principais. Como as manifestações clínicas da histoplasmose são tão variadas, pode mimetizar várias outras doenças, particularmente a tuberculose^(2,3,4,5,6).

A histoplasmose pulmonar aguda é uma doença autolimitada que ocorre principalmente em crianças expostas ao organismo pela primeira vez, muitas vezes sendo descrita como uma síndrome semelhante à gripe. Pode se manifestar como pneumonia ou como síndromes reumatológicas, como o eritema nodoso e o eritema multiforme, em 5% dos pacientes. Em relação à doença pulmonar crônica, ocorre tipicamente em indivíduos mais velhos com tecidos pulmonares previamente lesados. Pode ocorrer após infecção pulmonar aguda ou desenvolver-se secundariamente a doença persistente e lentamente progressiva, tipicamente uma complicação da doença aguda. Quanto a forma disseminada, seu desenvolvimento é dependente do hospedeiro, pacientes imunossuprimidos e incapazes de desenvolver imunidade celular eficaz contra o organismo provavelmente manifestarão doença sintomática durante o período de disseminação aguda, mas uma grande infecção por inóculo pode resultar em doença grave em aproximadamente 29% dos indivíduos sem distúrbios imunológicos. O risco de disseminação é particularmente aumentado em pacientes com HIV/AIDS, mas o uso crônico de esteróides e a imunossupressão secundária à malignidade são fatores de risco adicionais. A doença disseminada pode envolver vários outros órgãos, incluindo endovascular, sistema nervoso central, glândulas gastrointestinais e suprarrenais^(2,4).

O diagnóstico da histoplasmose é baseado em uma abordagem multifacetada que inclui evidências clínicas, radiográficas e laboratoriais da doença. A recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS) para o diagnóstico laboratorial inclui a demonstração de levedura no exame patológico do tecido e o isolamento do bolor na cultura de espécimes clínicos; no entanto, a detecção de antígeno por ensaio imunoenzimático de captura de antígeno (ELISA), utilizando amostras de urina, forneceu um método rápido, não invasivo e

altamente sensível (95%) para diagnóstico e é um marcador útil de resposta ao tratamento. Entretanto, este método possui uma limitação quanto à sua disponibilidade na América do Sul, visto que seus reagentes não estão disponíveis comercialmente. Nesse sentido, o diagnóstico de histoplasmose disseminada progressiva torna-se um desafio, devido à baixa sensibilidade e ao longo tempo de resposta dos métodos clássicos, aumentando a letalidade da histoplasmose em mais de 50%. Com isso, apesar dos métodos moleculares com maior sensibilidade em amostras clínicas estarem sendo desenvolvidos, ainda não estão prontos para uso clínico generalizado, portanto a busca por novas tecnologias mais acessíveis é fundamental para o diagnóstico precoce e preciso da doença, sendo necessário a padronização dos testes moleculares ^(1,7,12,13).

Quanto à cultura de *H. capsulatum* a partir de uma amostra clínica de tecidos ou fluidos corporais, haverá o crescimento da fase micelial do fungo. O crescimento inicial aparece como uma colônia branco-amarelada a 25 °C no ágar dextrose de Sabouraud. Após várias semanas, e às vezes até 6 semanas, ocorre o crescimento de um mofo branco a castanho claro. Dois tipos de conídios são produzidos nas hifas. Os macroconídios, ou conídios tuberculados, têm 8 a 15 µm de diâmetro e possuem projeções distintas em sua superfície; os microconídios são pequenos (2 a 4 µm) e de paredes lisas. A identificação dos macroconídios tuberculados permite o diagnóstico presuntivo de histoplasmose; no entanto, deve-se notar que fungos pertencentes ao gênero *Sepedonium* também formam macroconídios tuberculados semelhantes. A sensibilidade das culturas para detecção de *H. capsulatum* depende da manifestação clínica, da imunidade do hospedeiro e da carga da doença ^(4, 7).

Para pacientes com infecção disseminada, amostras podem ser coletadas de sangue, medula óssea, fígado, lesões de pele ou qualquer outro local de infecção. O sistema de centrifugação de lise (tubo isolador) mostrou ser mais sensível do que os sistemas automatizados para o crescimento de *H. capsulatum* a partir do sangue. O *H. capsulatum* pode ser cultivado a partir de sangue, mas apenas raramente quando são usados sistemas convencionais de cultura de sangue e não dentro do período de 5 dias em que os frascos de cultura de sangue são tipicamente incubados; o tempo médio de crescimento de *H. capsulatum* em culturas de sangue é entre 12 a 15 dias. O uso de um sistema de centrifugação de lise melhora muito a detecção do sangue ^(4,14).

Nos países em desenvolvimento, o diagnóstico tardio da infecção pelo HIV somado às dificuldades de acesso ao tratamento antirretroviral favorecem a ocorrência de infecções oportunistas. A tuberculose (TB) é a principal infecção oportunista entre esses pacientes. Na população infectada pelo HIV, a incidência de histoplasmose em áreas endêmicas

chega a 5% ao ano. Ambas as infecções convergem na América Latina, onde a histoplasmose é endêmica. Embora o dilema clínico seja muitas vezes enquadrado como uma dicotomia entre histoplasmose disseminada ou tuberculose, de fato, a coinfeção é comum. A confirmação biológica através da identificação do patógeno por cultura é longa e pode ser difícil, embora o exame direto ou a patologia possam produzir resultados rápidos. Na prática, técnicas de detecção antigênica rápidas e sensíveis ainda não estão disponíveis na maioria dos países endêmicos ^(8,9).

Nas descrições clínicas de pessoas com co-ocorrência de histoplasmose e TB, a febre foi a manifestação mais comum (75%) e metade (50%) dos casos apresentou linfonomegalia, dores gastrointestinais (principalmente abdominais) e sintomas respiratórios, dominados por uma tosse isolada. Para o diagnóstico de TB pulmonar, a análise de amostras de escarro por observação microscópica de BAAR está amplamente disponível e pode fornecer resultados rápidos e com desempenho analítico aceitável. A confusão clínica entre ambas resulta em falha no tratamento, visto que pacientes com histoplasmose são frequentemente diagnosticados e tratados inicialmente para tuberculose. Além disso, com o agravamento da imunodeficiência, a disseminação do patógeno causa uma evolução rápida e fatal na ausência de tratamento, o qual se torna ainda mais difícil devido às interações medicamentosas presentes ^(3,10).

Quanto ao tratamento, para a histoplasmose disseminada subaguda e histoplasmose pulmonar crônica, itraconazol é a droga de escolha. Entretanto, seu uso é limitado por vários fatores, tais como a baixa biodisponibilidade, alto custo e interações medicamentosas. É recomendado o tratamento de acordo com a gravidade da doença, sendo que, para doença moderadamente grave a grave, é usada a anfotericina B lipossomal, seguida de itraconazol oral. Para pacientes com baixo risco de nefrotoxicidade, a anfotericina B desoxicolato é uma alternativa. A histoplasmose e a tuberculose durante a infecção pelo HIV são frequentemente vistas como infecções disseminadas. As interações medicamentosas são vistas entre rifampicina, itraconazol e terapias antirretrovirais, especialmente quando são prescritos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs) ou inibidores de protease (IPs). Existem várias alternativas que poderiam evitar essa interação medicamentosa, mas a maioria não é aceitável ^(3, 4, 9, 10, 11).

OBJETIVOS

Geral:

Avaliar as características clínico-epidemiológicas e laboratoriais da histoplasmose associada a tuberculose no estado de Goiás, diagnosticadas no Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT), no período de 2017 a 2021.

Específicos:

- a) Determinar a frequência de histoplasmose em pacientes com tuberculose e comparar a incidência dessas infecções fúngicas no Estado de Goiás, no período da pesquisa, com a literatura nacional e internacional;
- b) Descrever os aspectos clínico-epidemiológicos e laboratoriais da histoplasmose e tuberculose em Goiás;
- c) Avaliar a terapêutica utilizada, evolução clínica e desfechos dos pacientes selecionados;
- d) Avaliar a sobrevida dos pacientes com coinfeção.

METODOLOGIA

DELINEAMENTO E LOCAL DA PESQUISA

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, com análise de prontuários de pacientes com diagnóstico de histoplasmose associado a tuberculose, admitidos no período de 2017 a 2021 na unidade de referência em infectologia do estado de Goiás, o Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT).

VARIÁVEIS COLETADAS

Os dados foram coletados a partir do sistema MV-Pep e Dados laboratoriais no sistema GAL-Goiás. Dessa forma, os pacientes foram agrupados e analisados de acordo com a idade, gênero, uso de drogas, tabagismo, etilismo, presença de coinfeção com HIV, levando em conta a data de diagnóstico, CD4 e carga viral iniciais. Além disso, são analisados, também, o diagnóstico de histoplasmose e tuberculose, presença de comorbidades, tratamento instituído e seu desfecho, o qual inclui alta, óbito, evasão e perda de seguimento. Consideramos co-infecção tuberculose mais histoplasmose a ocorrência simultânea em um período de 6 meses.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Maiores de 18 anos

Pacientes com coinfeção tuberculose mais histoplasmose.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Gestantes

Menos de 18 anos

População indígena

Pessoas sem a coinfeção analisada

ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram extraídos do prontuário eletrônico dos pacientes, analisando data de admissão, data de diagnóstico e desfecho clínico (alta, evasão ou óbito). Estes foram tabulados e processados em planilhas. Além disso, as variáveis quantitativas serão analisadas por média e desvio padrão e cálculo de frequência.

ASPECTOS ÉTICOS

O estudo está devidamente adequado à Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), a qual detalha as questões éticas em seres humanos, definindo os direitos e deveres do pesquisador e do pesquisado. Utilizamos duas coortes de pacientes já analisados conforme descrito abaixo para analisar o perfil da co-infecção.

CAAE: 56007216.9.2009.0034 (Histoplasmose em pacientes portadores de HIV-SIDA no Brasil), Número do parecer: 1.950.089.

CAAE: 09015419.2.2005.0034 (Estudo Randomizado Aberto de Fase II Comparando Três Regimes de Anfotericina B Lipossomal como Terapia de Indução para Histoplasmose Disseminada em Pacientes com AIDS), Número do parecer: 3.335.783.

RESULTADOS

Na amostra selecionada foram incluídos 32 pacientes diagnosticados com Histoplasmoze, PVHA e com tuberculose como coinfeção. O ano de 2018 possui o maior número de casos diagnosticados com Histoplasmoze disseminada (13) 40,63%. Quanto à idade, a média nesta amostra foi de 40,75 no momento do diagnóstico, a mediana foi 40 anos, sendo uma amostra bimodal 39 e 43 anos. Pessoas acima de 50 anos perfaziam 18,75% (06) da amostra de pacientes. Foi possível observar uma predominância no sexo masculino, sendo responsável por 25 dos 32 casos incluídos (Tabela 1). No que diz respeito aos sintomas da admissão hospitalar, foi observado que 29 pacientes (90,63%) apresentaram febre, enquanto 21 (65,63%) apresentaram tosse, 22 (68,75%) apresentaram perda ponderal e somente 12 (37,5%) apresentaram diarreia na internação. Somente 3 pacientes não tinham dados acerca dos sintomas iniciais (Tabela 1). Em relação ao uso de drogas, 10 pacientes relataram o uso, sendo que 2 não especificaram qual droga, um relatou o uso de maconha, 2 de crack, maconha e cocaína, 3 de crack, 2 de cocaína e maconha, 4 negaram o uso e nos outros 18 pacientes, não foram encontrados dados (Tabela 1). Quanto ao tabagismo e etilismo, 12,5% (4) eram apenas etilistas, 12,5% (4) apenas tabagistas, 6 eram tabagistas e etilistas (31,25% (10)), 1 era ex-tabagista, 28,13% (4) negaram ambos e em 28,13% (09) pacientes não foram encontrados dados (Tabela 1).

Tabela 1 - Características Clínicas e Epidemiológicas dos pacientes acometidos de Histoplasmose e Tuberculose

<i>Características</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>Sintomas na admissão</i>		
Febre	29	90,63
Tosse	21	65,63
Perda ponderal	22	68,75
Diarreia	12	37,5
Sem dados	3	9,38
 <i>Sexo</i>		
Feminino	5	21
Masculino	27	79
 <i>Uso de drogas ilícitas</i>		
Sim	10	31,25
Não	4	12,5
Sem dados	18	59,38
 <i>Uso de drogas lícitas</i>		
Tabagismo	09	28,13
Etilismo	10	31,25
Negaram	04	12,5
Sem dados	09	28,13
 <i>Ano de diagnóstico da Histoplasmose</i>		
2017	7	21,88
2018	13	40,63
2019	5	15,63
2020	2	6,25
2021	5	15,63

Foram identificados os pacientes com histoplasmose associada à tuberculose, no período de 2017 a 2021, os quais totalizaram 32 pacientes, dentre eles, 15 pacientes foram diagnosticados *Mycobacterium tuberculosis* (46,88%), enquanto que os outros 17 tinham micobactérias não-tuberculosas (53,13%). Além disso, vale salientar que o ano de 2018 possui a maioria dos casos (40,63%) diagnosticados de histoplasmose disseminada (Tabela 1).

No que se refere às comorbidades apresentadas pelos pacientes, a mais frequente foi a monilíase oral e esofágica, apresentada por 10 dos 32 pacientes, foi seguida pela sífilis, presente em 7 pacientes e pelo citomegalovírus (CMV), presente em 6 pacientes.

Outro dado de suma importância é o fato de todos os pacientes com coinfeção observados neste trabalho serem PVHA e, os números de LTCD4+ serem de 20 pacientes (62,5%) possuírem o valor menor do que 50 células/mm³, e 75% dos pacientes tinham LTCD4+ menor do que 100 células/mm³, o que indica uma imunossupressão gravíssima (Tabela 2). Quanto à carga viral, somente 2 pacientes possuíam a carga viral indetectável (6,25%) e 15,63% maior do que 2.000.000 de cópias/ml e 3,13% maior do que o limite máximo detectável (Tabela 2).

A respeito do tratamento do HIV, somente 34,38% dos pacientes estavam em uso da terapia antirretroviral regularmente (Tabela 2). Enquanto no tratamento da histoplasmose 56,25% dos pacientes foram tratados com Anfotericina B desoxicolato, e somente 1 paciente foi tratado com Anfotericina B lipossomal (3,12%) e 1 paciente tratado com Itraconazol (3,13%), enquanto 3 pacientes foram tratados com a junção de Anfotericina B + Itraconazol (9,38%) e outro paciente foi tratado com a junção Anfotericina B lipossomal e Itraconazol (3,13%) e 8 pacientes não chegaram a receber tratamento antifúngico (25%), (Tabela 3).

Quanto ao tratamento da tuberculose, 46,88% dos pacientes estavam em uso de RIPE (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol), 43,75% não realizaram tratamento, outros dois pacientes foram tratados com a junção de etambutol, rifabutina e um macrolídeo, sendo que um utilizou claritromicina e outro azitromicina, e apenas um paciente abandonou o tratamento (3,13%) (Tabela 3).

Quanto ao desfecho clínico, 18 pacientes obtiveram alta (56,25%), 13 evoluíram para óbito (40,63%), um apresentou evasão ao tratamento. (Tabela 2).

Tabela 2 - Características clínicas relacionadas ao HIV.

<i>Características</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>Último LTCD4 cels/mm³</i>		
< 50	20	20%
51 – 100	4	12,5%
101 – 200	2	6,25%
201 – 300	1	3,125%
> 300	1	3,125%
Sem dados	4	12,5%
<i>Carga viral copias/ml</i>		
Não detectável	2	6,25%
< 1.000	1	3,13%
1.000 – 10.000	2	6,25%
10.001 – 50.000	3	9,38%
50.001 – 100.000	1	3,13%
100.001 – 500.000	4	12,5%
500.001 - 2.000.000	8	25%
> 2.000.000	5	15,63%
> limite máximo	1	3,13%
Sem dados	5	15,63%
<i>Tratamento do HIV</i>		
TARV regular	11	34,375%
TARV irregular	6	18,75%
TARV início recente	2	6,25%
Abandono	3	9,375%
Sem tratamento	3	9,375%
Sem dados	7	21,875%

Tabela 3 - Características relacionadas ao tratamento das coinfeções.

<i>Características</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>Tratamento Histoplasmosose</i>		
Anfotericina B	18	56,25%
Anfotericina B lipossomal	1	3,125%
Itraconazol	1	3,125%
Anfotericina B + Itraconazol	3	9,37%
Anfotericina B lipossomal + Itraconazol	1	3,125%
Sem tratamento	8	25%
<i>Tratamento da Tuberculose</i>		
RIPE	15	46,875%
Sem tratamento	14	43,75%
Etambutol, claritromicina, rifabutina	1	3,125%
Azitromicina, etambutol, rifabutina	1	3,125%
Abandono	1	3,125%
<i>Desfechos</i>		
Óbito	13	40,63%
Alta	18	56,25%
Evasão	1	3,13%

DISCUSSÃO

A histoplasmose disseminada é uma doença endêmica e apresenta alta taxa de letalidade em pacientes imunossuprimidos, com ênfase nos infectados pelo HIV. As confecções nesses pacientes são bem conhecidas; entretanto, os estudos de tuberculose disseminada e histoplasmose são escassos. Tendo em vista o diagnóstico, o qual inclui a identificação de leveduras na histopatologia ou citopatologia de espécimes clínicos e o crescimento de fungos em cultura incubada à temperatura ambiente, no Brasil, observa-se a falta de profissionais capacitados; a falta de uma padronização para a recuperação do fungo a partir de espécimes biológicos, além da infraestrutura precária de muitos laboratórios. Na histoplasmose disseminada, essa demora diagnóstica dos métodos padrão-ouro pode promover o aumento da letalidade da doença, já que há piora do estado de imunossupressão. A detecção de antígeno urinário por meio de ELISA é a melhor opção (método rápido, não invasivo e mais sensível), entretanto, suas limitações dificultam o diagnóstico ^(12, 13, 15).

Como a histoplasmose disseminada está associada a altas taxas de mortalidade devido ao diagnóstico tardio, sua detecção rápida e o tratamento específico são necessários, devido à não especificidade dos sintomas da histoplasmose em relação à TB, bem como o acesso limitado a testes diagnósticos específicos e tratamento ⁽¹⁶⁾. A histoplasmose é muitas vezes confundida com tuberculose e, quando os pacientes não respondem ao tratamento desta, pode haver um diagnóstico errôneo de tuberculose resistente a medicamentos. Nesse sentido, a similaridade clínica entre histoplasmose e TB resulta em falha no tratamento, já que se pensa em histoplasmose, depois de o paciente ter sido tratado para TB, devido ao diagnóstico difícil, como consequência, numerosos casos e óbitos por tuberculose associada ao HIV relatados nas estatísticas nacionais de incidência e mortalidade são de fato causados pela histoplasmose ^(6, 18). Portanto, para se obter um diagnóstico bem sucedido, é fundamental a compreensão da epidemiologia da histoplasmose, dada a alta mortalidade associada, o que seria possível com o acesso a ferramentas de diagnóstico e medicamentos antifúngicos, bem como tecnologias de pronto atendimento e tratamento antirretroviral, a fim de diminuir a prevalência dessas doenças no Brasil ⁽¹⁾.

Em alguns países, estima-se que a coinfeção por TB ocorra em 8 a 15% dos pacientes infectados pelo HIV com histoplasmose ⁽⁹⁾. Todos os pacientes com co-infecção por histoplasmose e TB descritos neste trabalho apresentavam infecção pelo HIV, em que 75% deles apresentavam CD4 < 100 células e 56,25% apresentavam carga viral acima de 100.000 cópias/mL. Esses dados foram concordantes com outro estudo, em que a frequência da coinfeção foi maior em pacientes com contagem de CD4+ < 200

células/mm³ ⁽¹⁰⁾. Nos pacientes analisados por este trabalho, somente 34,38% dos pacientes estavam em uso da terapia antirretroviral regularmente. Assim, corriam grande risco de infecção por patógenos intracelulares, como a TB e a histoplasmose. Foi observado que 71,5% não realizavam a TARV regularmente e a mediana da carga viral do HIV foi de 231.000 cópias/mL ⁽⁹⁾.

Quanto aos sintomas apresentados pelos pacientes no início da internação foi percebido que o sintoma mais frequente foi a febre (90,625%), seguido de perda ponderal (68,75%), tosse (65,625%) e diarreia (37,5%), enquanto o achado de outros estudos mostra que as queixas mais frequentes dos coinfectados foram sintomas constitucionais, sendo que os sintomas respiratórios foram observados em menos da metade dos pacientes ⁽⁹⁾.

Ambos os sexos e indivíduos de todas as idades podem ser infectados ⁽³⁾, entretanto, neste estudo houve uma predominância entre o sexo masculino (78,13%), a média de idade foi de 40,75 anos e a mediana de 40 anos, concordante com outro estudo, em que 85,7% dos pacientes incluídos eram homens ⁽⁹⁾. Em relação às comorbidades e infecção por outras doenças oportunistas observamos uma prevalência de 65,625% pacientes acometidos, sendo a monilíase oral e esofágica, sífilis e infecção pelo citomegalovírus (CMV) as mais frequentes. Outros autores encontraram que a doença por CMV foi de maior frequência ⁽¹⁾, apenas 28,5% dos pacientes tiveram outra infecção oportunista, representados por Criptococose, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, retinite por citomegalovírus, infecção por *M. genavense*, encefalite por *Toxoplasma* ou hepatite B ⁽⁹⁾.

No tratamento da tuberculose, 15 pacientes estavam em uso de RIPE (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol), outros dois pacientes foram tratados com a junção de etambutol, rifabutina e um macrolídeo, sendo que um utilizou claritromicina e outro azitromicina. Outros estudos demonstraram que a maioria de seus pacientes utilizaram a RIPE e alguns tiveram a moxifloxacina em substituição à rifampicina, por conta da interação medicamentosa com o itraconazol, além de sugerir, dependendo da disponibilidade, outros medicamentos azólicos, como o posaconazol ou voriconazol, ou substituir a rifampicina pela rifabutina ^(9,16,19). Como há interação medicamentosa significativa entre a terapia antituberculosa e a terapia antiretroviral, foram prescritos tenofovir, lamivudina e efavirenz ⁽¹⁹⁾.

Quanto ao tratamento da histoplasmose, a anfotericina B lipossomal pode ser o medicamento de escolha para pacientes em estado muito grave, sendo o agente preferido para doença grave ou disseminada, enquanto o itraconazol é adequado para casos mais leves e terapia "step-down" após resposta à anfotericina B. ^(3,13). Sabe-se que a anfotericina

B lipossomal (L-AmB) atinge maiores concentrações do fármaco no sistema retículo endotelial e é consideravelmente menos nefrotóxica, embora seja mais cara que o fármaco parenteral anfotericina B desoxicolato (d-AmB), no Brasil, a maioria dos pacientes com AIDS com histoplasmose disseminada é tratada com a mais tóxica das formulações de anfotericina B, d-AmB. Uma vez que, pacientes com AIDS com histoplasmose são excluídos do programa nacional de controle de micoses que fornece complexo lipídico de anfotericina B para pacientes com infecções fúngicas confirmadas ⁽¹⁷⁾. Neste estudo, a maioria dos pacientes foram tratados com Anfotericina B desoxicolato, enquanto apenas um foi tratado com Anfotericina B lipossomal e um paciente tratado com Itraconazol, enquanto três pacientes foram tratados com a junção de Anfotericina B na fase inicial e Itraconazol após término da Anfotericina B para controle da doença e outro paciente foi tratado inicialmente com Anfotericina B lipossomal e depois para controle com Itraconazol.

Em relação ao uso de drogas e desfecho, 10 pacientes relataram o uso de drogas ilícitas, 15 também relataram alcoolismo e/ou tabagismo e 40,63% (13) evoluíram para óbito, dado observado em outro estudo, em que 53% dos pacientes que vieram a óbito faziam uso de drogas ilícitas, além de que a maioria deles não fazia uso adequado da TARV e que o percentual maior de mortalidade foi entre os pacientes do sexo masculino. Tal situação foi descrita devido à maior suscetibilidade dos homens a comportamentos de risco, como várias parceiras sexuais, uso de drogas ilícitas e maior consumo de bebidas alcoólicas, tornando-os mais vulneráveis à infecção pelo HIV e coinfeção por histoplasmose e TB ⁽²⁰⁾.

CONCLUSÃO

A histoplasmose é uma infecção fúngica negligenciada, sendo uma infecção oportunista presente nos pacientes imunossuprimidos, principalmente nos infectados pelo HIV, com alta taxa de letalidade. Por ser uma doença que também tem acometimento pulmonar, diferenciá-la da TB é um processo difícil, além de ser importante salientar a presença de coinfeção entre ambas, que é de difícil diagnóstico, uma vez que ainda depende do crescimento lento de culturas, já que os antígenos urinários ainda não estão presentes de maneira expressiva no Brasil. Além disso, possui tratamento de difícil manejo, já que as medicações antituberculose possuem interação com o itraconazol, um antifúngico importante no tratamento da histoplasmose. Sem contar que drogas menos tóxicas como a anfotericina B complexo lipossomal pode ser utilizada, mas é mais cara e de difícil acesso e culmina com a não utilização na maioria dos pacientes, restando a anfotericina B desoxicolato que é mais nefrotóxica e foi o medicamento mais utilizado pelos pacientes analisados neste estudo.

Devido à escassez de estudos epidemiológicos, a verdadeira carga dessa doença pode ser subestimada, além de que esse diagnóstico tardio e a falta de acesso aos medicamentos menos tóxicos podem dificultar o controle da doença. Como não é uma doença de notificação compulsória em todo território brasileiro, os dados no país, em geral, não são muito fidedignos, portanto, reforça-se, com urgência, a necessidade de prevenção, diagnóstico rápido e terapia adequada, além de vigilância e estudos epidemiológicos para entender a verdadeira carga dessas doenças.

REFERÊNCIAS

1. Falci DiR, Monteiro AA, Braz Caurio CF, Magalhães TCO, Xavier MO, Basso RP, 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 Infect Dis.* 2019;6(4).
2. Mittal J, Ponce MG, Gendlina I, Nosanchuk JD. Histoplasma Capsulatum: Mechanisms for Pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2019;422:157-191. doi:10.1007/82_2018_114
3. Queiroz-Telles F, Fahal AH, Falci DR, Caceres DH, Chiller T, Pasqualotto AC. Neglected endemic mycoses. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(11):e367-e377. doi:10.1016/S1473-3099(17)30306-7
4. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(1):115-132. doi:10.1128/CMR.00027-06
5. Deepe GS Jr. Outbreaks of histoplasmosis: The spores set sail. *PLoS Pathog.* 2018;14(9):e1007213. Published 2018 Sep 13. doi:10.1371/journal.ppat.1007213
6. Adenis AA, Valdes A, Cropet C, et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(10):1150-1159. doi:10.1016/S1473-3099(18)30354-2
7. Azar MM, Hage CA. Laboratory Diagnostics for Histoplasmosis. *J Clin Microbiol.* 2017;55(6):1612-1620. doi:10.1128/JCM.02430-16
8. Nacher M, Drak Alsibai K, Epelboin L, et al. A Simple Predictive Score to Distinguish between Disseminated Histoplasmosis and Tuberculosis in Patients with HIV. *J Fungi (Basel).* 2021;8(1):16. Published 2021 Dec 27. doi:10.3390/jof8010016
9. Agudelo CA, Restrepo CA, Molina DA, et al. Tuberculosis and histoplasmosis co-infection in AIDS patients. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;87(6):1094-1098. doi:10.4269/ajtmh.2012.12-0292
10. Caceres DH, Valdes A. Histoplasmosis and Tuberculosis Co-Occurrence in People with Advanced HIV. *J Fungi (Basel).* 2019;5(3):73. Published 2019 Aug 9. doi:10.3390/jof5030073
11. Adenis A, Nacher M, Hanf M, et al. Tuberculosis and histoplasmosis among human immunodeficiency virus-infected patients: a comparative study. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;90(2):216-223. doi:10.4269/ajtmh.13-0084
12. Bennett, John E., Raphael Dolin, and Martin J. Blaser, eds. *Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica.* Elsevier Health Sciences, 2020.
13. Azar MM, Loyd JL, Relich RF, Wheat LJ, Hage CA. Current Concepts in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Histoplasmosis Syndromes. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020;41(1):13-30. doi:10.1055/s-0039-1698429
14. Linder KA, Kauffman CA. Current and New Perspectives in the Diagnosis of Blastomycosis and Histoplasmosis. *J Fungi (Basel).* 2020;7(1):12. Published 2020 Dec 29. doi:10.3390/jof7010012

15. Tomazini B, Bandeira R, Aragão T, et al. Co-infection of disseminated histoplasmosis and tuberculosis in an AIDS patient. *Autops Case Rep.* 2013;3(3):49-58. Published 2013 Sep 30. doi:10.4322/acr.2013.029
16. Perez F, Caceres DH, Ford N, et al. Summary of Guidelines for Managing Histoplasmosis among People Living with HIV. *J Fungi (Basel).* 2021;7(2):134. Published 2021 Feb 12. doi:10.3390/jof7020134
17. Falci DR, Dalla Lana DF, Pasqualotto AC. The era of histoplasmosis in Brazilian endemic mycoses. *Lancet Reg Health - Am.* 2021;3:100037.
18. Pasqualotto AC, Quieroz-Telles F. Histoplasmosis dethrones tuberculosis in Latin America. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(10):1058-1060. doi:10.1016/S1473-3099(18)30373-6
19. Anot K, Sharma S, Gupta M, Kaur D. Disseminated histoplasmosis and tuberculosis: dual infection in a non-endemic region. *BMJ Case Rep.* 2020 Aug 24;13(8):e235531. doi: 10.1136/bcr-2020-235531. PMID: 32843417; PMCID: PMC7449591.
20. de Castro, L., Luz, A. S., de Sousa, T. V., Pinheiro, T. S., Gomes, F. E. V., Sousa, S. R. R., ... & Ramos, E. R. (2022). Epidemiologia da mortalidade pelo HIV/AIDS no Brasil entre os anos de 2016 e 2021: uma revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 15(9), e9980-e9980.