

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

**FÁBIO DO COUTO BANDEIRA
LUCAS LISBOA RESENDE**

**GANHO DE EXPERIÊNCIA EM ENSAIOS LABORATORIAIS DE DETECÇÃO
DE ANTÍGENO URINÁRIO NO RECONHECIMENTO DE *Histoplasma
capsulatum*: RETRATO DE UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA EM GOIÁS**

**Goiânia-GO
2023**

FÁBIO DO COUTO BANDEIRA
LUCAS LISBOA RESENDE

**GANHO DE EXPERIÊNCIA EM ENSAIOS LABORATORIAIS DE DETECÇÃO
DE ANTÍGENO URINÁRIO NO RECONHECIMENTO DE *Histoplasma
capsulatum*: RETRATO DE UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA EM GOIÁS**

Estudo apresentado na Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso III para a composição da nota dos alunos do Módulo VIII do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

Orientadora: Prof^a Dr^a Renata Bastos Ascenço Soares.

**Goiânia-GO
2023**

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Histoplasmose é uma doença fúngica, endêmica no continente americano. Essa condição está associada a uma alta mortalidade, principalmente acometendo pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA). No Brasil, a investigação da Histoplasmose tem início tardio, pois é uma doença negligenciada e ainda conta com as limitações dos testes laboratoriais diagnósticos. **OBJETIVO:** Comparar os exames laboratoriais realizados pelos métodos clássicos e com a detecção por antígenos no reconhecimento da Histoplasmose em PVHA admitidos no Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT), Goiânia, Goiás. **METODOLOGIA:** Este foi um estudo de coorte retrospectivo (2017-2021) envolvendo uma amostra populacional de 197 pacientes vivendo com HIV/Aids diagnosticados com Histoplasmose em um centro de referência em Infectologia na cidade de Goiânia, Goiás. Todos os pacientes foram selecionados previamente por médicos especialistas ao passarem pelos ambulatórios e enfermarias, sendo confirmadas as infecções por meio da consulta dos prontuários e pelos testes diagnósticos laboratoriais. Foi realizada análise univariada e multivariada utilizando os programas BioEstat® e SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences*) para cálculo do Odds Ratio, com Intervalo de Confiança de 95% e nível de significância considerando $p \leq 0,05$. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A média da contagem de linfócitos TCD4+ e da carga viral das PVHA no momento concomitante ao diagnóstico da Histoplasmose foram, respectivamente, 51,7 células/mm³ e 1.210.539,4 cópias/ml. A pesquisa de fungo no sangue periférico apresentou baixa sensibilidade (17,80%). A hemocultura representou o teste com maior sensibilidade (89,18%), porém com um tempo médio para o resultado de 25,70 dias. A detecção de antígenos apresentou sensibilidade e especificidade de 86,36% e 54,28% respectivamente para antigenúria e 61,53% e 45% para antigenemia. Já a sorologia apresentou dados de baixa sensibilidade (51,25%) em nossa amostra, mesmo com elevada especificidade, 86,67%. Os pacientes diagnosticados com HIV e Histoplasmose concomitantemente na abertura do quadro de AIDS avançada possuíam mais risco de óbito OR=5,9844, IC95% (3,2500-11,0174), $p < 0,0001$ do que os pacientes que eram sabidamente HIV e tiveram a Histoplasmose como doença oportunista em internações subsequentes. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que a antigenúria, por ser rápido e obter alta sensibilidade, é o método de escolha para confirmar um diagnóstico precoce para Histoplasmose, impactando na diminuição de gastos para a Saúde Pública e reduzir morbimortalidade.

Palavras-chave: Histoplasmose; HIV/Aids; antigenúria.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVO.....	10
3. METODOLOGIA.....	11
4. RESULTADOS	13
5. DISCUSSÃO.....	22
6. CONCLUSÃO.....	26
7. REFERÊNCIAS.....	27

1. INTRODUÇÃO

A Histoplasmose é uma micose sistêmica causada pelo agente etiológico *Histoplasma capsulatum*. Esse fungo apresenta, atualmente, duas variantes: a *var capsulatum* e a *var duboisii*. A doença foi descrita pela primeira vez por Samuel Darling, no Panamá, entre 1905 e 1906. Inicialmente, foi confundida com *leishmaniose visceral*, sendo identificada e classificada corretamente apenas em 1934. A partir desse período, a Histoplasmose começou a ter prevalência endêmica em determinadas áreas dos Estados Unidos, na América central e América do Sul, parte da Ásia e da África (1,2,3).

No Brasil, antes do surgimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), a Histoplasmose era raramente diagnosticada, constituindo uma curiosidade observada apenas em doentes com linfoma ou outras neoplasias e, esporadicamente, em transplantados renais. Nos anos de 1980 a 1990, com o advento da AIDS, centenas de casos de Histoplasmose, em particular na forma disseminada, foram observados entre os portadores desta síndrome, passando a ter esta micose um lugar de destaque entre as doenças fúngicas vistas em nosso meio. Como agravante, tem-se, na atualidade, um aumento constante do número de novos casos de AIDS, tendo o Brasil mais de 80.000 novos casos diagnosticados nas últimas décadas; tornando essa população com imunodeficiência humana e contagem de CD4+ inferior a 150 células/mm³ sujeita aos casos mais graves dessa infecção fúngica (1,4,5).

A Histoplasmose em sua forma disseminada está, há mais de três décadas, na lista de infecções oportunistas definidoras de AIDS, mas, ainda é bastante subdiagnosticada. Esse fato resultou – e ainda resulta – em um grande número de mortes que poderiam ser evitáveis na América Latina e, conseqüentemente, em outros continentes (6).

O *Histoplasma capsulatum* é encontrado no solo ácido, rico em nitrogênio e as condições que favorecem seu crescimento são a umidade relativa entre 60 e 87% e temperatura média de 27°C. Tem sido isolado com facilidade em locais com o solo enriquecido com excretas de galinhas, pássaros e morcegos, sendo a própria movimentação do solo um meio que

proporciona o transporte de esporos pelo ar. Dos vários animais susceptíveis à infecção, o morcego serve também como disseminador do fungo na natureza, devido ao intenso parasitismo das células de sua mucosa intestinal (3,7).

Quanto à fisiopatologia da doença, o processo infeccioso tem início após a inalação dos microconídeos, que são fagocitados pelos macrófagos, e é mediado geralmente pelos linfócitos T helper, que ativam macrófagos através da liberação de citocinas, principalmente o Interferon gama (IFN- γ) e as células natural killer (NK). Quando a resposta do sistema imune é adequada, ocorre uma intensa reação granulomatosa seguida de cicatrização, fibrose e calcificação. Caso não seja controlada, a infecção pode alcançar os gânglios mediastínicos, a corrente sanguínea e outros órgãos ricos em sistema monocítico-histiocitário, como o fígado e o baço. Tal mecanismo de ativação de imunidade celular justifica a elevada incidência de casos em pacientes com esse mecanismo prejudicado, como é o caso dos pacientes portadores de HIV, ou que fazem terapia imunossupressora. A quantidade de microconídeos inalada geralmente determina a gravidade da doença, que pode variar desde formas assintomáticas até quadros de doença disseminada (2,3).

O diagnóstico definitivo de Histoplasmose deve ser confirmado por meio de exames laboratoriais através do encontro do agente infeccioso em esfregaços de espécimes clínicos ou em cortes histológicos de tecidos biopsiados e pelo isolamento em cultivo e identificação do fungo. Para o diagnóstico da Histoplasmose diversos materiais biológicos podem ser utilizados, como: escarro, urina, raspados ou exsudatos da lesão, aspirado de medula óssea ou leucócitos para cultura; biópsias de medula óssea, da pele ou de linfonodos para estudo histológico; e sangue para provas sorológicas (3,8).

Os métodos laboratoriais clássicos utilizados para o diagnóstico de Histoplasmose, como cultura e análise histopatológica, têm baixa sensibilidade (50%), assim como os testes de anticorpos (30 a 70%) em pessoas imunocomprometidas. No entanto, ensaios recentes para validação de reagentes comerciais de antígeno para identificar Histoplasmose disseminada têm demonstrado alto desempenho, com sensibilidade de 91% e especificidade de 96%, aumentando o diagnóstico em 53,8% em relação aos outros métodos. Trata-se de um teste de ELISA sanduíche de anticorpo

monoclonal único desenvolvido pelo IMMY (Norman, OK, EUA) que reconhece um antígeno do Histoplasma na urina do paciente, o galactomanana(8,9,10,11).

Em relação à terapêutica da Histoplasmose, há uma variação de acordo com a síndrome clínica e o estado imune do hospedeiro. O *Histoplasma capsulatum* é sensível a diversos antifúngicos, tais como anfotericina B, cetoconazol, itraconazol e fluconazol. Historicamente, a anfotericina B tem sido o antifúngico mais efetivo para tratar esta micose, principalmente os casos disseminados. No entanto, ao precisar de altas doses de antifúngicos, vários sistemas do corpo são prejudicados pela toxicidade terapêutica (1,12).

A Histoplasmose é uma doença importante no Brasil, uma vez que é uma região endêmica para essa infecção fúngica e representa uma micose oportunista de alta prevalência em PVHA. Ademais, Goiás é o único estado com notificação compulsória para essa doença, dificultando a sua epidemiologia no cenário nacional. Nesse contexto, o presente trabalho é fundamental para a melhor avaliação dos diagnósticos laboratoriais dessa enfermidade no estado de Goiás, comparando os métodos clássicos com a antigenúria, com o intuito de determinar a melhor forma de investigação da infecção. Dessa maneira, poderão ser criadas medidas com o objetivo de auxiliar no diagnóstico precoce e, conseqüentemente, em um tratamento adequado, possibilitando um melhor prognóstico aos portadores dessa infecção fúngica.

2. OBJETIVOS

GERAL

- Comparar os exames laboratoriais realizados pelos métodos clássicos com a detecção por antígenos no reconhecimento da Histoplasmosose em PVHA admitidos no Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT), Goiânia, Goiás.

ESPECÍFICOS

- Descrever os aspectos clínico-epidemiológicos e laboratoriais da histoplasmosose nos pacientes admitidos no Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT), no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2021.
- Comparar a sensibilidade do método laboratorial de antígenos com os métodos clássicos no reconhecimento dessa infecção fúngica no Estado de Goiás, no período da pesquisa.
- Relacionar os resultados obtidos com a literatura nacional e internacional já existente.

3. METODOLOGIA

Este estudo tem caráter observacional, retrospectivo, descritivo e analítico com análise de diferentes métodos de exames laboratoriais de pessoas vivendo com HIV/AIDS e Histoplasmose, admitidos no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2021, na unidade de referência em infectologia do estado de Goiás, o Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT).

O estudo seguiu as seguintes etapas:

3.1. Seleção da amostra populacional: As pessoas vivendo com HIV/AIDS infectadas concomitantemente com Histoplasmose foram sendo selecionadas previamente por médicos especialistas ao passarem pelo ambulatório e enfermaria de Infectologia do Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT) ao longo dos anos de 2017 a 2021. Além disso, para maior acurácia dos dados, foi filtrado no Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) de Goiás nas seguintes abas: “Biologia Médica”; “Consultas”; “Consultar Exame”; “Exame: Cultura para fungos”; “Data Início: 01/01/2017”; “Data Fim: 31/12/2021”; e Filtro: “Ordem Decrescente”; evidenciando os resultados “positivos” que também foram analisados.

3.2. Critérios de seleção: Alguns critérios foram previamente estabelecidos para a seleção de forma padronizada da amostra populacional.

3.2.1. Critérios de inclusão: Pessoas vivendo com HIV/AIDS concomitantemente com Histoplasmose e com pelo menos um exame laboratorial comprovando a coinfeção.

3.2.2. Critérios de exclusão: Pacientes que não tiveram seguimento completo no HDT; prontuário com informações incompletas; idade \leq 18 anos; pertencer a tribos indígenas e quilombolas.

3.3. Seleção e Compilação de dados: Com todos os nomes da amostra populacional do estudo listados, os dados foram organizados em uma planilha eletrônica utilizando o Microsoft Excel[®], contendo as seguintes informações: nome do paciente; data de nascimento; idade; procedência; naturalidade; prontuário; data do diagnóstico do HIV, carga viral e CD4 iniciais;

carga viral e CD4 no diagnóstico do HIV; data da coleta e do resultado da hemocultura para fungos; data da coleta e do resultado da antigenúria; data da coleta e do resultado da cultura de líquido para fungos; data da coleta e do resultado da pesquisa de fungos no sangue periférico; data da coleta e do resultado da sorologia para fungos; sintomas de admissão (febre, perda ponderal, diarreia e tosse); e desfecho final, com data se houve óbito. Todos os dados foram preenchidos com base na análise dos prontuários eletrônicos do HDT, nas pesquisas dos exames realizadas no sistema do GAL e nos serviços de exames laboratoriais do HDT, LaBahia e Safe Diagnósticos.

3.4. Análises Estatísticas: Com os dados tabulados e compilados, as análises foram feitas pelos programas BioEstat[®] e SPSS[®] (*Statistical Package for the Social Sciences*) para cálculo do Odds Ratio, com Intervalo de Confiança de 95% e nível de significância considerando $p \leq 0,05$. Ademais, as variáveis quantitativas foram analisadas por meio da média e desvio padrão.

3.5. 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. Todos os participantes foram informados por meio do TCLE na admissão à pesquisa e forneceram permissão de uso das amostras biológicas para diagnóstico bem como dados clínicos para o protocolo. CAAE: 09015419.2.2005.0034.

4. RESULTADOS

Com base nas características clínicas e epidemiológicas dos pacientes incluídos no estudo representadas na Tabela 1, a amostra total da pesquisa incluiu 197 pacientes, sendo 145 destes do sexo masculino (73,60%) e 52 do sexo feminino (26,40%).

A média de idade geral foi de 39,7 anos, tendo um desvio padrão de 11,6 anos e, portanto, contando com uma faixa etária significativa entre 20 e 49 anos.

Em relação à procedência dos pacientes, 38,58% eram da região metropolitana de Goiânia, sendo que 28,93% da amostra total moravam na cidade de Goiânia. Outros 31,47% eram do interior de Goiás e 29,94% de outros estados do país.

Analisando os sintomas na admissão hospitalar, 150 pacientes chegaram apresentando ou relatando febre (76,14%), 108 pacientes relataram tosse (54,82%), 165 pacientes perceberam uma perda ponderal significativa (83,75%) e 66 pacientes descreveram episódios de diarreia (33,50%). Quando considerado a combinação dos sintomas de AIDS, 89 pacientes apresentaram os três sintomas principais (45,18%) e apenas 24 pacientes tiveram os quatro sintomas concomitantemente (12,18%).

Tabela 1. Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes incluídos no estudo.

<i>Características</i>		
	<i>Média</i>	<i>DP</i>
Idade (anos)	39,7	11,6
<i>Sexo</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Feminino	52	26,39
Masculino	145	73,60
<i>Procedência</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Goiânia	57	28,93
Região Metropolitana de Goiânia	76	38,58
Interior de Goiás	62	31,47
Outro estado	59	29,94
<i>Faixa Etária</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
18-29 anos	38	19,29
30-39 anos	68	34,52
40-49 anos	54	27,41
50-59 anos	27	13,70
60 anos ou mais	10	5,08
<i>Sintomas na admissão</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Febre	150	76,14
Tosse	108	54,82
Perda ponderal	165	83,75
Diarreia	66	33,50
Febre+tosse+perda de peso	89	45,18
Todos os sintomas	24	12,18

De acordo com as características laboratoriais relacionadas ao HIV descritas na Tabela 2, a média dos linfócitos TCD4+ foi de 137,5 células/mm³ com um desvio padrão de 202,2 células/mm³ e a carga viral obteve uma média de 989.569,9 cópias/ml, tendo um desvio padrão de 2.010.031,5 cópias/ml. Outrora, ao ser comparados esses números com a imunidade celular e a contagem viral no momento concomitante ao diagnóstico da Histoplasmose, notou-se uma queda significativa da média dos linfócitos TCD4+, passando para 51,7 células/mm³ com um desvio padrão de 75,8 células/mm³ e um aumento sutil na carga viral, passando para 1.210.539,4 cópias/ml e desvio padrão de 2191891,3 cópias/ml.

Além disso, foi observado que 126 pacientes tiveram uma contagem de linfócitos TCD4+ no diagnóstico de Histoplasmose inferior a 50 células/mm³. Já em relação à carga viral de HIV, 118 pacientes tiveram mais de 100.000 cópias/mL. Ambos os exames laboratoriais representaram cerca de 60% da amostra populacional analisada.

Ademais, foi visto que 55 pacientes tiveram o diagnóstico de Histoplasmose em 2017 (27,92%), 40 pacientes em 2018 (20,30%), 33 pacientes em 2019 (16,75%), 23 pacientes em 2020 (11,68%) e outros 46 no ano de 2021 (23,35%), prevalecendo o ano de 2017 com maior número de casos registrados na unidade hospitalar.

Tabela 2. Características laboratoriais relacionadas ao HIV.

<i>Características</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>
CD4 no diagnóstico do HIV (cél/mm ³)	137,5	202,2
CV no diagnóstico do HIV (cópias/ml)	989.459,95	2.010.031,57
CD4 no diagnóstico da Histoplasrose (cél/mm ³)	51,7	75,8
CV no diagnóstico da Histoplasrose (cópias/ml) ¹	1.210.539,4	2.191.891,3
Contagem de LT CD4+ no diagnóstico de Histoplasrose	<i>n</i>	<i>%</i>
<50 cels/mm ³	126	63,96
51-99 cels/mm ³	22	11,17
100-150 cels/mm ³	12	6,09
151-200 cels/mm ³	2	1,01
>200 cels/mm ³	11	5,58
Não realizado	24	12,18
Carga viral de HIV	<i>n</i>	<i>%</i>
<150 cópias/mL	7	3,55
até 100.000 cópias/mL	39	19,80
100.000 – 1.000.000 cópias/mL	72	36,55
>1.000.000	46	23,35
Não realizado	33	16,75
<i>Ano de diagnóstico da Histoplasrose</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
2017	55	27,92
2018	40	20,30
2019	33	16,75
2020	23	11,68
2021	46	23,35

¹CV: carga viral

Na tabela 3, está representada a comparação entre resultados e métodos laboratoriais dos PVHA diagnosticados *com* Histoplasmose.

A pesquisa de fungo no sangue periférico (microscopia) é o método mais tradicional e que pode oferecer resposta rápida para Histoplasmose disseminada. Em nossa amostra apresentou baixa sensibilidade (17,80%). É uma metodologia dependente do examinador, da amostra clínica e da carga fúngica.

A hemocultura representa o teste com maior sensibilidade (89,18%), seguida da antigenúria com 86,36%. Sendo a hemocultura o padrão-ouro, tem sua acurácia elevada em nossa amostra (96,65%), porém com a grande desvantagem do tempo de obtenção dos resultados.

O tempo médio da data de admissão ao diagnóstico de Histoplasmose por hemocultura foi de 25,70 dias, com desvio padrão de 21,73 dias, sendo que, do total de pacientes, 3 não fizeram hemocultura e, 1 paciente já possuía resultado positivo de internação prévia um ano antes.

Os testes de detecção de antígenos foram realizados em parte da nossa amostra em função de dois estudos clínicos desenvolvidos na unidade. A performance dos testes de antígeno teve algumas limitações, e tiveram sua sensibilidade e especificidade de 86,36% e 54,28% respectivamente para antigenúria e 61,53% e 45% para antigenemia.

A sorologia apresentou dados de baixa sensibilidade (51,25%) em nossa amostra, mesmo com elevada especificidade, 86,67%.

Tabela 3. Comparação entre Resultados e Métodos Laboratoriais dos PVHA diagnosticados com Histoplasmose

<i>Características</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Positivo</i>	<i>Negativo</i>	<i>Total</i>	<i>Sensibilidade</i>	<i>Especificidade</i>	<i>VPP²</i>	<i>VPN³</i>	<i>Acurácia</i>	<i>Likelihood Ratio⁴</i>
Antigenúria											
Sim	59	29,9	36	23	59	86,36%	54,28%	54,28%	86,36%	66,66%	1,88
Não	138	70,1	-	-	-						
Antigenemia											
Sim	32	16,2	18	14	32	61,53%	45%	42,10%	64,28%	51,51%	1,12
Não	165	83,8	-	-	-						
Hemocultura											
Sim	194	98,5	140	54	194	89,18%	94,73%	97,90%	76,05%	96,65%	16,94
Não	3	1,5	-	-	-						
PFSP											
Sim	161	81,7	22	139	161	17,80%	95,23%	91,30%	29,19%	38,13%	3,73
Não	36	18,3	-	-	-						
Sorologia											
Sim	156	79,2	47	109	156	51,25%	86,67%	87,23%	50%	64%	3,84%
Não	41	20,8	-	-	-						

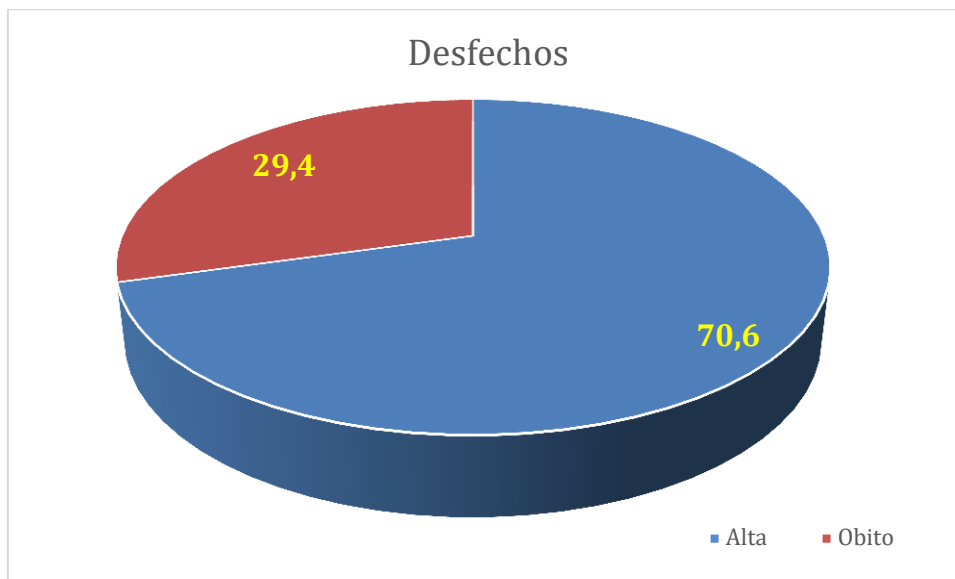
¹Pesquisa de Fungo no sangue periférico, ²VPP - Valor Preditivo Positivo, VPN - Valor Preditivo Negativo

⁴Likelihood Ratio - Indica qual é a probabilidade de encontrarmos um teste positivo em uma pessoa com a doença, comparado a uma pessoa sem a doença.

<https://aps.bvs.br/apps/calculadoras/?page=1>

Na Figura 1, estão representados os desfechos clínicos de toda a amostra populacional, tendo 139 pacientes que evoluíram para a alta (70,6%) e 58 pacientes que vieram a óbito (29,4%).

Figura 1 – Desfechos clínicos dos pacientes PVHA diagnosticados com Histoplasmosse disseminada



Na tabela 4, está representada a análise bivariada das variáveis de exposição em função da mortalidade dos pacientes. Os pacientes abaixo de 50 anos tiveram risco elevado de óbito OR=13,0201, IC95% (6,4685-26,2077), $p=0,0001$ em relação aos mais velhos. Os pacientes em estado gravíssimo de imunossupressão, com contagem de linfócitos CD4 abaixo de 50, tiveram chance elevada de óbito OR=2,953, IC95% (1,6345-5,3541), $p=0,0004$. Pacientes que apresentaram carga viral abaixo de 1.000.00 cópias/mL, foram mais diagnosticados e com mais chance de óbito OR=3,89, IC95% (2,1547-7,0580), $p<0,0001$ do que pacientes com carga viral superior a 1.000.00 cópias/mL. Além disso, os pacientes diagnosticados com HIV e Histoplasmosose concomitantemente na abertura do quadro de AIDS avançada possuíam mais risco de óbito OR=5,9844, IC95% (3,2500-11,0174), $p=<0,0001$ do que os pacientes que eram sabidamente HIV e tiveram a Histoplasmosose como doença oportunista em internações subsequentes OR=1,92, IC95% (1,0471-3,2491), $p=0,0497$.

Tabela 4. Caracterização bivariada do óbito dos pacientes em relação às variáveis de exposição. (N=197)

	Sim (%)	Não (%)	OR (IC-95%)	P-valor
Variáveis				
Idade >50 anos	12(6,09)	46(23,35)	0,8861(0,4402-1,7835)	0,86693
Idade <50 anos	46(23,35)	12(6,09)	13,0201(6,4685-26,2077)	0,0001*
CD4<50	27(13,70)	31(15,74)	2,953(1,6345-5,3541)	0,0004*
CD4<100	9(4,57)	41(20,81)	0,6239(0,2892-1,3457)	0,3011
CD4<200	5(2,54)	53(26,90)	0,32(0,1224-0,8390)	0,0251*
Carga viral				
>1.000.000	4(2,03)	54(27,41)	0,2516(0,0874-0,7240)	0,0107*
<1.000.000	31(15,74)	27(13,70)	3,89(2,1547-7,0580)	<0,0001*
Diagnóstico com Histo				
HIV	37(18,78)	21(10,66)	5,9844(3,2500-11,0174)	<0,0001*
HIV prévio à Histo	21(10,66)	37(18,78)	1,92(1,0471-3,2491)	0,0497*

5. DISCUSSÃO

Com base nos resultados descritos, a epidemiologia da Histoplasmose em PVHA acomete mais homens do que mulheres, alcançando uma proporção de 3:1, fato já comparado pelo autor Caceres et al., 2018 em uma amostra de 768 pacientes, na qual 70% eram do sexo masculino e 30% do sexo feminino (8). Além disso, essa infecção acompanha a faixa etária do adulto jovem, seguindo a lógica do contágio do HIV que são as pessoas sexualmente ativas e reforçando o levantamento epidemiológico do Departamento de HIV/AIDS e Doenças Sexualmente Transmissíveis de que a maior concentração de casos de Aids está entre a faixa etária de 25 a 39 anos, representando pouco mais de 50% dos infectados (13).

Nota-se, também, que pode haver esse contágio concomitante em qualquer região do Estado de Goiás, desde que haja as condições propícias para o desenvolvimento do fungo e a susceptibilidade do hospedeiro humano, e ainda, mencionar que a América do Sul é uma região endêmica e geralmente afeta pessoas com a imunidade comprometida (10). Essa susceptibilidade ficou evidente ao ser analisados a quantidade de linfócitos TCD4+ e a carga viral dos pacientes positivos para ambas as doenças, uma vez que esses pacientes foram infectados com a Histoplasmose em uma fase da vida em que estavam mais imunodeprimidos e com maior carga viral. Enquanto este presente estudo nos mostrou que mais de 50% dos pacientes tinham carga viral maior que 100.000 cópias/mL e mais de 60% daqueles tinham contagem de linfócitos TCD4+ menor que 50 céls/mm³. Caceres et al., 2015 descreveu que em 106 dos 463 pacientes (23%) com as infecções concomitantes estavam gravemente imunocomprometidos com uma mediana de contagem de células TCD4+ de 54 células/mL e 83 apresentavam uma carga viral média de HIV de 54.095 cópias (8), o que nos comprova o HIV como um fator de risco determinante para o contágio da Histoplasmose.

A letalidade global da nossa amostra foi de 29,4%. Nosso estudo traz uma reflexão que compara a relação do óbito dos pacientes com a infecção da Histoplasmose no momento do diagnóstico do HIV ou com o diagnóstico HIV precedente à infecção pelo *Histoplasma capsulatum*. Segundo os resultados

obtidos, a chance do paciente evoluir para o óbito ao ter o diagnóstico de Histoplasmose no mesmo momento do diagnóstico de HIV é de 5,98 com $p < 0,0001$. Já os pacientes que tinham HIV prévio e tiveram Histoplasmose ao longo do tempo tem 1,92 vezes chances de ir à óbito com $p < 0,0001$. Não encontramos referência na literatura médica com esse olhar no Brasil.

Observando a clínica dos pacientes na admissão, é possível ressaltar o quão difícil torna-se pensar no diagnóstico desses pacientes. Afinal, os principais sintomas apresentados são sintomas comuns de muitas outras doenças, o que dá margem para inúmeros outros diagnósticos diferenciais mais prevalentes em Goiás. Por esse motivo, faz-se necessário um método laboratorial rápido e eficaz para descartar um possível diagnóstico ou fazer o diagnóstico precoce, evento muito relatado em estudos recentes, que levanta uma discussão acerca do diagnóstico tardio da Histoplasmose devido à falta de métodos laboratoriais não relacionados à cultura (9).

A hemocultura apresentou 89,18% de sensibilidade neste estudo, com a acurácia elevada em nossa amostra (96,65%). No entanto, a grande desvantagem é o tempo de obtenção dos resultados.

O tempo médio da data de admissão ao diagnóstico de Histoplasmose por hemocultura foi de 25,70 dias, com desvio padrão de 21,73 dias. A cultura de amostras clínicas é considerada o padrão-ouro, mas é positiva em apenas 50% a 85% dos casos (mais frequentemente a partir de aspirado de medula óssea, pele ou biópsias de linfonodos), e não fornece um resultado rápido, uma vez que o fungo pode levar de 4 a 6 semanas para crescer. Portanto, depender apenas da cultura muitas vezes significa que a doença é tratada de forma empírica, com base na experiência do médico com a Histoplasmose, o que, em muitos casos, está longe de ser adequado (sem mencionar que muitas pessoas são tratadas erroneamente de forma empírica para tuberculose). Um estudo prospectivo envolvendo 4.245 pacientes (dos quais 227 tinham histoplasmose) mostrou que a cultura de amostras respiratórias para a recuperação do *Histoplasma spp.* foi positiva em apenas 8,5% (IC 95%, 5,4% a 13,0%) e a cultura de sangue em Isolator em 36,3% (IC 95%, 29,8% a 43,3%) (17).

A cultura de líquido só foi solicitada quando há algum sintoma relacionado ao Sistema Nervoso Central evidente, o que muitas vezes significa

a fase tardia da infecção. De toda forma, é a abordagem padrão ouro para pacientes com sintomas neurológicos.

A histopatologia não foi uma variável considerada em nosso estudo em função da dificuldade de acesso aos dados. É uma metodologia que necessita de profissionais altamente capacitados, e as falhas no diagnóstico são frequentes. Além disso, nem sempre é fácil obter biópsias de tecido para a realização de colorações específicas de fungos. Embora a histopatologia possa ser mais rápida do que a cultura, ainda são necessários vários dias para obter um resultado confiável (16).

Já a pesquisa de fungo no sangue periférico, apesar de ser um método rápido, é específico e pouco sensível, necessitando de significativas quantidades de fungos no sangue do paciente, fato que culmina na gravidade prognóstica do mesmo. A sorologia para Histoplasmose mostrou-se ser um método dependente da imunidade do paciente, com uma boa especificidade, mas uma sensibilidade baixa.

O cenário do diagnóstico da Histoplasmose mudou desde a introdução dos testes de detecção de antígenos. Eles são realizados em urina, sangue e soro, amostras relativamente fáceis e de baixo custo de obtenção, e os resultados podem ser obtidos no mesmo dia, com alguns formatos em questão de horas. Esses testes têm se mostrado capazes de diagnosticar mais casos em comparação com os métodos convencionais, além de terem impacto na sobrevivência dos pacientes (9,14,15). A antigenúria por ELISA em nosso estudo, teve o resultado liberado em cerca de 3 horas após a coleta da urina e revelou-se um método com alta sensibilidade e mediana especificidade, sugerindo ser o método para escolha. Este último método teve sua importância testada em estudo recente do nosso grupo, mostrando que a detecção do antígeno *Histoplasma* na urina aumentou o diagnóstico de Histoplasmose disseminada em 53,8% em comparação com os métodos clássicos, além de terem impacto na sobrevivência dos pacientes (9). O desempenho dos testes de antígenos de *Histoplasma* na população não infectada pelo HIV merece investigação adicional (16).

Nesse sentido, ao possuir um método laboratorial rápido e eficaz é possível combater a história natural dessa doença de forma precoce,

impactando positivamente na Saúde Pública e nas vidas dos pacientes. Primeiramente, evitando os custos desnecessários com os métodos clássicos que foram inferiormente comprovados, além de poupar tempo da mão de obra e os custos diretos e indiretos. Além disso, diagnosticar precocemente esses pacientes facilita o início do tratamento, previne-se complicações e melhora o prognóstico de vida do paciente com queda de mortalidade.

6. CONCLUSÃO

- A Histoplasmose é endêmica no Brasil; portanto, é necessário ter uma conscientização adequada sobre a doença, especialmente em pacientes de alto risco, como aqueles com doença avançada pelo HIV.
- O diagnóstico precoce da Histoplasmose disseminada requer acesso e capacidade para diagnosticar com técnicas de detecção de antígenos de *Histoplasma spp*, mesmo com os métodos clássicos a disposição nos serviços já existentes.

7 REFERÊNCIAS

1. Ferreira MS, Borges AS. Histoplasmose. Vol. 42, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2009.
2. da Silva Ferreira B. Histoplasmose disseminada em pacientes com AIDS: Características clínico-epidemiológicas e análise espacial em uma metrópole do centro-oeste brasileiro. 2015.
3. Ferrarelli Rossini T, Silveira Goulart L. Histoplasmose Clássica: Revisão. Revista Brasileira de Análises Clínicas. 2006;38(4):275–9.
4. Silva KOG da, Carvalho VM de, Nascimento MA, Oliveira GC, Bastos AL de, Soares AJ, et al. Ocorrência de *Histoplasma capsulatum* isolado no período de 2016 a 2019 em um Laboratório Estadual de Saúde Pública do Centro-Oeste Brasileiro. Research, Society and Development. 2020 Oct 8;9(10):e5549108959.
5. Basso RP, Poester VR, Benelli JL, Stevens DA, Xavier MO. Disseminated Histoplasmosis in Persons with HIV/AIDS, Southern Brazil, 2010-2019. Emerg Infect Dis. 2022 Mar 1;28(3):721–4.
6. Nacher M, Adenis A, Blaizot R, Abboud P, Turnier P Le, Françoise U, et al. Establishing the proportion of severe/ moderately severe vs mild cases of progressive disseminated histoplasmosis in patients with HIV. PLoS Negl Trop Dis. 2022 Nov 1;16(11).
7. Ministério da Saúde. Proposta de vigilância e controle da Histoplasmose capsulata. 2010.
8. Cáceres DH, Zuluaga A, Arango-Bustamante K, De Bedout C, Tobón ÁM, Restrepo Á, et al. Implementation of a training course increased the diagnosis of histoplasmosis in Colombia. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2015 Sep 1;93(3):662–7.
9. 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 Apr 13;6(4).
10. Cáceres DH, Samayoa BE, Medina NG, Tobón AM, Guzmán BJ,

Mercado D, et al. Multicenter validation of commercial antigenuria reagents to diagnose progressive disseminated histoplasmosis in people living with HIV/AIDS in two Latin American countries. *J Clin Microbiol.* 2018 Jun 1;56(6).

11. Baidya A, Sachdeva CG, Bhatia P, Pruthi A, Joshi S. Serum galactomannan in histoplasmosis in HIV. *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* 2022 Jul 1;43(2):181–3.

12. Herz Berdichevski Orientador R, Ceratti Manfro Porto Alegre R. Nefrotoxicidade associada à anfotericina B em pacientes de baixo risco. 2003.

13-Boletim Epidemiológico, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, N.º Especial | Dez. 2022, ISSN: 1517-1159.

14 - Vidal JE, Werlang PC, Muniz BM, Rego CM, Barbalho RE, Baptista AM, et al. Combining urine antigen and blood polymerase chain reaction for the diagnosis of disseminated histoplasmosis in hospitalized patients with advanced HIV disease. *Med Mycol.* 2021;59:916–22. doi: 10.1093/mmy/myab02.]

15 - Medina N, Rodriguez-Tudela JL, Aguirre L, Salazar LR, Gamboa O, Bonilla O, et al. Incidence of Histoplasmosis in a Cohort of People with HIV: From Estimations to Reality. *Microorganisms.* 2021;9:2596. doi: 10.3390/microorganisms9122596.

16 - Pasqualotto AC, Queiroz-Telles F, Chebabo A, Leitao TMJS, Falci DR, Xavier MO, Bay MB, Sprinz E, Dalla Lana D, Vincentini AP, Damasceno LS, Schwarzbald AV, Ferreira PA, Godoy CM, Vidal JE, Basso R, Driemeyer C, Aquino VR, Severo CB, Ferreira MS, Bastos C, Prohaska F, Melo M, Cavassin FB, Lacerda M, Soares R, Zancope-Oliveira R, Teixeira M, Perez F, Caceres DH, Rodriguez-Tudela JL, Chiller T, Colombo AL. The "Histoplasmosis Porto Alegre manifesto"-Addressing disseminated histoplasmosis in AIDS. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023 Jan 5;17(1):e0010960. doi: 10.1371/journal.pntd.0010960. Erratum in: *PLoS Negl Trop Dis.* 2023 Jan 31;17(1):e0011106.

17 - Medina N, Alastruey-Izquierdo A, Mercado D, Bonilla O, Pérez JC, Aguirre L, et al. Comparative performance of the laboratory assays used by a Diagnostic Laboratory Hub for opportunistic infections in people living with HIV. *AIDS.* 2020;34:1625–

32.

doi:

10.1097/QAD.0000000000002631.