

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E  
PARASITÁRIAS**

**LEILANE SOUZA PRADO TAIR**

**PREVALÊNCIA E EVOLUÇÃO DE MICOSES PULMONARES E SISTÊMICAS EM  
PACIENTES COM AIDS E IMUNOSSUPRESSÃO GRAVE  
EM MATO GROSSO DO SUL**

**CAMPO GRANDE - MS  
2025**

**LEILANE SOUZA PRADO TAIR**

**PREVALÊNCIA E EVOLUÇÃO DE MICOSES PULMONARES E SISTÊMICAS EM  
PACIENTES COM AIDS E IMUNOSSUPRESSÃO GRAVE  
EM MATO GROSSO DO SUL**

Tese apresentada como requisito para a obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob orientação da Profa. Dra. Anamaria Mello Miranda Paniago.

**CAMPO GRANDE - MS  
2025**

# FOLHA DE APROVAÇÃO



Ministério da Educação  
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Coordenadoria de Pós-Graduação (CPG/PROPP)



## Ata de Defesa de Tese Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias Doutorado

Aos vinte e seis dias do mês de novembro do ano de dois mil e vinte e cinco, às catorze horas, na modalidade eletrônica, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos membros: Anamaria Mello Miranda Paniago (UFMS), Claudia Elizabeth Volpe Chaves (EBSERH) e Oleci Pereira Frota (UFMS), sob a presidência do primeiro, para julgar o trabalho da aluna: **LEILANE SOUZA PRADO TAIR**, CPF \*\*\*.914.316-\*\*, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Curso de Doutorado, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, apresentado sob o título "**PREVALÊNCIA E EVOLUÇÃO DE MICOSES PULMONARES E SISTÉMICAS EM PACIENTES COM AIDS E IMUNOSSUPRESSÃO GRAVE EM MATO GROSSO DO SUL**" e orientação de Anamaria Mello Miranda Paniago. A presidente da Banca Examinadora declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros. A seguir, concedeu a palavra à aluna que expôs sua Tese. Terminada a exposição, os senhores membros da Banca Examinadora iniciaram as arguições. Terminadas as arguições, a presidente da Banca Examinadora fez suas considerações. A seguir, a Banca Examinadora reuniu-se para avaliação, e após, emitiu parecer expresso conforme segue:

### EXAMINADOR

Dra. Anamaria Mello Miranda Paniago (Interno)

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** ANAMARIA MELLO MIRANDA PANIAGO  
Data: 26/11/2025 17:47:51-0300  
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Dra. Angelita Fernandes Druzian (Externo) (Suplente)

Dra. Claudia Elizabeth Volpe Chaves (Externo)

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** CLAUDIA ELIZABETH VOLPE CHAVES  
Data: 26/11/2025 17:51:54-0300  
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Dr. Oleci Pereira Frota (Externo)

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** OLECI PEREIRA FROTA  
Data: 26/11/2025 18:02:28-0300  
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Dra. URSULLA VILELLA ANDRADE (Externo) (Suplente)

### RESULTADO FINAL:

Aprovação

Aprovação com revisão

Reprovação

### OBSERVAÇÕES:

Nada mais havendo a ser tratado, a Presidente declarou a sessão encerrada e agradeceu a todos pela presença.

Assinaturas:  
Presidente da Banca Examinadora

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** ANAMARIA MELLO MIRANDA PANIAGO  
Data: 26/11/2025 17:46:27-0300  
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** LEILANE SOUZA PRADO TAIR  
Data: 26/11/2025 21:03:18-0300  
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pela vida, pela saúde e por todas as oportunidades que me foram concedidas, sustentando-me em cada etapa desta caminhada.

Aos meus pais, Luiz e Dora, pela base sólida de amor, valores e coragem que me permitiram trilhar este caminho.

Ao meu esposo, Ran Shin, meu amor, por acompanhar toda esta trajetória, oferecendo apoio, paciência e estímulo contínuo para que eu pudesse prosseguir.

Às minhas filhas, Alice e Cecília, razão maior da minha vida, pela compreensão nas ausências e pela alegria que renovava minhas forças diariamente.

Às minhas irmãs, Larissa e Daniele, pelo carinho, apoio e torcida constantes, que sempre fizeram sentir-me acolhida.

À Profa. Dra. Anamaria Mello Miranda Paniago, minha orientadora, pela sabedoria generosa, pela escuta, paciência e incentivo constante que tornaram possível a concretização deste trabalho.

À doutoranda Nathalia Maciel, pela amizade e disponibilidade em auxiliar com a coleta e análise estatística dos dados, sempre com presteza, dedicação e seriedade.

A todos os professores do PPGDIP, pela contribuição no meu crescimento profissional desde o mestrado.

Aos acadêmicos de medicina, integrantes da Radif, pelo auxílio indispensável na coleta de dados.

Aos meus amigos, que acompanharam e incentivaram minha caminhada pessoal e científica: obrigada pela presença constante em minha vida.

Aos pacientes que gentilmente aceitaram participar desta pesquisa, minha mais profunda gratidão. Pela confiança, e pela oportunidade de aprender com cada um de vocês.

Ao Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian – Humap/UFMS, pela permissão e apoio para a realização deste trabalho.

À Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul – Fundect e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, pelo suporte financeiro.

**“Quem nunca errou nunca experimentou nada novo.”**

Albert Einstein

## RESUMO

As doenças fúngicas pulmonares e sistêmicas constituem um importante problema de saúde pública, especialmente em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) em estágios avançados de imunossupressão. Essas infecções apresentam elevada morbimortalidade, uma vez que são frequentemente diagnosticadas e tratadas de forma tardia ou inadequada. Isso decorre das manifestações clínicas inespecíficas, da indisponibilidade de métodos diagnósticos acurados e acesso limitado a antifúngicos de primeira linha. Este estudo investigou a frequência e a evolução clínica de criptococose, histoplasmose, pneumocistose (PCP), aspergilose pulmonar crônica (APC) e paracoccidioidomicose (PCM) em uma coorte de 232 pacientes com AIDS e contagem de CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup> atendidos em hospital de referência em Mato Grosso do Sul. A amostra foi composta majoritariamente por homens (68,5%) e pessoas autodeclaradas pardas ou pretas (74,6%). Quase a metade, tinham, com baixa escolaridade (42,6%) e renda mensal igual ou inferior a um salário mínimo (48,8%), evidenciando vulnerabilidade social importante. A mediana da contagem de células CD4<sup>+</sup> foi de 59,5 células/mm<sup>3</sup> e a carga viral mediana foi de 4,56 log/mL, refletindo diagnóstico tardio e/ou falha imunológica e virológica. A mortalidade global em seis meses foi de 15,9%, concentrada nas primeiras semanas após a admissão, e observou-se baixa taxa de recuperação imunológica entre os sobreviventes. A criptococose foi diagnosticada em 35 pacientes (15,1%), com taxa de mortalidade de 20%. Cefaleia (p=0,001), desorientação (p=0,003) e diplopia (p=0,002) foram manifestações associadas à sua ocorrência. A PCP apresentou prevalência de 9,5% e mortalidade de 22,7%, sendo diagnosticada exclusivamente por critérios clínico-radiológicos e em pacientes com diagnóstico recente de HIV. As manifestações clínicas predominantes foram tosse e dispneia (p<0,001), além da perda ponderal. Laboratorialmente, observou-se níveis séricos mais altos de LDH (p<0,001) e ALT (p=0,041) nos pacientes com PCP quando comparados aos sem PCP. A histoplasmose ocorreu em 5,6% dos pacientes e a taxa de mortalidade foi de 23%. Pacientes com histoplasmose apresentavam carga viral do HIV mais proteína C reativa e níveis mais baixos de plaquetas em comparação aos que não tinham histoplasmose. Nenhuma manifestação clínica distinguiu esses pacientes dos demais. A APC foi registrada em dois casos, ambos com tuberculose pulmonar ativa. Embora o estudo tenha sido conduzido em uma região endêmica de PCM, nenhum caso entre os pacientes do estudo foi identificado no período. Em 22,9% dos casos de criptococose e 53,8% dos de histoplasmose, o diagnóstico foi possível apenas por meio dos testes imunocromatográficos rápidos, evidenciando sua relevância e a necessidade de incorporação ao Sistema Único de Saúde. Em síntese, este estudo evidencia a alta prevalência de micoses oportunistas e aponta que o enfrentamento dessas infecções em PVHA requer abordagem abrangente, que inclua diagnóstico precoce do HIV, programas de retomada do cuidado, rastreamento ativo de infecções fúngicas, ampliação do acesso a testes rápidos e antifúngicos de primeira linha, além de políticas públicas voltadas à redução das desigualdades sociais que perpetuam a imunossupressão grave.

Palavras-chave: Micose pulmonar. Infecção fúngica. AIDS. Epidemiologia. Criptococose. Histoplasmose. Pneumocistose. Aspergilose. Paracoccidioidomicose.

## ABSTRACT

Pulmonary and systemic fungal diseases constitute a significant public health problem, especially in people living with HIV/AIDS (PLWHA) in advanced stages of immunosuppression. These infections present high morbidity and mortality, since they are frequently diagnosed and treated late or inadequately. This is due to nonspecific clinical manifestations, the unavailability of accurate diagnostic methods, and limited access to first-line antifungals. This study investigated the frequency and clinical evolution of cryptococcosis, histoplasmosis, pneumocystosis (PCP), chronic pulmonary aspergillosis (CPA), and paracoccidioidomycosis (PCM) in a cohort of 232 AIDS patients with CD4<sup>+</sup> counts ≤ 200 cells/mm<sup>3</sup> treated at a reference hospital in Mato Grosso do Sul. The sample was predominantly composed of men (68.5%) and people who self-identified as mixed-race or black (74.6%). Almost half had low levels of education (42.6%) and a monthly income equal to or less than one minimum wage (48.8%), highlighting significant social vulnerability. The median CD4<sup>+</sup> cell count was 59.5 cells/mm<sup>3</sup> and the median viral load was 4.56 log/mL, reflecting late diagnosis and/or immunological and virological failure. The overall mortality rate at six months was 15.9%, concentrated in the first weeks after admission, and a low rate of immunological recovery was observed among survivors. Cryptococcosis was diagnosed in 35 patients (15.1%), with a mortality rate of 20%. Headache (p=0.001), disorientation (p=0.003), and diplopia (p=0.002) were manifestations associated with its occurrence. PCP had a prevalence of 9.5% and a mortality rate of 22.7%, being diagnosed exclusively by clinical-radiological criteria and in patients with a recent HIV diagnosis. The predominant clinical manifestations were cough and dyspnea (p<0.001), in addition to weight loss. Laboratory findings showed higher serum levels of LDH (p<0.001) and ALT (p=0.041) in patients with PCP compared with those without PCP. Histoplasmosis occurred in 5.6% of patients, and the mortality rate was 23%. Patients with histoplasmosis had a higher HIV viral load, higher C-reactive protein, and lower platelet levels compared to those without histoplasmosis. No clinical manifestation distinguished these patients from the others. APC was recorded in two cases, both with active pulmonary tuberculosis. Although the study was conducted in a PCM-endemic region, no cases were identified among the study patients during the study period. In 22.9% of cryptococcosis cases and 53.8% of histoplasmosis cases, diagnosis was only possible through rapid immunochromatographic tests, highlighting their relevance and the need for their incorporation into the Brazilian Unified Health System (SUS). In summary, this study highlights the high prevalence of opportunistic mycoses and points out that addressing these infections in people living with HIV/AIDS (PLWHA) requires a comprehensive approach, including early HIV diagnosis, care resumption programs, active screening for fungal infections, increased access to rapid tests and first-line antifungals, as well as public policies aimed at reducing social inequalities that perpetuate severe immunosuppression.

**Keywords:** Pulmonary mycosis. Fungal infection. AIDS. Epidemiology. Cryptococcosis. Histoplasmosis. Pneumocystis. Aspergillosis. Paracoccidioidomycosis.

## LISTA DE ABREVIATURAS

3TC - Lamivudina  
AIDS – do inglês - Acquired immunodeficiency syndrome  
ALT - Alanina aminotransferase  
AMO - Aspirado de medula óssea  
AST - Aspartato aminotransferase  
AZT - Zidovudina  
APC – Aspergilose pulmonar crônica  
APCC - Aspergilose pulmonar crônica cavitária  
CD4+ - Linfócitos T-CD4+  
CDC – do inglês - Centers for Disease Control and Prevention  
CRC - Criptococose  
CV- Carga viral  
DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crônica  
DTG – Dolutegravir  
EFV - Efavirenz  
ELISA – do inglês - Enzyme linked immunosorbent assay  
HAART- do inglês - High active antiretroviral therapy  
HIV- do inglês - Human immunodeficiency vírus  
HSH - Homens que fazem sexo com homens  
IDD – Imunodifusão dupla  
IRIS - do inglês- Immune reconstitution inflammatory syndrome  
IST – Infecções sexualmente transmissíveis  
LACEN - Laboratório Central de Saúde Pública  
LBA- Lavado broncoalveolar  
LCE- Líquido cérebroespinal  
LFA – do inglês – Lateral flow assay  
OMS – Organização Mundial da Saúde  
OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde  
PCM - Paracoccidioidomicose  
PCP – do inglês - *Pneumocystis pneumonia* - (Pneumonia por *Pneumocystis*)  
PVHA - Pessoas vivendo com HIV/AIDS  
PCR - do inglês - Polymerase chain reaction - (Reação em cadeia da polimerase)  
RNA – Ácido ribonucleico  
SNC - Sistema nervoso central  
SUS – Sistema único de saúde  
TARV- Terapia antirretroviral  
TCAR – Tomografia computadorizada de alta resolução  
TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido  
TDF- Tenofovir  
TMP-SMX - Trimetoprim-sulfametoxazol  
TR - Teste rápido  
UFMS - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
UNAIDS – do inglês - United Nations Programme on HIV/AIDS  
WHO – do inglês - World Health Organization

## SUMÁRIO

<b>1. FUNDAMENTAÇÃO TEORICA.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1 Introdução .....</b>	<b>11</b>
<b>1.2 HIV/AIDS.....</b>	<b>13</b>
1.2.1 Epidemiologia .....	13
1.2.2 Formas de transmissão .....	14
1.2.3 Diagnóstico laboratorial .....	15
1.2.4 Tratamento .....	16
<b>1.3 Coinfecção HIV/Micoses .....</b>	<b>18</b>
<b>1.4 Criptocose .....</b>	<b>18</b>
1.4.1 Epidemiologia .....	18
1.4.2 Agente etiológico .....	19
1.4.3 Formas de transmissão .....	20
1.4.4 Aspectos clínicos .....	20
1.4.5 Diagnóstico laboratorial .....	22
1.4.6 Tratamento .....	23
<b>1.5 Histoplasmose.....</b>	<b>24</b>
1.5.1 Epidemiologia .....	24
1.5.2 Agente etiológico .....	24
1.5.3 Formas de transmissão .....	25
1.5.4 Aspectos clínicos .....	25
1.5.5 Diagnóstico laboratorial .....	26
1.5.6 Tratamento .....	27
<b>1.6 Pneumocistose.....</b>	<b>28</b>
1.6.1 Epidemiologia .....	28
1.6.2 Agente etiológico .....	29
1.6.3 Formas de transmissão .....	30
1.6.4 Aspectos clínicos e tomográficos .....	31
1.6.5 Diagnóstico laboratorial .....	31
1.6.6 Tratamento .....	32
<b>1.7 Aspergilose Pulmonar crônica.....</b>	<b>33</b>
1.7.1 Epidemiologia .....	33
1.7.2 Agente etiológico .....	34
1.7.3 Formas de transmissão .....	35
1.7.4 Aspectos clínicos .....	36
1.7.5 Diagnóstico laboratorial e de imagem .....	36
1.7.6 Tratamento .....	38
<b>1.8 Paracoccidioidomicose .....</b>	<b>39</b>
1.8.1 Epidemiologia .....	39
1.8.2 Agente etiológico .....	39
1.8.3 Formas de transmissão .....	40
1.8.4 Aspectos clínicos .....	41
1.8.5 Diagnóstico laboratorial .....	42
1.8.6 Tratamento .....	43
<b>2. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>46</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>47</b>
3.1 Geral .....	47
3.2 Específicos .....	47
<b>4. MATERIAL E MÉTODO.....</b>	<b>48</b>
4.1 Tipo, local e período do estudo .....	48

<b>4.2 Participantes .....</b>	<b>48</b>
4.2.1 Amostra .....	48
<b>4.3 Critérios de definição de casos .....</b>	<b>49</b>
<b>4.4 Variáveis.....</b>	<b>51</b>
4.4.1 Variáveis independentes e fonte de informações.....	51
4.4.2 Variáveis de desfecho .....	52
<b>4.5 Análise dos dados.....</b>	<b>53</b>
<b>4.6 Aspectos éticos.....</b>	<b>54</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>55</b>
5.1 Características gerais da amostra .....	55
5.2 Características dos casos de Criptococose .....	62
5.3 Características dos casos de PCP.....	66
5.4 Características dos casos de Histoplasmose.....	69
5.5 Características dos casos de Aspergilose.....	74
5.6 Síntese comparativa dos achados clínicos, laboratoriais e evolutivos das principais micoses oportunistas .....	76
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>77</b>
6.1 Coorte de pacientes .....	77
6.2 Criptococose .....	79
6.3 Pneumocistose.....	81
6.4 Histoplasmose .....	84
6.5 Aspergilose.....	87
6.6 Paracoccidioidomicose .....	88
6.7 Limitações.....	89
<b>8. CONCLUSÃO .....</b>	<b>90</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>92</b>

## 1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 1.1 Introdução

As micoses pulmonares e sistêmicas representam um importante problema de saúde pública, caracterizadas por sua elevada morbidade e mortalidade, especialmente em indivíduos imunossuprimidos, como as pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA). Estas infecções são causadas principalmente pela inalação de esporos fúngicos que, após alcançarem os pulmões, podem disseminar-se para outros órgãos e sistemas, resultando em quadros clínicos complexos e de difícil diagnóstico e tratamento. A indisponibilidade de métodos diagnósticos rápidos e sensíveis agrava este cenário, aumentando o atraso no início da terapia e elevando a mortalidade associada a essas infecções (Boigues *et al.*, 2018; WHO, 2019).

Com o advento da pandemia do vírus da imunodeficiência humana (HIV), a frequência das micoses oportunistas aumentou drasticamente. Estima-se que entre 10% a 15% das pessoas com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) em países em desenvolvimento apresentarão alguma infecção fúngica invasiva durante o curso da doença (WHO, 2022a; PAHO, 2020). As infecções fúngicas de caráter pulmonar ou sistêmico mais prevalentes incluem a criptococose, histoplasmose, pneumocistose (PCP), aspergilose pulmonar crônica (APC) e paracoccidioidomicose (PCM), todas associadas à alta mortalidade e morbidade, em especial nos casos com contagem de células CD4+ inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> (WHO, 2017).

A histoplasmose é reconhecida como uma das principais causas de morbididade e mortalidade em PVHA na América Latina. Em regiões endêmicas, como Mato Grosso do Sul, a taxa de mortalidade pode ultrapassar 50%, com tempo médio de seis semanas entre o início dos sintomas e o diagnóstico. A indisponibilidade de métodos diagnósticos rápidos, como o teste de detecção de antígeno em urina, e a lentidão da cultura fúngica contribuem para esse cenário (Boigues *et al.*, 2018; Samayoa *et al.*, 2020).

A criptococose, causada pelos complexos de espécies *Cryptococcus neoformans* e *C. gattii* que apresentam predileção pelo sistema nervoso central (SNC), continua a ser uma das principais causas de morte em PVHA. Sua prevalência varia de 8% a 21% em diferentes regiões, com mortalidade de até 36% no Brasil, mesmo com o tratamento adequado (Borges *et al.*, 2019; Paz *et al.*, 2024; Jarvis *et al.*, 2009).

O diagnóstico da meningite criptocócica baseia-se em exames microbiológicos do líquido cérebro-espinal (LCE), e, mais recentemente, no teste de detecção de antígeno criptocócico (CrAg) em soro, recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que permanece subutilizado no Brasil (WHO, 2019).

A APC é uma infecção fúngica progressiva associada a lesões pulmonares pré-existentes, como cavitações por tuberculose (TB). É uma infecção relevante em contextos com alta prevalência de TB, como é o caso de PVHA. No entanto, tem sido pouco relatada nessa população, possivelmente, pela indisponibilidade dos métodos diagnósticos no Sistema Único de Saúde (SUS), como por exemplo o teste *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) para detecção de anticorpos anti-*Aspergillus* (Volpe-Chaves et al., 2020; Lowes et al., 2017).

A PCP, causada por *Pneumocystis jirovecii*, permanece importante causa de hospitalização em PVHA sem uso ou em falha da terapia antirretroviral (TARV). Apesar da queda na incidência com a expansão do tratamento, a doença ainda representa desafio diagnóstico, especialmente porque o microrganismo não é cultivável. Técnicas moleculares como reação de cadeia de polimerase (PCR) em lavado broncoalveolar apresentam alta sensibilidade, mas ainda não estão amplamente disponíveis no SUS (Barbosa et al., 2010; Chou et al., 2014).

A PCM, causada por fungos do complexo *Paracoccidioides brasiliensis* e *P. lutzii*, é endêmica na América Latina, com destaque para o Brasil. Em Mato Grosso do Sul, estudo demonstrou prevalência de até 1,5% entre PVHA (Paniago et al., 2005). Apesar de sua relevância clínica, a PCM é frequentemente negligenciada em estudos globais de doenças fúngicas oportunistas (Shikanai-Yasuda et al., 2017; WHO, 2022). O diagnóstico é feito por exames microbiológicos e sorológicos, sendo a imunodifusão dupla (IDD) o principal método utilizado (Shikanai-Yasuda et al., 2017).

Cada uma dessas micoses, no contexto da imunossupressão grave da infecção por HIV, tem sido responsável, em maior ou menor grau, por hospitalizações, óbitos e sequelas e impactado no controle da infecção por HIV/AIDS.

Além de contribuir para o entendimento epidemiológico e clínico das micoses oportunistas em pessoas vivendo com HIV, este estudo dialoga diretamente com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas, especialmente o ODS 3 – Saúde e Bem-Estar, ao abordar condições definidoras de AIDS que permanecem como causas relevantes de morbimortalidade e cujo enfrentamento é fundamental para o avanço das estratégias globais de controle. Os resultados também evidenciam

barreiras persistentes no acesso ao diagnóstico oportuno e aos cuidados essenciais, reforçando a necessidade de expandir pesquisas e tecnologias diagnósticas para doenças negligenciadas, como as infecções fúngicas. Adicionalmente, o estudo se relaciona ao ODS 10 – Redução das Desigualdades, uma vez que a carga dessas micoses recai de forma desproporcional sobre populações socialmente vulneráveis e com menor acesso aos serviços de saúde. Dessa forma, os achados desta tese se alinham à agenda internacional voltada à promoção da saúde, à equidade e ao fortalecimento dos sistemas de cuidado.

## 1.2 HIV/AIDS

### 1.2.1 Epidemiologia

A AIDS, causada pelo HIV, representa um dos maiores desafios de saúde pública global. Desde sua identificação, a epidemia impactou milhões de vidas, e continua a exigir esforços contínuos em prevenção, diagnóstico, tratamento e pesquisa (UNAIDS, 2024<sup>a</sup>; WHO, 2024).

Em 2023, cerca de 39 milhões de pessoas viviam com HIV no mundo, incluindo 1,3 milhão de crianças menores de 15 anos. Globalmente, ocorreram 1,3 milhão de novas infecções e 630 mil mortes relacionadas à AIDS, totalizando 86,6 milhões de pessoas infectadas e 40,5 milhões de óbitos desde o início da epidemia (UNAIDS, 2024a; UNAIDS, 2024c; WHO, 2023; WHO, 2024).

Na América Latina, aproximadamente 2,4 milhões de pessoas vivem com HIV, e o número de novas infecções aumentou cerca de 9% entre 2010 e 2023. Em 2023, foram registrados cerca de 120 mil novos casos, dos quais dois terços ocorreram em populações-chave, como homens que fazem sexo com homens (HSH), profissionais do sexo e pessoas transgênero (UNAIDS, 2024a).

O Brasil concentra quase metade da carga regional, com cerca de 1 milhão de PVHA, número superior aos 730 mil estimados em 2013. Em 2023, foram notificados 46.495 novos diagnósticos de HIV e 38 mil novos casos de AIDS, representando aumento de 2,5% em relação a 2022. Apesar do crescimento nas notificações, a mortalidade apresentou tendência de queda, com 10.338 óbitos (3,9/100 mil habitantes) — o menor índice desde 2013. Esse cenário reflete a ampliação da

testagem e o acesso universal à TARV, que contribuíram para a redução da letalidade (Brasil, 2023; UNAIDS, 2024b; WHO, 2021).

Em Mato Grosso do Sul, o primeiro caso de HIV foi notificado em 1984. Desde então, a infecção se disseminou por todos os municípios, resultando em milhares de registros ao longo das décadas. Até dezembro de 2023, foram contabilizados mais de 4.400 óbitos relacionados ao HIV/AIDS no estado (Mato Grosso do Sul, 2023).

Em 2023, houve 1.018 novos casos, número que subiu para 1.233 em 2024. Apenas no primeiro semestre de 2024, foram identificados 628 novos diagnósticos, dos quais 321 já em estágio de AIDS e 157 evoluíram para óbito (Mato Grosso do Sul, 2024a; Mato Grosso do Sul, 2024b). A taxa de mortalidade estadual foi de 5,1/100 mil habitantes, uma das mais elevadas do país (Brasil, 2023).

Atualmente, mais de 10 mil pessoas recebem tratamento pelo SUS em Mato Grosso do Sul. A distribuição dos casos segue predominante entre homens, mas observa-se um crescimento expressivo na população idosa: o número de diagnósticos em pessoas ≥ 60 anos aumentou 80% nos últimos cinco anos, passando de 25 para 45 notificações anuais (Mato Grosso do Sul, 2024b). Esse padrão reflete o envelhecimento da epidemia e reforça a necessidade de atenção diferenciada para grupos historicamente subdiagnosticados.

### 1.2.2 Formas de transmissão

A compreensão das formas de transmissão do HIV é essencial para orientar estratégias eficazes de prevenção e controle da epidemia. A infecção ocorre quando fluidos corporais contendo o vírus — como sangue, sêmen, secreções vaginais, fluidos retais e leite materno — entram em contato com mucosas, pele lesionada ou diretamente com a corrente sanguínea de uma pessoa não infectada (Brasil, 2024; WHO, 2023).

A principal via de transmissão é a sexual, sobretudo em relações desprotegidas. O sexo anal receptivo representa o maior risco, seguido do sexo anal insertivo e do sexo vaginal. A transmissão entre mulheres que fazem sexo com mulheres é rara, mas pode ocorrer, especialmente na presença de outras infecções sexualmente transmissíveis (IST). Fatores como múltiplos parceiros, coinfecção por

sífilis ou herpes genital e ausência de preservativo aumentam o risco de infecção (Brasil, 2024).

A transmissão parenteral ocorre pelo compartilhamento de agulhas, seringas e outros instrumentos para uso de drogas injetáveis, prática ainda relevante em populações vulneráveis. A transmissão vertical pode acontecer durante a gestação, o parto ou a amamentação. Entretanto, a implementação de protocolos de prevenção no Brasil reduziu significativamente essa via, tornando-a cada vez mais rara (Brasil, 2024; UNAIDS, 2023).

Em profissionais de saúde, a via ocupacional está associada a acidentes com materiais perfurocortantes contaminados, embora o risco absoluto seja baixo. Outras formas, como transfusões de sangue, transplantes de órgãos ou tecidos contaminados, tornaram-se excepcionais desde a implantação da triagem sorológica rigorosa em 1985 (Brasil, 2024; WHO, 2023).

Atualmente, a maior parte das novas infecções concentra-se em populações-chave, como HSH, pessoas transgênero, profissionais do sexo e usuários de drogas injetáveis, reforçando a necessidade de políticas direcionadas a esses grupos (UNAIDS, 2023).

#### 1.2.3 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico precoce e preciso da infecção pelo HIV é fundamental para o manejo clínico adequado, a prevenção da transmissão e o controle da epidemia. Considerando que a fase inicial da infecção é frequentemente assintomática, a testagem laboratorial é o principal recurso para identificar indivíduos infectados. Ao longo das últimas décadas, os métodos diagnósticos evoluíram, aumentando a sensibilidade, a especificidade e a rapidez dos resultados (Brasil, 2024; WHO, 2023).

O diagnóstico da infecção pelo HIV baseia-se na detecção de anticorpos anti-HIV,抗ígenos virais ou material genético do vírus em amostras biológicas. A escolha do método depende do objetivo, se para triagem, confirmação ou monitoramento, do estágio da infecção e do perfil populacional testado (Brasil, 2024; WHO, 2023).

Os testes sorológicos de 4<sup>a</sup> geração, que detectam simultaneamente antígeno p24 e anticorpos anti-HIV, são amplamente utilizados, pois reduzem a janela imunológica para aproximadamente duas a quatro semanas. Já os testes rápidos, baseados na interação antígeno-anticorpo em dispositivos imunocromatográficos,

fornecem resultados em até 30 minutos e são recomendados em campanhas, serviços de urgência e centros de testagem e aconselhamento (CTA), permitindo diagnóstico no mesmo dia (Brasil, 2024).

Os testes moleculares, como PCR para detecção de RNA viral, são os mais sensíveis para detecção precoce da infecção, antes da soroconversão. Esses métodos são particularmente indicados em situações específicas, como recém-nascidos expostos, exposição ocupacional, suspeita de infecção aguda ou resultados inconclusivos em testes sorológicos (WHO, 2019; WHO, 2021).

No Brasil, o diagnóstico em adolescentes e adultos segue algoritmos padronizados: um resultado não reagente é suficiente para descartar a infecção, exceto em caso de suspeita clínica, quando recomenda-se repetição após 30 dias. Resultados reagentes devem ser confirmados por um segundo teste com metodologia diferente; dois testes reagentes confirmam o diagnóstico. Em crianças menores de 18 meses, a PCR para RNA viral é essencial, já que os testes sorológicos podem detectar apenas anticorpos maternos, sem refletir infecção real (Brasil, 2024).

Após a confirmação diagnóstica, o monitoramento laboratorial inclui a quantificação da carga viral (CV), utilizada para avaliar a resposta terapêutica e risco de transmissão, e a contagem de células CD4<sup>+</sup>, que orienta a avaliação do grau de imunossupressão e o risco de infecções oportunistas (Brasil, 2024; NIH/CDC/IDSA, 2024).

#### 1.2.4 Tratamento

O tratamento da infecção pelo HIV representa um dos maiores avanços da medicina moderna, transformando uma condição outrora fatal em doença crônica controlável. Desde a década de 1980, a pesquisa em antirretrovirais evoluiu de forma expressiva, resultando em maior sobrevida, melhor qualidade de vida e redução significativa da morbimortalidade associada ao HIV. No Brasil, a política de acesso universal e gratuito à TARV, vigente desde 1996, constitui um marco global no enfrentamento da epidemia (UNAIDS 2024b; WHO, 2023).

A evolução terapêutica iniciou-se em 1986, com a zidovudina (AZT), primeiro antirretroviral a inibir a transcriptase reversa, que marcou a fase pré-terapia combinada. Em 1995, a introdução da terapia combinada, baseada na associação de três fármacos, reduziu drasticamente a progressão para AIDS e as taxas de

mortalidade (WHO, 2021; UNAIDS, 2023). Atualmente, os antirretrovirais disponíveis atuam em diferentes etapas do ciclo viral, incluindo inibidores de transcriptase reversa (análogos e não análogos de nucleosídeos), da protease, da integrase, além de inibidores de fusão e de receptores de correceptores CCR5 (Brasil, 2024; NIH; CDC; IDSA, 2024; WHO, 2023).

No Brasil, até 2014 a TARV era iniciada quando a contagem de células CD4<sup>+</sup> era igual ou menor do que 350 células/mm<sup>3</sup>. A partir de então, passou a ser recomendada para todas as pessoas diagnosticadas com HIV, independentemente dos valores de CD4<sup>+</sup>, alinhando-se às diretrizes que recomendam “testar e tratar imediatamente” (WHO, 2021).

O atual esquema de primeira linha no Brasil combina Tenofovir (TDF), Lamivudina (3TC) e Dolutegravir (DTG), devido à alta eficácia, menor toxicidade e maior barreira à resistência. O regime anterior com Efavirenz (TDF + 3TC + EFV) foi substituído, mas ainda pode ser usado em situações específicas. Nos casos de resistência ou intolerância, recorrem-se a inibidores de protease ou a novas classes, como o fostemsavir, já disponível no país. Formulações injetáveis de longa ação, como cabotegravir + rilpivirina, estão em avaliação e podem ampliar a adesão terapêutica (Brasil, 2024).

O objetivo da TARV é manter a CV indetectável, permitindo recuperação imunológica e prevenção de infecções oportunistas. Além disso, as evidências de que pessoas em tratamento e com supressão viral sustentada não transmite o HIV por via sexual, faz do tratamento uma importante forma de prevenção e controle da doença (WHO, 2023).

A recuperação imunológica, ou seja, o aumento da população de linfócitos T CD4+ após a supressão viral pela TARV, ocorre gradualmente, podendo ou não voltar a níveis normais (Corbeau; Reynes, 2011). A recuperação parcial da imunidade, após início da TARV, melhora o reconhecimento de抗ígenos de patógenos oportunistas (vivos ou mortos) e pode desencadear uma inflamação exuberante conhecida como síndrome inflamatória da recuperação imune (IRIS). Nesse contexto, pode ocorrer um agravamento clínico de uma infecção oportunitária previamente tratada (IRIS paradoxal) ou a manifestação de uma infecção subclínica não reconhecida antes do início da TARV (IRIS reveladora) (NIH/CDC/IDSA, 2024; WHO, 2022).

### **1.3 Coinfecção HIV/Micoses**

O advento da AIDS, no início da década de 1980, marcou uma mudança profunda no perfil epidemiológico das infecções fúngicas sistêmicas. A imunossupressão progressiva induzida pelo HIV torna as PVHA altamente suscetíveis a uma ampla gama de infecções oportunistas, entre as quais as micoses se destacam como causas importantes de complicações clínicas e óbitos (Brasil, 2024).

Embora os avanços da TARV tenham transformado a infecção pelo HIV em condição crônica controlável, as micoses oportunistas permanecem um desafio relevante, sobretudo em pacientes com imunossupressão grave, quer seja por diagnóstico tardio da sua condição de infectado pelo HIV ou por baixa adesão ao tratamento (NIH; CDC; IDSA, 2024; WHO, 2023).

Entre as infecções fúngicas mais frequentes nesse contexto destacam-se a criptococose e a histoplasmose, ambas associadas a altas taxas de mortalidade quando não diagnosticadas em tempo oportuno. Além delas, a APC, a PCP e a PCM também assumem relevância clínica, variando em prevalência conforme o perfil epidemiológico regional e as condições de exposição ambiental (NIH; CDC; IDSA, 2024).

A persistência dessas doenças reforça a necessidade de vigilância clínica constante, rastreamento ativo, diagnóstico precoce e tratamento antifúngico adequado, medidas essenciais para reduzir complicações e mortalidade (Boigues et al., 2018; Borges et al., 2019, WHO, 2022). Nos tópicos seguintes, serão abordadas individualmente as principais micoses oportunistas em PVHA, considerando seus aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos.

### **1.4 Criptococose**

#### **1.4.1 Epidemiologia**

A criptococose é uma micose sistêmica oportunista que acomete predominantemente pessoas imunossuprimidas, sendo altamente prevalente em PVHA. Embora seja classicamente associada à AIDS avançada, casos em indivíduos imunocompetentes também são descritos, apresentando diferenças no perfil clínico e prognóstico (Jarvis et al., 2014, WHO, 2022).

Estima-se que sua prevalência varie entre 8% e 21% em PVHA, com maior incidência em regiões tropicais e subtropicais e letalidade que pode alcançar até 36,1% (Borges *et al.*, 2019, Gushiken, 2021, WHO, 2022b). Globalmente, mais de 180.000 óbitos anuais são atribuídos à doença, sendo cerca de 75% na África Subsaariana, onde há elevada prevalência de HIV e limitações no acesso a diagnóstico e tratamento (Gushiken, 2021, WHO, 2022b, Rajasingham *et al.*, 2017). Nos Estados Unidos, a incidência caiu significativamente após a introdução da TARV, embora a doença persista entre populações com acesso limitado aos serviços de saúde (Mirza *et al.*, 2003).

No Brasil, a criptococose mantém elevada carga de morbimortalidade entre PVHA. Apesar de sua relevância clínica e epidemiológica, não é de notificação compulsória nacional, sendo registrada apenas em alguns estados e municípios, o que limita a estimativa real de sua magnitude. Mesmo assim, análises de mortalidade apontam sua persistência como causa expressiva de óbitos entre 2020 e 2023, refletindo o diagnóstico tardio e as barreiras de acesso ao tratamento (Brasil, 2024; Pizani; Santos, 2024).

A ausência de programas sistemáticos de triagem para antígeno criptocócico (CrAg), na maioria dos serviços de saúde, conforme recomendado pela OMS, contribui para o atraso no diagnóstico e para o elevado impacto clínico da doença. Dessa forma, a criptococose permanece como uma das principais infecções oportunistas associadas ao HIV no Brasil, sendo considerada marcador de imunossupressão avançada e causa importante de morbimortalidade em regiões endêmicas (Borges *et al.*, 2019; Brasil, 2024).

#### 1.4.2 Agente etiológico

As infecções criptocócicas em humanos são causadas por leveduras encapsuladas do gênero *Cryptococcus*, destacando-se *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) e *Cryptococcus gattii* (*C. gatti*) como os principais agentes de relevância médica (Perfect *et al.*, 2010).

A espécie *C. neoformans* apresenta distribuição mundial e é responsável pela maioria dos casos, sobretudo em pessoas imunocomprometidas, como aquelas vivendo com HIV/AIDS (WHO, 2022b).

A espécie *C. gattii*, por sua vez, predomina em regiões tropicais e subtropicais e apresenta maior frequência em indivíduos imunocompetentes. É capaz de causar quadros graves, frequentemente com comprometimento pulmonar e neurológico, e já foi descrito em surtos fora de áreas endêmicas, como na América do Norte (Perfect *et al.*, 2010).

#### 1.4.3 Formas de transmissão

A criptococose é adquirida predominantemente pela inalação de esporos presentes no ambiente, sendo uma infecção não contagiosa, sem transmissão de pessoa para pessoa. Após a inalação, o fungo geralmente se estabelece inicialmente nos pulmões, podendo disseminar-se para outros órgãos. Tem a capacidade de permanecer em latência, e em condições de imunossupressão, pode haver reativação dos focos latentes pulmonares e, ou extrapulmonares (Derbie *et al.*, 2020).

*Cryptococcus neoformans* é encontrado com frequência em fezes de aves (especialmente pombos), excrementos de morcegos e solo contaminado, enquanto o *C. gattii* está mais associado a árvores, como eucaliptos, e detritos de madeira em regiões tropicais e subtropicais (Brasil, 2024; Derbie *et al.*, 2020).

Em indivíduos imunossuprimidos, como transplantados e PVHA, pode ocorrer reativação de infecção latente, adquirida previamente e mantida em estado de latência até o comprometimento imunológico (Brasil, 2024).

Formas alternativas de transmissão são raras. Casos foram descritos em transplantes de órgãos sólidos, quando o órgão doado estava previamente infectado. A infecção cutânea primária, por contato direto com o fungo, também é incomum; em geral, as lesões cutâneas resultam da disseminação hematogênica a partir do foco pulmonar (Brasil, 2024).

#### 1.4.4 Aspectos clínicos

Os sintomas variam conforme o órgão afetado e o estado imunológico do paciente, muitas vezes de forma inespecífica, o que dificulta o diagnóstico precoce (Perfect *et al.*, 2010; Derbie *et al.*, 2020).

A meningite criptocócica constitui a forma clínica mais frequente e grave, sobretudo em PVHA com contagem de células CD4<sup>+</sup> < 100 células/mm<sup>3</sup>. A

apresentação geralmente é subaguda, com febre, cefaleia, náuseas, vômitos, letargia, rigidez de nuca, alterações do nível de consciência, convulsões e, em estágios avançados, coma (Derbie *et al.*, 2020; Perfect *et al.*, 2010, WHO, 2022b).

A forma pulmonar pode ocorrer isoladamente ou preceder a disseminação sistêmica. Costuma se manifestar com tosse, dispneia, dor torácica e febre. Os achados radiológicos incluem nódulos, infiltrados ou cavitações, frequentemente confundidos com TB ou neoplasias, diagnósticos diferenciais relevantes em PVHA (Brasil, 2024).

Nos casos disseminados, mais comuns em pacientes com imunossupressão grave, o fungo pode comprometer pele, ossos, olhos, próstata e sistema nervoso periférico. Manifestações como polirradiculopatias, neuropatias e lesões cutâneas semelhantes ao molusco contagioso podem indicar doença avançada (WHO, 2022b).

A coinfecção HIV/cryptococose é considerada marcador de imunodeficiência profunda e está associada a evolução clínica desfavorável e alta mortalidade, mesmo com tratamento adequado (Derbie *et al.*, 2020; WHO, 2022b). No Brasil, estudos apontam taxas de mortalidade superiores a 50% em pacientes com meningite cryptocócica, especialmente quando o diagnóstico é tardio ou a contagem de células CD4<sup>+</sup> encontra-se em níveis extremamente baixos (Lindenberg *et al.*, 2008). Além disso, a antigenemia cryptocócica constitui preditor independente de meningite e morte, sendo recomendada a triagem de rotina em PVHA com contagem de células CD4<sup>+</sup> < 200 células/ $\mu$ l, com início precoce de terapia preemptiva para reduzir o risco de progressão e óbito (Borges *et al.*, 2019; Derbie *et al.*, 2020; WHO 2022b).

Uma complicação relevante nesse contexto é a síndrome inflamatória da reconstituição imune associada à cryptococose (C-IRIS), que pode ocorrer em até doze meses após o início da TARV, mais frequentemente entre duas a dez semanas após, caracterizando-se pela piora paradoxal ou pelo surgimento de novos sintomas neurológicos em decorrência da resposta inflamatória a antígenos fúngicos residuais (Gushiken, 2021; Chang *et al.*, 2024).

O risco de C-IRIS, particularmente em formas neurológicas, justifica a recomendação de adiar o início da TARV por 4 a 6 semanas após a introdução da terapia antifúngica, medida associada à redução da mortalidade (WHO, 2022). O diagnóstico é de exclusão, exigindo descartar recidiva microbiológica com análise do LCE e exames de imagem (Chang *et al.*, 2024).

#### 1.4.5 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico da criptococose combina métodos diretos e indiretos, sendo a análise do LCE fundamental nos casos de envolvimento do SNC. No LCE, realizam-se exames citológico e bioquímico, além da pesquisa micológica direta com tinta nanquim, que permite a visualização da cápsula característica de *Cryptococcus* spp. Apesar de simples e de baixo custo, esse exame apresenta sensibilidade reduzida em situações de baixa carga fúngica (Brasil, 2024; Perfect *et al.*, 2010).

A cultura em ágar Sabouraud permanece como padrão-ouro para a confirmação diagnóstica, permitindo a identificação definitiva da levedura e apresentando alta taxa de positividade nos casos de meningite criptocócica (Brasil, 2024; Perfect *et al.*, 2010). O exame histopatológico é uma ferramenta reconhecida que pode contribuir para o diagnóstico da criptococose, especialmente em casos de infecção de tecidos (Gushiken, 2021).

Entre os métodos indiretos, a detecção do CrAg no soro ou no LCE é a mais empregada. Realizada por aglutinação em látex ou, preferencialmente, por imunoensaio de fluxo lateral (lateral flow assay – LFA), apresenta elevada sensibilidade e especificidade. A OMS recomenda sua utilização como ferramenta de triagem em PVHA com contagem de células CD4<sup>+</sup> inferior a 100 células/mm<sup>3</sup>, especialmente em áreas de alta endemicidade, por permitir diagnóstico rápido e orientar intervenções precoces (Brasil, 2024; WHO, 2019).

A PCR também pode ser útil, sobretudo em materiais extrapulmonares ou em situações de difícil elucidação diagnóstica. Apesar do seu potencial, esse exame ainda não está amplamente disponível nem padronizado nos serviços de saúde, o que limita sua aplicação rotineira (Derbie *et al.*, 2020; Brasil, 2024).

Na meningoencefalite criptocócica, o LCE apresenta alterações típicas, embora muitas vezes discretas em PVHA devido à imunossupressão avançada. A hipertensão intracraniana é frequente, ocorrendo em até 80% dos casos e configurando importante complicaçāo clínica. Costuma-se observar pleocitose linfocitária leve, geralmente inferior a 50 células/mm<sup>3</sup> — podendo ser < 10 células/mm<sup>3</sup> —, associada à proteinorraquia moderada (50–200 mg/dL) e hipoglicorraquia leve a moderada. O predomínio de mononucleares é o padrão mais comum, embora neutrófilos possam aparecer nas fases iniciais. Esses achados, ainda que sugestivos, não permitem confirmar ou excluir o diagnóstico, reforçando a necessidade de métodos específicos,

como a pesquisa de antígeno criptocócico ou cultura para confirmação etiológica (Chang *et al.*, 2024; Lindenberg *et al.*, 2008; Moreira *et al.*, 2025; WHO, 2022;).

#### 1.4.6 Tratamento

O tratamento da criptococose em PVHA e outros indivíduos imunocomprometidos é realizado em três fases: indução, consolidação e manutenção (Brasil, 2024; Perfect *et al.*, 2010; Derbie *et al.*, 2020).

A fase de indução consiste, preferencialmente, na associação de anfotericina B (desoxicolato ou lipossomal) com flucitosina, por aproximadamente duas semanas, ou até a negativação da cultura de fungos do LCE. Essa combinação apresenta melhor resposta micológica e redução da mortalidade, quando comparada à monoterapia. Na indisponibilidade da flucitosina, utiliza-se a anfotericina B associada ao fluconazol em altas doses  $\geq 800$  mg/dia (Brasil, 2024; Chang *et al.*, 2024; WHO, 2022b).

A fase de consolidação é realizada com fluconazol em doses de 400–800 mg/dia por, no mínimo, oito semanas, visando erradicar formas remanescente do fungo e prevenir recidivas precoces (Chang *et al.*, 2024; Perfect *et al.*, 2010; WHO, 2019).

A fase de manutenção (ou supressiva) utiliza fluconazol em dose reduzida (200 mg/dia) até que haja recuperação imunológica sustentada — definida por supressão virológica e contagem de células CD4 $^{+}$   $> 100$ –200 células/mm $^{3}$  por pelo menos seis meses — para prevenir a recidiva da doença (Brasil, 2024; Chang *et al.*, 2024; Perfect *et al.*, 2010).

Durante todas as fases, é fundamental a monitorização laboratorial, incluindo função renal, eletrólitos e hemograma, devido à toxicidade da anfotericina B e da flucitosina. Além disso, recomenda-se a reavaliação periódica do LCE para acompanhamento da resposta micológica (Brasil, 2024; WHO, 2022b).

A introdução da TARV em PVHA com criptococose deve ser cuidadosamente avaliada, pois o início precoce pode desencadear a IRIS. Assim, a OMS e o Ministério da Saúde recomendam iniciar a TARV entre duas e quatro semanas após o início do tratamento antifúngico, reduzindo o risco de complicações imunológicas sem comprometer o controle da infecção (Brasil, 2024; WHO, 2017; WHO, 2022b).

## 1.5 Histoplasmose

### 1.5.1 Epidemiologia

A histoplasmose é uma micose sistêmica endêmica em regiões tropicais e subtropicais das Américas, África e partes da Ásia, onde *Histoplasma capsulatum* encontra condições ambientais favoráveis para sua disseminação (PAHO, 2020; WHO, 2022a).

No Brasil, a doença é reconhecida como importante causa de morbimortalidade em PVHA, sobretudo nas regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste, onde condições ambientais favorecem a presença de *Histoplasma capsulatum* e o acesso a métodos diagnósticos sensíveis é limitado, contribuindo para o agravamento do quadro clínico e para o diagnóstico tardio (Boigues et al., 2018; Falci et al., 2019)

Entre PVHA com imunossupressão avançada, a histoplasmose pode representar a principal doença oportunista, superando a TB em letalidade em alguns cenários da América Latina (Boigues et al., 2018; Falci et al., 2019; Samayoa et al., 2020, PAHO, 2020). Estudos indicam que até 30% dos pacientes com AIDS em áreas endêmicas desenvolvem a forma disseminada da doença, cuja taxa de letalidade pode alcançar 56,5% (Boigues et al., 2018; Falci et al., 2019; Samayoa et al., 2020).

O subdiagnóstico representa um dos maiores desafios na vigilância da histoplasmose no Brasil. A ausência de notificação compulsória nacional, aliada à disponibilidade limitada de testes rápidos e cultura em muitos serviços de saúde, contribui para a subestimação da real magnitude da doença. Em regiões de alta endemicidade, a histoplasmose pode rivalizar ou mesmo superar a TB como causa infecciosa de morte em PVHA, reforçando a necessidade de estratégias específicas para seu rastreamento e diagnóstico precoce (Falci et al., 2019; PAHO, 2020; Samayoa et al., 2020; WHO, 2022a).

### 1.5.2 Agente etiológico

A histoplasmose é causada por um fungo dimórfico termodependente pertencente ao filo Ascomycota, *Histoplasma capsulatum*. Em temperatura ambiente, entre 25–30 °C, apresenta-se na forma micelial, produzindo microconídios e

macroconídios infectantes. Nos tecidos humanos, a 37 °C, converte-se na forma de levedura, que é responsável pelo estabelecimento da infecção (PAHO, 2020; WHO, 2022a)

Duas variantes principais são reconhecidas: *H. capsulatum* var. *capsulatum*, predominante nas Américas, e *H. capsulatum* var. *duboisii*, encontrada sobretudo na África. A primeira é responsável pela maioria dos casos de histoplasmose disseminada, especialmente em PVHA, nas quais a imunossupressão avançada favorece a evolução grave da doença (Boigues et al., 2018; PAHO, 2020).

### 1.5.3 Formas de transmissão

A infecção por *H. capsulatum* ocorre predominantemente pela inalação de microconídios aerossolizados presentes em ambientes contaminados por excrementos de aves (especialmente pombos e galinhas) ou morcegos. Locais como galinheiros, cavernas, construções antigas, demolições e troncos ocos são fontes importantes de exposição, especialmente quando há perturbação do solo, o que facilita a dispersão dos esporos (WHO, 2022a).

Após a inalação, os microconídios são fagocitados por macrófagos alveolares e se transformam em leveduras, podendo se multiplicar e disseminar-se pelo sistema reticuloendotelial. A histoplasmose não é considerada uma infecção contagiosa entre pessoas. Casos raros de transmissão por transplante de órgãos sólidos foram descritos, mas permanecem exceções à regra de transmissão ambiental (WHO, 2022a).

### 1.5.4 Aspectos clínicos

A histoplasmose apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas, variando desde formas assintomáticas ou autolimitadas até quadros graves e disseminados, a depender da intensidade da exposição aos esporos e do estado imunológico do hospedeiro (PAHO, 2020).

Em indivíduos imunocompetentes, a infecção costuma ser assintomática ou manifestar-se por sintomas respiratórios inespecíficos, como febre, tosse seca, dor torácica e fadiga (Boigues et al., 2018; WHO, 2022a). Em pessoas imunossuprimidas, especialmente em PVHA e contagem de células CD4<sup>+</sup> < 100 células/mm<sup>3</sup>, predomina

a forma disseminada, que está associada a alta morbimortalidade e pode responder por 5% a 15% das mortes relacionadas à AIDS nas Américas. Sem diagnóstico e tratamento precoces, a evolução pode ser fulminante (Cáceres *et al.*, 2021; PAHO, 2020).

As formas pulmonares agudas podem mimetizar síndromes gripais ou pneumonias atípicas, enquanto a histoplasmose disseminada caracteriza-se por febre persistente, perda ponderal, sudorese intensa, linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia, anemia e, por vezes, lesões cutâneas (Boigues *et al.*, 2018; Falci *et al.*, 2019; WHO, 2022a).

Em PVHA, o quadro clínico pode ser indistinguível de outras infecções oportunistas, como TB, o que dificulta o diagnóstico e retarda o início da terapia antifúngica. Nos casos mais graves, observa-se rápida progressão para insuficiência respiratória, choque séptico, falência de múltiplos órgãos e óbito, especialmente na ausência de antifúngicos de alta potência e suporte intensivo (Cáceres *et al.*, 2021; PAHO, 2020).

As diretrizes da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) (PAHO, 2020) recomendam classificar a histoplasmose disseminada como grave ou leve/moderada com base na presença de sinais de falência orgânica, instabilidade hemodinâmica, comprometimento neurológico central, insuficiência renal ou coagulopatias. A forma grave exige hospitalização imediata e tratamento com antifúngicos mais potentes, enquanto as formas leves a moderadas, quando ausente falência orgânica, podem ser manejadas em regime ambulatorial ou hospitalar de menor complexidade, desde que haja monitoramento rigoroso para prevenir progressão rápida, especialmente em PVHA.

### 1.5.5 Diagnóstico laboratorial

A suspeição do diagnóstico de histoplasmose é essencial em indivíduos imunossuprimidos, como PVHA, devido ao risco elevado de formas disseminadas e graves. A confirmação combina métodos diretos e indiretos, escolhidos conforme a forma clínica e o estado imunológico (Brasil, 2024; PAHO, 2020).

A cultura de sangue, medula óssea, lavado broncoalveolar ou tecidos é considerada o padrão-ouro, mas sua aplicação é limitada pela baixa sensibilidade nas fases iniciais e pelo tempo prolongado para crescimento do fungo, que pode chegar a

seis semanas (Azar; Hage, 2017; Brasil, 2024; PAHO, 2020). A microscopia direta, utilizando colorações como Giemsa ou metenamina de prata, pode identificar leveduras intracelulares, embora dependa da carga fúngica e da experiência do laboratório (Brasil, 2024; PAHO, 2020;).

O método atualmente recomendado como primeira escolha é a detecção de antígeno de *H. capsulatum* em urina ou soro, que apresenta sensibilidade de até 95% e especificidade superior a 97%. Trata-se de exame rápido, não invasivo e altamente eficaz para o diagnóstico da forma disseminada em PVHA. As diretrizes da OPAS e do Ministério da Saúde recomendam seu uso tanto para triagem quanto para confirmação e monitoramento da resposta terapêutica. O teste também integra a Lista Modelo de Diagnósticos Essenciais da OMS, reforçando seu papel estratégico em áreas endêmicas (Brasil, 2024; PAHO, 2020; WHO, 2019; WHO, 2022a).

Métodos clássicos como cultura e histopatologia permanecem complementares, enquanto sorologias apresentam baixa sensibilidade em PVHA. A PCR, embora promissora, ainda carece de padronização e disponibilidade para uso rotineiro (PAHO, 2020; WHO, 2022).

#### 1.5.6 Tratamento

O manejo da histoplasmose disseminada deve ser guiado pela gravidade clínica e pelo estado imunológico do paciente. Em pessoas imunossuprimidas, como aquelas vivendo com HIV/AIDS, o início precoce da terapia antifúngica é determinante para reduzir a morbimortalidade (PAHO, 2020; WHO, 2022).

Nos casos graves, a anfotericina B lipossomal é a droga de escolha para a fase de indução. Em locais com recursos limitados, pode-se utilizar a formulação desoxicolato, embora esteja associada a maior risco de toxicidade renal. O complexo lipídico de anfotericina B é uma alternativa em situações onde a formulação lipossomal não está disponível, apresentando perfil de segurança mais favorável que a anfotericina B desoxicolato (Azar; Hage, 2017; PAHO, 2020).

Para os quadros leves a moderados, o itraconazol é o antifúngico recomendado e pode ser utilizado em monoterapia em indivíduos imunocompetentes. Em PVHA, entretanto, mesmo casos menos graves requerem monitoramento rigoroso, devido ao risco elevado de progressão (PAHO, 2020).

Após a fase de indução, todos os pacientes com formas disseminadas devem realizar terapia de consolidação e supressão com itraconazol, a fim de prevenir recaídas. Em PVHA, essa fase deve ser mantida até que se verifique reconstituição imunológica sustentada, caracterizada por supressão viral e aumento persistente da contagem de células CD4<sup>+</sup> acima de 100–200 células/mm<sup>3</sup> (Brasil, 2024; PAHO, 2020).

A introdução da TARV deve ser precoce, salvo em casos de coinfecção com meningite criptocócica, nos quais o risco de IRIS justifica o adiamento do início da TARV (PAHO, 2020; WHO, 2017).

Nos casos de coinfecção com TB, devem-se considerar as potenciais interações medicamentosas entre os antifúngicos azólicos e os fármacos antituberculosos. A rifampicina reduz significativamente as concentrações séricas de itraconazol, podendo comprometer a resposta terapêutica (Brasil, 2024; NIH/CDC/IDSA, 2024). Além disso, a absorção do itraconazol depende de meio gástrico ácido, sendo recomendada sua administração após as refeições e evitar o uso concomitante de inibidores de bomba de prótons ou antiácidos, que diminuem sua biodisponibilidade (WHO, 2022).

Apesar das diretrizes estabelecidas, a escassez de testes diagnósticos, a pouca disponibilidade de formulações lipídicas de anfotericina B e as limitações da infraestrutura laboratorial continuam a representar desafios importantes em regiões endêmicas da América Latina, contribuindo para a manutenção de elevadas taxas de morbimortalidade associadas à doença em PVHA (PAHO, 2020; WHO, 2022).

## 1.6 Pneumocistose

### 1.6.1 Epidemiologia

A PCP, ou pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente *P. carinii*), é uma das principais infecções oportunistas em PVHA, especialmente na presença de imunossupressão avançada. Antes da introdução da TARV, era uma das causas mais frequentes de morbimortalidade em PVHA. Com a ampliação do acesso ao tratamento, houve expressiva redução da incidência em países com mais recursos (Brasil, 2024; NIH/CDC/IDSA, 2024;).

Apesar desse avanço, a doença ainda representa importante desafio em regiões com recursos limitados, onde o diagnóstico de HIV é frequentemente tardio, a adesão à TARV é baixa ou há falha terapêutica. Estima-se que até 90% dos casos em PVHA ocorram em indivíduos com contagem de células CD4<sup>+</sup> inferior a 200 células/mm<sup>3</sup>, o que reforça sua associação com imunossupressão avançada (NIH/CDC/IDSA, 2024).

A prevalência da PCP varia de acordo com o contexto epidemiológico. Em alguns países da África Subsaariana, estudos apontam que até 24% dos pacientes hospitalizados com AIDS e sintomas respiratórios apresentam a infecção, evidenciando sua relevância clínica nessa região (Ahmadpour *et al.*, 2024). Na América Latina, por outro lado, a ausência de métodos diagnósticos acurados e a subnotificação dificultam a estimativa real da carga da doença, de modo que sua magnitude provavelmente esteja subdimensionada (Brasil, 2024; WHO, 2022;).

Embora mais associada ao HIV, a PCP também acomete indivíduos não infectados pelo vírus, incluindo pacientes com neoplasias hematológicas, receptores de transplantes de órgãos sólidos, usuários crônicos de corticosteroides ou imunossupressores, e casos de desnutrição grave. Nessas populações, a doença apresenta curso mais agressivo e piores desfechos (Ahmadpour *et al.*, 2024; Morris; Norris, 2012). Em áreas endêmicas de micoses, como regiões tropicais, a coinfecção com histoplasmose ou outras infecções oportunistas é relativamente comum e pode dificultar o diagnóstico diferencial (NIH/CDC/IDSA, 2024).

A mortalidade permanece elevada, variando de 10% a 30% entre PVHA, dependendo do diagnóstico precoce, do acesso à terapia antifúngica e do suporte ventilatório. A mortalidade é geralmente maior em indivíduos não HIV, o que se atribui à evolução clínica mais aguda, ao diagnóstico tardio, à maior resposta inflamatória pulmonar e à presença frequente de comorbidades graves, fatores que contribuem para piores desfechos nesse grupo (Brasil, 2024; Morris; Norris, 2012).

### 1.6.2 Agente etiológico

A PCP é causada por *P. jirovecii*, um fungo atípico do filo *Ascomycota*, com características que o diferenciam das leveduras e mofos clássicos. Durante muitos anos, foi classificado erroneamente como protozoário, até que estudos moleculares confirmaram sua verdadeira natureza fúngica (NIH/CDC/IDSA, 2024).

*P. jirovecii* apresenta-se na forma trófica, responsável pela sua multiplicação no hospedeiro, e na forma cística, que confere resistência e participam da transmissão. Diferentemente da maioria dos fungos patogênicos, não pode ser cultivado em meios de cultura convencionais, o que limita a investigação laboratorial e o conhecimento completo de sua biologia (Morris; Norris, 2012; WHO, 2022).

O reservatório do fungo *P. jirovecii* é exclusivamente o pulmão humano, e a transmissão ocorre principalmente por via aérea, por meio da inalação de partículas contendo o patógeno. Embora a exposição seja comum na população geral, o desenvolvimento da doença está fortemente associado à imunossupressão grave, sendo particularmente frequente em PVHA com contagem de células CD4<sup>+</sup> inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> (Brasil, 2024; WHO, 2022).

### 1.6.3 Formas de transmissão

A transmissão do fungo *P. jirovecii* ocorre predominantemente por via aérea, por meio da inalação de partículas infectantes liberadas por indivíduos colonizados ou doentes (NIH; CDC; IDSA, 2024). Diferentemente de outros fungos oportunistas, esse microrganismo não possui reservatório ambiental conhecido, sendo transmitido diretamente de pessoa para pessoa — característica confirmada por estudos genotípicos em surtos hospitalares (WHO, 2022).

Evidências moleculares sugerem que a infecção primária geralmente ocorre ainda na infância, de forma assintomática, podendo resultar em colonização latente. Essa colonização pode permanecer silenciosa por anos e ser reativada em situações de imunossupressão, como em PVHA, pacientes com neoplasias hematológicas, transplantados ou usuários crônicos de corticosteroides (Ahmadpour *et al.*, 2024; Morris; Norris, 2012).

A detecção de DNA de *P. jirovecii* em ambientes hospitalares, particularmente em unidades que concentram pacientes imunocomprometidos, reforça a necessidade de medidas de prevenção específicas para reduzir a morbimortalidade. Entre as principais estratégias, destaca-se a profilaxia farmacológica para indivíduos de alto risco, como aqueles com contagem de células CD4<sup>+</sup> inferior a 200 células/mm (Brasil, 2024; NIH; CDC; IDSA, 2024).

#### 1.6.4 Aspectos clínicos e tomográficos

A apresentação clínica típica é uma pneumonia subaguda, caracterizada por febre, tosse seca, dispneia progressiva e hipoxemia, que pode evoluir para insuficiência respiratória grave. Em PVHA, a evolução costuma ser mais insidiosa, enquanto em pacientes não HIV, como transplantados, a progressão é geralmente rápida, associada a maior gravidade e pior prognóstico (Morris; Norris, 2012; WHO, 2022).

No exame físico, a ausculta pode ser normal ou revelar estertores finos, não refletindo a gravidade da hipoxemia, que frequentemente é significativa mesmo em pacientes com sinais clínicos discretos. Esse descompasso também se observa nos achados radiológicos: a radiografia de tórax pode ser normal ou pouco alterada nas fases iniciais, apesar de quadro clínico respiratório grave. Quando presentes, as alterações típicas incluem infiltrado intersticial bilateral difuso. A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) é mais sensível que a radiografia convencional, e os achados de opacidades em “vidro fosco” difusas ou perihilares, com ausência de nódulos e presença de cistos, são característicos da doença, e juntamente com o quadro clínico ajudam a definir o diagnóstico de PCP em pessoas vivendo com HIV/Aids (Brasil, 2024; Morris; Norris, 2012; WHO, 2022).

Casos extrapulmonares de PCP são raros, mas podem afetar linfonodos, fígado, baço, medula óssea e pele em indivíduos com imunodepressão severa. Além disso, a coinfecção com outros agentes oportunistas, como citomegalovírus ou bactérias, é comum e pode agravar o curso clínico (NIH; CDC; IDSA, 2024; WHO, 2022; Morris; Norris, 2012).

#### 1.6.5 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico da PCP baseia-se na integração entre a avaliação clínica, achados de imagem e métodos laboratoriais específicos, sendo desafiador pelo fato de *Pneumocystis jirovecii* não ser cultivável em meios de cultura convencionais (NIH; CDC; IDSA, 2024).

A confirmação diagnóstica requer a detecção do microrganismo em amostras respiratórias, como lavado broncoalveolar (LBA), aspirado traqueal ou escarro induzido.

A pesquisa direta pode ser realizada por colorações específicas, como Giemsa, metenamina de prata ou azul de toluidina. A imunofluorescência direta é considerada o padrão de referência, por apresentar maior sensibilidade em comparação às técnicas convencionais (Brasil, 2024; NIH/CDC/IDSA, 2024).

Métodos moleculares, especialmente a PCR tornaram-se ferramentas centrais no diagnóstico da PCP. A PCR em LBA apresenta sensibilidade de 94–99% e especificidade de 79–96%, permitindo a detecção de cargas fúngicas muito baixas e superando métodos clássicos, sobretudo em PVHA ou sob profilaxia (Morris; Norris, 2012; NIH; CDC; IDSA, 2024).

A avaliação da oxigenação é igualmente fundamental. A hipoxemia é a anormalidade laboratorial mais característica da PCP em PVHA, sendo utilizada para classificar gravidade e orientar o manejo. Mesmo em casos com radiografia de tórax normal, a hipoxemia grave ao exercício é típica e associa-se a pior prognóstico, com mortalidade chegando a 60% entre os pacientes que necessitam de suporte ventilatório (Brasil, 2024; Morris; Norris, 2012).

Outro marcador frequentemente avaliado é a desidrogenase lática (LDH) sérica, geralmente elevada em pacientes com PCP, embora sua utilidade seja limitada pela baixa especificidade. Valores discretamente aumentados podem sugerir PCP em associação ao quadro clínico e radiológico, enquanto níveis acentuadamente elevados (>1.000 UI/L) orientam mais fortemente para histoplasmose disseminada, diagnóstico diferencial importante em PVHA com imunossupressão avançada (Ahmadpour *et al.*, 2024; Brasil, 2024).

#### 1.6.6 Tratamento

O tratamento da PCP baseia-se no uso de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), considerado o fármaco de escolha em casos leves e graves pela sua elevada eficácia contra *P. jirovecii* (Brasil, 2024; NIH/CDC/IDSA, 2024). O início deve ser precoce e, diante de forte suspeita clínica em indivíduos imunocomprometidos, frequentemente empírico, já que atrasos estão associados a rápida progressão e maior mortalidade (Ahmadpour *et al.*, 2024; WHO, 2022;).

Apesar da sua eficácia, o TMP-SMX pode causar reações adversas relevantes, como exantema, citopenias e nefrotoxicidade. Nesses casos, utilizam-se esquemas alternativos, incluindo pentamidina intravenosa, atovaquona oral ou a combinação

clindamicina-primaquina, cuja escolha depende da gravidade do quadro e da disponibilidade local — fator limitante em muitos serviços devido ao alto custo ou difícil aquisição (NIH/CDC/IDSA, 2024).

A profilaxia primária com TMP-SMX é amplamente indicada para PVHA com contagem de células CD4<sup>+</sup> <200 células/mm<sup>3</sup>, além de pacientes transplantados, onco-hematológicos ou em uso prolongado de corticosteroides/imunossupressores. Em situações de contraindicação ao TMP-SMX, a dapsona é uma alternativa eficaz e recomendada (Brasil, 2024; NIH/CDC/IDSA, 2024;).

A profilaxia secundária deve ser mantida para prevenir recorrências enquanto a contagem de células CD4<sup>+</sup> permanecer abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>. Com a reconstituição imunológica sustentada após TARV eficaz — definida pela supressão da carga viral e aumento persistente de células CD4<sup>+</sup> — a profilaxia pode ser descontinuada com segurança (NIH/CDC/IDSA, 2024; Brasil, 2024).

Nas regiões endêmicas e de recursos limitados, entretanto, persistem barreiras estruturais que dificultam o manejo adequado da PCP. Entre elas, destacam-se o início tardio da terapia, a não implementação da profilaxia em indivíduos elegíveis e o acesso restrito aos métodos diagnósticos oportunos. Esses entraves explicam, em parte, as altas taxas de morbimortalidade ainda observadas na doença (Brasil, 2024).

## 1.7 Aspergilose Pulmonar crônica

### 1.7.1 Epidemiologia

A APC é uma micose que acomete principalmente indivíduos com doenças pulmonares estruturais prévias, como sequelas de TB, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), bronquiectasias, fibrose pulmonar ou sarcoidose (Denning *et al.*, 2016).

Estima-se que a APC afete cerca de 2,2 milhões de pessoas no mundo, com maior concentração em países de baixa e média renda onde a TB permanece endêmica. Entre 5% e 13% dos pacientes com cavidade pulmonar pós-TB podem evoluir para APC (Denning *et al.*, 2022).

No Brasil, a ausência de notificação compulsória e o subdiagnóstico dificultam a mensuração da carga real da doença (WHO, 2022). Em Mato Grosso do Sul, estudo

recente revelou prevalência de 10,9% de APC em pacientes com história de TB, sendo mais frequente após quatro anos do diagnóstico da TB (Volpe-Chaves *et al.*, 2022).

Embora menos comum, a APC também ocorre em PVHA, sobretudo quando associada à coinfecção TB-HIV. Nesses casos, o dano pulmonar residual decorrente da TB, aliado à recuperação imunológica parcial obtida com a TARV, favorece o estabelecimento de infecção crônica por *Aspergillus*. (Magri *et al.*, 2024; Ocansey *et al.*, 2022).

Um estudo africano corrobora essa associação: em Gana, observou-se prevalência de APC em 6,8% de HIV-positivos (Ocansey *et al.*, 2022). De forma semelhante, revisões conduzidas por Denning e colaboradores (2022) estimam que a APC possa acometer até 5–10% dos pacientes tratados por TB, incluindo PVHA, indicando que a doença pode emergir mesmo em contextos de imunossupressão parcial.

A doença apresenta evolução desfavorável, com mortalidade em cinco anos variando de 38% a 85%, influenciada pela dificuldade de diagnóstico precoce e pelo acesso limitado a terapias antifúngicas em países endêmicos de TB (Denning *et al.*, 2016; Volpe-Chaves *et al.*, 2020).

Revisões internacionais reforçam que, embora rara, a APC em PVHA está associada à mortalidade muito elevada, particularmente em indivíduos com contagem de células CD4<sup>+</sup>< 100 células/mm<sup>3</sup> ou múltiplas coinfecções, alcançando letalidade superior a 80% em séries históricas (Denning *et al.*, 2022, WHO, 2022).

Apesar de ocorrer mais frequentemente após o tratamento da TB, estudo conduzido em pacientes com TB ativa, estimou prevalência próxima de 7%, com cavitações pulmonares em até 90% dos casos e ocorrência de coinfecção por HIV em parte dos pacientes (Andrade, 2024). Esses achados reforçam que a APC permanece subdiagnosticada e pode ocorrer concomitantemente à TB, especialmente em áreas endêmicas, ressaltando a importância do uso de métodos sorológicos padronizados para o diagnóstico e vigilância da doença.

### 1.7.2 Agente etiológico

A APC é causada predominantemente por *Aspergillus fumigatus*, um fungo filamentoso e saprofítico do filo Ascomycota, amplamente presente no ambiente. Essa espécie destaca-se pela elevada capacidade de produção de conídios de pequeno

diâmetro (2–3 µm), que alcançam facilmente as vias aéreas inferiores após a inalação. Além disso, apresenta notável adaptação ao hospedeiro, com crescimento em temperaturas de até 55 °C, o que contribui para sua maior patogenicidade em relação a outras espécies do gênero (Denning *et al.*, 2016; WHO, 2022a).

Embora *A. fumigatus* seja a espécie predominante, outras como *A. niger* e *A. flavus* também podem estar envolvidas nas formas crônicas da APC (Denning *et al.*, 2022). Em algumas regiões, por exemplo, até 40% dos casos de APC são atribuídos a linhagens não-fumigatus (Volpe-Chaves *et al.*, 2020).

A instalação da APC está intimamente ligada a alterações estruturais prévias nos pulmões, especialmente cavitações pós-TB ou áreas de bronquiectasia, que oferecem nichos ideais para colonização persistente, crescimento fúngico e inflamação crônica (Ocansey *et al.*, 2022).

### 1.7.3 Formas de transmissão

A APC resulta da inalação de conídios de *Aspergillus* spp.— especialmente *A. fumigatus*— produzidos continuamente no ambiente. Esses esporos são encontrados em materiais orgânicos em decomposição, como folhas secas, solo e grãos armazenados, além de poeira domiciliar, compostos vegetais, sistemas de ventilação e até em ambientes hospitalares (Denning *et al.*, 2016; CDC, 2024).

A doença não é contagiosa e não se transmite por contato direto entre pessoas. Embora a exposição aos conídios seja praticamente universal, a barreira imunológica inata das vias aéreas e a resposta alveolar normalmente impedem a germinação fúngica em indivíduos saudáveis (Denning *et al.*, 2016; WHO, 2022).

A instalação da APC depende de alterações estruturais pulmonares pré-existentes, que favorecem a deposição, germinação e colonização persistente do fungo. Cavitações pós-TB, bronquiectasias e sequelas de doenças fibrosantes constituem os principais nichos para o desenvolvimento da forma crônica da infecção (Denning *et al.*, 2016; Ocansey *et al.*, 2022; WHO, 2022).

Entre os fatores de risco adicionais, destacam-se histórico de TB pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fibrose pulmonar idiopática, sarcoidose, pneumoconioses e o uso prolongado de corticosteroides ou imunossupressores em grau moderado (WHO, 2022; CDC, 2024).

#### 1.7.4 Aspectos clínicos

A APC é uma doença pulmonar de curso insidioso, progressivo e destrutivo, associada a sintomas respiratórios persistentes e declínio funcional ao longo de meses ou anos. Em regiões com alta prevalência de TB, a APC é frequentemente confundida com recidiva ou sequelas da doença, em razão da sobreposição de manifestações clínicas e radiológicas (Ocansey *et al.*, 2022; WHO, 2022; CDC, 2024).

A APC pode se manifestar de diferentes formas, que variam quanto à extensão e à gravidade das lesões pulmonares. Tradicionalmente, são descritas as formas de aspergiloma simples, aspergilose pulmonar crônica cavitária (APCC), aspergilose pulmonar crônica fibrosante e aspergilose pulmonar crônica necrosante (também chamada de semi-invasiva). Essas formas frequentemente se sobrepõem, representando um espectro contínuo de gravidade clínica (Denning *et al.*, 2016).

Embora Ocansey et al. (2022) não tenham detalhado essas distinções morfológicas, seu estudo contribui para o entendimento da APC a partir de uma definição de caso aplicável a contextos de recursos limitados, baseada no algoritmo proposto pela Global Action for Fungal Infections (GAFFI). Nessa abordagem, o diagnóstico de APC requer a presença de sintomas respiratórios crônicos (tosse persistente, perda de peso e/ou hemoptise) por mais de três meses; achados radiológicos compatíveis, como cavitações, bola fúngica (aspergiloma), fibrose pericavitária, infiltrados ou espessamento pleural; e evidência laboratorial de infecção por *Aspergillus* spp.

Doenças prévias que alterem a estrutura pulmonar podem dificultar os mecanismos imunológicos de defesa e facilitam a colonização, infecção e doença fúngica. Tuberculose pulmonar (TBP) prévia, em especial a com sequela cavitária, é a predisposição mais comum observada em pacientes com APC. Além da TB, infecções por micobactérias não-tuberculosas (MNT), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), enfisema pulmonar e câncer de pulmão também são relatados por predispor (Denning *et al.*, 2016).

#### 1.7.5 Diagnóstico laboratorial e de imagem

O diagnóstico da APC é desafiador e requer a integração de achados clínicos, radiológicos, sorológicos e microbiológicos.

De acordo com as diretrizes da European Respiratory Society e da Infectious Diseases Society of America, a APCC deve ser considerada em pacientes com sintomas respiratórios persistentes por mais de três meses — geralmente tosse, dispneia e perda ponderal — associados a lesões cavitárias pulmonares progressivas e evidência laboratorial de infecção por *Aspergillus* spp. (Denning *et al.*, 2016; WHO, 2022).

Por outro lado, outras apresentações crônicas, como o aspergiloma simples e o nódulo por *Aspergillus*, geralmente não cursam com sintomas persistentes, sendo paucissintomáticas ou assintomáticas e frequentemente identificadas incidentalmente em exames de imagem (Denning *et al.*, 2016; Page *et al.*, 2019).

A TC de tórax, especialmente a TCAR, é fundamental para a caracterização da doença. Esse exame permite identificar cavidades de paredes espessas, fibrose pericavitária, espessamento pleural e, ocasionalmente, aspergilomas, sendo decisivo para o diagnóstico diferencial frente a outras doenças pulmonares crônicas, como TB residual e neoplasias (Ocansey *et al.*, 2022; WHO, 2022).

A sorologia para detecção de IgG específica contra *Aspergillus fumigatus* é o principal método laboratorial de confirmação diagnóstica, com positividade em mais de 90% dos casos de APC confirmados (Ocansey *et al.*, 2022). No entanto, sua sensibilidade pode ser reduzida em pacientes imunocomprometidos, nos quais a resposta humoral é limitada. Outros biomarcadores, como galactomanana e β-D-glucana, apresentam utilidade restrita, sendo mais indicados nas formas subagudas ou invasivas (Denning *et al.*, 2016).

A sorologia para detecção de IgG específica contra *Aspergillus fumigatus* é o principal método laboratorial de confirmação diagnóstica da aspergilose pulmonar crônica, com positividade relatada em mais de 90% dos casos (Ocansey *et al.*, 2022). Entretanto, sua sensibilidade pode ser reduzida em pacientes imunocomprometidos, em razão da resposta humoral limitada. Biomarcadores como o galactomanano têm utilidade restrita na forma crônica, sendo mais indicados nas formas subagudas ou invasivas (Denning *et al.*, 2016).

O exame micológico direto é um componente essencial do diagnóstico, pois fornece evidência microbiológica direta de infecção por *Aspergillus* spp. Em amostras respiratórias (escarro, aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar), a microscopia para detecção de hifas septadas e ramificadas é fortemente recomendada. Embora a simples visualização ou isolamento do fungo não confirmem, por si só, a APC —

devido ao caráter ubíquo e potencial de colonização do agente —, um resultado positivo reforça a suspeita de infecção ativa quando correlacionado a achados clínicos, sorológicos e da cultura (Denning *et al.*, 2016; Ocansey *et al.*, 2022; WHO, 2022).

### 1.7.6 Tratamento

O tratamento da APC é desafiador, visando controlar a infecção, estabilizar o quadro clínico e prevenir complicações como hemoptise grave e progressão da fibrose pulmonar. As diretrizes da *European Respiratory Society* (ERS) e da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) recomendam antifúngicos orais de uso prolongado como primeira linha terapêutica, com destaque para o itraconazol, que apresenta eficácia clínica comprovada e boa disponibilidade para o manejo ambulatorial (Denning *et al.*, 2016; WHO, 2022).

Em casos de falha terapêutica ou intolerância ao itraconazol, alternativas incluem voriconazol, posaconazol ou isavuconazol, empregados como terapia de substituição ou de resgate, conforme a gravidade e a resposta clínica (Denning *et al.*, 2016; WHO, 2022; CDC, 2024).

A cirurgia tem papel restrito e é indicada principalmente para pacientes com aspergiloma único sintomático, especialmente na presença de hemoptise recorrente com risco de sangramento maciço. A decisão cirúrgica deve considerar a função pulmonar e as comorbidades, devido ao risco de complicações perioperatórias (Denning *et al.*, 2016).

Além do tratamento antifúngico, o manejo integral envolve suporte clínico para doenças pulmonares subjacentes, fisioterapia respiratória e acompanhamento radiológico periódico. A OMS reconhece a APC como micose fúngica negligenciada e enfatiza a necessidade de ampliar o acesso ao diagnóstico precoce e a antifúngicos de qualidade em países endêmicos (WHO, 2022; CDC, 2024).

## 1.8 Paracoccidioidomicose

### 1.8.1 Epidemiologia

A PCM é uma micose sistêmica endêmica da América Latina, sendo que 80% dos casos são relatados no Brasil. As regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste apresentam as maiores taxas de incidência, associadas a atividades agropecuárias, solos úmidos ricos em matéria orgânica e áreas de desmatamento ou cultivo intensivo (Martinez *et al.*, 2015; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

A doença afeta predominantemente homens adultos, entre 30 e 60 anos, em sua maioria trabalhadores rurais. A menor ocorrência em mulheres está relacionada ao efeito protetor dos estrogênios, que inibem a transformação da forma micelial para a leveduriforme patogênica (Martinez *et al.*, 2015; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

Estudos sorológicos indicam elevada taxa de infecção latente em áreas endêmicas, mas apenas uma pequena parcela dos indivíduos desenvolve a doença clínica. A forma pulmonar crônica é a apresentação mais comum, enquanto a forma aguda/subaguda, menos frequente, ocorre principalmente em crianças, adolescentes e adultos jovens (Martinez *et al.*, 2015; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; Paniago *et al.*, 2003).

Em indivíduos imunossuprimidos, especialmente em PVHA, a PCM pode apresentar evolução agressiva e formas disseminadas. Estudos Brasileiros apontam que cerca de 4 a 5% dos pacientes com PCM têm coinfecção por HIV, com mortalidade que pode chegar a 25% em pacientes com AIDS, especialmente quando o diagnóstico é tardio (Brasil, 2024; Martinez *et al.*, 2015; Paniago *et al.*, 2003; WHO, 2022).

Apesar de sua relevância, a PCM é considerada uma micose negligenciada. O consenso Brasileiro de 2017 reforça a necessidade de vigilância epidemiológica, acesso ao diagnóstico precoce e monitoramento ativo em áreas de risco, sobretudo em locais com histórico de atividades agrícolas e avanço do desmatamento (Brasil, 2024; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; PAHO, 2023; WHO, 2022;).

### 1.8.2 Agente etiológico

A PCM é causada por fungos dimórficos do gênero *Paracoccidioides*, pertencentes ao filo Ascomycota. Durante muito tempo, *P. brasiliensis* foi considerada a única espécie, mas estudos moleculares e filogenômicos demonstraram que *P. brasiliensis* se constitui em um complexo de espécies crípticas, e, uma espécie, *P. lutzii*, separada do complexo *P. brasiliensis*, que predomina nas regiões Centro-Oeste e Norte do Brasil (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

Na natureza, o fungo se apresenta na forma micelial (filamentosa), produzindo conídios infectantes que, ao serem inalados, alcançam os alvéolos pulmonares e se transformam em leveduras multibrotantes à temperatura corporal (37 °C). Essas leveduras constituem a forma patogênica encontrada nos tecidos humanos (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

As espécies de *Paracoccidioides* apresentam diferenças antigênicas, o que pode impactar a sensibilidade dos testes sorológicos. Infecção por *P. lutzii*, por exemplo, pode não ser detectada adequadamente pelos ensaios desenvolvidos para *P. brasiliensis*, representando um desafio diagnóstico em áreas onde essa espécie predomina (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

### 1.8.3 Formas de transmissão

A PCM é adquirida quase exclusivamente pela via inalatória, por meio da aspiração de conídios produzidos pelas formas miceliais de *Paracoccidioides* spp. presentes no ambiente. Esses propágulos fúngicos são encontrados em solos úmidos e ricos em matéria orgânica, comuns em áreas agrícolas, florestais e regiões de desmatamento na América Latina (Brasil, 2024; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; WHO, 2022).

Após a inalação, os conídios alcançam os alvéolos pulmonares e se transformam em leveduras — a forma patogênica nos tecidos humanos. A infecção primária costuma ser assintomática ou paucissintomática, podendo o fungo permanecer latente por anos. A reativação ocorre em situações de imunossupressão, estresse metabólico, envelhecimento ou coinfeção com HIV/AIDS (Brasil, 2024; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; WHO, 2022).

Não há evidências de transmissão interpessoal, seja por contato direto com lesões, fluidos corporais ou secreções, nem por ingestão de alimentos ou água.

Também não há registro de vetores envolvidos na transmissão (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; WHO, 2022).

A associação com atividades ocupacionais é bem estabelecida. Agricultores, trabalhadores da construção civil, garimpeiros e pessoas envolvidas em jardinagem ou escavações estão mais expostos ao risco, especialmente em áreas endêmicas (Martinez *et al.*, 2015; Paniago *et al.*, 2003; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

Estudos sorológicos populacionais evidenciam que a infecção subclínica é frequente em áreas endêmicas, reforçando que o contato com o fungo é comum, embora apenas uma fração dos indivíduos desenvolvam a doença ativa (Martinez *et al.*, 2015; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

#### 1.8.4 Aspectos clínicos

A PCM apresenta amplo espectro de manifestações clínicas, influenciado pela carga inalada de conídios, pela virulência do agente e, sobretudo, pelo estado imunológico do hospedeiro. Em áreas endêmicas, a maioria das infecções é subclínica ou autolimitada; entretanto, uma fração dos indivíduos evolui para doença ativa, que se manifesta principalmente sob duas formas clínicas: aguda/subaguda (juvenil) e crônica (adulta) (Brasil, 2024; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

A forma aguda/subaguda corresponde a cerca de 10% dos casos e ocorre predominantemente em crianças, adolescentes e adultos jovens. Apresenta curso rápido, com comprometimento do sistema reticuloendotelial, febre prolongada, perda ponderal acentuada, hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia generalizada e lesões cutâneo-mucosas. Pode haver abscessos, fistulações e manifestações abdominais relacionadas ao comprometimento intestinal (Paniago *et al.*, 2003; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

A forma crônica é responsável por aproximadamente 90% dos casos e acomete principalmente homens de 30 a 60 anos, geralmente com histórico de exposição rural. Evolui de forma insidiosa, com sintomas respiratórios persistentes como tosse, dispneia, dor torácica e hemoptise. Lesões orais ulceradas, granulomatosas, infiltradas ou com aspecto moriforme são características, frequentemente associadas a disfagia, odinofagia e perda ponderal. Além do pulmão e das mucosas, podem ser acometidos pele, linfonodos, glândulas adrenais — com insuficiência adrenal em até

14% dos casos —, ossos e SNC (Martinez *et al.*, 2015; Paniago *et al.*, 2003; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

Em indivíduos imunossuprimidos, particularmente em PVHA, a PCM pode apresentar evolução rápida e agressiva, com disseminação sistêmica precoce, acometimento cutâneo-mucoso extenso, envolvimento de múltiplos órgãos e maior mortalidade, com manifestações de ambas as formas clínicas, caracterizando a chamada forma mista (Falcão *et al.*, 2022; Morejón, 2009). Nesses casos, o diagnóstico pode ser dificultado pela sobreposição de manifestações com outras infecções oportunistas, como TB e histoplasmose.

As formas graves não tratadas podem evoluir para insuficiência respiratória, sepse secundária e óbito. O diagnóstico precoce e o início rápido da terapia antifúngica são fundamentais para prevenir complicações e reduzir a mortalidade (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

#### 1.8.5 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico da PCM baseia-se na integração de dados clínicos, epidemiológicos, de imagem e laboratoriais, sendo a identificação direta do agente o critério definitivo de confirmação (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

A pesquisa micológica direta em amostras clínicas — como escarro, LBA, raspado de mucosa, aspirado de linfonodo ou fragmento de biópsia — é um método rápido e específico, por demonstrar formas típicas do agente. (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

A cultura fúngica em ágar Sabouraud ou Mycosel® confirma o diagnóstico, embora o crescimento seja lento, variando de 15 a 30 dias. O exame histopatológico é útil para confirmar o diagnóstico em lesões cutâneas, mucosas ou de órgãos internos, revelando granulomas e as leveduras características (Brasil, 2024; Paniago *et al.*, 2003; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

A sorologia tem ampla aplicação tanto no diagnóstico quanto no acompanhamento terapêutico da PCM. Entre as técnicas disponíveis, a IDD é a mais empregada, apresentando sensibilidade entre 80% e 95% e especificidade que pode variar de 85% a 100%, especialmente nas formas crônicas da doença (Brasil, 2024). Entretanto, em áreas onde *P. lutzii* predomina, a acurácia pode ser reduzida, já que os抗ígenos padronizados derivam de *P. brasiliensis* (Brasil, 2024; Shikanai-Yasuda

*et al.*, 2017). Outros métodos, como ELISA e Western Blot, podem ser aplicados em centros de referência. Os títulos sorológicos são úteis para monitorar a resposta terapêutica, embora a negativação possa ser lenta (Brasil, 2024; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

Os métodos moleculares, especialmente a PCR, apresentam potencial para diagnóstico rápido e específico, além de permitirem a diferenciação entre espécies do gênero *Paracoccidioides*. Contudo, ainda não estão amplamente padronizados para uso clínico rotineiro, sendo empregados principalmente em pesquisa e vigilância epidemiológica (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

#### 1.8.6 Tratamento

O tratamento da PCM deve ser individualizado conforme a gravidade clínica, a forma de apresentação e o estado imunológico do paciente. Os objetivos principais são controlar a infecção, prevenir complicações e minimizar sequelas, como fibrose pulmonar e estenoses cicatriciais (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

Nos casos leves a moderados, o itraconazol é considerado o fármaco de primeira escolha devido à elevada eficácia, boa tolerabilidade e esquema posológico simples. A duração da terapia varia geralmente entre 6 e 12 meses, sendo definida pela evolução clínica e sorológica (Brasil, 2024; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

Nas formas graves ou disseminadas, especialmente na apresentação aguda/subaguda, recomenda-se indução com anfotericina B, nas formulações desoxicôlato ou lipídica, seguida por fase de consolidação com itraconazol. Essa abordagem é fundamental em pacientes com acometimento sistêmico extenso, múltiplos órgãos comprometidos ou imunossupressão significativa (Brasil, 2024; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

O TMP-SMX é uma alternativa eficaz quando o itraconazol não pode ser utilizado por intolerância, contraindicção ou indisponibilidade. Apresenta boa penetração no SNC, sendo preferido em casos de neuroparacoccidioidomicose, além de ser útil em coinfecções, como a PCP, frequente em PVHA (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

Em pacientes com coinfecção HIV/PCM, a doença tende a apresentar formas atípicas, refratárias ou recidivantes, exigindo esquemas antifúngicos mais agressivos e de maior duração. Nesses casos, a escolha terapêutica deve considerar não apenas

a eficácia antifúngica, mas também a compatibilidade com a TARV, a fim de evitar interações medicamentosas e reduzir o risco de IRIS (Brasil, 2024; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

A duração do tratamento deve ser suficiente para alcançar cura clínica, radiológica e sorológica. O acompanhamento periódico é essencial para monitorar recidivas, ajustar o regime terapêutico e garantir adesão (Brasil, 2024; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

### Quadro 1- Quadro comparativo de micoses oportunistas

Micose	Agente Etiológico	Principais Manifestações Clínicas	Diagnóstico Laboratorial	Tratamento
Criptococose	<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>C. gattii</i>	Meningite subaguda (febre, cefaleia, rigidez de nuca), pneumonia, lesões cutâneas e infecção disseminada, especialmente em PVHA com contagem de células CD4 <sup>+</sup> <100 células/mm <sup>3</sup>	Exame direto (tinta nanquim), cultura, detecção de antígeno criptocólico (CrAg-LFA), histopatologia, PCR (complementar)	Anfotericina B + flucitosina (indução), fluconazol (consolidação e manutenção até recuperação imunológica)
Histoplasmose	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Forma pulmonar aguda ou crônica, febre, perda de peso, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia; forma disseminada frequente em PVHA com contagem de células CD4 <sup>+</sup> <150 células/mm <sup>3</sup>	Cultura (padrão-ouro, porém lenta), histopatologia, detecção de antígeno urinário e sérico (alta sensibilidade), sorologia, PCR (limitada)	Anfotericina B (formas graves), itraconazol (consolidação e manutenção até recuperação imunológica), teste de antígeno para diagnóstico precoce (OMS)
Pneumocistose (PCP)	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Pneumonia subaguda com febre, dispneia progressiva, tosse seca e hipoxemia grave, predominante em PVHA e imunossuprimidos	Exame direto em LBA com colorações especiais (Giemsa, prata metenamina), β-D-glucana sérica, PCR (alta sensibilidade), sem cultura	TMP-SMX por 21 dias (padrão e manutenção até recuperação imunológica), corticoide adjuvante
Aspergilose Pulmonar Crônica (APC)	<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>A. flavus</i> , <i>A. niger</i>	Tosse crônica, hemoptise, dispneia, cavitações pulmonares com ou sem aspergiloma, evolução lenta, frequentemente pós-tuberculose	Sorologia (IgG anti- <i>Aspergillus</i> ), cultura de escarro/LBA (interpretação com cautela), histopatologia, TC de tórax, PCR (complementar)	Itraconazol (6–12 meses), voriconazol ou posaconazol (alternativas), cirurgia ou embolização (hemoptise grave)
Paracoccidioidomicose (PCM)	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>P. lutzii</i>	Forma aguda/subaguda (linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia), forma crônica (lesões pulmonares, cutâneo-mucosas, orais, perda de peso)	Exame micológico direto (leveduras multibrotantes), histopatologia, sorologia (IDD), cultura lenta (15–30 dias), PCR (em pesquisa)	Itraconazol (6–18 meses), TMP-SMX (alternativa), anfotericina B (formas graves)

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2025 . IDD= imunodifusão dupla. LBA= Lavado broncoalveolar. PVHA= Pessoas vivendo com AIDS.

TC= Tomografia computadorizada. TMP-SMX= Trimetoprim-sulfametoazol.

## 2. JUSTIFICATIVA

Criptococose, pneumocistose e histoplasmose são importantes causas de morbimortalidade em PVHA. Entretanto o impacto da aspergilose e PCM nessa população permanece pouco estudado. A magnitude e a gravidade dessas infecções variam conforme a endemicidade regional e a disponibilidade de recursos diagnósticos e terapêuticos.

Embora o Brasil seja reconhecido pela condução exemplar das políticas de controle do HIV/aids, o diagnóstico das micoses oportunistas ainda é limitado. A escassez de laboratórios de microbiologia capacitados, a ausência de testes moleculares e a implementação tardia de testes rápidos para criptococose e histoplasmose evidenciam fragilidades estruturais. Além disso, pneumocistose, aspergilose e PCM permanecem sem métodos diagnósticos não microbiológicos amplamente disponíveis.

Como consequência, existe no país uma lacuna expressiva no conhecimento sobre a real magnitude, gravidade e formas de diagnóstico das micoses pulmonares e sistêmicas em PVHA, bem como sobre o desempenho de testes rápidos em contextos de vida real. Essa insuficiência de dados é agravada pela baixa priorização das doenças fúngicas nas políticas públicas, pela limitada vigilância epidemiológica e pelo restrito acesso a exames sensíveis e oportunos, fatores que contribuem para diagnósticos tardios e óbitos evitáveis.

Nesse contexto, é fundamental produzir evidências que qualifiquem o entendimento epidemiológico e clínico dessas infecções e orientem estratégias de cuidado. Assim, este estudo se propôs a investigar de forma sistemática a frequência, as manifestações e a evolução clínica das principais micoses pulmonares e sistêmicas (histoplasmose, criptococose, PCP, APC e PCM) em pacientes com aids e imunodepressão grave, a fim de preencher lacunas críticas de conhecimento e subsidiar a formulação de políticas públicas e aprimoramentos diagnósticos no SUS.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Investigar a frequência e a evolução de doenças fúngicas pulmonares e sistêmicas em pessoas vivendo com AIDS e imunossupressão grave, no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian.

#### **3.2 Específicos**

- a) Estimar a prevalência e a incidência de criptococose, histoplasmose, PCP, APC e PCM.
- b) Descrever as características clínico-laboratoriais e evolução clínica dessas micoses.
- c) Analisar os fatores associados à ocorrência de criptococose, PCP e histoplasmose.
- d) Analisar a sobrevida de pacientes com e sem infecção fúngica pulmonar e ou sistêmica.

## 4. MATERIAL E MÉTODO

### 4.1 Tipo, local e período do estudo

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, analítico, com coleta de dados prospectivos, a partir de fontes primárias e secundárias, realizado em pacientes com AIDS e imunossupressão grave, investigados para detecção de criptococose, histoplasmose, PCP, APC e PCM.

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (Humap) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), serviço de referência estadual para doenças infecciosas e parasitárias, com inclusão de pacientes no período entre janeiro de 2022 e fevereiro de 2024.

A definição do período de dois anos, considerou o tempo necessário para acumular número suficiente de casos.

### 4.2 Equipe de pesquisa e coleta de dados

A coleta de dados foi realizada por uma equipe de investigadores, sob supervisão direta da pesquisadora responsável.

Todos os integrantes foram treinados em relação aos critérios de elegibilidade, definição dos desfechos, preenchimento do formulário padronizado na plataforma REDCAP e uso das fontes de dados (prontuário eletrônico e fichas laboratoriais). Foram realizadas reuniões periódicas para revisão de casos, esclarecimento de dúvidas e verificação da consistência das informações, funcionando como estratégia de calibração e auditoria interna dos dados coletados.

### 4.2 Participantes

#### 4.2.1 Amostra

A amostra foi constituída por pacientes atendidos no Humap – em regimes de internação ou ambulatorial –, no reconto temporal definido e que atenderam aos critérios de seleção e elegibilidade. A seleção foi realizada conforme critérios de elegibilidade, disponibilidade e aceite do paciente em participar do estudo. Foram incluídos 232 pacientes.

A identificação dos pacientes elegíveis ocorreu de forma sistemática e diária, por meio de busca ativa em diferentes fontes:

- a) listas de agendamento ambulatorial e do Hospital-Dia;
- b) relação de internações nas enfermarias e na unidade de terapia intensiva;
- c) consulta ao prontuário eletrônico (AGHU) a partir de filtros para diagnóstico de HIV/aids e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup>; e
- d) sinalização de casos pelos médicos assistentes do serviço de referência.

Essa estratégia permitiu rastreamento sistemático e minimizou perdas, garantindo exaustividade da inclusão. Todos os pacientes identificados como potencialmente elegíveis eram avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão e, quando possível, convidados a participar.

No caso dos atendimentos ambulatoriais, os pacientes eram abordados de acordo com o agendamento pelo serviço, incluindo aqueles acompanhados no setor de Hospital-Dia. Para os pacientes hospitalizados que se encontravam instáveis ou impossibilitados de fornecer consentimento, a abordagem era realizada junto ao familiar ou responsável legal, respeitando os preceitos éticos da pesquisa em saúde.

#### **Critérios de inclusão:**

Foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, com infecção pelo HIV confirmada e contagem de células CD4<sup>+</sup> igual ou inferior a 200 células/mm<sup>3</sup>.

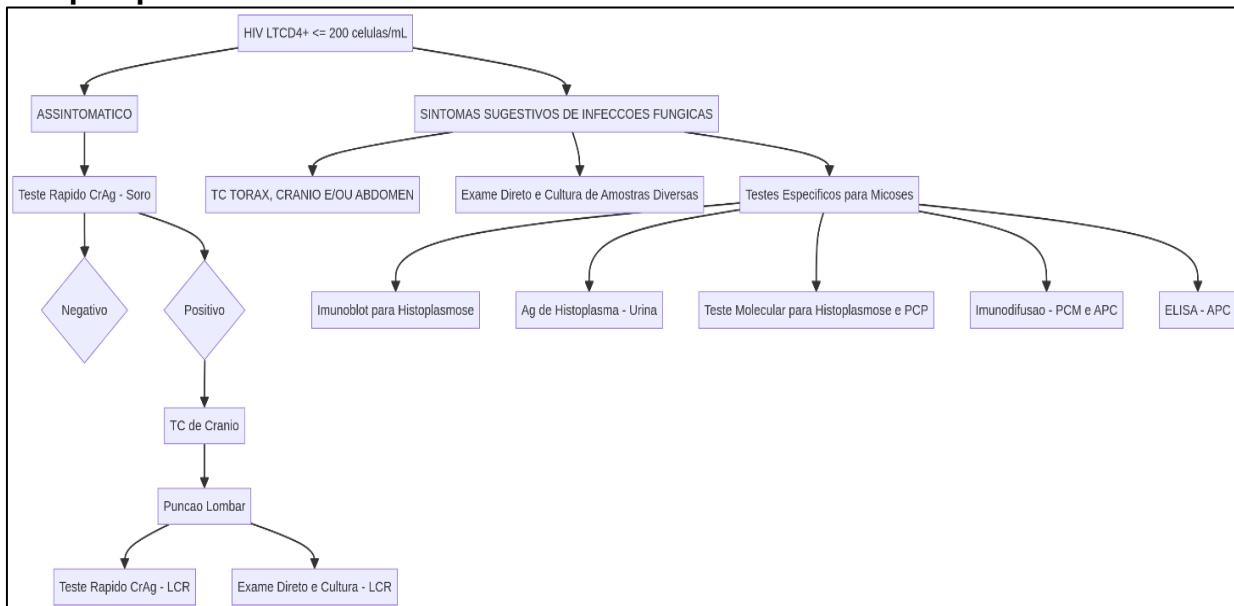
#### **Critério de exclusão:**

Foram excluídas do estudo as pacientes gestantes, devido ao risco associado à realização de tomografia computadorizada.

### **4.3 Critérios de definição de casos**

A definição dos casos de micoses oportunistas neste estudo seguiu critérios previamente estabelecidos, e os diagnósticos foram baseados na combinação de dados clínicos, laboratoriais, radiológicos, microbiológicos, histopatológicos e/ou imunológicos, conforme aplicável a cada agente etiológico.

**Figura 1- Fluxograma dos procedimentos realizados com os pacientes incluídos na pesquisa**



LFA: lateral flow assay para detecção de抗原os criptocóccico; TC: tomografia computadorizada; MD: micológico direto; CF: cultura de fungos; IB: imunoblot; HC: histoplasmose; AG: antígeno; TM: teste molecular; IDD: imundifusão dupla em gel de agar; PCM: paracoccidioidomicose; PCP: pneumocistose; APC: aspergilose pulmonar crônica; LCR: líquido cérebro raquidiano.

Os casos de criptococose, histoplasmose, APC, PCP e PCM foram definidos segundo critérios diagnósticos estabelecidos pelas diretrizes propostas por Perfect et al. (2010), PAHO/WHO (2020), Ocansey et al. (2022), NIH et al. (2024) e Shikanai-Yasuda et al. (2017), respectivamente, conforme descrito no Quadro 2.

**Quadro 2 – Critérios diagnósticos adotados para definição de casos das micoes oportunistas no estudo**

Micose	Critério diagnóstico utilizado	Referência
<b>Criptococose</b>	Confirmação micológico por cultura ou exame direto (tinta da China), detecção de antígeno criptocóccico (CrAg) em soro ou LCE, e/ou achados histopatológicos compatíveis.	Perfect et al., 2010
<b>Histoplasmose</b>	Isolamento de <i>Histoplasma capsulatum</i> por cultura, exame direto, detecção de antígeno, sorologia ou histopatologia compatível.	PAHO/WHO, 2020

<b>Aspergilose pulmonar crônica (APC)</b>	Achados radiológicos típicos (cavitações crônicas), sintomas respiratórios por ≥3 meses, sorologia positiva (IgG anti- <i>Aspergillus</i> ), ou outro marcador de infecção.	Ocansey et al, 2022
<b>Pneumocistose (PCP)</b>	Identificação de <i>Pneumocystis jirovecii</i> por exame direto (tinta de prata, Giemsa ou imunofluorescência), PCR, e/ou achados clínico-radiológicos compatíveis.	NIH/CDC/HIVMA/IDSA, 2024
<b>Paracoccidioidomicose (PCM)</b>	Demonstração do fungo em exame direto, cultura ou histopatologia com aspecto típico ( <i>Paracoccidioides</i> spp.), associada ao quadro clínico.	Shikanai-Yasuda et al., 2017

#### 4.4 Variáveis

##### 4.4.1 Variáveis independentes e fonte de informações

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial no momento da inclusão no estudo e durante o seguimento clínico. Variáveis demográficas, semiológicas, laboratoriais, terapêuticas e evolutivas foram registradas em um formulário estruturado na plataforma REDCap (Harris et al., 2016).

As informações demográficas foram obtidas por meio de entrevista com o participante e, ou familiar enquanto as variáveis semiológicas e a avaliação da resposta terapêutica foram coletadas dos registros dos médicos assistentes.

Os dados laboratoriais complementares, como hemograma, proteína C reativa e exames bioquímicos, foram extraídos dos sistemas eletrônicos da instituição hospitalar, e dos laboratórios de referência, como o Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN), quando aplicável.

A contagem de células CD4<sup>+</sup> utilizada nas análises correspondeu àquela realizada em uma janela de 30 dias antes ou após a data de inclusão.

Os exames realizados para o diagnóstico das micoses incluíram a pesquisa micológica direta com coloração de Giemsa, hidróxido de potássio (KOH) e tinta da China, além de cultivo fúngico em ágar Mycosel® e ágar Sabouraud.

Foram também realizados testes imunológicos específicos para detecção de抗ígenos e anticorpos conforme o agente etiológico investigado (Quadro 3).

### **Quadro 3 – Testes laboratoriais realizados para identificação fúngica**

<b>Agente etiológico</b>	<b>Tipo de teste</b>	<b>Método empregado</b>	<b>Amostra biológica</b>
<i>Cryptococcus</i> spp.	Detecção de antígeno criptocócico (CrAg-LFA)	Ensaio de fluxo lateral	Soro
<i>Aspergillus</i> spp.	Detecção de anticorpos	ELISA e imunodifusão dupla (IDD)	Soro
<i>Paracoccidioides</i> spp.	Detecção de anticorpos	Imunodifusão dupla (IDD)	Soro
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Detecção de antígeno	Ensaio de fluxo lateral (LFA)	Urina

As TC de tórax foram realizadas no próprio serviço de saúde onde o estudo foi conduzido, e as imagens foram avaliadas por radiologistas da instituição.

Além disso, resultados de outros exames realizados por indicação do médico assistente — incluindo exames histopatológicos de biópsias teciduais e análises microbiológicas ou imunológicas de líquidos biológicos, como líquor e líquido pleural — também foram considerados para a definição dos casos de micoses oportunistas.

#### **4.4.2 Variáveis de desfecho**

##### **4.4.2.1 Desfecho primário**

- a) Prevalência e incidência de criptococose, histoplasmose, APC, PCP e PCM.

##### **4.4.2.2 Desfecho secundário**

- a) Incidência de óbito por qualquer causa e pelas doenças fúngicas invasivas durante o seguimento;
- b) Tempo de sobrevida dos participantes, com ou sem infecções fúngicas oportunistas;
- c) Recuperação imunológica no seguimento;
- d) Incidência de IRIS no seguimento.

O tempo de seguimento previsto foi de pelo menos seis meses. O seguimento clínico foi realizado durante os atendimentos médicos de retorno ou novas

hospitalizações e foi encerrado no último atendimento no Serviço, quer seja por óbito, transferência sem possibilidade de monitoramento, perda de seguimento, ou término do período máximo de follow-up — o que ocorresse primeiro.

Pacientes sem desfecho registrado até o término do período de observação foram censurados na última data de atendimento documentada.

Para fins deste estudo, definiu-se recuperação imunológica como o aumento sustentado da contagem de células CD4<sup>+</sup> acima de 350 células/mm<sup>3</sup> após o início da terapia antirretroviral (TARV), em associação à supressão virológica, considerando o intervalo de seis meses após a inclusão do participante no estudo. (Brasil, 2023; WHO, 2022).

A IRIS foi definida como a piora clínica ou o aparecimento de novas manifestações inflamatórias após o início ou reintrodução da TARV, não explicadas por falha terapêutica ou progressão da doença de base, mas atribuídas à resposta imune exacerbada contra patógenos oportunistas, podendo levar à piora de infecções já estabelecidas ou à manifestação de infecções previamente latentes (Brasil, 2024).

#### **4.5 Análise dos dados**

As associações entre variáveis categóricas e os desfechos foram apresentadas em porcentagem e testadas com o teste do qui-quadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) ou, quando necessário, com o teste exato de Fisher. As variáveis numéricas foram apresentadas por mediana com intervalo de quartis [Q1; Q3] e as associações e os desfechos foram avaliadas com o teste t de Student ou o teste de Mann–Whitney, conforme a distribuição dos dados no teste de normalidade de Shapiro-Wilk.

Considerou-se estatisticamente significativo um valor de  $p < 0,05$ . A magnitude das associações foi estimada por odds ratio ajustada, com intervalo de confiança de 95% (IC95%), obtida por análise multivariada por regressão logística binária, incluindo as variáveis com  $p \leq 0,20$  na análise univariada.

A prevalência foi calculada como a proporção de casos das micoses confirmados em relação ao total de pacientes incluídos no estudo (n=232). A incidência foi estimada utilizando o método de pessoa-tempo, definido como o número de casos novos identificados durante o período de acompanhamento dividido pelo total de pessoas-tempo em risco, expresso como casos por 100 pessoas-ano.

A análise de sobrevida foi realizada por meio da curva de Kaplan–Meier, sendo o teste de log-rank utilizado para comparações entre grupos.

#### **4.6 Aspectos éticos**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), sob o parecer nº 5.066.534 e processo nº 50812521.5.0000.0021, em conformidade com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Características gerais da amostra

Foram incluídos 232 pacientes com infecção pelo HIV e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup>. Conforme demonstrado na **Tabela 1**, a amostra compõe-se predominantemente de adultos em idade produtiva, com maior frequência do sexo masculino e de indivíduos autodeclarados pardos ou pretos. Observou-se baixa escolaridade e situação socioeconômica desfavorável em parcela considerável dos participantes, com muitos relatos de renda mensal inferior a um salário mínimo.

Grande parte dos pacientes encontrava-se hospitalizada no momento da inclusão. A imunossupressão foi acentuada, evidenciada pelas baixas contagens de células CD4<sup>+</sup>, e acompanhada por elevada carga viral. A maioria já havia feito uso ou estava em uso atual de terapia antirretroviral.

Além disso, foram identificadas infecções associadas de importância clínica, como sífilis, hepatites virais e, em menor proporção, HTLV.

**Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e laboratoriais de 232 pacientes com AIDS e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup> atendidos em um hospital de referência no Brasil**

Variável	Total de pacientes com informação	N (%) ou Mediana [Q1; Q3]
<b>Idade (anos)</b>	232	41 [33,0; 49,0]
<b>Sexo</b>	232	
Masculino		159 (68,5)
Feminino		73 (31,5)
<b>Cor</b>	232	
Branco		56 (24,1)
Pardo ou Preto		173 (74,6)
Outros		3 (1,3)
<b>Escolaridade</b>	223	
Fundamental completo ou mais		128 (57,4)
Sem estudo/fundamental incompleto		95 (42,6)
<b>Renda mensal</b>	209	
≤ 1 salário mínimo		102 (48,8)
> 1 salário mínimo		107 (51,2)
<b>Tempo de diagnóstico HIV (meses)</b>	232	60,5 [2,0; 124,0]
<b>Setor de atendimento</b>	232	
Enfermaria		155 (66,8)
Hospital-Dia		53 (22,8)
Ambulatório		24 (10,4)
<b>Sorologias positivas</b>		
HBSag	201	2 (1,0)
Anti-HBC total	180	28 (15,5)

Variável	Total de pacientes com informação	N (%) ou Mediana [Q1; Q3]
Teste treponêmico	174	74 (42,5)
Anti-HCV	154	6 (3,9)
Anti-HTLV	77	2 (2,6)
<b>CD4<sup>+</sup> na inclusão (cels/mm<sup>3</sup>)</b>	232	
CD4 <sup>+</sup>		59,5 [24,0; 123,0]
CD4 <sup>+</sup> até 50		106 (45,7)
CD4 <sup>+</sup> 51-100		49 (21,1)
CD4 <sup>+</sup> 101-200		77 (33,2)
<b>CD8<sup>+</sup> na inclusão (cels/mm<sup>3</sup>)</b>	230	428 [248,0; 754,0]
<b>Carga viral do HIV (<math>\log_{10}</math> cópias/mL)</b>	230	4,56 [2,38; 5,63]
<b>Uso atual ou prévio da TARV</b>	232	209 (90,1)

HBsAg: antígeno de superfície da hepatite B; Anti-HBc: anticorpo contra o vírus da hepatite B; TARV= Terapia Antiretroviral; Anti-HCV: anticorpo contra o vírus da hepatite C; HTLV: vírus linfotrópico da célula T humana.

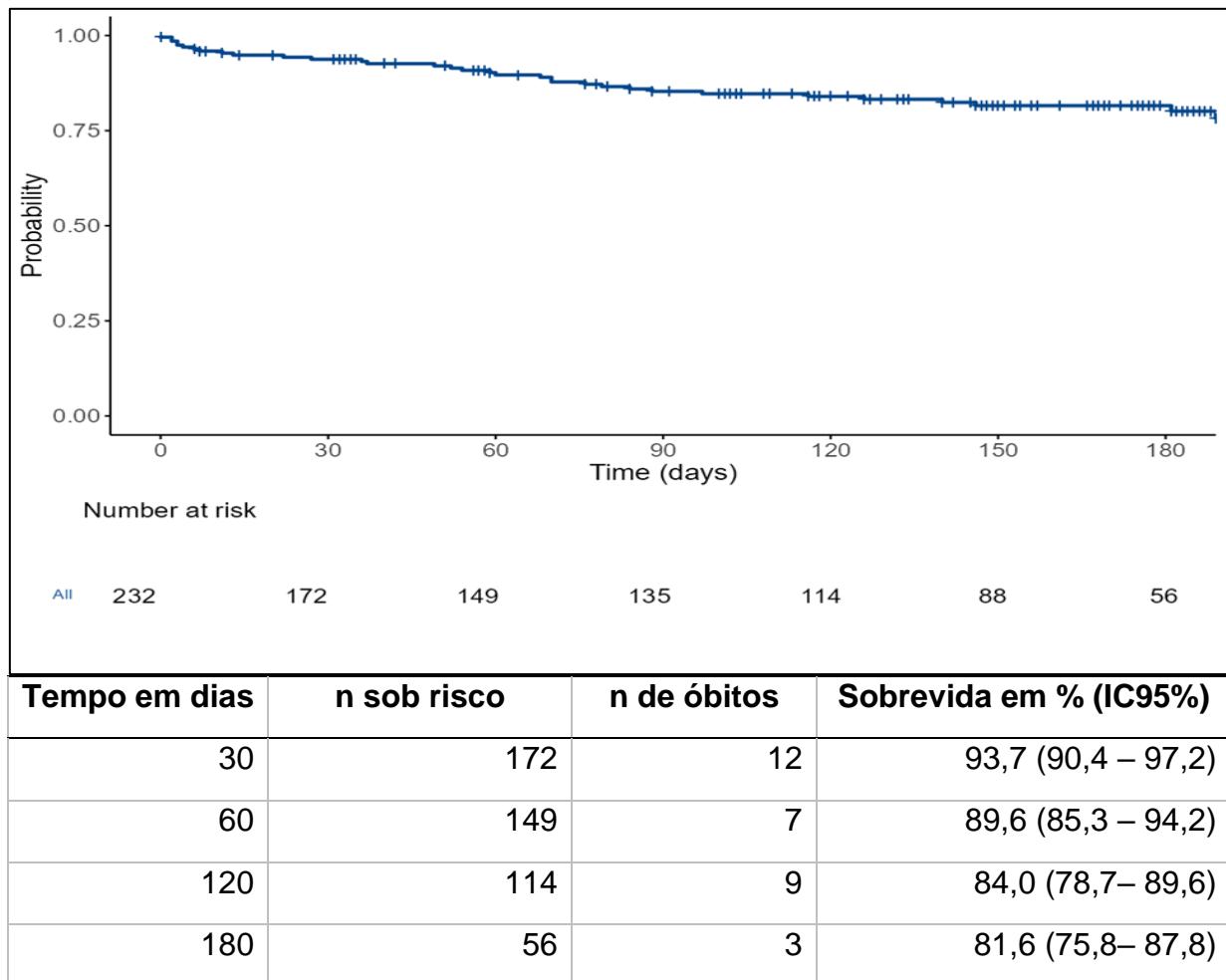
A mortalidade em seis meses foi relevante (**Tabela 2**), e sem diferenças durante o período analisado, o que pode ser visualizado na curva de Kaplan–Meier (**Figura 1**).

**Tabela 2 - Desfecho clínico de 232 pacientes com AIDS e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup> atendidos em um hospital de referência no Brasil**

Evolução	N (%), [IC 95%]
Óbito	31 (13,4) [9,6 – 18,3]
Recuperação imunológica	11 (4,7) [2,7 – 8,3]
IRIS Total	3 (1,3) [0,4 – 3,9]
IRIS TB	3 (1,3) [0,4 – 3,9]

IRIS= Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune; N= número de pacientes;  
TB=Tuberculose

**Figura 1 - Curva de sobrevivência Kaplan-Meier de 232 pacientes com AIDS e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup> atendidos em um hospital de referência no Brasil**



IRIS foi registrada em poucos pacientes, restrita a casos de TB, sem ocorrência de manifestações associadas às infecções fúngicas. A recuperação imunológica durante o seguimento foi pouco expressiva.

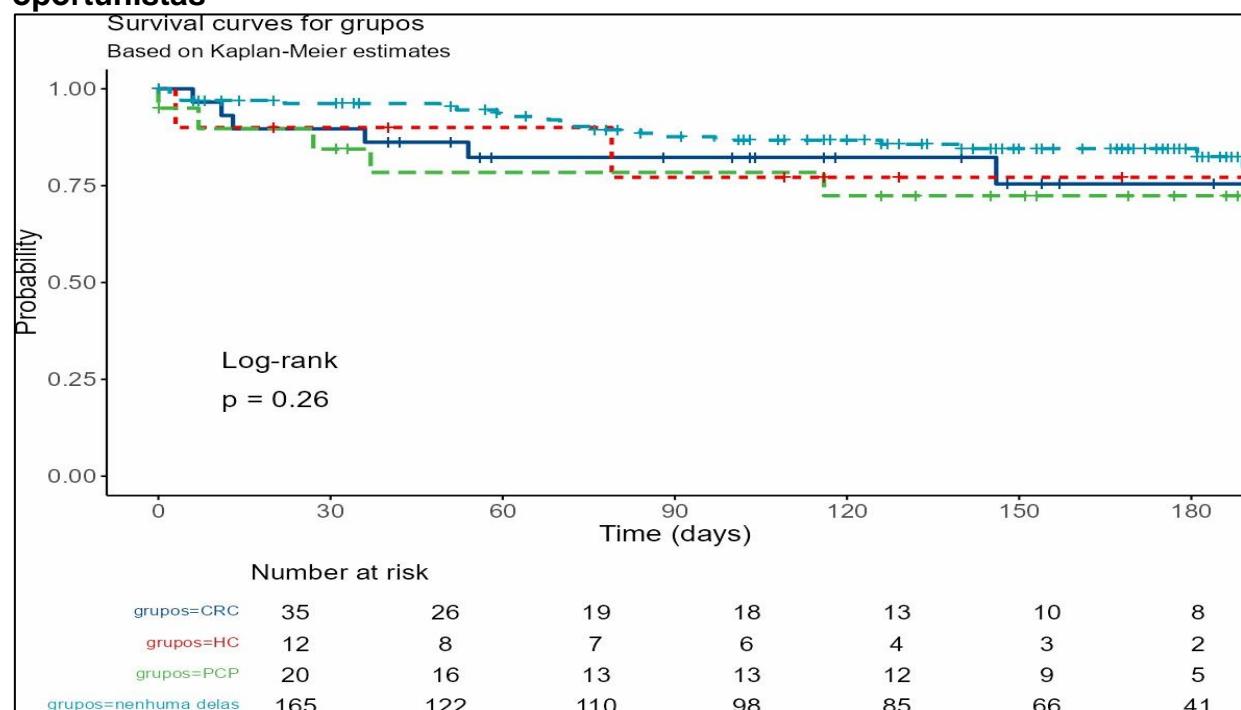
Entre as infecções fúngicas oportunistas avaliadas, observa-se que, considerando o intervalo de confiança de 95%, que a criptococose ocorreu em frequência similar à pneumocistose e foi mais frequente que a histoplasmose se destacou como a mais frequente, seguida pela PCP, histoplasmose e pela APC (Tabela 3).

**Tabela 3 - Taxa de prevalência, de densidade de incidência, de prevalência e de mortalidade letalidade de micoses sistêmicas e pulmonares em 232 pacientes com AIDS e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup> atendidos em um hospital de referência no Brasil (64 pessoas-ano)**

<b>Micose</b>	<b>Prevalência</b>	<b>Densidade de incidência</b>	<b>Letalidade</b>
	<b>N de casos/n de participantes (%) [IC 95%]</b>	<b>N de casos novos/pessoas-ano em risco (em 100 pessoas-ano) [IC 95%]</b>	<b>N de óbitos/ n com a doença (%) [IC 95%]</b>
Cryptococose	35/232 (15,1) [11,1 – 20,2]	4/56,3 (7,1) [2,8 – 17,0]	6/35 (17,1) [8,1 – 32,7]
Pneumocistose	22/232 (9,5) [6,4 – 13,9]	2/57,1 (3,5) [1,0-11,7]	5/22 (22,7) [10,1 – 43,4]
Histoplasmose	13/232 (5,6) [3,3 – 9,3]	1/62,5 (1,6) [0,3 – 8,7]	2/13 (15,4) [4,5 – 73,1]
Aspergilose	2/232 (0,9) [0,2 – 3,1]	0/63,9 (--)	0/2 (--)
Paracoccidioidomicose- nenhum caso			

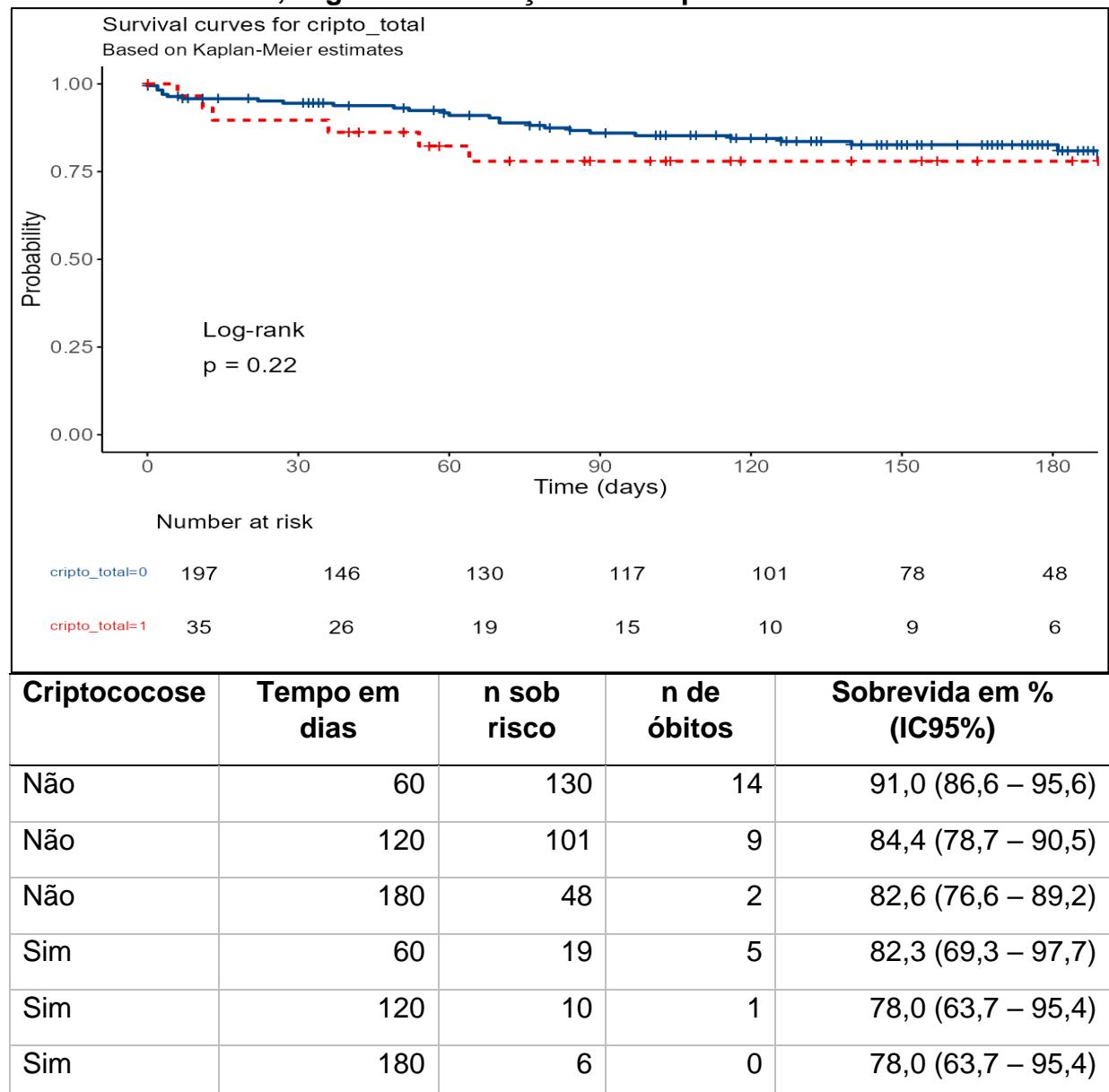
A curva de Kaplan–Meier estratificada por tipo de infecção fúngica (Figura 2), evidencia que não há diferença de sobrevivência entre as diferentes infecções fúngicas, nem em relação aos sem infecção fúngica identificada.

**Figura 2 - Curva de sobrevida Kaplan-Meier para 232 pacientes com AIDS e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup> atendidos em um hospital de referência no Brasil, segundo presença e tipo de infecções fúngicas oportunistas**

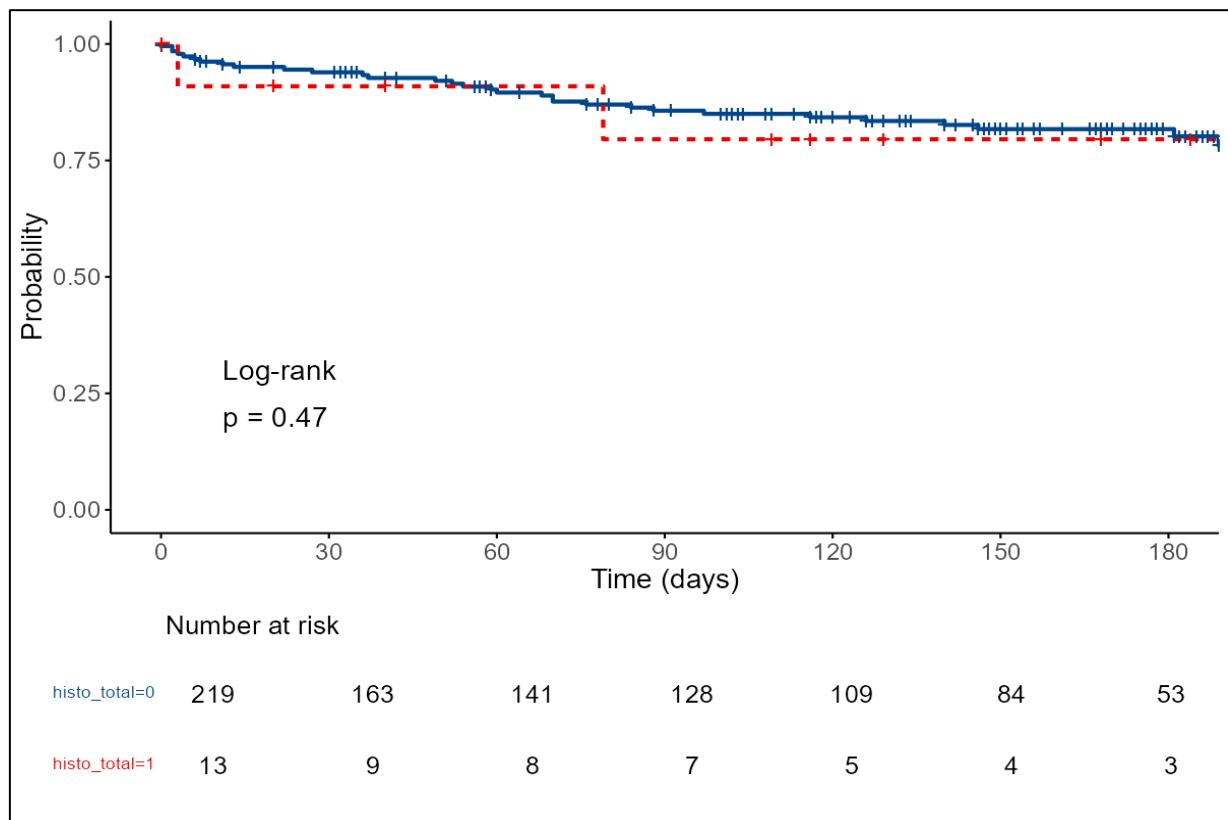


As curvas de Kaplan–Meier (**Figuras 3, 4 e 5**) demonstram que, para todas essas micoses, os desfechos desfavoráveis ocorreram de forma predominante nas primeiras semanas após a inclusão, evidenciando um padrão de óbitos precoces.

**Figura 3 - Curva de sobrevida Kaplan-Meier para 232 pacientes com AIDS e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup> atendidos em um hospital de referência no Brasil, segundo coinfeção com criptococose**

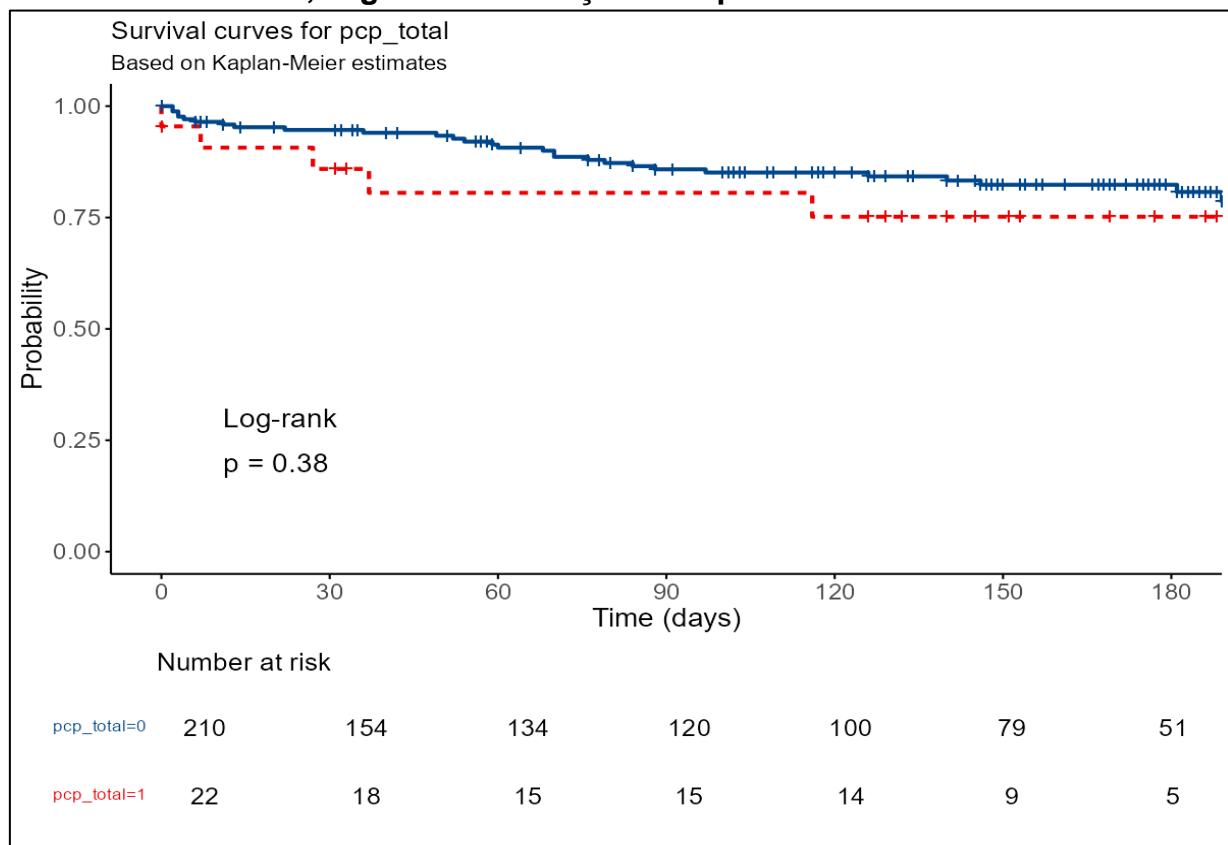


**Figura 4 Curva de sobrevida Kaplan-Meier de 232 pacientes com AIDS e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup>, atendidos em um hospital de referência no Brasil, segundo coinfecção com histoplasmose**



Histoplasmose	Tempo em dias	n sob risco	n de óbitos	Sobrevida em % (IC95%)
Não	60	141	18	89,6 (85,6 – 94,3)
Não	120	109	8	84,3 (78,8 – 90,0)
Não	180	53	3	81,7 (75,8 – 88,1)
Sim	60	8	1	90,9 (75,4 – 100,0)
Sim	120	5	1	79,5 (57,7 – 100,0)
Sim	180	3	0	79,5 (57,7 – 100,0)

**Figura 5 - Curva de sobrevida Kaplan-Meier de 232 pacientes com AIDS e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup>, atendidos em um hospital de referência no Brasil, segundo coinfecção com pneumocistose**



Pneumocistose	Tempo em dias	n sob risco	n de óbitos	Sobrevida em % (IC95%)
Não	60	134	15	90,7 (86,3 – 95,3)
Não	120	100	8	85,1 (79,6 – 90,9)
Não	180	51	3	82,3 (76,3 – 88,9)
Sim	60	15	4	80,5 (65,0 – 99,7)
Sim	120	14	1	75,2 (58,4 – 96,8)
Sim	180	5	0	75,2 (58,4 – 96,8)

## 5.2 Características dos casos de Criptococose

Dos 35 casos de criptococose identificados, 31 (88,6%) foram diagnosticados no momento da inclusão e quatro (11,4%) durante o seguimento, com predomínio de apresentações extrapulmonares e, frequentemente, acometimento de múltiplos sítios. O SNC foi o local mais frequentemente afetado. Coinfecções oportunistas foram frequentes, especialmente TB e histoplasmose (**Tabela 4**).

O tratamento de indução antifúngica apresentou heterogeneidade, incluindo combinações de anfotericina B com flucitosina ou fluconazol, além de casos tratados com monoterapia (**Tabela 4**).

Na avaliação laboratorial (**Tabela 5**), o teste de detecção de antígeno criptocólico em soro mostrou-se a maior taxa de positividade, enquanto cultura e exame micológico direto tiveram rendimento intermediário, variando conforme o tipo de amostra. O exame histopatológico também contribuiu em alguns diagnósticos.

A análise do LCE revelou alterações compatíveis com meningite criptocócica, caracterizadas por pleocitose linfomononuclear, aumento de proteínas e redução de glicose. A identificação de espécie demonstrou predomínio de *C. neoformans*, com identificação de um caso de *C. gattii*.

**Tabela 4 - Aspectos clínicos e terapêuticos de 35 casos de criptococose em pacientes com AIDS e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup> atendidos em um hospital de referência no Brasil**

Variável	N (%)
<b>Sítios acometidos</b>	
SNC	18 (51,4)
Pulmões	2 (5,7)
Sangue	5 (14,3)
Medula óssea	4 (11,42)
<b>Outra Doença oportunista</b>	
TB	8 (22,9)
Histoplasmose	4 (11,4)
<b>Tratamento de indução</b>	
Anfotericina B+flucitosina	20 (57,1)
Anfotericina B+fluconazol	9 (25,7)
Fluconazol	17 (48,6)

SNC=Sistema nervoso central; TB=Tuberculose

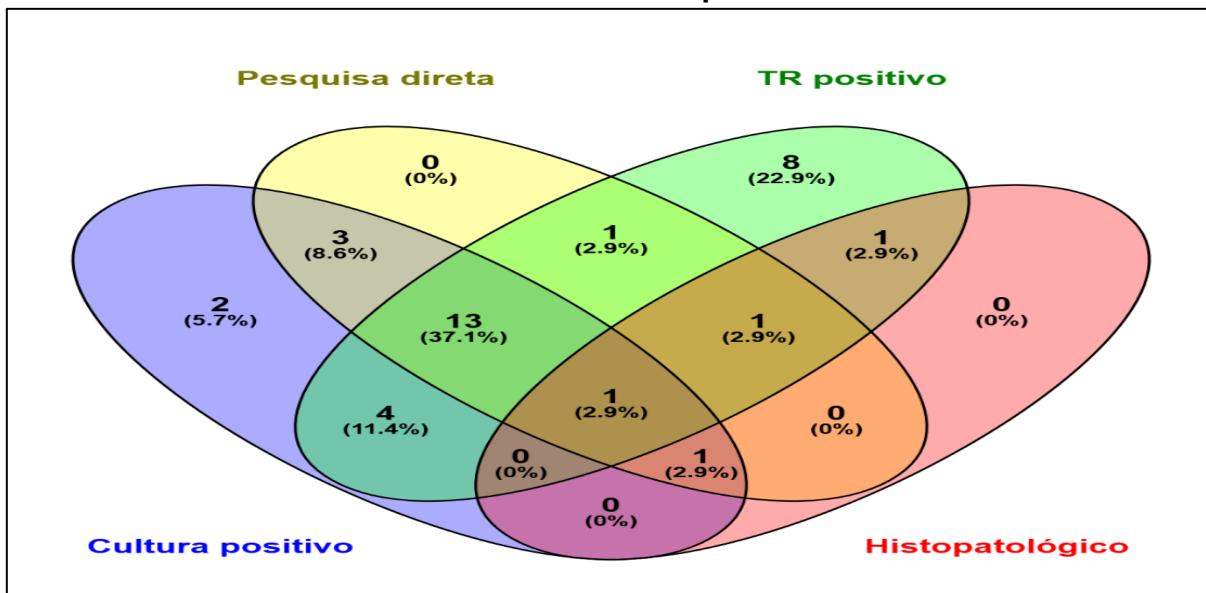
**Tabela 5 - Aspectos diagnósticos laboratoriais dos 35 casos de criptococose em pacientes com AIDS e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup> atendidos em um hospital de referência no Brasil**

Forma de diagnóstico	N positivos/ N realizados	Percentual de positividade(%)
<b>Micológico direto</b>		
LCE	20/34	58,8
AMO	18/34	52,9
Escarro/outra amostra respiratória	1/15	6,7
	5/23	21,7
<b>Cultura</b>		
LCE	24/35	68,5
Escarro/outra amostra respiratória	19/34	55,9
Sangue periférico	4/25	16,0
Sangue periférico	11/18	61,1
Sangue medular (MO)	4/14	28,6
Urina	7/23	30,4
<b>CrAg-LFA</b>		
Soro	29/34	85,2
LCE	24/32	75,0
	15/25	60,0
<b>Histopatológico</b>		
Pulmão	4/22	18,2
Duodeno	2/3	66,7
Colon transverso	1/5	20,0
	1/3	33,3
<b>Identificação da espécie</b>	<b>N de identificados (%)</b>	
<i>C. neoformans</i>	23(95,8)	
<i>C. gattii</i>	1(4,2)	
<b>LCE (pacientes com acometimento SNC)</b>	<b>N de realizados</b>	<b>Mediana [Q1; Q3]</b>
Hemácias/mm <sup>3</sup> (N=17)	17	5,0 [1,0; 157,0]
Leucócitos/mm <sup>3</sup> (N=17)	17	37,0 [11,0; 61,0]
% PMN (N=17)	17	7,0 [2,0; 13,0]
% MN (N=17)	17	91,0 [55,0; 95,0]
Proteínas mg/dL (N=17)	17	92,0 [58,9; 121,0]
Glicose mg/dL (N=16)	16	41,5 [34,8; 54,0]

LCE= Líquido cérebro espinhal; AMO= Aspirado Medula Óssea; CrAg-LFA= Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay; SNC= Sistema Nervoso Central; PMN: polimorfonucleares (neutrófilos); MN: mononucleares (linfócitos e monócitos)

A **Figura 6** apresenta a sobreposição dos principais métodos diagnósticos, com maior frequência de confirmações simultâneas entre CrAg-LFA e cultura, especialmente em amostras de líquor e sangue periférico.

**Figura 6 - Sobreposição dos principais testes diagnósticos laboratoriais entre os 35 casos de criptococose em pacientes com AIDS e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup> atendidos em um hospital de referência no Brasil**



Fonte: Elaborado pela autora em: <https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>. TR= Teste Rápido

A análise de associações (**Tabela 6**) evidenciou frequência significativa da criptococose entre homens e em pacientes hospitalizados em enfermaria. Entre as manifestações clínicas, sintomas neurológicos como cefaleia, desorientação e diplopia foram significativamente mais comuns nesse grupo. A febre apresentou tendência de maior ocorrência, embora sem significância estatística.

O intervalo entre o diagnóstico do HIV/AIDS e a inclusão foi semelhante entre os grupos, e aproximadamente um quarto dos casos de criptococose ocorreu em pacientes com diagnóstico muito recente (até 2 meses) de infecção pelo HIV.

No perfil imunológico, observou-se que os indivíduos com criptococose tinham contagens de CD4<sup>+</sup> mais baixas ( $p<0,016$ ), com predomínio de casos em níveis extremamente reduzidos. Em relação ao uso de terapia antirretroviral, a maioria dos pacientes já estava em tratamento em ambos os grupos, sem diferença significativa.

**Tabela 6- Análise de associação entre variáveis clínicas e epidemiológicas e a ocorrência de criptococose, em 232 pacientes com AIDS e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup> atendidos em um hospital de referência no Brasil**

Variável	Com CRC n=35 N (%) ou mediana [Q1; Q3]	Sem CRC n= 197 N (%) ou mediana [Q1; Q3]	OR [IC 95%]	p
<b>Sexo</b>				<b>0,005</b>
Masculino	31 (88,6)	128 (65,0)	4,18 [1,42-12,42]	
Feminino	4 (11,4)	69 (35,0)	Ref	
<b>Idade (anos)</b>	42,0 [30,5; 49,0]	41,0 [33,0; 49,0]		0,802
< 41	17 (48,6)	97 (49,2)	1,03 [0,50-2,11]	
≥ 41	18 (51,4)	100 (50,8)	Ref	0,530
<b>Cor</b>				<b>0,086</b>
Pardo-Preto	26 (74,3)	147 (74,6)	1,23 [0,50 - 3,03]	
Branco	7 (20,0)	49 (24,9)	Ref	
Outros	2 (5,7)	1 (0,5)		
<b>Escolaridade</b>				<b>0,434</b>
Sem estudo	0 (0)	5 (2,5)		
Ens.Fund/Médio	33 (94,3)	166 (84,3)	Ref	
Ens.Superior	1 (2,9)	18 (9,1)	3,57 [0,46-27,74]	
<b>Tempo Diagnóstico (Meses)</b>	50,0 [3,0; 125,0]	61,0 [2,0; 123,0]		0,902
<b>Abertura de caso HIV (até 2 meses)</b>	9 (25,7)	50 (25,4)		0,967
<b>Setor</b>				<b>0,010</b>
Enfermaria	31 (88,6)	124 (62,9)	4,16 [1,21 - 14,25]	
Hospital-Dia/ambulatório	4 (11,4)	73 (37,1)	Ref	
<b>Renda</b>				<b>0,651</b>
≤ 1 salário mínimo	13 (37,1)	89 (45,2)	1,48 [0,69-3,18]	
> 1 salário mínimo	19 (54,3)	88 (44,7)	Ref	
Não informado	3 (8,6)	2 (5,7)		
<b>Sinais e Sintomas</b>			1,14 [0,31-4,07]	1,000
Tosse	15 (42,9)	90 (45,7)	0,89 [0,48-1,84]	0,757
Vômitos	12 (34,3)	46 (23,4)	1,71 [0,79-3,71]	0,169
Cefaleia	21 (60,0)	63 (32,0)	3,19 [1,52-6,68]	<b>0,001</b>
Déficit motor	7 (20,0)	30 (15,2)	1,39 [0,55-3,47]	0,477
Dispneia	7 (20,0)	28 (14,2)	0,62 [0,26-1,52]	0,302
Febre	24 (68,6)	104 (52,8)	1,95 [0,90-4,20]	0,084
Crise convulsiva	4 (11,4)	17 (8,6)	1,37 [0,43-4,33]	0,533
Desorientação	6 (17,1)	8 (4,1)	4,89 [1,58-15,1]	<b>0,003</b>
Diplopia	4 (11,4)	1 (0,5)	25,3 [2,74-234,0]	<b>0,002</b>
Esplenomegalia	2 (5,7)	8 (4,1)	1,43 [0,29-7,04]	0,650
Fraqueza	11 (31,4)	57 (28,9)	1,13 [0,51-2,45]	0,765
Lesões cutâneas	8 (22,9)	29 (14,7)	1,72 [0,711-4,15]	0,226
Emagrecimento	20 (57,1)	109 (55,3)	1,08 [0,52-2,22]	0,842
Rebaixamento nível consciência	3 (8,6)	7 (3,6)	2,48 [0,60-10,1]	0,187

Variável	Com CRC n=35 N (%) ou mediana [Q1; Q3]	Sem CRC n= 197 N (%) ou mediana [Q1; Q3]	OR [IC 95%]	p
<b>CD4<sup>+</sup> na inclusão (cels/mm<sup>3</sup>)</b>	39 [11,5; 85,0]	69 [25,0; 137,0]		<b>0,016</b>
CD4 <sup>+</sup> até 50	21 (60,0)	85 (43,14)	2,47 [0,99-6,15]	0,133
CD4 <sup>+</sup> 51-100	7 (20,0)	42 (21,31)	1,66 [0,54-5,08]	
CD4 <sup>+</sup> 101-200	7 (20,0)	70 (35,53)		Ref
<b>CD8 na inclusão (cels/mm<sup>3</sup>)</b>	475,0 [259,0; 720,0]	427,0 [245,0; 763,0]		0,901
<b>CV Inclusão (log<sub>10</sub> cópias/mL)</b>	4,7 [4,5; 5,3]	4,6 [2,2; 5,7]		0,959
<b>Uso TARV</b>	29 (82,9)	180 (91,4)	0,45 [0,16-1,25]	0,129

OR = razão de chances; IC 95% = intervalo de confiança de 95%; Ref= categoria de referência utilizada na análise logística; CRC= Criptococose; CV= Carga Viral; TARV= Terapia antiretroviral; Em negrito: p<0,05

Em relação aos parâmetros laboratoriais (**Tabela 7**) observou-se apenas uma tendência discreta a níveis mais elevados de creatinina e valores mais baixos de AST entre os casos de criptococose, sem significância estatística. Os demais exames, como plaquetas, albumina, globulina, hemoglobina, ALT e proteína C reativa, não apresentaram distinções relevantes.

**Tabela 7 - Análise de associação entre variáveis laboratoriais e a ocorrência de criptococose, em 232 pacientes com AIDS e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup>**

Exames Laboratoriais	n com exame na inclusão	Com CRC n=35 mediana [Q1; Q3]	Sem CRC n= 197 mediana [Q1; Q3]	p
Plaquetas(/mm <sup>3</sup> )	231	218.000 [187.000;274.500]	203.000 [142.000;274.500]	0,368
Albumina(g/dL)	205	3,5 [3,1;3,9]	3,3 [2,7;4,0]	0,531
Globulina (g/dL)	203	3,6 [3,2;4,1]	3,8 [3,1;4,6]	0,432
Hemoglobina(g/dL)	232	10,3 [9,0;12,3]	10,5 [8,9;12,]	0,887
Creatinina (mg/dL)	221	0,9 [0,7;1,2]	0,8 [0,6;1,1]	0,050
AST (U/L)	221	25 [17,0;35,0]	29 [20,8;48,3]	0,054
ALT (U/L)	221	24 [11,0; 44,0]	24 [14,8;40,0]	0,603
Proteína C-reativa (mg/dL)	223	12,9 [5,7;42,1]	11,4 [4,22;54,2]	0,968

ALT - Alanina aminotransferase; AST - Aspartato aminotransferase; CRC= Criptococose

### 5.3 Características dos casos de PCP

Foram identificados 22 casos de PCP durante o estudo, sendo 20 (90,9%) no momento da inclusão e dois (9,1%) diagnosticados ao longo do seguimento clínico. O

diagnóstico foi estabelecido com base em critérios clínico-radiológicos e registrado pelo médico assistente em prontuário.

Conforme **Tabela 8**, de modo geral, a população era composta por adultos jovens, com baixa escolaridade e renda familiar reduzida, não sendo observadas diferenças significativas entre os grupos. Em relação ao setor de atendimento, a maioria dos pacientes foi internada em enfermaria.

Nos pacientes com PCP, observou-se tempo significativamente mais curto entre o diagnóstico do HIV e a inclusão no estudo, em comparação ao grupo sem PCP. Além disso, houve maior frequência de casos diagnosticados recentemente (até 2 meses), porém essa diferença não atingiu significância estatística.

Entre as manifestações clínicas nos pacientes com PCP, destacou-se a ocorrência significativa de sintomas respiratórios, especialmente tosse e dispneia ( $p=0,001$ ), além da perda ponderal. No perfil imunológico, observou-se baixa contagem de CD4<sup>+</sup> em ambos os grupos, sem diferenças significativas. O uso de terapia antirretroviral também foi semelhante, com altas proporções de pacientes em tratamento nos dois grupos.

O tratamento foi realizado com TMP-SMX em 100% dos casos. Durante o período de acompanhamento, cinco pacientes (22,7%) evoluíram a óbito. As causas de morte incluíram choque séptico de provável origem pulmonar, pneumocistose pulmonar grave, sepse de focos distintos, TB extrapulmonar e coinfeção por TB e neurotoxoplasmose.

**Tabela 8 - Análise de associação entre variáveis clínicas e epidemiológicas e a ocorrência de pneumocistose, em 232 pacientes com AIDS e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup> atendidos em um hospital de referência no Brasil**

Variável	Com PCP n=22 N (%) ou mediana [Q1; Q3]	Sem PCP n= 210 N (%) ou mediana [Q1; Q3]	OR (IC 95%)	p
<b>Sexo</b>				1,000
Masculino	15 (68,2)	144 (68,6)	Ref	
Feminino	7 (31,8)	66 (31,4)	1,02 [0,40-2,62]	
<b>Idade (anos)</b>	38,0 [33,3; 45,3]	41,0 [33,0; 49,8]		0,357
≥ 41	13 (59,1)	101 (48,1)	0,64 [0,26-1,57]	
<41	9 (40,9)	109 (51,9)	Ref	
<b>Cor</b>				1,000
Branco	5 (22,7)	51 (24,3)	Ref	
Pardo-Preto	17 (77,3)	156 (74,3)	1,11 [0,39 - 3,16]	
Outros	0 (0)	3 (1,4)		
<b>Escolaridade</b>				0,366

Variável	Com PCP n=22 N (%) ou mediana [Q1; Q3]	Sem PCP n= 210 N (%) ou mediana [Q1; Q3]	OR (IC 95%)	p
Ens.Fund/Médio	21 (95,4)	178 (84,8)		Ref
Ens.Superior	0 (0)	19 (9,0)	0,21 [0,01 - 3,65]	
Sem estudo	0 (0)	5 (2,4)		
<b>Tempo Diagnóstico de HIV (Meses)</b>	19,0 [0; 102]	64,5 [4,0; 129,0]		<b>0,033</b>
<b>Abertura de caso de HIV (até 2 meses)</b>	10 (45,4)	49 (23,3)		<b>0,037</b>
<b>Setor de atendimento</b>				0,338
Enfermaria	15 (68,2)	140 (66,7)	1,78 [0,49 - 6,42]	
Hospital-Dia	3 (13,6)	50 (2,4)		Ref
Ambulatório	4 (18,2)	20 (9,5)		
<b>Renda</b>				0,798
≤ 1 salário mínimo	8 (36,4)	94 (44,8)	1,35 (0,52-3,50)	
> 1 salário mínimo	11 (50,0)	96 (45,7)		Ref
Não informado	3 (13,6)	20 (9,5)		
<b>Sinais e Sintomas</b>	22 (100,0)	188 (89,5)	5,37 [0,31-91,6]	0,240
Tosse	19 (86,4)	86 (40,9)	9,13 [2,62-31,8]	<b>&lt;0,001</b>
Vômitos	6 (27,3)	52 (24,8)	1,14 [0,42-3,06]	0,796
Cefaleia	11 (50,0)	73 (34,8)	1,88 [0,77-4,54]	0,157
Déficit motor	2 (9,1)	35 (16,7)	0,500 [0,11-2,24]	0,542
Dispneia	19 (86,4)	44 (20,9)	23,9 [6,76-84,4]	<b>&lt;0,001</b>
Febre	14 (63,6)	114 (54,3)	1,47 [0,59-3,66]	0,401
Crise convulsiva	0 (0,0)	21 (10,0)	0,19 [0,01-3,34]	0,234
Desorientação	12 (54,5)	2 (0,9)	1,65 [0,34-7,90]	0,629
Diplopia	0 (0,0)	5 (2,4)	0,830 [0,04-15,5]	1,000
Esplenomegalia	0 (0,0)	10 (0,5)	0,424 [0,02-7,49]	0,604
Fraqueza	6 (27,3)	62 (29,5)	0,895 [0,33-2,39]	0,825
Lesões cutâneas	3 (13,6)	34 (16,2)	0,817 [0,22-2,92]	1,000
Emagrecimento	19 (86,4)	110 (52,4)	5,76 [1,65-20,0]	<b>0,003</b>
Rebaixamento nível consciência	0 (0,0)	10 (4,8)	0,435 [0,02-7,69]	0,605
<b>CD4<sup>+</sup> na inclusão (cels/mm<sup>3</sup>)</b>	67,0 [26,0; 116,0]	59,5 [23,3; 124,0]		0,853
CD4 <sup>+</sup> até 50	11 [50]	95 [45,2]	1,77 [0,47 - 6,67]	0,708
CD4 <sup>+</sup> 51-100	3 [13,6]	46 [21,9]	0,56 [0,14 - 2,23]	
CD4 <sup>+</sup> 101-200	8 [36,4]	69 [32,9]		Ref
<b>CD8<sup>+</sup> na inclusão (cels/mm<sup>3</sup>)</b>	344 [203,0; 691,0]	445 [254; 755]		0,167
<b>CV Inclusão (log<sub>10</sub> cópias/mL)</b>	4,55 [4,53; 6,11]	5,41 [2,24; 5,55]		<b>0,023</b>
<b>Uso de TARV</b>	19 (86,4)	190 (90,5)	0,66	0,465

OR = razão de chances; IC 95% = intervalo de confiança de 95%; Ref= categoria de referência utilizada na análise; PCP= Pneumocistose; CV= Carga Viral; TARV= Terapia antiretroviral; Em negrito: p<0,05

Em relação ao perfil laboratorial, a **Tabela 9** mostra que pacientes com PCP apresentaram valores mais elevados de ALT e LDH. Pacientes com PCP que evoluíram para óbito apresentaram níveis mais altos de LDH do que os sobreviveram [268 (Q1-Q3, 212-436) vs 666 (Q1- Q3, 477,5-1024); p=0,008].

**Tabela 9 - Análise de associação entre variáveis laboratoriais e a ocorrência de pneumocistose em 232 pacientes com AIDS e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup> atendidos em um hospital de referência no Brasil**

Exames Laboratoriais	n com exame na inclusão	Com PCP n=22 mediana [Q1; Q3]	Sem PCP n= 210 mediana [Q1; Q3]	p
Plaquetas(/mm <sup>3</sup> )	231	231.500[198.250;289.250]	203.000[149.000;270.000]	0,062
Albumina(g/dL)	205	2,6 [2,1;3,2]	3,4 [3,0;4,0]	0,390
Globulina (g/dL)	203	4,2 [3,4;4,9]	3,7 [3,1;4,3]	0,163
Hemoglobina(g/dL)	232	10,4 [9,6;11,9]	10,5 [8,9;12,4]	0,131
Creatinina (mg/dL)	221	0,7 [0,5;0,8]	0,8 [0,6;1,1]	0,450
AST (U/L)	221	35,8 [22,3;62,5]	28,0 [20,0;43,5]	0,295
ALT (U/L)	221	27,5 [19,8;40,0]	24,0 [14,0;40,5]	<b>0,041</b>
Proteína C-reativa (mg/dL)	223	29,4 [7,3;60,6]	10,7 [4,2;50,8]	0,370
LDH (mg/dL)	106	380,0 [252,0;575,0]	216,5[188,8;284,5]	<b>&lt;0,001</b>

ALT - Alanina aminotransferase; AST - Aspartato aminotransferase; LDH: desidrogenase láctica  
PCP=Pneumocistose. Em negrito: p<0,05

#### 5.4 Características dos casos de Histoplasmose

Foram identificados 13 casos de histoplasmose, dos quais 12 (92,3%) foram diagnosticados no momento da inclusão do paciente no estudo, e apenas 1 (7,7%) durante o seguimento. Em todos os pacientes a apresentação clínica foi compatível com forma disseminada (Tabela 10).

O tratamento de indução foi heterogêneo, envolvendo diferentes formulações de anfotericina B, enquanto na fase de manutenção predominou o uso de itraconazol. Parte dos pacientes, entretanto, não recebeu terapia antifúngica específica (Tabela 10).

**Tabela 10 - Aspectos clínicos e terapêuticos de 13 casos de histoplasmose em pacientes com AIDS e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup> atendidos em um hospital de referência no Brasil**

Variável	N (%)
<b>Classificação</b>	
Histoplasmose disseminada	13 (100)
<b>Tratamento de indução</b>	
Anfotericina B desoxicolarato	6 (46,1)
Anfotericina B lipossomal	4 (30,8)
Anfotericina B lipídica	4 (30,8)
Itraconazol	2 (15,4)
<b>Tratamento de manutenção</b>	
Itraconazol	5 (38,5)
Fluconazol	1 (7,7)
<b>Nenhum tratamento</b>	2 (15,4)

AnfoB= Anfotericina B

Entre os métodos laboratoriais avaliados (Tabela 11), a detecção de antígeno urinário apresentou a maior taxa de positividade, superando os demais exames. A cultura apresentou rendimento intermediário, variando conforme o tipo de amostra, enquanto os exames micológicos direto e histopatológico tiveram taxas de positividade mais baixas.

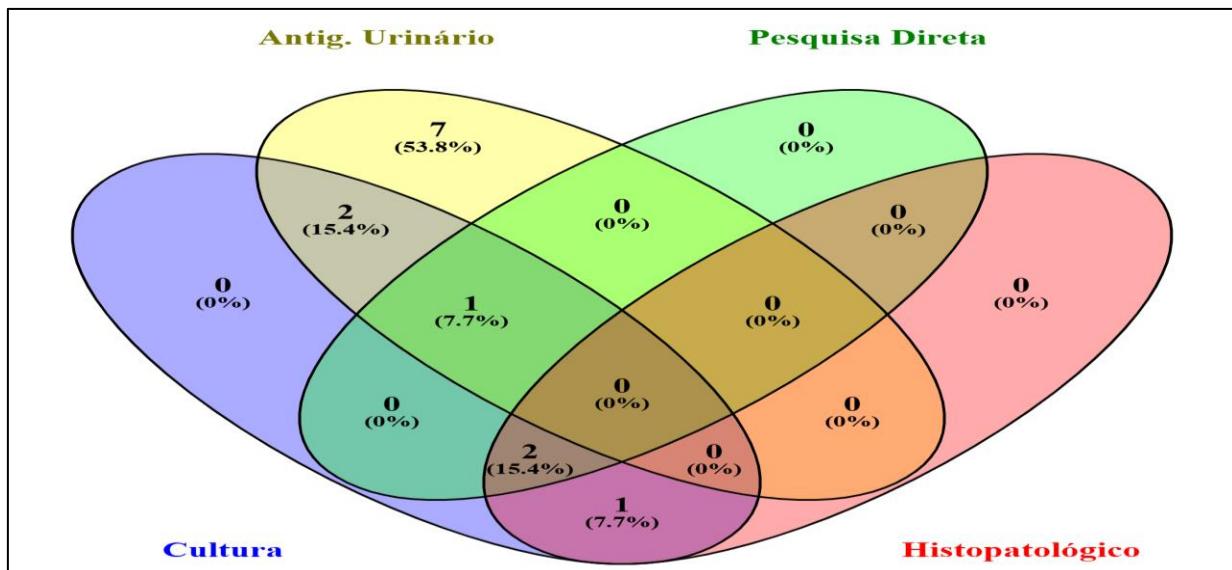
A análise da sobreposição dos métodos (Figura 8) revelou que, na maioria dos casos, o diagnóstico foi estabelecido apenas pelo teste de antígeno urinário. Houve poucos casos confirmados pela combinação de dois métodos, e nenhum paciente apresentou positividade simultânea em todas as técnicas.

**Tabela 11 - Aspectos diagnósticos laboratoriais dos 13 casos de histoplasmose em pacientes com AIDS e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup> atendidos em um hospital de referência no Brasil**

Forma de diagnóstico	N positivos/ N realizados	Percentual de positividade
<b>Micológico direto</b>		
Medula óssea	3/13	23,1
Biópsia de pele	0/5	0,0
Secreção traqueal	3/7	42,9
Escarro	1/5	20,0
Líquido cérebro espinhal	0/7	0,0
<b>Cultura</b>		
Medula óssea	6/13	46,1
Biópsia de pele	1/5	20,0
Sangue periférico	3/6	50,0
Amostra respiratória	2/6	33,3
<b>Antígeno urinário</b>		
ELISA	1/4	25,0
LFA	10/11	90,1
<b>Histopatológico</b>		
LFA= Lateral Flow Assay	7/11	63,6
	10/11	90,9
	3/9	33,4

LFA= Lateral Flow Assay

**Figura 8 - Sobreposição dos principais testes diagnósticos laboratoriais positivos entre os 13 casos de histoplasmose em pacientes com AIDS e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup> atendidos em um hospital de referência no Brasil**



Fonte: Elaborado pela autora em: <https://bioinfofp.cnb.csic.es/tools/venny/>

Conforme demonstrado na Tabela 12, os casos de histoplasmose ocorreram predominantemente em homens jovens, com baixa escolaridade e condições socioeconômicas desfavoráveis, perfil semelhante ao dos demais pacientes da coorte. O tempo desde o diagnóstico do HIV até a inclusão não diferiu entre os grupos, e a maior parte já havia feito uso de terapia antirretroviral.

Os pacientes com histoplasmose apresentaram distribuição semelhante entre atendimentos em enfermaria e ambulatório, ao passo que aqueles sem histoplasmose tiveram maior concentração em enfermaria e hospital-dia, demonstrando padrões distintos de utilização dos serviços de saúde entre os grupos.

O comprometimento imunológico foi acentuado entre os casos, com valores muito baixos de células CD4<sup>+</sup>, frequentemente ≤ 50 células/mm<sup>3</sup>. Clinicamente, todos apresentavam sintomas no momento da inclusão, com predomínio de cefaleia, rebaixamento do nível de consciência, vômitos e emagrecimento, enquanto manifestações respiratórias e febre não foram observadas nesse grupo.

**Tabela 12 - Análise de associação entre variáveis clínicas e epidemiológicas e a ocorrência de histoplasmose, em 232 pacientes com AIDS e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup> atendidos em um hospital de referência no Brasil**

Variável	Com Histoplasmose n=13	Sem Histoplasmose n= 219	OR [IC 95%]	p
	N (%) ou mediana [Q1; Q3]	N (%) ou mediana [Q1; Q3]		
<b>Sexo</b>				0,068
Masculino	12 (92,3)	147 (67,1)	0,17 [0,02-1,33]	
Feminino	1 (7,7)	72 (32,9)	Ref	
<b>Idade</b>	36 [29,5; 41,0]	41 [33,0; 50,0]		0,404
<41 anos	8 (61,5)	106 (48,4)	0,58 [0,18-0,85]	
≥ 41 anos	5 (38,5)	113 (51,6)	Ref	
<b>Cor</b>				0,424
Branco	5 (38,5)	51 (51,6)	Ref	
Pardo-Preto	8 (61,5)	165 (75,3)	0,49 [0,15-1,57]	
Outros	0 (0,0)	3 (1,4)		
<b>Escolaridade</b>				0,702
Ens.Fund/Médio	12 (92,3)	187 (85,4)	Ref	
Ens.Superior	0 (0,0)	19 (8,7)	0,38 [0,02-6,74]	
Sem estudo	0 (0,0)	5 (2,3)		
<b>Tempo</b>	60 [2,0; 104,0]	61 [2,5; 125,0]		0,641
<b>Diagnóstico (Meses)</b>				
Aberura de caso	4 (30,7)	55 (25,11)		0,649
HIV (até 2 meses)				
<b>Setor</b>				0,001
Enfermaria	6 (46,1)	149 (68,0)	2,09 [0,24-17,80]	
Hospital-Dia	1 (7,7)	52 (23,7)	Ref	
Ambulatório	6 (46,1)	18 (8,2)		
<b>Renda</b>				0,780
≤ 1 salário mínimo	3 (23,1)	99 (45,2)	0,61 [0,14-2,65]	
> 1 salário mínimo	5 (38,5)	102 (46,60)	Ref	
Não informado	5 (38,5)	18 (8,2)		
<b>Sinais e Sintomas</b>	13 (100,0)	197 (89,9)	3,08 [0,17-53,5]	0,619
Tosse	2 (15,4)	35 (16,0)	0,95 [0,20-4,50]	1,000
Vômitos	5 (38,5)	58 (26,5)	1,73 [0,54-5,52]	0,347
Cefaleia	9 (69,2)	119 (54,3)	1,89 [0,56-6,32]	0,393
Déficit motor	0 (0,0)	21 (9,6)	0,34 [0,02-5,96]	0,614
Dispneia	0 (0,0)	14 (6,4)	0,52 [0,03-9,28]	1,000
Febre	0 (0,0)	5 (2,3)	1,44 [0,07-27,5]	1,000
Crise convulsiva	0 (0,0)	10 (4,6)	0,74 [0,04-13,3]	1,000
Desorientação	2 (15,4)	66 (30,1)	0,42 [0,09-1,95]	0,355
Diplopia	3 (23,1)	34 (15,5)	1,63 [0,42-6,24]	0,441
Esplenomegalia	7 (53,8)	122 (55,7)	0,92 [0,30-2,85]	0,896
Fraqueza	2 (15,4)	15 (6,8)	2,47 [0,50-12,2]	0,245
Lesões cutâneas	2 (15,4)	35 (16,0)	0,95 [0,20-4,50]	1,000
Emagrecimento	5 (38,5)	58 (26,5)	1,73 [0,54-5,52]	0,347
Rebaixamento nível consciência	9 (69,2)	119 (54,3)	1,89 [0,56-6,32]	0,393
<b>CD4<sup>+</sup> inclusão (cels/mm<sup>3</sup>)</b>	36,0 [15,0; 181,0]	61 [24,0; 119,0]		0,781
CD4 <sup>+</sup> até 50	8 (61,5)	98 (44,7)	8,54 [0,48-151,06]	0,147
CD4 <sup>+</sup> 51-100	0 (0,0)	49 (22,4)	0,133 [0,01-2,46]	

<b>Variável</b>	<b>Com Histoplasmose n=13</b>	<b>Sem Histoplasmose n= 219</b>	<b>OR [IC 95%]</b>	<b>p</b>
	<b>N (%) ou mediana [Q1; Q3]</b>	<b>N (%) ou mediana [Q1; Q3]</b>		
CD4 <sup>+</sup> 101-200	5 (38,5)	72 (32,9)		Ref
<b>CD8 na inclusão (cels/mm<sup>3</sup>)</b>	634 [323,0; 839,0]	425 [241,0;745,0]		0,467
<b>CV Inclusão (log<sub>10</sub> cópias/mL)</b>	5,35 [1,90; 5,71]	4,56 [2,42; 5,59]		0,667
<b>Uso TARV</b>	12 (92,3)	197 (89,9)	1,34 [0,16-10,8]	1,000

OR = razão de chances; IC 95% = intervalo de confiança de 95%; Ref= categoria de referência utilizada na análise; CV= Carga Viral; TARV= Terapia antiretroviral; Em negrito: p<0,05

Nas variáveis laboratoriais (Tabela 13), observou-se contagem de plaquetas significativamente menor, elevação de proteína C reativa e valores mais baixos de ALT, não havendo diferenças significativas para albumina, globulina, hemoglobina, creatinina ou AST.

**Tabela 13 - Análise de associação entre variáveis laboratoriais e a ocorrência de histoplasmose (Histo) em 232 pacientes com AIDS e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup> atendidos em um hospital de referência no Brasil**

<b>Exames Laboratoriais</b>	<b>n com exame na inclusão</b>	<b>Com Histoplasmose n=13</b>	<b>Sem Histoplasmose n= 219</b>	<b>p</b>
		<b>mediana [Q1; Q3]</b>	<b>mediana [Q1; Q3]</b>	
Plaquetas(/mm <sup>3</sup> )	231	141.000 [57.000; 249.000]	206.500 [150.500; 279.750]	<b>0,031</b>
Albumina(g/dL)	205	3,44 [3,06; 3,71]	3,40 [2,80; 4,01]	0,544
Globulina (g/dL)	203	3,40 [3,05; 3,80]	3,75 [3,20; 4,50]	0,245
Hemoglobina(g/dL)	232	9,30 [8,40; 10,0]	10,60 [9,0; 12,4]	0,111
Creatinina (mg/dL)	221	0,820 [0,692; 0,880]	0,850 [0,690; 1,12]	0,731
AST (U/L)	221	23,5 [20,5; 35,5]	29,0 [20,0; 45,0]	0,525
ALT (U/L)	221	15,5 [11,0; 27,3]	24,8 [15,0; 41,0]	<b>0,049</b>
Proteína C reativa (mg/dL)	223	46,6 [10,4; 81,1]	10,8 [4,41; 50,8]	<b>0,047</b>

ALT - Alanina aminotransferase; AST - Aspartato aminotransferase; Em negrito: p<0,05

## 5.5 Características dos casos de Aspergilose

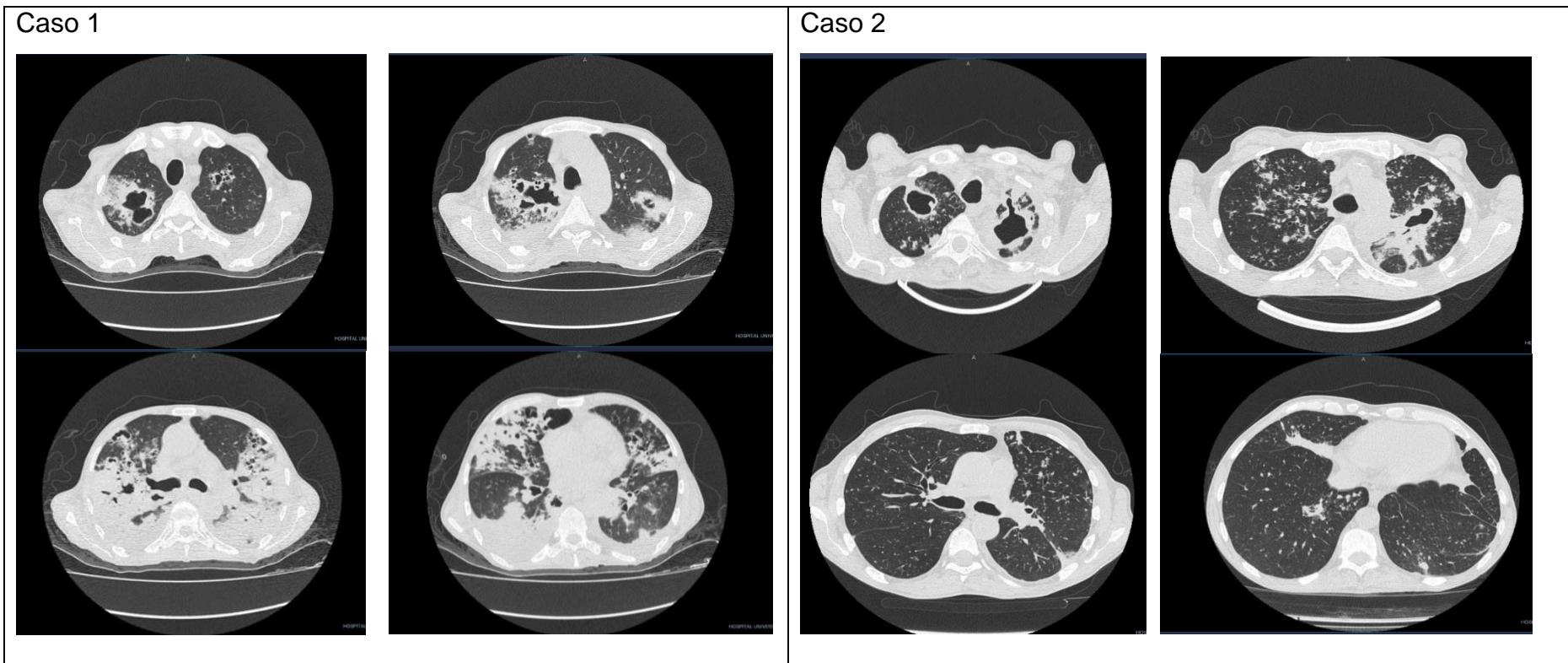
**Quadro 3 - Caracterização clínica e evolutiva dos 2 casos de aspergilose pulmonar crônica em 232 pacientes com AIDS e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup> atendidos em um hospital de referência no Brasil**

Caso	Sexo	Idade	TB ativa na inclusão	Data da TB	CD4 <sup>+</sup> inclusão (cels/mm3)	Critério microbiológico da APC	Classificação	Tratamento	Evolução
1	Masculino	54	Sim	14/06/2022	25	Cultura de escarro	APCC	Itraconazol	Alta sem óbito
2	Masculino	58	Sim	03/04/2023	101	Pesquisa direta e cultura de escarro	APCC	Voriconazol	Alta sem óbito

APCC= Aspergilose Pulmonar Crônica Cavitária; TB = Tuberculose;

Entre os 232 pacientes incluídos, foram identificados dois casos, classificados como aspergilose pulmonar crônica cavitária (APCC), ambos em homens de meia-idade (54 e 58 anos) com diagnóstico concomitante de tuberculose pulmonar ativa. O diagnóstico foi estabelecido por critérios clínico, tomográficos (Figura 1), associados a exames micológicos, incluindo cultura respiratória e pesquisa direta. Em um dos casos, o tratamento foi realizado com itraconazol, enquanto o outro recebeu voriconazol. Ambos evoluíram com alta hospitalar e não houve registro de óbitos (Quadro 3).

**Figura 1- Tomografia de tórax de dois casos da associação AIDS e aspergilose pulmonar crônica**



Observam-se escavações de paredes espessas e conteúdo intracavitário em ambos os pacientes.

## 5.6 Síntese comparativa dos achados clínicos, laboratoriais e evolutivos das principais micoes oportunistas

**Tabela 14 – Síntese dos achados clínicos, laboratoriais e evolutivos das principais micoes em 232 pacientes com AIDS e contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup> atendidos em hospital de referência**

Variável / Característica	Cryptococose (n=35) N (%) ou mediana [Q1; Q3]	Pneumocistose (n=22) N (%) ou mediana [Q1; Q3]	Histoplasmose (n=13) N (%) ou mediana [Q1; Q3]	p
<b>Epidemiologia</b>				
Prevalência %	15,1 <sup>a</sup>	9,5 <sup>ab</sup>	5,6 <sup>b</sup>	<0,001
Tempo de diagnóstico de HIV (meses)	50 [3–125]	19 [0–102]	60 [2–104]	0,209
Sexo masculino (%)	88,6	68,2	92,3	0,111
Idade mediana (anos)	42 [30,5–49,0]	38 [33,3–45,3]	36 [29,5–41,0]	0,469
<b>Parâmetros Imunovirológicos</b>				
CD4 <sup>+</sup> mediana [Q1–Q3] (cél/mm <sup>3</sup> )	39 [11,5–85,0]	67 [26–116]	36 [15–181]	0,315
CD4 <sup>+</sup> ≤ 50 (%)	60,0	50,0	61,5	0,312
Carga viral (log <sub>10</sub> cópias/mL)	4,7 [4,5–5,3]	4,55 [4,53–6,11]	5,35 [1,90–5,71]	0,193
<b>Manifestações Clínicas e Laboratoriais</b>				
Tosse	42,9 <sup>b</sup>	86,4 <sup>a</sup>	38,5 <sup>b</sup>	0,002
Dispneia	20,0 <sup>b</sup>	86,4 <sup>a</sup>	38,5 <sup>b</sup>	<0,001
Cefaleia	60,0	50,0	30,8	0,195
Plaquetas (mil/mm <sup>3</sup> )	218,0 [187,0;274,5]	231,5 [198,3;289,3]	141,0 [57,0 249,0]	0,068
Proteína C reativa	12,9 [5,7;42,1]	29,4 [7,3;60,6]	46,6 [10,4; 81,1]	0,054
<b>Prognóstico</b>				
Mortalidade (%)	20,0	22,7	23,1	1,000

Os valores seguidos pela mesma letra não apresentam diferenças significativas entre si ( $p > 0,05$ ), enquanto os valores seguidos por letras diferentes apresentam diferenças significativas ( $p < 0,05$ ). A letra "a" indica o valor mais alto.

## 6. DISCUSSÃO

Na análise das micoses pulmonares e sistêmicas nesta coorte de pacientes gravemente imunossuprimidos por HIV, criptococose ocorreu em proporção semelhante à PCP e foi mais frequente que a histoplasmose. Observou-se que pelo cerca de um em cada cinco pacientes acometidos por essas micoses evoluiu para óbito, evidenciando sua alta gravidade nesse contexto clínico. Destaca-se, ainda, o papel essencial dos testes rápidos para histoplasmose e criptococose, responsáveis pelo diagnóstico de aproximadamente 53,8% e 22,9% dos casos, respectivamente.

### 6.1 Coorte de pacientes

Os pacientes da coorte apresentaram intervalo prolongado entre o diagnóstico do HIV e a inclusão no estudo, acompanhado de elevada carga viral e imunossupressão avançada. Essas características refletem o perfil do Serviço de Referência onde foram alocados, responsável pelo manejo de casos de maior complexidade. Também revelam que parte expressiva da coorte conhecia sua condição há anos o que evidencia a fragilidade do controle clínico e terapêutico nessa população (Brasil, 2024; WHO, 2022).

Eram, em sua maioria, do sexo masculino, pardos ou pretos e com baixa escolaridade e renda, o que reitera que fatores sociais e estruturais permanecem como determinantes centrais da evolução da epidemia de AIDS, influenciando diretamente a adesão ao tratamento, o controle virológico e a incidência de infecções oportunistas (Brasil, 2023; UNAIDS 2024a; WHO 2021).

A incidência por pessoa-tempo das micoses nesta coorte foi tão alta quanto a descrita em alguns estudos (Hajjeh et al., 1999; Morris; Norris, 2012; Nacher et al., 2025). Cabe ressaltar que a população estudada apresentava características específicas da população estudada, composta exclusivamente por indivíduos com contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup>, grande parte com diagnóstico de HIV recente e ainda sem profilaxia primária instituída ou efetiva. O cenário hospitalar de referência terciária também favorece a inclusão de casos graves, e a disponibilidade de métodos diagnósticos mais sensíveis, como testes rápidos imunocromatográficos e pesquisa de antígeno, pode ter contribuído para maior detecção. Dessa forma, a elevada incidência pessoa-tempo observada deve ser interpretada à luz dessas particularidades.

As exposições a outras infecções virais e bacterianas foram frequentes na coorte, reforçando a necessidade de triagem sistemática em PVHA, dado seu impacto na evolução clínica, no manejo terapêutico e na resposta imunológica (Brasil, 2024; Samayoa *et al.*, 2020; WHO, 2022). A sífilis esteve presente em quase metade da amostra, sendo frequentemente subdiagnosticada e associada a inflamação sistêmica persistente, disfunção endotelial e aceleração da imunossupressão, sobretudo em casos não tratados. Episódios recorrentes podem ainda contribuir para aumento da carga viral e falha virológica, especialmente quando há baixa adesão à TARV (Brasil, 2024).

A taxa de mortalidade global (13,4%) é expressiva e reflete a gravidade do perfil clínico da coorte, indicando que muitos pacientes foram admitidos já em fase avançada da doença, frequentemente com infecções oportunistas estabelecidas (Brasil 2024; WHO, 2022;). Este padrão reforça a importância da detecção precoce, do rastreamento de infecções oportunistas mesmo na ausência de sintomas.

A análise comparativa das curvas de sobrevivência entre os diferentes grupos (sem infecção fúngica e com cada uma das micoses oportunistas) não demonstrou diferença no prognóstico entre os pacientes com as diferentes micoses estudadas e os demais pacientes. Esses achados sugerem que os casos que não apresentavam as micoses estudadas também eram graves, muitos deles podendo ter outras doenças oportunistas, como tuberculose, leishmaniose e toxoplasmose.

A incidência de IRIS foi baixa nesta coorte e todas relacionadas à TB. Embora esse achado seja compatível com a presença de contagem de células CD4<sup>+</sup> reduzida, é possível que parte dos casos tenha sido subdiagnosticada em um cenário clínico complexo, marcado por múltiplas infecções oportunistas.

Em indivíduos com imunossupressão avançada, como nesta série, o risco dessa complicaçāo é reconhecidamente elevado, sobretudo nas primeiras semanas após o início da TARV (NIH/CDC/IDSA, 2024; WHO, 2022). A ausência de casos de IRIS criptocócica pode estar relacionada tanto à elevada mortalidade precoce das formas graves, que ocorre antes da introdução da TARV, quanto à conduta clínica de postergar o início da terapia em pacientes com criptococose grave, como estratégia para reduzir o risco dessa complicaçāo.

A baixa taxa de recuperação imunológica, mesmo com a maioria dos pacientes em uso atual ou prévio de TARV, pode sugerir falhas na resposta ao tratamento. Possíveis causas incluem baixa adesão, resistência viral decorrente de esquemas de

menor potência e abandono do seguimento, fatores que favorecem a replicação viral persistente e maior imunossupressão (Brasil, 2024; WHO, 2022; NIH/CDC/IDSA, 2024).

De forma semelhante, estudo conduzido por Mendonça (2025) observou menor recuperação imunológica entre pacientes com criptococose, mesmo após o início da TARV. Os autores interpretam que *Cryptococcus* spp. pode interferir negativamente na restauração imune, possivelmente por mecanismos que envolvem a atividade imunodepressor da cápsula do fungo. Esses achados reforçam a hipótese de que infecções fúngicas invasivas, particularmente a criptococose, podem comprometer a recuperação imunológica plena, sugerindo a necessidade de acompanhamento clínico e laboratorial prolongado após o tratamento da infecção.

O tempo de acompanhamento de seis meses, entretanto, pode ter sido insuficiente para avaliar plenamente a resposta imunológica. A literatura mostra que os maiores incrementos na contagem de células CD4<sup>+</sup> ocorrem nos primeiros 6 a 12 meses após o início da TARV, mas a normalização pode levar anos, sobretudo em indivíduos que iniciam o tratamento com valores muito baixos de CD4<sup>+</sup>. Nesses casos, a recuperação tende a ser mais lenta e, por vezes, incompleta, mesmo sob supressão virológica sustentada (Ejigu, 2019; Gandhi *et al.*, 2006).

Esse cenário sugere interrupções no cuidado, atraso na introdução da TARV ou início do tratamento em fases avançadas da doença, situação comum em contextos de vulnerabilidade social, estigmatização e barreiras de acesso (Brasil, 2024; WHO, 2022; PAHO, 2020; UNAIDS, 2023).

## 6.2 Criptococose

A criptococose permanece como uma das principais micoses oportunistas em PVHA, especialmente na presença de contagem de células CD4<sup>+</sup> muito baixas. Na presente coorte, a frequência de 15,1% foi semelhante à descrita em estudos conduzidos em populações com imunossupressão avançada refletindo prevalência elevada de doença já no momento da admissão hospitalar. Esse cenário se relaciona ao diagnóstico tardio do HIV, fenômeno também descrito em hospitais de referência no Brasil e em outros países de baixa e média renda (Borges *et al.*, 2019; Derbie *et al.*, 2020; Mirza *et al.*, 2003; Negri *et al.*, 2024).

O predomínio da doença entre homens, observado neste estudo, e em diferentes coortes (Borges *et al.*, 2019; Benedict *et al.*, 2024; Derbie *et al.*, 2020; Rajasingham *et al.*, 2017), pode estar mais relacionado a determinantes sociais do que a fatores biológicos. Barreiras de acesso aos serviços de saúde, menor adesão ao acompanhamento clínico e fatores ocupacionais que favorecem a exposição ambiental ao fungo contribuem para maior risco nesse grupo. Embora renda e escolaridade não tenham se associado estatisticamente à ocorrência da micose, o baixo nível educacional predominante reforça a condição de vulnerabilidade social (Benedict *et al.*, 2024; Brasil, 2024; WHO, 2022b).

Pacientes alocados na enfermaria tiveram quase cinco vezes mais chance de ter criptococose do que os alocados no ambulatório e hospital-dia, o que reflete a maior gravidade clínica e a necessidade de suporte intensivo. Além disso, reforça a importância da testagem ambulatorial sistemática do antígeno criptocócico (CrAg-LFA) em assintomáticos com contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup>, para diagnóstico mais oportuno (Brasil, 2024; WHO, 2022b).

No presente estudo, o CrAg-LFA foi determinante em parcela expressiva dos casos, sendo o único método positivo em quase um quarto dos pacientes. Ainda que o CrAg-LFA seja mais sensível, a cultura segue essencial para a identificação das espécies (Borges *et al.*, 2019; Negri *et al.*, 2024; WHO, 2022b).

Quanto às espécies, *C. neoformans* é oportunista, e foi a mais prevalente, em concordância com a literatura que a identifica em mais de 90% dos casos (Derbie *et al.*, 2020; Borges *et al.*, 2019; WHO, 2022b). Um caso foi atribuído a *C. gattii*, espécie considerada patógeno primário e endêmica em determinadas regiões do Brasil (Martins *et al.*, 2011; Brito *et al.*, 2019), já previamente relatada em Mato Grosso do Sul em pacientes com AIDS (Lindemberg *et al.*, 2008).

Do ponto de vista clínico, o acometimento do SNC foi predominante, sobretudo na forma de meningite criptocólica, em consonância com a literatura (Borges *et al.*, 2019; Gushiken *et al.*, 2021; Negri *et al.*, 2024; Perfect *et al.*, 2010). Houve ainda disseminação para múltiplos sítios em parte dos pacientes, com sintomas como cefaleia, febre, desorientação e diplopia, que se destacaram como sinais de alerta clínico.

Coinfecções foram comuns, especialmente com TB e histoplasmose, corroborando a sobreposição de doenças oportunistas no contexto latino-americano

dificultando o diagnóstico diferencial e o manejo terapêutico (Brasil, 2024; PAHO, 2020; Pizani; Santos, 2024; WHO, 2022b).

A análise imunológica evidenciou intenso grau de imunossupressão, com predomínio de casos com contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 50 células/mm<sup>3</sup>, confirmado esse marcador como um dos principais preditores de risco para criptococose (Derbie *et al.*, 2020; Negri *et al.*, 2024; Rajasingham *et al.*, 2017, WHO, 2022b).

O tratamento apresentou heterogeneidade, refletindo variações no acesso aos esquemas recomendados. Embora a combinação de anfotericina B com flucitosina seja considerada o regime de escolha, observou-se o uso frequente de alternativas menos eficazes, como associações com fluconazol ou monoterapia. Essa variabilidade decorre da limitada disponibilidade de flucitosina e anfotericina B lipossomal em muitos países da América Latina e da África (Negri *et al.*, 2024; WHO, 2022b). No Brasil, um avanço importante ocorreu em 2023, com a incorporação desses fármacos pelo Sistema Único de Saúde, o que pode contribuir para reduzir a mortalidade associada à doença (Brasil, 2024).

A sobrevida dos pacientes permanece comprometida, com maior concentração de óbitos precoces após o diagnóstico, em consonância com estudos multicêntricos (Borges *et al.*, 2019; Derbie *et al.*, 2020; Lindemberg *et al.*, 2008; Pizani; Santos, 2024). Esse padrão reforça a urgência do rastreamento sistemático com CrAg em pacientes com contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup>, em conformidade com diretrizes globais e nacionais para o manejo da criptococose em PVHA (Brasil, 2024; Negri *et al.*, 2024; WHO, 2022b).

### **6.3 Pneumocistose**

A prevalência de PCP observada nesta coorte (9,5%) é compatível com a faixa descrita em uma revisão sistemática com metanálise, que situam a prevalência entre 10% e 20% em PVHA com imunossupressão avançada (Ahmadpour *et al.*, 2024).

A maioria dos casos de PCP foi identificada nos primeiros dias de seguimento, correspondendo, em sua maior parte, a diagnósticos realizados já na admissão hospitalar. Esse padrão evidencia a elevada prevalência da infecção nesse contexto e reflete, em grande medida, o diagnóstico tardio do HIV. Quase metade dos pacientes havia recebido o diagnóstico da infecção pelo HIV nos dois meses anteriores à

inclusão, apresentando contagens de células CD4<sup>+</sup> extremamente baixas e sem profilaxia primária instituída ou efetiva (Brasil, 2024; Morris; Norris, 2012; WHO, 2019).

Além disso, a PCP é considerada uma doença definidora de AIDS e, por muitos anos, representou a principal causa de morbidade e mortalidade entre PVHA, sobretudo em pacientes recém-diagnosticados, consolidando-se como uma das primeiras e mais frequentes manifestações oportunistas dessa população (NIH/CDC/IDSA, 2024; WHO, 2019).

A imunossupressão acentuada foi confirmada pela mediana baixa de células CD4<sup>+</sup>, com metade dos pacientes apresentando valores ≤ 50 células/mm<sup>3</sup>, condição amplamente reconhecida como preditor de risco para PCP (Brasil, 2024; Morris; Norris, 2012; WHO, 2019).

O perfil clínico foi típico, marcado por tosse, dispneia, febre e emagrecimento, com destaque para a dispneia como marcador de gravidade, frequentemente associada à necessidade de suporte ventilatório e maior risco de insuficiência respiratória (Page *et al.*, 2019; Brasil, 2024; WHO, 2019). Alterações laboratoriais como hipoalbuminemia também reforçaram o caráter prognóstico desfavorável, já descrito em associação com maior tempo de internação e mortalidade elevada (Ahmadpour *et al.*, 2024; Morris; Norris, 2012). Coinfecções com TB, observadas em parte dos casos, adicionaram complexidade diagnóstica e terapêutica, dada a sobreposição de manifestações clínicas e radiológicas e o uso empírico de medicamentos potencialmente tóxicos (PAHO, 2020; WHO, 2019).

O diagnóstico baseou-se exclusivamente em critérios clínico-radiológicos, realidade frequente em países de baixa e média renda devido à indisponibilidade de métodos sensíveis como PCR ou imunofluorescência direta. Apesar de suas limitações e da inespecificidade dos achados, essa abordagem é considerada aceitável em contextos de alta suspeita, desde que associada à resposta clínica favorável ao tratamento (Page *et al.*, 2019; NIH/CDC/IDSA, 2024; WHO, 2019).

Observou-se diferença estatisticamente significativa nos níveis de ALT entre os pacientes com e sem PCP, embora ambos os grupos tenham apresentado valores dentro dos limites de normalidade. Embora essa elevação seja comumente associada a causas hepáticas, como hepatites virais, toxicidade medicamentosa ou coinfeções (Brasil, 2024), até o momento não há evidências robustas na literatura que relacionem diretamente a infecção por *Pneumocystis jirovecii* a alterações hepáticas mensuráveis por esse marcador. Dessa forma, o presente achado pode indicar uma associação

ainda não descrita, levantando a hipótese de que a PCP, direta ou indiretamente, possa desencadear alterações hepáticas transitórias ou refletir um estado inflamatório sistêmico mais intenso.

De forma semelhante ao observado, verificou-se também elevação nos níveis séricos de LDH entre os pacientes com diagnóstico de PCP. A LDH é uma enzima intracelular inespecífica, frequentemente utilizada como marcador de lesão tecidual e inflamação sistêmica. Embora uma metanálise não tenha identificado diferenças significativas nos níveis séricos de LDH entre pacientes HIV-positivos com e sem PCP (Ahmadpour et al., 2024), esse parâmetro é descrito na literatura como um achado laboratorial sugestivo da infecção, especialmente em indivíduos com contagem de células CD4<sup>+</sup> inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> e sintomas respiratórios progressivos (Brasil, 2024).

Assim, a elevação observada neste estudo pode refletir o dano alveolar e o processo inflamatório pulmonar associados à infecção pelo *Pneumocystis jirovecii*, reforçando a utilidade clínica da LDH como marcador inespecífico de atividade inflamatória e gravidade da doença (Brasil, 2024). Entre os pacientes com PCP, aqueles que evoluíram para óbito apresentaram níveis médios de LDH mais elevados (733,8 U/L) do que os sobreviventes (324,9 U/L), sugerindo uma possível associação entre LDH aumentado e pior desfecho clínico. Embora o número de casos seja pequeno, esse achado reforça a utilidade da LDH como marcador inespecífico de gravidade em infecções oportunistas pulmonares.

A mortalidade observada neste estudo está em consonância com achados nacionais e internacionais, variando entre 10% e 30%, o que confirma a gravidade da PCP em PVHA e com imunossupressão avançada (Ahmadpour et al., 2024; Brasil, 2024; WHO, 2019). Esse padrão reforça que o desfecho clínico desfavorável está fortemente associado ao diagnóstico tardio e ao início retardado da terapia específica. Assim, a implementação de estratégias voltadas à identificação precoce, ao início imediato do tratamento com TMP-SMX e à adoção sistemática da profilaxia primária em pacientes com contagem de células CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup> é fundamental para reduzir a mortalidade e prevenir recorrências, conforme orientam diretrizes globais e nacionais (Brasil, 2024; WHO, 2022; NIH/CDC/IDSA, 2024).

Mesmo diante de avanços diagnósticos e terapêuticos, a PCP permanece como uma das principais causas de morbimortalidade em PVHA. A inespecificidade clínica e radiológica, somada à limitada disponibilidade de métodos sensíveis, mantém

a dependência de critérios clínico-radiológicos em muitos serviços. A expansão do acesso a exames moleculares e a consolidação de protocolos de profilaxia são medidas essenciais para reduzir atrasos terapêuticos e melhorar o prognóstico desses pacientes (WHO, 2022).

#### 6.4 Histoplasmose

A frequência de histoplasmose disseminada observada nesta coorte (5,6%) foi inferior à descrita em estudos conduzidos em regiões de maior endemicidade, como o Norte e parte do Nordeste Brasileiro, onde taxas superiores a 15–20% têm sido reportadas em populações hospitalizadas de PVHA com imunossupressão avançada (Falci *et al.*, 2019; PAHO, 2020).

Essa diferença pode ser explicada por fatores ambientais relacionados à distribuição de *Histoplasma capsulatum*, como características do solo, presença de aves e morcegos e condições climáticas favoráveis à proliferação do fungo (Boigues *et al.*, 2018). Embora o Centro-Oeste seja reconhecido como área de ocorrência do patógeno, a incidência documentada permanece mais baixa em comparação a áreas amazônicas e de mata atlântica densa (Brasil, 2024).

Outro aspecto relevante é o subdiagnóstico da histoplasmose disseminada, mesmo em regiões endêmicas. A condição pode ser subestimada devido à ausência, até recentemente, de métodos diagnósticos rápidos e sensíveis no sistema público, ao uso predominante de exames de baixa acurácia — como o exame micológico direto e a cultura — e à sobreposição clínica com outras doenças febris disseminadas, especialmente a TB (Boigues *et al.*, 2018; Samayoa *et al.*, 2020;).

A incorporação, ao SUS, do teste imunoenzimático para detecção de galactomanana, aprovada em setembro de 2025 pela CONITEC, representa um avanço importante nesse cenário, por permitir diagnóstico mais rápido e sensível, inclusive em pacientes graves. O teste é não invasivo, realizado a partir de amostras de urina, apresenta alta acurácia e reduz significativamente o tempo para liberação dos resultados (CONITEC, 2025).

No presente estudo, a maioria dos diagnósticos ocorreu nos primeiros dias de seguimento, correspondendo ao momento da triagem inicial, o que sugere infecção já estabelecida no momento da admissão hospitalar. Nesse contexto, a pesquisa de antígeno urinário destacou-se como ferramenta diagnóstica central, pela alta

sensibilidade e aplicabilidade clínica. Diretrizes internacionais já recomendam esse teste como método de triagem e diagnóstico inicial em PVHA com febre de origem indeterminada (Boigues *et al.*, 2018; PAHO, 2020; Samayoa *et al.*, 2019; WHO, 2019).

Entretanto, no Brasil, sua disponibilidade ainda é limitada a poucos centros de referência, o que restringe seu impacto potencial na redução da mortalidade. Já os métodos convencionais, embora considerados padrão-ouro para confirmação etiológica, apresentaram baixa positividade nesta coorte — achado consistente com a literatura, que aponta limitações relacionadas à fungemia intermitente, à variação na carga fúngica e ao crescimento lento do fungo *Histoplasma capsulatum*, que pode levar até seis semanas para isolamento (Boigues *et al.*, 2018; Falci *et al.*, 2019; PAHO, 2020). A baixa sobreposição entre os diferentes testes reforça a importância de estratégias diagnósticas combinadas, integrando métodos convencionais e ensaios de antígeno (Falci *et al.*, 2021; Samayoa *et al.*, 2019).

Do ponto de vista clínico, a forma disseminada foi predominante, padrão esperado em indivíduos com imunossupressão avançada e associada à elevada morbimortalidade (Cáceres *et al.*, 2021; PAHO, 2020;). O acometimento multissistêmico refletiu a capacidade invasiva do fungo em hospedeiros gravemente imunodeprimidos, com envolvimento frequente de fígado, baço, medula óssea e SNC (Boigues *et al.*, 2018; Falci *et al.*, 2019; WHO, 2022).

Todos os pacientes apresentaram sintomas na inclusão, destacando-se cefaleia, rebaixamento do nível de consciência, vômitos e emagrecimento. Essas manifestações, embora compatíveis com a literatura, são inespecíficas e se sobrepõem às de outras infecções oportunistas, como TB, criptococose e PCP (Azar; Hage, 2017; Boigues *et al.*, 2018; WHO, 2022), constituindo importante entrave diagnóstico. A coinfeção com TB, também registrada nesta série, reforça esse desafio: além da semelhança clínica e radiológica, há sobreposição laboratorial (anemia, alterações hepáticas, marcadores inflamatórios) e risco aumentado de morbimortalidade, seja pelo agravamento conjunto das doenças, seja pelos potenciais interações medicamentosas entre antifúngicos e tuberculostáticos (PAHO, 2020; Samayoa *et al.*, 2020).

O grau de imunossupressão observado foi marcante, com mediana de células CD4<sup>+</sup> de 36 células/mm<sup>3</sup> e mais de 60% dos pacientes com valores ≤ 50 células/mm<sup>3</sup>. Esse perfil confirma a associação estreita da histoplasmose disseminada com

estágios avançados da AIDS, descrita em diferentes estudos (Boigues *et al.*, 2018; Cáceres *et al.*, 2021; Falci, *et al.*, 2019).

Embora a maioria estivesse em uso de terapia antirretroviral (TARV), a ocorrência da doença indica falha na proteção contra infecções oportunistas, possivelmente relacionada ao início tardio da terapia, má adesão ou falha virológica (ausência de supressão da carga viral) — aspectos amplamente relatados como determinantes para a histoplasmose em PVHA (Falci *et al.*, 2019; PAHO, 2020; WHO, 2022).

Do ponto de vista sociodemográfico, os casos de histoplasmose ocorreram predominantemente em homens jovens, achado consistente com coortes latino-americanas (Boigues *et al.*, 2018; Cáceres *et al.*, 2021; Falci, *et al.*, 2019). A maior vulnerabilidade entre homens é atribuída à maior prevalência da AIDS nesse grupo, à exposição ocupacional e a determinantes sociais que dificultam o acesso precoce ao diagnóstico (PAHO, 2020; Samayoa *et al.*, 2019; WHO, 2022). Apesar de a baixa escolaridade e a baixa renda serem reconhecidas como marcadores de vulnerabilidade social, na presente coorte não houve diferença significativa entre os pacientes com histoplasmose e aqueles sem a infecção, sugerindo que fatores clínicos e imunológicos tiveram maior impacto na ocorrência da doença.

O perfil laboratorial reforçou a gravidade clínica dos casos de histoplasmose. Observou-se contagem de plaquetas mais baixa nesses doentes em comparação com os demais, indicando alteração hematológica compatível com resposta inflamatória sistêmica, já descrita em formas disseminadas e possivelmente relacionada a consumo periférico, hiperesplenismo ou infiltração medular (Falci *et al.*, 2019). Houve também elevação da PCR, marcador que, embora inespecífico, traduz intensidade da resposta inflamatória e tem sido associado a piores desfechos em pacientes com histoplasmose avançada. Níveis mais altos de ALT nos pacientes sem as micoses, por sua vez, podem refletir comprometimento hepático por medicamentos ou outras doenças oportunistas do grupo sem histoplasmose, do grupo.

O tratamento seguiu protocolos estabelecidos, com uso de anfotericina B nas formas graves e itraconazol na fase de consolidação, conforme diretrizes internacionais (PAHO, 2020). Persistem, entretanto, desafios relacionados à toxicidade da anfotericina B, à necessidade de fornecimento contínuo de antifúngicos de primeira linha e à adesão ao tratamento prolongado, frequentemente superior a 12 meses, em populações vulneráveis (PAHO, 2022; WHO, 2022). Mesmo com o

tratamento adequado, estudos Brasileiros apontam mortalidade ainda elevada (Falcão *et al.*, 2019; Boigues *et al.*, 2018), o que evidencia que a combinação entre diagnóstico precoce, início oportuno da terapia e acompanhamento rigoroso é determinante para melhores desfechos clínicos.

## 6.5 Aspergilose

Na presente coorte, foram identificados dois casos de APC, ambos em homens de meia-idade com TBP ativa. Esses achados são compatíveis com o perfil descrito em outras séries, que igualmente apontam associação frequente da APC com TB em indivíduos desse grupo (Denning *et al.*, 2016). Em ambos os pacientes, a APC ocorreu em concomitância à TB ativa, condição reconhecida como fator predisponente em detrimento do dano estrutural pulmonar. Apesar disso, ressalta-se que a maioria dos estudos descreve a APC como complicação sequencial à TB, manifestando-se tipicamente após alguns anos do diagnóstico, sobretudo em pacientes com cavidades pulmonares residuais (Volpe-Chaves *et al.*, 2022). Nesse sentido, os casos observados nesta coorte representam uma apresentação menos usual, possivelmente favorecida pelo dano estrutural precoce e pela imunossupressão avançada.

A ocorrência de cavidades pulmonares por TB em PVHA e imunossupressão grave não é frequente, pois, a destruição tecidual é induzida pela resposta imune celular, o que justifica a raridade da APC em PVHA. Possivelmente também ocorra subdiagnóstico devido à sobreposição de sintomas com outras infecções e à baixa sensibilidade dos testes sorológicos. Esses achados reforçam a necessidade de elevada suspeição clínica e estratégias diagnósticas integradas (Oliveira *et al.*, 2025).

As manifestações clínicas — tosse persistente, dispneia e emagrecimento — mostraram-se pouco específicas e de difícil distinção em relação à própria TB, o que reforça o risco de atraso diagnóstico e a necessidade de investigação da APC sempre que sintomas respiratórios persistem em PVHA, mesmo após tratamento antituberculoso (Denning, 2022; Volpe-Chaves *et al.*, 2022; WHO, 2022).

O diagnóstico foi estabelecido pela combinação de critérios clínico-radiológicos com métodos laboratoriais, incluindo cultura respiratória e pesquisa direta, abordagem semelhante à descrita em outras séries. A baixa sensibilidade desses métodos, especialmente em casos de APC, confirma a necessidade de integrar diferentes

ferramentas diagnósticas, sobretudo em pacientes com HIV e coinfecção tuberculosa (Denning *et al.*, 2022).

O tratamento incluiu itraconazol em um caso e voriconazol em outro, ambos em associação ao manejo da TB, com evolução favorável e ausência de óbitos. Apesar desse desfecho positivo, a literatura ressalta que a APC frequentemente se associa a elevada morbimortalidade, sobretudo quando há atraso diagnóstico ou dificuldade de acesso a antifúngicos por tempo prolongado (Denning *et al.*, 2022; Volpe-Chaves *et al.*, 2020; WHO, 2022).

## 6.6 Paracoccidioidomicose

A ausência de casos de casos de PCM em uma coorte com imunossupressão avançada ( $CD4^+ \leq 200$  células/mm<sup>3</sup>) pode ser atribuída a fatores epidemiológicos, populacionais e diagnósticos. Apesar de a região ser considerada endêmica, a distribuição da doença é heterogênea, e a área local do estudo pode não corresponder a zona de alta exposição (Brasil, 2024; Paniago *et al.*, 2003).

A população estudada, predominantemente urbana e sem histórico de exposição rural, apresenta menor risco de infecção primária. Em PVHA, a PCM oportunista decorre geralmente da reativação de infecção latente, o que é improvável sem exposição prévia (Martinez *et al.*, 2015; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

Além disso, o subdiagnóstico é possível, dado que o diagnóstico laboratorial depende da visualização direta do fungo, e os testes sorológicos, como a imunodifusão, podem apresentar falso-negativos em pacientes com Aids. A ausência de testagem específica para *Paracoccidioides* spp. na rotina laboratorial e a semelhança clínica com outras doenças, como TB e histoplasmose, também dificultam o diagnóstico (Brasil, 2024; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

## 6.7 Limitações

Este estudo apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Em relação à inclusão dos participantes, a coleta foi realizada em ambiente hospitalar e ambulatorial, o que permitiu minimizar perdas, porém, não foi possível obter TCLE de alguns casos graves, configurando potencial viés de seleção. Além disso, houve perdas de seguimento, inerentes ao perfil vulnerável da população estudada, caracterizando viés de seguimento.

Quanto ao tempo de seguimento, o acompanhamento máximo adotado foi de seis meses, período considerado adequado para desfechos imediatos, como mortalidade e IRIS, porém relativamente curto para avaliar recuperação imunológica tardia ou eventos de longo prazo, como reinfecção ou manifestação sequencial.

O diagnóstico de PCP foi baseado principalmente em critérios clínico-radiológicos, devido à limitada disponibilidade de testes confirmatórios, como PCR em lavado broncoalveolar ou imunofluorescência direta, o que pode ter levado à sub ou superestimação da prevalência.

## 8. CONCLUSÃO

O estudo, nas condições em que foi realizado permitiu as seguintes conclusões:

1. Criptococose, PCP e histoplasmose persistem como importantes causas de adoecimento e morte em PVHA e imunossupressão grave, destacando-se a PCP como a infecção fúngica mais precoce após o diagnóstico do HIV, embora potencialmente prevenível com medidas de profilaxia adequadas.
2. APC, micose pouco relatada em PVHA, foi observada em dois pacientes, em ambos com tuberculose ativa.
3. Observou-se elevada mortalidade, tanto na coorte estudada, quanto nos casos que apresentaram criptococose, pneumocistose e histoplasmose.
4. A baixa recuperação imunológica entre os pacientes, mesmo após o início da terapia antirretroviral, reforça a persistência da vulnerabilidade imunológica e a necessidade de estratégias que assegurem melhor adesão e supressão viral sustentada.
5. Embora o estudo tenha sido conduzido em uma região endêmica de PCM, nenhum caso entre os pacientes do estudo foi identificado no período.
6. Pacientes com criptococose apresentaram mais cefaleia, desorientação e diplopia; enquanto os com PCP apresentaram mais tosse e dispneia do que aqueles sem essas infecções. A histoplasmose não se distinguiu por manifestações clínicas específicas, porém, laboratorialmente, destacou-se pela presença de plaquetopenia e elevação da proteína C reativa, indicando processo inflamatório sistêmico e comprometimento mais intenso.
7. Ressalta-se a importância dos testes imunocromatográficos para criptococose e histoplasmose, sem os quais uma parcela expressiva dos casos não teria sido diagnosticada, evidenciando sua relevância para o manejo clínico e vigilância das micoses oportunistas.

Esses achados indicam que, apesar dos avanços no tratamento da AIDS e a disponibilidade do tratamento antirretroviral, as micoses pulmonares e sistêmicas permanecem como um desafio relevante, cuja superação exige estratégias integradas: testagem precoce para o HIV, rastreamento sistemático de infecções

oportunistas em indivíduos com imunossupressão avançada, incorporação de métodos diagnósticos rápidos e sensíveis, e ampliação do acesso a antifúngicos de primeira linha. A combinação entre diagnóstico oportuno, início precoce da terapia específica e acompanhamento clínico rigoroso poderá reduzir a morbimortalidade associada e melhorar o prognóstico de uma população ainda marcada pela vulnerabilidade social e pela fragilidade imunológica.

## REFERENCIAS

- AHMADPOUR, E. et al. Global prevalence, mortality, and main characteristics of HIV-associated pneumocystosis: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 19, n. 3, p. e0297619, mar. 2024. DOI: 10.1371/journal.pone.0297619. PMID: 38526997.
- ANDRADE, Ursulla Vilella. **Aspergilose pulmonar crônica em uma coorte de pacientes com tuberculose pulmonar ativa em Mato Grosso do Sul, Brasil**. 2024. 157 f. Tese (Doutorado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2024. Disponível em: <https://repositorio.ufms.br/handle/123456789/11841>. Acesso em: 30 ago. 2025.
- AZAR, M. M. et al. Current Concepts in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Histoplasmosis Syndromes. **Semin Respir Crit Care Med**, v. 41, n. 1, p. 13-30, fev. 2020. DOI: 10.1055/s-0039-1698429. PMID: 32000281.
- BARBOSA, J. et al. A new method for the detection of *Pneumocystis jirovecii* using flow cytometry. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 29, n. 9, p. 1147-1152, 2010.
- BENEDICT, K.; SMITH, D. J.; GOLD, J. A. W. Epidemiology of Cryptococcosis Among Patients With Commercial Health Insurance and Patients With Medicaid, United States, 2016-2022. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 11, n. 5, p. ofae260, maio 2024. DOI: 10.1093/ofid/ofae260.
- 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, mar./abr. 2018.
- BORGES, M. A. S. B., et al. Prospective cohort of AIDS patients screened for cryptococcal antigenemia, pre-emptively treated and followed in Brazil. **PLoS One**, v. 14, n. 7, p. e0219928, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219928>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **30 anos de enfrentamento à epidemia de HIV/AIDS no Brasil, 1980-2010**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/30\\_anos\\_epidemia\\_aids.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/30_anos_epidemia_aids.pdf). Acesso em: 30 ago. 2025.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/pcdt-hiv>. Acesso em: 30 jan. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2023**. Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br>. Acesso em: 23 jun. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos: Módulo 2: Coinfecções e Infecções Oportunistas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: [https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/PCDT\\_HIV\\_Modulo\\_2\\_2024\\_eletrnicoISBN.pdf](https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/PCDT_HIV_Modulo_2_2024_eletrnicoISBN.pdf). Acesso em: 8 fev. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância em saúde**: volume único. 5. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024.

BRITO, W. A. et al. Molecular epidemiology of *Cryptococcus gattii* in Brazil: evidence of genotype VGII as the major cause of cryptococcosis. **Acta Tropica**, Amsterdam, v. 193, p. 238-244, 2019. DOI: 10.1016/j.actatropica.2019.05.014.

CACERES, D. H. et al. Implementation of rapid diagnostics assays for detection of histoplasmosis and cryptococcosis in Central American people living with HIV. **Mycoses**, Berlin, v. 64, n. 11, p. 1396-1401, 2021. DOI: 10.1111/myc.13303.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Aspergillosis**. Atlanta: CDC, 2024. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/aspergillosis/>. Acesso em: 2 ago. 2025.

CHOU, S. H. et al. Thoracic diseases associated with HIV infection in the era of antiretroviral therapy: clinical and imaging findings. **Radiographics**, Reston, v. 34, n. 4, p. 895-911, 2014. DOI: 10.1148/rg.344130115. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.344130115>. Acesso em: 12 jan. 2021.

CONITEC. **Ministério da Saúde incorpora teste para diagnóstico de histoplasmose no SUS**. 07 out. 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2025/outubro/ministerio-da-saude-incorpora-teste-para-diagnostico-de-histoplasmose-no-sus>. Acesso em: 12 out 2025.

CORBEAU, Pierre; REYNES, Jacques. Immune reconstitution under antiretroviral therapy: the new challenge in HIV-1 infection. **Blood**, v. 117, n. 21, p. 5582-5590, 26 maio 2011. DOI: 10.1182/blood-2010-12-322453.

CHANG, C. C. et al. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. **The Lancet Infectious Diseases**, London, v. 24, n. 8, p. e495-e512, 2024. DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00731-4.

DENNING, D. W. et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. **European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 47, n. 1, p. 45-68, 2016. DOI: 10.1183/13993003.00583-2015.

DENNING, D. W.; COLE, D. C.; RAY, A. New estimation of the prevalence of chronic pulmonary aspergillosis (CPA) related to pulmonary TB – a revised burden for India. **IJID Reg**, v. 6, p. 7-14, 2022. DOI: 10.1016/j.ijregi.2022.11.005.

DERBIE, A.; MEKONNEN, D.; WOLDEAMANUEL, Y.; ABEBE, T. Cryptococcal antigenemia and its predictors among HIV infected patients in resource limited settings: a systematic review. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 407, 2020. DOI: 10.1186/s12879-020-05129-w.

EJIGU, Y.; MAGNUS, J. H.; SUNDBY, J.; MAGNUS, M. Health outcomes of asymptomatic HIV-infected pregnant women initiating antiretroviral therapy at different baseline CD4 counts in Ethiopia. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 82, p. 89-95, 2019. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.02.019.

FALCÃO, E. M. et al. Paracoccidioidomycosis in people living with HIV/AIDS: a historical retrospective cohort study in a national reference center for infectious diseases, Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 16, n. 6, p. e0010529, 2022. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010529. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010529>. Acesso em: 30 maio 2025.

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**, Oxford, v. 6, n. 4, p. ofz073, 2019. DOI: 10.1093/ofid/ofz073.

GANDHI, R. et al. Effect of baseline- and treatment-related factors on immunologic recovery after initiation of antiretroviral therapy in HIV-1-positive subjects: results from ACTG 384. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Philadelphia, v. 42, n. 4, p. 426-434, 2006. DOI: 10.1097/01.qai.0000226789.79885.31.

GUSHIKEN, A. C.; SAHARIA, K. K.; BADDLEY, J. W. Cryptococcosis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 35, p. 493–514, 2021.

JARVIS, J. N. et al. Screening for cryptococcal antigenemia in patients accessing an antiretroviral treatment program in South Africa. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, n. 7, p. 856-62, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1086/597262>. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/48/7/856/325072>. Acesso em: 20 jan. 2025.

JARVIS, J. N. et al. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated Cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes. **Clinical Infectious Diseases**, v. 58, p. 736–745, 2014. DOI: 10.1093/cid/cit794.

LINDENBERG, A. D. E. S. et al Clinical and epidemiological features of 123 cases of cryptococcosis in Mato Grosso do Sul, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 50, n. 2, p. 75-8, mar./abr. 2008. DOI: 10.1590/s0036-46652008000200002.

LOWES, D. et al. Predictors of mortality in chronic pulmonary aspergillosis. **European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 49, n. 2, art. 1601062, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01062-2016>.

MARTINEZ, R. et al. Epidemiology of paracoccidioidomycosis. ***Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo***, São Paulo, v. 57, supl. 19, p. 11-20, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0036-46652015000700004>.

MARTINS, L. M. et al. Genotypes of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* as agents of endemic cryptococcosis in Teresina, Piauí (northeastern Brazil). ***Memórias do Instituto Oswaldo Cruz***, v. 106, n. 6, p. 725-30, set. 2011. DOI: 10.1590/s0074-02762011000600012.

MATO GROSSO DO SUL. Secretaria de Estado de Saúde. **SES-MS apresenta ações de enfrentamento ao HIV/AIDS no estado**. Campo Grande: SES, 29 nov. 2023. Disponível em: <https://www.saude.ms.gov.br>. Acesso em: 23 jun. 2025.

MATO GROSSO DO SUL. Secretaria de Estado de Saúde. **Casos de HIV/AIDS crescem em MS em 2024 e preocupam autoridades de saúde**. Campo Grande: SES, 17 maio 2024a. Disponível em: <https://www.saude.ms.gov.br>. Acesso em: 23 jun. 2025.

MATO GROSSO DO SUL. Secretaria de Estado de Saúde. **HIV/AIDS: estado ultrapassa 10 mil pessoas em tratamento; casos entre idosos aumentam 80%**. Campo Grande: SES, 1 jun. 2024b. Disponível em: <https://www.saude.ms.gov.br>. Acesso em: 23 jun. 2025.

MENDONÇA, E. F. et al. Impact of Cryptococcosis on the Immune Recovery of Patients with AIDS and Severe Immunosuppression. ***Mycopathologia***, v. 190, n. 6, p. 117, nov. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11046-025-01023-8>. Acesso em: 15 dez. 2025.

MIRZA, S. A. et al. The changing epidemiology of cryptococcosis in the United States: 1992–2000. ***Clinical Infectious Diseases***, v. 36, n. 6, p. 789–794, 2003.

MOREIRA, S. M.; MENEZES, R. de P.; PEDROSO, R. dos S. Criptococose e o diagnóstico laboratorial: revisão da literatura. ***Brazilian Journal of Health Review***, v. 8, n. 1, p. e77072, 2025. DOI: 10.34119/bjhrv8n1-240. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/77072>. Acesso em: 8 fev. 2025.

MOREJÓN, K. M.; MACHADO, A. A.; MARTINEZ, R. Paracoccidioidomycosis in patients infected with and not infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. ***American Journal of Tropical Medicine and Hygiene***, Arlington, v. 80, n. 3, p. 359-366, 2009. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2009.80.3.359>.

MORRIS, A.; NORRIS, K. A. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and its role in disease. ***Clinical Microbiology Reviews***, v. 25, n. 2, p. 297-317, 2012. DOI: 10.1128/CMR.00013-12.

MYLONAKIS, E. et al. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. ***Chest***, v. 114, n. 1, p. 251–262, 1998. DOI: 10.1378/chest.114.1.251.

NACHER, M. et al. Disseminated Histoplasmosis in Persons Living with HIV, France and Overseas Territories, 1992-2021. **Emerging Infectious Diseases**, [S. l.], v. 31, n. 7, p. 1377-1385, jul. 2025. DOI: 10.3201/eid3107.241931. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid3107.241931>. Acesso em: 12 dez. 2025.

NEGRI, A. C. G. et al. Prevalence of Cryptococcal Antigenemia and Lateral Flow Assay Accuracy in Severely Immunosuppressed AIDS Patients. **Journal of Fungi (Basel)**, v. 10, n. 7, p. 490, jul. 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/jof10070490>.

NIH/CDC/IDSA. **Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV**. 2024. Disponível em: <https://clinicalinfo.hiv.gov>. Acesso em: 20 jul. 2025.

OCANSEY, B. K. et al. Chronic pulmonary aspergillosis is common among patients with presumed tuberculosis relapse in Ghana. **Medical Mycology**, [s. l.], v. 60, n. 9, p. myac063, 2022.

OLIVEIRA, V. F. et al. Chronic Pulmonary Aspergillosis in People Living with HIV: An Uncommon and Under-Recognized Association. **Mycopathologia**, v. 190, p. 54, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11046-025-00960-8>. Acesso em: 12 dez. 2025

PAGE, I. D.; RICHARDSON, M.; DENNING, D. W. Antibody testing in aspergillosis – quo vadis? **Medical Mycology**, v. 57, supl. 2, p. S69–S75, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1093/mmy/myy140>.

PAHO – PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for Diagnosing and Managing Disseminated Histoplasmosis among People Living with HIV**. Washington, DC: PAHO, 2020. Disponível em: <https://www.paho.org>. Acesso em: 20 jul. 2025.

PANIAGO, A. M. et al. Paracoccidioidomycosis in patients with human immunodeficiency virus: review of 12 cases observed in an endemic region in Brazil. **Journal of Infection**, v. 51, n. 3, p. 248-52, out. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.01.010>.

PAZ, M. S. et al. Fatores de risco para o óbito por meningoencefalite criptocócica em pacientes com AIDS em hospital de referência de Mato Grosso do Sul. **Revista F&T**, v. 28, n. 135, jun. 2024. Disponível em: <https://revistaft.com.br/fatores-de-risco-para-o-obito-por-meningoencefalite-criptococica-em-pacientes-com-aids-em-hospital-de-referencia-de-mato-grosso-do-sul/>. Acesso em: 8 fev. 2025.

PERFECT, J. R.; et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. **Clinical Infectious Diseases**, v. 50, n. 3, p. 291-322, 1 fev. 2010. DOI: 10.1086/649858.

PIZANI, F. A.; SANTOS, M. R. Mortalidade por criptococose no Brasil entre 2020 e 2023. **Revista de Saúde Pública do Paraná**, v. 5, n. 1, p. 1–10, 2024. Disponível em: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/mmssm>. Acesso em: 8 fev. 2025.

RAJASINGHAM, R. et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 17, n. 8, p. 873-881, ago. 2017. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30243-8.

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, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz534>.

SHIKANAI-YASUDA, M. A.; MENDES, R. P.; COLOMBO, A. L.; QUEIROZ-TELLES, F.; KONO, A. S. G.; PANIAGO, A. M. M.; NATHAN, A.; VALLE, A. C. F.; BAGAGLI, E.; BENARD, G. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [S.I.], v. 50, n. 5, p. 715-740, 12 jul. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0230-2017>.

SIVAM, S.; SCIURBA, F. C.; LUCHT, L. A.; ZHANG, Y.; DUNCAN, S. R.; NORRIS, K. A. Distribution of *Pneumocystis jirovecii* in lungs from colonized COPD patients. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 71, n. 1, p. 24-8, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2011.05.008>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0732889311001854?via%3Dhub>. Acesso em: 1 fev. 2021.

UNAIDS – JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS. **Global AIDS update 2024: regional profile Latin America – the urgency of now**. Geneva: UNAIDS, 2024a. Disponível em: [https://www.unaids.org/en/resources/documents/2024/global-aids-update-latin-america\\_en](https://www.unaids.org/en/resources/documents/2024/global-aids-update-latin-america_en). Acesso em: 24 jun. 2025.

UNAIDS – JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS. **Global AIDS update 2024: country factsheet – Brazil**. Geneva: UNAIDS, 2024b. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/brazil>. Acesso em: 30 ago. 2025.

UNAIDS – JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS. **Global HIV statistics – fact sheet 2024**. Geneva: UNAIDS, 2024c. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2024/global-aids-update-2024>. Acesso em: 24 jun. 2025.

VOLPE CHAVE, et al. Accuracy of serological tests for diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, San Francisco, v. 15, n. 3, p. e0222738, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222738>.

VOLPE CHAVE, et al **Prevalence of chronic pulmonary aspergillosis regarding time of tuberculosis diagnosis in Brazil**. *Mycoses*, v. 65, n. 7, p. 715-723, jul. 2022. DOI: 10.1111/myc.13465.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy**. Geneva: WHO, 2017.

Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550062>. Acesso em: 30 jul. 2025.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Second WHO model list of essential in vitro diagnostics.** Geneva: WHO, 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MVP-EMP-2019.05>. Acesso em: 30 jun. 2025.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring:** recommendations for a public health approach. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>. Acesso em: 30 jul. 2025.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action.** Geneva: WHO, 2022a. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>. Acesso em: 30 jun. 2025.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. Geneva: WHO, 2022b. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052178>. Acesso em: 1 jun. 2025.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Data on the size of the HIV epidemic.** Global Health Observatory, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/data-on-the-size-of-the-hiv-aids-epidemic>. Acesso em: 1 ago. 2025

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **HIV/AIDS – Key facts.** Geneva: WHO, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>. Acesso em: 1 fev. 2025.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV.** Geneva: World Health Organization, 2022b.