

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL**  
**MESTRADO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**

**DANIELLE GOMES DA SILVA**

**PREVALÊNCIA DE ANTIGENÚRIA DE *HISTOPLASMA* SP EM PACIENTES COM  
HIV/AIDS EM MATO GROSSO DO SUL, BRASIL**

**Campo Grande – MS**

**2025**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL  
MESTRADO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS  
DANIELLE GOMES DA SILVA

**PREVALÊNCIA DE ANTIGENÚRIA DE *HISTOPLASMA* SP. EM PACIENTES COM  
HIV/AIDS EM MATO GROSSO DO SUL, BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina na Universidade Federal de Mato Grosso do sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Prof. Dr. James Venturini

Campo Grande – MS  
2025

**PREVALÊNCIA DE ANTIGENÚRIA DE *HISTOPLASMA SP.* EM PACIENTES COM  
HIV/AIDS EM MATO GROSSO DO SUL, BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Campo Grande, MS, 25 de fevereiro de  
2025

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. James Venturini

Faculdade de Medicina– UFMS

---

Prof. Dr. Adriana Pardini Vicentini

Instituto Adolf Lutz

---

Dra. Silvia Naomi de Oliveira Uehara

Faculdade de Medicina– UFMS

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder saúde, sabedoria e força ao longo desta trajetória. A Ele dedico toda honra, glória e louvor.

Aos meus pais, Eronildo e Cristiana, por serem meus maiores exemplos de vida, pelo amor incondicional, pelos valores que me transmitiram e por todo o esforço para proporcionar a mim e à minha irmã oportunidades que vocês não tiveram. À minha irmã, Camilla Gomes, por ser a luz que ilumina nossa família, meu melhor presente e meu porto seguro.

Ao meu esposo, por seguir ao meu lado segurando minha mão com amor, paciência e zelo. Sua parceria torna cada desafio mais leve e cada conquista ainda mais especial.

Ao meu irmão e amigo, Gabriel Monteiro, mesmo distante, seu apoio, incentivo e questionamentos constantes foram essenciais. Suas provocações intelectuais e seu jeito único de me desafiar impulsionaram minha busca por mais conhecimento. Obrigada por estar presente, mesmo de longe.

A Thaynara, Wesllaine, Nathalia, Arthur e Matheus, essa jornada foi repleta de desafios, noites longas e superações, mas a amizade e o companheirismo de vocês tornaram tudo mais leve e especial. Obrigada pelas risadas nos momentos de tensão, pelo apoio incondicional e por cada instante compartilhado.

Às professoras Dra. Barbara Cassela e Dra. Ana Paula Marques, minha mais sincera gratidão. Vocês foram muito mais que professoras, foram mentoras e inspirações. O apoio, paciência e ensinamentos que compartilharam foram fundamentais para meu crescimento acadêmico e pessoal. Obrigado, por acreditarem no meu potencial e tornarem essa jornada mais enriquecedora.

Ao Prof. Dr. James Venturini, meu orientador e amigo, expresso minha mais profunda gratidão. Sua dedicação, paciência e entusiasmo foram essenciais para a realização deste trabalho. Obrigada por cada final de semana dedicado, pelos feedbacks valiosos, pela orientação precisa e pelo apoio incondicional, sempre com um sorriso no rosto e um brilho nos olhos ao compartilhar seus conhecimentos. Sua amizade e generosidade tornaram esta caminhada ainda mais especial. Se eu me tornar uma pequena parte do profissional que o senhor é, estarei imensamente realizada.

À CAPES e à UFMS, pelo suporte financeiro deste projeto.

Aos membros da banca de defesa, pela disponibilidade e por contribuírem com este momento tão significativo.

A todos que, de forma direta ou indireta, fizeram parte desta conquista, meu mais sincero agradecimento. Com cada um de vocês, compartilho a alegria desta jornada!

## EPIGRAFE

"A ciência é nada mais do que um refinamento do pensamento cotidiano."

— Albert Einstein

## DEDICATORIA

"Dedico este trabalho a Deus, que me guiou e fortaleceu em cada etapa desta jornada.  
Aos meus pais, pelo amor, apoio e pelos valores que me ensinaram, os quais foram fundamentais para minha caminhada. Ao meu esposo, pela paciência, companheirismo e incentivo incondicional, tornando cada desafio mais leve e cada conquista mais especial."

## RESUMO

A histoplasmose, uma infecção fúngica com elevada letalidade entre pacientes vivendo com HIV (PVHIV) e imunossupressão grave, foi designada pela Organização Mundial da Saúde como uma doença negligenciada de alta prioridade. Desafios diagnósticos significativos, como a baixa sensibilidade dos métodos micológicos convencionais e moleculares, têm ressaltado a importância da detecção de galactomanana de *Histoplasma capsulatum* em amostras de urina. Esse biomarcador tem se mostrado essencial para um diagnóstico preciso e início oportuno de terapias antifúngicas, contribuindo para a redução da mortalidade. Atualmente, esse antígeno é detectado pelo ensaio imunoenzimático (ELISA) e, mais recentemente, pela Imunocromatografia, também conhecida como teste rápido ou ensaio de fluxo lateral (LFA). Esses testes também auxiliam os estudos de prevalência de antigenúria para avaliar a carga da doença. Em PVHIV com suspeita de histoplasmose disseminada (HD) na África e América Latina, a prevalência de antigenúria varia de 13% a 26%. Este estudo teve como objetivo avaliar a prevalência de antigenúria de *Histoplasma* sp. em PVHIV com suspeita clínica de HD em um hospital de referência na região Centro-Oeste no estado do Mato Grosso do Sul, utilizando as duas metodologias disponíveis comercialmente. Durante um ano (2022-2023), 241 pacientes foram avaliados clinicamente, e 78 com suspeita clínica de HD foram incluídos no estudo. Amostras de urina foram testadas usando ambos os métodos ELISA (IMMY-GM CLARUS HISTOPLASMA) e LFA (MIRAVISTA-Fluxo Lateral). Além disso, foram realizados testes de imunodiagnósticos para *Paracoccidioidomycose* e *Histoplasmose* por imunodifusão dupla em gel de ágar, aspergilose (Platelia IgG, Bio-Rad) e criptococose (CrAg, IMMY). Durante o estudo, 18 dos 78 pacientes (23%) testaram positivo para antigenúria de *H. capsulatum* independentemente do teste usado. Os sintomas comuns incluíram perda de peso (66,7%), febre (44,4%) e tosse (44,4%); um dos pacientes apresentou criptococose como coinfeção, e a taxa de letalidade foi de 22%. Entre os pacientes, dois tiveram amostras que apresentaram crescimento fúngico ou testaram positivo em exames micológicos diretos. Não houve reação cruzada com os testes sorológicos avaliados. A concordância entre ELISA e LFA foi de 90%. Nosso estudo mostrou uma prevalência esperada de antigenúria de *H. capsulatum* e reforça que o LFA pode ser uma opção viável para o diagnóstico de HD provável em PVHIV sintomáticos.

**Palavras-chave:** *Histoplasma capsulatum*. histoplasmose disseminada. imunoenaios.

## ABSTRACT

Histoplasmosis, a fungal infection with high lethality among patients living with HIV (PLHIV) and severe immunosuppression, has been designated by the World Health Organization as a neglected disease of high priority. Significant diagnostic challenges, such as the low sensitivity of conventional and molecular mycological methods, have highlighted the importance of detecting galactomannan from *Histoplasma capsulatum* in urine samples. This biomarker has proven essential for accurate diagnosis and timely initiation of antifungal therapies, contributing to the reduction of mortality. Currently, this antigen is detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and, more recently, by immunochromatography, also known as rapid test or lateral flow assay (LFA). These tests also aid in studies of antigenuria prevalence to assess the burden of disease. In PLHIV with suspected disseminated histoplasmosis (DH) in Africa and Latin America, the prevalence of antigenuria ranges from 13% to 26%. This study aimed to evaluate the prevalence of *Histoplasma* sp. antigenuria in PLHIV with clinical suspicion of HD in a referral hospital in the Central-West region of the state of Mato Grosso do Sul, using the two commercially available methodologies. During one year (2022-2023), 241 patients were clinically evaluated, and 78 with clinical suspicion of HD were included in the study. Urine samples were tested using both ELISA (IMMY-GM CLARUS *HISTOPLASMA*) and LFA (MIRAVISTA-Lateral Flow) methods. In addition, immunodiagnostic tests for Paracoccidioidomycosis and Histoplasmosis by double immunodiffusion in agar gel, aspergillosis (Platelia IgG, Bio-Rad) and cryptococcosis (CrAg, IMMY) were performed. During the study, 18 of 78 patients (23%) tested positive for *H. capsulatum* antigenuria, regardless of the test used. Common symptoms included weight loss (66.7%), fever (44.4%), and cough (44.4%); one patient had cryptococcosis as a co-infection, and the case fatality rate was 22%. Among the patients, two had samples that showed fungal growth or tested positive in direct mycological examinations. There was no cross-reactivity with the serological tests evaluated. The concordance between ELISA and LFA was 90%. Our study showed an expected prevalence of *H. capsulatum* antigenuria and reinforces that LFA may be a viable option for the diagnosis of probable HD in symptomatic PLHIV.

Keywords: *Histoplasma capsulatum*. Disseminated histoplasmosis. Immunoassays.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Distribuição geográfica do número de casos de histoplasmose relatados no Brasil (1939–2018).....	20
Figura 2 - Cultura do <i>H. capsulatum</i> em Ágar Sabouraud: A- Colônia branca, algodono, a 25°C. B- Forma leveduriforme a 37°C com colônias com coloração creme/amarronzada e aspecto úmido.....	25
Figura 3 - Exame Histopatológico: A – Biópsia de medula óssea corada com GMS, mostrando <i>H. capsulatum</i> em forma de leveduras intracelulares. B – Biópsia de linfonodo evidenciando histiócitos modificados com leveduras intracelulares .....	26
Figura 4 - Imunodifusão: Técnica de imunodifusão dupla em gel ágar (IDD)- resultado positivo para histoplasmose A (titulação 1:16), B (controle positivo) .....	27
Figura 5 - Fluxograma para realização do teste rápido para diagnóstico de <i>H. capsulatum</i> ....	37
Figura 6 - Fluxograma para realização do teste ELISA para diagnóstico de <i>H. capsulatum</i> ...	38

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Sumário do desempenho de acurácia dos testes de detecção de antígenos urinários de <i>H. capsulatum</i> .....	28
<b>Tabela 2 - Tratamento Histoplasnose .....</b>	<b>31</b>
Tabela 3 - Dados sociodemográficos de PVHIV com histoplasnose provável/comprovada em Mato Grosso do Sul, Brasil, (2022-2023) .....	40
Tabela 4 - Características Clínicas de PVHIV sob investigação de HD, em Mato Grosso do Sul, Brasil (2022-2023) .....	42
Tabela 5 - Relação entre CD4 e antigenúria em PVHIV com histoplasnose provável/comprovada em Mato Grosso do Sul, Brasil (2022-2023) .....	45
Tabela 6 - Concordância entre Teste Rápido (MiraVista) e ELISA (IMMY) para detecção de antígeno de Histoplasma na urina .....	45
Tabela 7 - Resultados de Testes Laboratoriais para Diagnóstico de Infecções Fúngicas em PVHIV de pacientes com antigenúria positiva em pelo menos um dos testes para antígeno de <i>H. capsulatum</i> .....	46

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Comparação entre os Métodos de Diagnóstico ELISA e LFA.....	30
Quadro 2 - Classificação da Concordância entre os dois testes LFA e ELISA com Base no Coeficiente Kappa .....	39

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
- AMO – Aspirado de Medula Óssea
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- CAAE – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
- CDC – Centers for Disease Control and Prevention
- CrAg – Antígeno Criptocócico
- DNA – Ácido Desoxirribonucleico
- EIA – Ensaio Imunoenzimático
- ELISA – Ensaio Imunoenzimático
- EORTIC – European Organization for Research and Treatment of Cancer
- GM – Galactomanana
- HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
- HD – Histoplasmose Disseminada
- HPA- Histoplasmose Pulmonar Aguda
- HPC- Histoplasmose Pulmonar Cavitaria
- HGM – *Histoplasma* Galactomanana
- IDD – Imunodifusão Dupla
- IMMY – Immuno-Mycologics
- LFA – Ensaio de Fluxo Lateral
- MLST – Tipagem de Sequência Multilocus
- MSGREC – Mycosis Study Group – Education & Research Consortium
- OMS – Organização Mundial da Saúde
- PAHO – Pan American Health Organization
- PAS – Ácido Periódico de Schiff
- PCR – Reação em Cadeia da Polimerase
- PVHIV – Pessoas Vivendo com HIV
- REDCap – Research Electronic Data Capture
- RIA – Radioimunoensaio
- SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
- SUS – Sistema Único de Saúde
- TARV – Terapia Antirretroviral
- UFMS – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

## SUMÁRIO

<b>1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>15</b>
1.1 Aspectos Históricos.....	15
1.2 Epidemiologia.....	16
1.3 Agentes Etiológicos .....	17
1.4 História Natural da Doença.....	18
1.5 Histoplasmosose no Brasil .....	19
1.6 Manifestações Clínicas .....	21
1.6.1 Histoplasmosose Primária Assintomática .....	21
1.6.2 Histoplasmosose Pulmonar Aguda.....	21
1.6.3 Histoplasmosose Pulmonar Crônica.....	22
1.6.4 Histoplasmosose Disseminada .....	22
1.7 Diagnóstico laboratorial.....	24
1.7.1 Diagnóstico Micológico.....	24
1.7.2 Cultura .....	24
1.7.3 Exame Histopatológico.....	25
1.7.4 Reação de Cadeia Polimerase (PCR).....	26
1.7.5 Imunodifusão .....	26
1.7.6 Detecção de antígeno .....	27
1.8 Antigenúria da histoplasmosose .....	29
1.9 Tratamento antifúngico .....	31
<b>2 RACIONAL DA PESQUISA .....</b>	<b>33</b>

<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>35</b>
3.1 Objetivo geral.....	35
3.2 Objetivos específicos.....	35
<b>4 METODOLOGIA .....</b>	<b>36</b>
4.1 Desenho do Estudo.....	36
4.2 Critérios de inclusão e exclusão .....	36
4.3 Aspectos Éticos .....	36
4.4 Coleta de dados .....	36
4.5 Critérios Diagnósticos .....	37
4.6 Detecção de antígeno de <i>H. capsulatum</i> em amostras de urina .....	37
4.7 Detecção de anticorpos totais anti- <i>H. capsulatum</i> .....	38
4.8 Detecção de anticorpos totais anti- <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> .....	38
4.9 Detecção de anticorpos IgG anti- <i>Aspergillus fumigatus</i> .....	38
4.10 Detecção de antígeno criptocócico.....	39
4.11 Concordância entre os testes .....	39
4.12 Análises Estatísticas .....	39
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>40</b>
5.1 Características sociodemográficas .....	40
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>49</b>
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>53</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>54</b>

## 1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A histoplasmose é uma micose sistêmica e endêmica causada por fungos termo dimórficos do gênero *Histoplasma*, com ampla distribuição geográfica e casos autóctones identificados em mais de 60 países. A infecção ocorre após a inalação de conídios do fungo, e sua evolução clínica é influenciada por diversos fatores, incluindo o estado imunológico, nutricional e a idade do paciente, bem como a quantidade de partículas infectantes inaladas. Em exposições de baixa intensidade, indivíduos saudáveis podem permanecer assintomáticos, enquanto uma exposição intensa pode levar à forma pulmonar aguda, mesmo em pessoas com sistema imunológico íntegro. As formas crônicas pulmonar e disseminada da doença são mais comuns em pacientes com fatores predisponentes (VERONESI; FOCACCIA, 2009).

### 1.1 Aspectos Históricos

Em 1905, o médico norte-americano Samuel Taylor Darling descreveu pela primeira vez o fungo *Histoplasma capsulatum* (*H. capsulatum*) enquanto estava envolvido em atividades profissionais no Panamá. Durante uma análise histológica de cortes do baço, fígado e pulmão de um paciente de 27 anos, originário da Ilha de Martinica, que residia na área do Canal do Panamá. Neste paciente, que apresentava leucopenia, febre irregular, anemia e hepatoesplenomegalia, Darling identificou numerosos parasitas arredondados no interior de macrófagos. A descrição inicial desse caso foi associada equivocadamente a um protozoário encapsulado, devido à semelhança morfológica dos achados intracelulares com protozoários do gênero *Leishmania*. Em 1908, Darling documentou mais dois casos com características semelhantes: um chinês que vivia no Panamá há 15 anos e um nativo martinicano (DARLING, 1909).

A caracterização fúngica da histoplasmose foi estabelecida somente em 1912, quando o médico patologista e infectologista brasileiro Henrique da Rocha Lima analisou as lâminas de Darling. Em 1934, De Monbreun realizou o primeiro cultivo de *H. capsulatum*, na fase filamentosa, em laboratório, proporcionando a confirmação da natureza dimórfica desse fungo, após mais de duas décadas desde o reconhecimento inicial (DE MONBREUN, 1934).

Desde sua descoberta até meados de 1945, a histoplasmose era considerada uma doença pouco compreendida e raramente observada pela comunidade médica. No entanto, a partir de 1947, com o registro da primeira epidemia nos Estados Unidos (EUA), estudos epidemiológicos

revelaram uma elevada prevalência da infecção na região e em outros países (EDWARDS; BILLINGS, 1971). Em 1939, Almeida e Lacaz realizaram pela primeira vez no Brasil, o isolamento de *H. capsulatum* em cultura a partir de um fragmento de biopsia de uma lesão (ALMEIDA, 1940). Com o advento da síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), causada pelo vírus HIV nos primeiros anos da década de 1980, ocorreu um notável incremento nos casos de histoplasmose associados a essa patologia. Em resposta a essa correlação, o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), Atlanta, EUA, adicionou a histoplasmose à lista de doenças definidoras de aids em 1985 (CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC),1987).

A histoplasmose tem sido reconhecida como uma das infecções sistêmicas mais importante globalmente. A sua incidência varia, sendo de 0,1 a 1 caso por 100 mil habitantes por ano em climas temperados, de 10 a 100 casos por 100 mil em regiões tropicais úmidas e ultrapassando 100 casos por 100 mil em grupos de alto risco e durante surtos (RODRIGUES *et al*,2020). Na população em geral, essa infecção apresenta baixa incidência. Entretanto, no contexto das pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) as taxas de mortalidade são consideravelmente elevadas, principalmente devido à baixa imunidade, além de outros fatores de risco (PAHO, 2020).

## 1.2 Epidemiologia

Casos de histoplasmose causadas por *H. capsulatum* foram relatados em diversas regiões do mundo, abrangendo países da América Central, América do Sul, Caribe, Estados Unidos, além da África Meridional e Subsaariana, Índia, China e Sudeste Asiático. A doença também é observada em áreas não endêmicas, incluindo partes da Europa (SCULLY; BADDLEY, 2018).

No Brasil, surtos de histoplasmose aguda têm sido registrados tanto em áreas endêmicas quanto não endêmicas, geralmente após a exposição a locais contaminados pelo fungo *H. capsulatum*. Esses locais incluem cavernas habitadas por morcegos, galinheiros, telhados de construções abandonadas, entre outros ambientes propícios à proliferação do fungo. Já foram observados surtos em estados como São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Mato Grosso, Minas Gerais e Rio Grande do Sul. Em áreas endêmicas, já se registrou que mais de 80% da população acima de 20 anos apresenta resultados positivos em testes cutâneos de hipersensibilidade à histoplasmina, uma evidência de infecções passadas, muitas vezes assintomáticas ou subclínicas. Esse teste cutâneo é uma ferramenta prática e eficaz para

identificar a endemicidade da doença em uma região, permitindo mapear a prevalência de infecções passadas na população adulta (FERREIRA; BORGES, 2009; SEVERO *et al.*, 1986; UNIS; ROESCH; SEVERO, 2005).

Na região Centro-Oeste do Brasil, poucos estudos abordaram a prevalência de histoplasmose. Em 1999, Aguiar realizou uma pesquisa na cidade de Sidrolândia, Mato Grosso do Sul, para avaliar a infecção por *H. capsulatum* e *Paracoccidioides brasiliensis* entre grupos específicos: estudantes do ensino médio, granjeiros e a população indígena local. Dos 721 indivíduos que participaram do estudo, foram realizados testes intradérmicos, revelando resultados positivos para *H. capsulatum* em 9% dos estudantes, 15,2% dos granjeiros e 5,1% dos indígenas. A análise mostrou que os granjeiros tinham uma exposição significativamente maior ao fungo do que os indígenas, enquanto entre estudantes e indígenas não houve diferença significativa na exposição.

### 1.3 Agentes Etiológicos

O gênero *Histoplasma* é taxonomicamente classificado no reino Fungi, filo Ascomycota, classe Eurotiomycetes, ordem Onygenales e família Ajellomycetaceae (KIRK, 2019). Os fungos desse gênero são considerados dimórficos, apresentando uma fase filamentosa no ambiente e transformando-se em levedura a 37 °C. Na fase micelial, observam-se hifas septadas de 1-2,5 µm, microconídios de 2-6 µm e macroconídios de 8-14 µm surgindo de ramos laterais e terminais. Os macroconídios, com projeções em forma de dedos (conídios tuberculados), são distintivos e permitem a identificação do fungo filamentoso como *Histoplasma* spp. Os microconídios, de tamanho propício à inalação, são infecciosos. Quando exposto à temperatura corporal de mamíferos, ocorre uma transição para a forma leveduriforme (fase parasitária) (WOODS, 2016), cujas leveduras possuem formato oval, com diâmetro de 2-4 µm, e essas estruturas podem ser visualizadas dentro de macrófagos ou livre nos tecidos; as células-filhas apresentam um único brotamento e base estreita. Em infecções endovasculares, foram observadas formas atípicas, aumentadas e bizarras de leveduras, junto com estruturas de hifas (ADENIS *et al.*, 2014).

Por muitos anos, a espécie foi dividida em três variedades: *H. capsulatum* var. *capsulatum*, a forma mais comum e mais estudada; *H. capsulatum* var. *duboisii*, agente etiológico da histoplasmose africana, predominante no continente africano; e *H. capsulatum*

var. *farciminosum*, até o momento não associada a infecções em seres humanos, sendo reconhecida apenas como patógeno que afeta cavalos e mulas (LACAZ *et al.*, 2002).

Pesquisas voltadas para a caracterização, tanto fenotípica quanto genotípica, de diversos isolados de *H. capsulatum* evidenciam uma notável diversidade genética. Em um estudo conduzido por Kasuga *et al.* (2003) a aplicação da tipagem de sequência multilocus (MLST) revelou a existência de pelo menos sete espécies filogenéticas distintas dentro de *H. capsulatum*. Posteriormente, Teixeira *et al.* (2016) ampliaram o uso do MLST para um conjunto mais abrangente de isolados, identificando dois grupos nos EUA que provavelmente representavam espécies únicas, além de quatro populações na América Latina que possivelmente correspondiam a espécies distintas.

De acordo com os resultados de Sepúlveda *et al.* (2017), a aplicação do sequenciamento completo do genoma para avaliar diversos isolados pertencentes ao gênero *Histoplasma*, permitiu a identificação de quatro espécies distintas: *H. capsulatum sensu stricto*, delimitada a isolados originários do Panamá, o local original de sua descoberta; as espécies *H. mississippiense* e *H. ohiense* foram associadas aos isolados da América do Norte, sem limites geográficos definitivos; e a espécie *H. suramericanum* representou os isolados provenientes da América do Sul. Apesar do gênero *Histoplasma* conter pelo menos quatro espécies distintas, no presente estudo, será utilizado o *H. capsulatum*, por questões históricas e conforme citado nas literaturas consultadas.

#### **1.4 História Natural da Doença**

As formas filamentosas (fase saprofítica) de *H. capsulatum* predominam em ambientes de clima temperado e tropical e são encontradas em solo com elevado teor de nitrogênio, particularmente em áreas contaminadas por fezes de aves ou morcegos. Desta maneira, a ocorrência de surtos de histoplasmose está relacionada à exposição a locais como poleiros de aves, cavernas e estruturas deterioradas, assim como a projetos de renovação urbana que envolvem escavações e demolições (FOCACIA, 2020).

Em indivíduos saudáveis e sem imunossupressão conhecida, a infecção causada pelo *H. capsulatum* geralmente não apresenta sintomas notáveis, sendo identificada por meio de reação positiva no teste intradérmico com histoplasmina. Esses testes permitem estimar a carga de infecção em uma população, que varia de 30-80% de indivíduos infectados com o fungo. Esses

dados significam que muitas pessoas são infectadas e poucas adoecem (FERREIRA; BORGES, 2009).

Nos indivíduos em que a infecção evolui para doença a histoplasmose pode se apresentar de diversas formas clínicas incluindo a histoplasmose pulmonar aguda (HPA), a histoplasmose pulmonar cavitária (HPC) e a histoplasmose disseminada (HD) (DIAZ, 2018).

A histoplasmose pode permanecer confinada aos pulmões ou se disseminar para os linfonodos mediastinais e por todo o sistema fagocítico-mononuclear, afetando diversos órgãos, como o baço e medula óssea. As formas progressivas e disseminadas da doença, bem como a gravidade das manifestações clínicas, geralmente resultam da reativação do fungo em situações de comprometimento da imunidade celular ou dos mecanismos de fagocitose e lise dos macrófagos (HOFFMANN *et al.*, 2017).

### **1.5 Histoplasmose no Brasil**

A histoplasmose é uma das micoses sistêmicas mais prevalentes no Brasil. Em um estudo, que abrangeu o período de 1996 a 2006, os autores relataram um aumento significativo da histoplasmose como causa primária de morte, tanto associada quanto não associada à aids. Nesse trabalho, a histoplasmose foi identificada como a terceira principal causa de óbito entre os pacientes afetados por micoses sistêmicas (PRADO *et al.*, 2009).

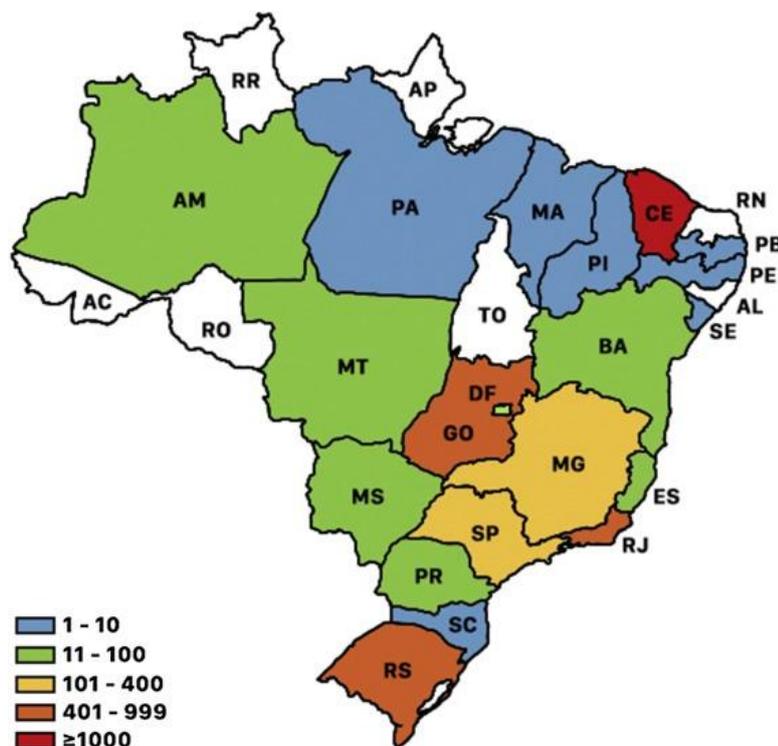
Em estudo brasileiro prospectivo multicêntrico conduzido por Falci *et al.* (2019), realizado entre outubro de 2016 a fevereiro de 2018, envolvendo 14 centros médicos terciários e 570 PVHIV e suspeita clínica de HD, a doença foi identificada em 123 pacientes (21,6%). Foi observado, ainda, taxa geral de mortalidade de 22,1% em 30 dias, enquanto a mortalidade foi de 14,3% dentre os pacientes que tiveram o diagnóstico de histoplasmose por teste de detecção de antígeno urinário de *H. capsulatum*.

No Rio Grande do Sul, um levantamento realizado ao longo de 25 anos (1977-2002) identificou 111 casos de HD, dos quais 70 (63,1%) estavam associados ao HIV (UNIS; ROESCH; SEVERO (2005). No estado de Mato Grosso do Sul, Chang *et al.* (2007) documentaram 30 casos de HD no período de 1998 a 2005, sendo que 83,3% desses casos estavam ligados à imunossupressão grave pelo HIV, como condição subjacente. Além disso, o estudo evidenciou uma elevada taxa de mortalidade de 40%.

O estudo conduzido por Basso *et al.* (2022), analisou a HD em PVHIV, em um hospital do sul do Brasil entre 2010 e 2019. Foram identificados 31 casos, com uma incidência de 12 casos por 1.000 hospitalizações e uma mortalidade de 35%. Antes de melhorias nos métodos diagnósticos, a incidência era de 8/1.000. A tuberculose frequentemente mascarava o diagnóstico de HD, ressaltando a necessidade de maior suspeita clínica e de métodos diagnósticos mais sensíveis. O estudo destaca a HD como uma doença negligenciada com grande impacto em PVHIV.

Almeida *et al.* (2019), conduziram uma revisão sistemática, analisando 207 artigos sobre histoplasmose no Brasil. O estudo destacou que a doença é endêmica em todas as regiões do país, com maior prevalência nas regiões Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul. Entre 1939 e 2018, foram notificados casos de histoplasmose humana em 19 dos 26 estados brasileiros, além do Distrito Federal conforme ilustra a figura 1.

Figura 1- Distribuição geográfica do número de casos de histoplasmose relatados no Brasil (1939–2018)



Fonte: Almeida *et al.*, 2019.

A falta de requisito de notificação compulsória para a histoplasmose no Brasil cria uma considerável dificuldade na compreensão da real disseminação dessa infecção. Isso se apresenta como um desafio significativo para a saúde pública, especialmente em áreas urbanas onde

morcegos, aves e seres humanos coexistem em ambientes domiciliares (AMORIM-CONSELHEIRO *et al.*, 2019).

Desta forma, as informações relacionadas à mortalidade por infecções fúngicas no Brasil, conforme registradas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), são limitadas e indicam uma possível subestimação da verdadeira incidência dessas infecções no país. A fonte de dados utilizada no país parece não abranger de forma ampla, a ocorrência de infecções fúngicas, sugerindo que os números disponíveis podem não representar de maneira precisa a extensão real dessas condições no país (DANTAS *et al.*, 2021; FERGUSON-PAUL *et al.*, 2018).

## **1.6 Manifestações Clínicas**

### **1.6.1 Histoplasmose Primária Assintomática**

A infecção assintomática representa a maioria dos casos de infecção por *H. capsulatum* em humanos. Em áreas endêmicas, a população é frequentemente infectada e possivelmente reinfectada várias vezes, sem manifestar sintomas. Nos casos de HD, quando um habitante de uma região endêmica desenvolve a doença, não é possível determinar se a infecção é primária ou uma reativação de um foco latente. A infecção assintomática é identificada pela conversão da reação intradérmica à histoplasmina de negativa para positiva. Aproximadamente 25% dos casos desenvolvem anticorpos que desaparecem após a cura espontânea. Achados radiológicos, como pneumonite ou adenomegalias hilares, são raros; menos de 30% dos casos desenvolvem nódulos calcificados nos pulmões, linfonodos ou baço, geralmente após meses ou anos (VERONESI; FOCACCIA, 2009).

### **1.6.2 Histoplasmose Pulmonar Aguda**

As manifestações clínicas da HPA podem variar, dependendo da idade do paciente, seu estado imunológico e a quantidade de partículas infecciosas inaladas. Em geral, essa forma da doença afeta principalmente crianças muito jovens e adultos com mais de 55 anos de idade. O período de incubação varia, sendo de 10 a 18 dias na primeira infecção e de 3 a 7 dias em casos de reinfeção. Os principais sintomas incluem febre elevada, dor de cabeça, tosse seca, mialgia, fraqueza, dor no peito e dificuldade respiratória. As descobertas em exames radiológicos tendem a ser sutis, mostrando pequenas áreas de inflamação nos pulmões em meio a um infiltrado intersticial difuso. Após duas ou três semanas, os sintomas geralmente diminuem, e o

foco pulmonar original tende a se curar espontaneamente, formando um pequeno nódulo encapsulado que contém resíduos de formas parasitárias (SINGH; PIZANIS; DAVIS, 2012).

A HPA, era a forma sintomática mais frequentemente observada no mundo até o surgimento da aids, que levou à predominância da forma disseminada da doença. Casos de HPA são mais comuns em pessoas que realizam atividades em ambientes abandonados, viveiros de aves, grutas ou cavernas habitadas por morcegos (NEGRONI *et al.*, 2010; ROCHA-SILVA *et al.*, 2014; ZÖLLNER *et al.*, 2010).

Até 1985, foram registrados 11 surtos de histoplasmose no Estado do Rio de Janeiro, a maioria deles associada à visitação de cavernas ou grutas, além de residências com forros contaminados por fezes de morcegos ou aves (PAULA; AIDÉ, 1985). Em 2009, esse número já havia aumentado para 18 microepidemias somente no Estado do Rio de Janeiro (AIDÉ, 2009).

### 1.6.3 Histoplasmose Pulmonar Crônica

A HPC é mais frequentemente notada em pacientes do sexo masculino que ultrapassam os 40 anos de idade. Em alguns casos, essa manifestação está associada a fatores de risco, como o uso excessivo de álcool, o tabagismo e a presença de diabetes mellitus (OLIVEIRA; ABREU; MATTOS, 2016). Os sintomas pulmonares da forma crônica geralmente surgem em decorrência de doenças pulmonares obstrutivas, muitas vezes acompanhadas por um infiltrado pulmonar que se desenvolve progressivamente e forma cavidades. Os sintomas mais comuns compreendem febre, sudorese noturna, perda de peso, falta de apetite, fadiga, dificuldade para respirar e tosse produtiva (KAUFFMAN, 2007).

### 1.6.4 Histoplasmose Disseminada

Na maioria dos indivíduos infectados por *H. capsulatum*, a disseminação hematogênica ocorre de forma assintomática, com o fungo sendo transportado através do sistema fagocítico mononuclear com as células parasitadas. Quando os linfócitos T são ativados pelos antígenos do *H. capsulatum*, eles estimulam os macrófagos a eliminarem o patógeno, permitindo que o hospedeiro controle a infecção (HORWATH; FECHER; DEEPE, 2015).

Aproximadamente de 10 a 20% dos pacientes evoluem para formas mais graves da doença, apresentando sinais de choque séptico, coagulação intravascular disseminada,

insuficiência de múltiplos órgãos (incluindo rins, fígado e pulmões) e rabdomiólise. Nestes cenários, a taxa de mortalidade é substancialmente alta, podendo atingir de 50 a 70%, mesmo quando o tratamento é conduzido de maneira apropriada (ADENIS *et al.*, 2014).

A mortalidade associada à aids devido à histoplasmose varia entre 20% e 70%, especialmente em países em desenvolvimento (FALCI *et al.*, 2019). Desta forma, os países das Américas têm como meta eliminar o HIV como problema de saúde pública até 2030 (ASSEFA; GILKS, 2020). Na América Latina, a histoplasmose é uma das infecções oportunistas mais prevalentes entre as PVHIV, apresentando uma alta taxa de mortalidade de até 30%. A HD, geralmente ocorre quando a contagem de células TCD4<sup>+</sup> sanguíneas é inferior a 150 células/mm<sup>3</sup>, com taxas de prevalência que variam amplamente. Um estudo realizado em 2012 estimou entre 6.710 e 15.657 casos de histoplasmose entre PVHIV na América Latina a cada ano. Em alguns países, a prevalência e a mortalidade associadas à histoplasmose são estimadas como equivalentes ou superiores às da tuberculose, indicando que a histoplasmose pode ser responsável por uma proporção significativa das mortes anuais em alguns países latino-americanos (LOCKHART *et al.*, 2021).

Em uma análise de caso conduzida em Bangladesh, foi observada a tendência de diagnosticar incorretamente a histoplasmose, muitas vezes confundindo-a com tuberculose, o que pode levar a complicações sérias e, em alguns casos, ao falecimento do paciente. Nesse sentido, é de extrema importância considerar um diagnóstico diferencial para 25 doenças fúngicas, com especial atenção à histoplasmose. O mesmo estudo também relatou que, na Guatemala, dos oito pacientes diagnosticados ao longo de 10 anos, todos inicialmente receberam tratamento para tuberculose associada ao HIV, quando, na verdade, estavam lidando com histoplasmose (PERVEZ *et al.*, 2010).

Uma pesquisa realizada na Colômbia constatou que 70,5% dos adultos com histoplasmose estavam co-infectados com o HIV, sendo que em 29,3% dos casos de aids, a histoplasmose foi a causa determinante. Ainda não se sabe ao certo se as infecções em pacientes de regiões endêmicas são resultado de exposição externa ou reativação de infecções prévias (GÓMEZ, 2011).

## 1.7 Diagnóstico laboratorial

Para diagnosticar a histoplasmose, são considerados o histórico clínico do paciente, a interpretação de exames de imagem, os resultados de exames micológicos diretos, observações histopatológicas, culturas, testes sorológicos convencionais, a detecção de biomarcadores e/ou a utilização de métodos moleculares (WHEAT *et al.*, 2016).

### 1.7.1 Diagnóstico Micológico

As espécimes clínicas enviadas para o laboratório para realização de exame micológico direto (MD), variam com a apresentação clínica e incluem: amostras de escarro, lavado brônquico, aspirado de medula óssea ou aspirado ganglionar, além de outros líquidos e tecidos (AZAR; HAGE, 2017a).

Embora a microscopia seja uma técnica acessível em termos de custo, sua sensibilidade é limitada e a interpretação pode ser desafiadora devido ao pequeno tamanho dos blastoconídios de *H. capsulatum*, que se assemelham a outros fungos patogênicos. As colorações mais sensíveis e específicas incluem a metenamina prata de Gomori ou Grocott (esfregaço), para sensibilidade aprimorada, e Giemsa, para maior especificidade. Uma alternativa é o uso do Calcofluor white, um reagente fluorescente que se liga à quitina na parede celular de todos os fungos (AZAR; HAGE, 2017a).

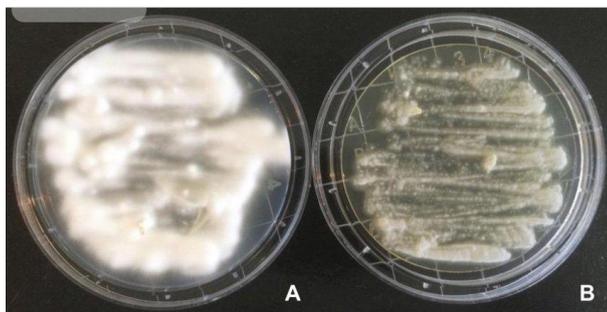
### 1.7.2 Cultura

O método considerado como o padrão-ouro para o diagnóstico definitivo da histoplasmose é a cultura, porém o crescimento demorado do fungo, que pode variar de uma a seis semanas, é um fator limitante para o diagnóstico da doença. Essa característica torna o diagnóstico desafiador, especialmente em casos graves, resultando em atrasos no início do tratamento (AIDÉ, 2009).

A sensibilidade da cultura varia com a espécime clínica. Amostras provenientes de sítios estéreis, tem melhor rendimento. O isolamento de *H. capsulatum* de sítios não estéreis é dificultado pelo crescimento de bactérias as quais são de crescimento muito mais rápido (24 a 8h). Notavelmente, pacientes com HD exibem uma taxa de culturas positivas mais elevada em torno de 74% contrastando com a forma pulmonar aguda, onde essa taxa é de 42% (ADENIS; AZNAR; COUPPIÉ, 2014).

Além da dificuldade com o crescimento das culturas para identificação do fungo, é necessário um laboratório com equipamentos de segurança de nível 3 para que o fungo seja isolado, pois *H. capsulatum* quando em forma filamentosa é altamente infecciosa podendo ser facilmente aerossolizados e inalados (AZAR; HAGE, 2017a; CDC, 2024)

Figura 2 - Cultura do *H. capsulatum* em Ágar Sabouraud: A- Colônia branca, algodonososa, a 25°C. B- Forma leveduriforme a 37°C com colônias com coloração creme/amarronzada e aspecto úmido



Fonte: Furuie, 2014.

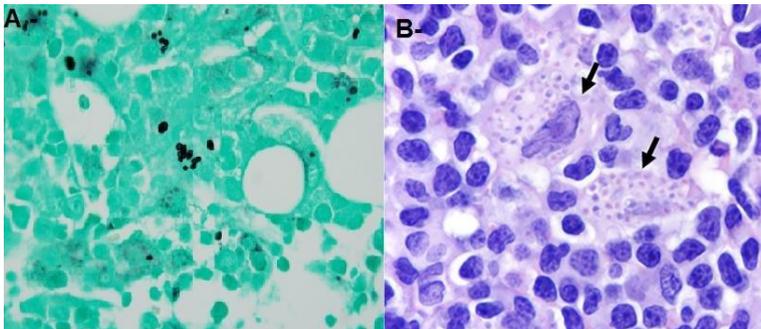
### 1.7.3 Exame Histopatológico

A biópsia de tecidos afetados é uma opção para diagnóstico, onde o exame histopatológico pode revelar estruturas pequenas e ovais de leveduras em brotamento, o que é sugestivo de *H. capsulatum*. No entanto, a coloração com hematoxilina-eosina pode não ser suficiente para visualizar o fungo, tornando necessária a aplicação de colorações mais específicas, como ácido periódico de Schiff (PAS) e Gomori-Grocott (prata metenamina) (KAUFFMAN, 2007).

Na fase de triagem do exame histopatológico, a coloração hematoxilina-eosina (HE) é empregada para possibilitar a identificação de células leveduriformes com brotamento único. Essas células exibem uma coloração roxo-azulada e, em geral, são circundadas por um halo claro como demonstra a figura 3. Elas são predominantemente encontradas dentro de macrófagos e polimorfonucleares, em meio a infiltrados inflamatórios de intensidade variável (FOCACCIA, 2021).

Quando suspeito um caso de histoplasmose, é indicado realizar o diagnóstico diferencial devido a possibilidade de confundir com outras patologias como a leishmaniose e a toxoplasmose, devido a possibilidade de encontrar *Toxoplasma gondii* e *Leishmania donovani* dentro de macrófagos, assim como *H. capsulatum* (CALVOPÍÑA et al., 2023).

Figura 3 - Exame Histopatológico: A – Biópsia de medula óssea corada com GMS, mostrando *H. capsulatum* em forma de leveduras intracelulares. B – Biópsia de linfonodo evidenciando histiócitos modificados com leveduras intracelulares



Fonte: Jain *et al.* (2015); Townsend *et al.* (2015).

#### 1.7.4 Reação de Cadeia Polimerase (PCR)

Diversos métodos de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) foram desenvolvidos para identificar o DNA de *H. capsulatum* em amostras clínicas, abrangendo desde espécimes respiratórios e biópsias até amostras de sangue total (BUITRAGO *et al.*, 2013). De acordo com a revisão elaborada por Cárceres (2019), a PCR tem sido cada vez mais utilizada na rotina para detectar genes de humanos e de microrganismos. Globalmente, os métodos moleculares desempenham um papel essencial no diagnóstico, satisfazendo os requisitos críticos de sensibilidade, especificidade e eficiência. Estudos revelam uma sensibilidade que oscila entre 33% e 100%, com uma especificidade superior a 90% quando contrastada com os resultados de culturas (AZAR; HAGE, 2017a).

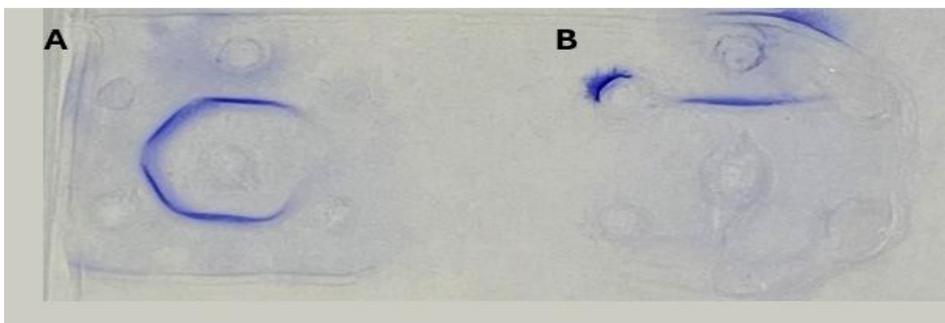
#### 1.7.5 Imunodifusão

O teste de imunodifusão dupla em gel de ágar (IDD) detecta a presença de anticorpos séricos que formam precipitados em um gel de ágar após se ligarem aos antígenos "H" e "M" (AZAR; HAGE, 2017a). A linha precipitada "M" pode aparecer sozinha, enquanto a linha "H" normalmente surge após a linha "M". A presença dessas linhas indica a presença de anticorpos específicos para histoplasmose como apresentado na figura 4. A linha de precipitação "H" é geralmente observada em pacientes com histoplasmose ativa e pode persistir por um a dois anos após a recuperação, embora desapareça antes da linha "M". É importante notar que apenas 7% dos soros de pacientes com histoplasmose aguda mostram a linha "H" (WHEAT, 2001).

Além disso, é específica para o diagnóstico da histoplasmose, com valores de especificidade próximos a 100%. No entanto, sua sensibilidade pode variar entre 70% e 100%,

o que implica que os anticorpos específicos podem não ser detectados dentro de quatro a seis semanas após o aparecimento dos sintomas resultando em falsos negativos (GUIMARÃES; NOSANCHUK; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, 2006; PIZZINI *et al.*, 1999).

Figura 4 - Imunodifusão: Técnica de imunodifusão dupla em gel ágar (IDD)- resultado positivo para histoplasmose A (titulação 1:16), B (controle positivo)



Fonte: Laboratório de Doenças Infecciosas e Parasitárias (LABDIP)-UFMS,2024.

#### 1.7.6 Detecção de antígeno

A detecção do antígeno polissacarídico de *H. capsulatum* pode ser realizada por meio do ensaio imunoenzimático (ELISA) em amostras de sangue ou urina de pacientes com HD. O teste realizado com amostras de urina apresenta elevada sensibilidade (95%) e especificidade (98%), conforme demonstrado no quadro 1 (WHEAT *et al.*, 2016).

Um estudo multicêntrico avaliou a sensibilidade e especificidade do teste ELISA, marca Mira Vista, para detecção de antígeno de *H. capsulatum* em diferentes formas clínicas da doença. A sensibilidade observada foi de 91,8% em amostras de urina de pacientes com HD, 83,3% em casos de histoplasmose aguda, 30,4% em pacientes com a forma subaguda e 87,5% nos casos de histoplasmose pulmonar crônica (HAGE *et al.*, 2011).

Posteriormente, a empresa IMMY (Immuno-Mycologics, Norman, Oklahoma) lançou no mercado um kit ELISA baseado no antígeno alfa de *H. capsulatum*, que utiliza anticorpos policlonais. Este kit apresentou sensibilidade variável entre 62% e 81%. Além disso, o ELISA sanduíche, desenvolvido pelo CDC nos Estados Unidos, utiliza anticorpos policlonais e demonstra sensibilidade elevada (>80%). Foi também introduzido um ELISA sanduíche inovador, que emprega um único anticorpo monoclonal direcionado ao antígeno galactomanana de *H. capsulatum* (HGM) (SCHEEL *et al.*, 2009; THEEL *et al.*, 2013; ZHANG; GIBSON; DALY, 2013).

A detecção do antígeno de *H. capsulatum* em amostras de urina aumentou o diagnóstico de doença disseminada em 53,8% em comparação com os métodos clássicos. Considerando todos os pacientes com resultado positivo para o antígeno (n:88), 74 (84,1%) foram devidamente avaliados com métodos tradicionais e o diagnóstico foi confirmado por esses métodos em 44 pacientes (59,5%) (FALCI *et al.*, 2019). Dessa maneira, a tabela 1 exemplifica o desempenho de testes utilizados para a detecção de antígenos urinários para detecção de *H. capsulatum*, a população testada, os níveis de sensibilidade e especificidades de cada teste. No entanto, uma limitação a ser levada em consideração é a chance de ocorrer reação cruzada com outras micoses, em particular a paracoccidiodomicose (CÁCERES *et al.*, 2020).

Tabela 1 - Sumário do desempenho de acurácia dos testes de detecção de antígenos urinários de *H. capsulatum*

Local (Referência)	Metodologia (Marca)	N	População Estudada	S	E	VPP	VPN	RVP
Estados Unidos (Wheat <i>et al.</i> 1986)	Radioimunoassay	16	Pacientes com aids com HD	95	98.4	64	98	59.3
Estados Unidos e Panamá (Gutierrez <i>et al.</i> , 2008)	Elisa (MVista® EIA)	99	Pacientes com aids com HD	94.7	-	-	-	-
Guatemala (Scheel <i>et al.</i> , 2009)	Elisa CDC – in house	217	Pacientes com aids	81.2	97.5	95.1	90	33.7
Estados Unidos Conolly <i>et al.</i> , 2007	Elisa (MVista® EIA 2 <sup>ng</sup> generation)	130	Pacientes com HD e controle	95	99	91.4	99.6	95.4
Colombia Gomez <i>et al.</i> , 1997	Elisa in house	35	Pacientes com HD / aids e sem aids, pacientes com histoplasmos e aguda ou crônica	71.4	97.7	96.1	81.1	31.4
Colombia (Caceres <i>et al.</i> 2014)	Elisa CDC – in house	106	Pacientes com aids com suspeita para histoplasmos e	86	94	93	99	96

Guatemala e Colombia (Caceres <i>et al.</i> 2018)	Elisa ( <i>Histoplasma</i> galactomannan [HGM])	589	PVHIV	98	97	79	100	32.6
Colombia (Caceres et am., 2021)	Teste rapido (MiraVista®)	100	PVHIV e histoplasmos e	96	96	89	99	24
Colombia (Caceres et am., 2021)	Elisa (MVD EIA)	100	PVHIV e histoplasmos e	96	77	60	98	4.17
Buenos Aires (Andreani <i>et</i> <i>al.</i> , 2022)	Teste rapido (MiraVista®)	48	Pacientes com HD e controle	94	100	100	97	∞

S=sensibilidade, E=especificidade, VPP=valor preditivo positivo, VPN=valor preditivo negativo, RVP=razão de verossimilhança positivo.

### 1.8 Antigenúria na histoplasmose

A detecção de antígenos ou antigenúria tornou-se uma ferramenta diagnóstica essencial no manejo das micoses sistêmicas oportunistas, sendo a meningite criptocócica o melhor exemplo disso. Essa detecção pode ser realizada em diversos materiais biológicos, utilizando anticorpos monoclonais por meio de diferentes metodologias, como aglutinação pelo látex (LA), Elisa e mais recentemente o ensaio de fluxo lateral (LFA) (CHAMMARD *et al.*, 2018).

O radioimunoensaio (RIA) foi um dos testes mais utilizados para a detecção de antígeno, baseando-se na identificação do antígeno polissacarídico de *H. capsulatum* na urina e no soro de indivíduos infectados. Esse método demonstrou alta eficácia no diagnóstico da histoplasmose, especialmente na forma disseminada, com sensibilidade inicial de 91,0% em amostras de urina e 50,0% em amostras de soro (WHEAT; KOHLER; TEWARI, 1986).

Estudos conduzido por Theel *et al.* (2013) , avaliaram o desempenho do kit comercial *Histoplasma* UAg EIA (IMMY) para a detecção de antígeno de *H. capsulatum* na urina, comparando-o ao MVista *H. capsulatum* Quantitative Antigen EIA (MiraVista Diagnostics). O estudo demonstrou uma sensibilidade de 64,5% e uma especificidade de 99,8%, considerando um valor de corte de 0,5 ng/mL. Embora o *Histoplasma* UAg EIA (IMMY) represente uma abordagem alternativa para a detecção do antígeno na urina, são necessários estudos adicionais para avaliar melhor seu desempenho em associação com os achados clínicos.

Segundo Caceres *et al.* (2018), realizaram um estudo avaliando um ensaio imunoenzimático monoclonal HGM, o teste demonstrou ser de fácil execução, com alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de HD. No entanto, uma limitação apontada é a necessidade

de utilizar vários “poços” para controle de qualidade e criação da curva-padrão, o que pode impactar negativamente sua relação custo-benefício (NACHER et al., 2018).

Em 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) incluiu a pesquisa do antígeno urinário para HD na Lista Anual de Exames Diagnósticos, classificando-o como um exame diagnóstico essencial (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). No Brasil este teste de antígenúria, LFA, foi liberado comercialmente pela Agência Nacional de Vigilância sanitária (ANVISA) em abril de 2021, o teste de antígenúria por meio do LFA se destaca como uma alternativa viável para o diagnóstico rápido da HD e visa ampliar as opções diagnósticas para *H. capsulatum*, conforme quadro 1. Assim, a disponibilização e incorporação desse teste em laboratórios clínicos possibilitou a redução de problemas técnicos associados às técnicas desenvolvidas *in house*. Nos locais onde foi implementado, ele permitiu o diagnóstico de um número maior de pacientes em comparação com as metodologias clássicas, como cultivo e histopatologia (FALCI et al., 2019).

Uma das vantagens do teste LFA, é a facilidade de realização da técnica sem a necessidade de infraestrutura específica. Isso permite que ele seja realizado em laboratórios que não dispõem da estrutura de biossegurança necessária para a realização de culturas ou testes moleculares, assim como pode ser realizado beira leito (HOFFMANN et al., 2017; CACERES et al., 2019a; FALCI et al., 2019).

Quadro 1 - Comparação entre os Métodos de Diagnóstico ELISA e LFA

Método	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Tempo de Execução	Custo Estimado (USD)	Vantagem Principal
ELISA	95	98	3-5 horas	Alto	Alta precisão
LFA	90	92	<1 hora	Moderado	Rapidez e simplicidade

Fonte: Wheat et al, 2016. adaptado.

Em 2017, um estudo foi conduzido em Kampala, Uganda, para avaliar a prevalência de antígenúria por *Histoplasma* em PVHIV avançado. O estudo incluiu 400 pacientes com contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup> sanguíneos inferiores a 100 células/mm<sup>3</sup>, sendo essa população altamente vulnerável a infecções oportunistas como a histoplasmose. Para a detecção de antígenos na urina, foi utilizado o teste ELISA. A prevalência de antígenúria foi de 15%, com

intervalo de confiança de 95% entre 11,3% e 19,7%, destacando a importância da triagem para histoplasmose em pacientes imunossuprimidos.

De acordo com Adenis *et al.* (2018) , em 43% dos países latino-americanos, nove de 21, tem uma incidência de HD sintomática maior do que a tuberculose associada ao HIV, além disso, em 14 de 21 (67%) países latino-americanos, a letalidade por HD foi maior do que por tuberculose, uma situação esquecida pela maioria dos planos estratégicos nacionais.

### 1.9 Tratamento antifúngico

O tratamento antifúngico da histoplasmose deve ser adaptado de acordo com a apresentação clínica da doença. Em situações de infecção primária em hospedeiros imunocompetentes, a maioria dos casos é leve e autolimitada, não requerendo terapia antifúngica específica. Contudo, quando há exposição a uma carga fúngica elevada, presença de cepas virulentas ou comprometimento imunológico do hospedeiro, as manifestações clínicas tornam-se graves e progressivas, exigindo uma terapia antifúngica personalizada para cada caso (Wheat *et al.*, 2007). Os fármacos anfotericina B e itraconazol, utilizados no tratamento da histoplasmose, integram a lista de medicamentos essenciais da OMS (BONGOMIN; KWIZERA; DENNING, 2019).

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em adultos, (2024) a seleção do antifúngico para o tratamento da histoplasmose deve considerar a gravidade clínica quanto as formas disseminadas da infecção, sendo classificadas como leve a moderada ou moderada a grave, de acordo com critérios clínico-laboratoriais conforme tabela 2.

Tabela 2 - Tratamento Histoplasmose

<b>Forma Clínica</b>	<b>Esquema Terapêutico</b>
<b>Histoplasmose pulmonar aguda</b>	<p><b>Leve a moderada:</b> itraconazol 200 mg (2 capsulas de 100 mg) 3x/dia, VO, por 3 dias, seguido de itraconazol 400 mg (4 capsulas de 100 mg) /dia, por 6 a 12 semanas.</p> <p><b>Moderada a grave:</b> complexo lipídico de anfotericina B, 5 mg/kg/dia por 2 semanas, seguido de itraconazol 400 mg (4 capsulas de 100 mg) /dia, por 6 a 12 semanas.</p>

---

<b>Histoplasmose pulmonar crônica</b>	Itraconazol 200 mg (2 capsulas de 100 mg) /dia ou de 12/12h, VO, por 12 a 24 meses. Manter o medicamento enquanto houver melhora, de acordo com o monitoramento de imagens a cada 6 meses.
<b>Histoplasmose disseminada</b>	<b>Moderada:</b> itraconazol 200 mg (2 capsulas de 100 mg) 3x/dia, VO, por 3 dias, seguido de itraconazol 400 mg (4 capsulas de 100 mg) /dia, VO, por 12 meses(b). <b>Grave:</b> complexo lipidico de anfotericina B, 5 mg/kg/dia, IV, por 1 a 2 semanas, seguido de itraconazol 200 mg (2 capsulas de 100 mg) de 12/12 horas, VO, por 12 meses. <b>Grave com comprometimento do SNC(c):</b> anfotericina B lipossomal 3 mg/kg/dia, IV, por 1 a 2 semanas, seguida de itraconazol 200 mg (2 capsulas de 100 mg) de 12/12 horas, VO, por 12 meses

---

Fonte: Ministério da Saúde (SAUDE,MINISTERIO, 2024)

A liberação dos medicamentos para o tratamento de micoses sistêmicas ocorre somente mediante a solicitação formal por meio da Ficha para Solicitação de Medicamentos Antifúngicos para Pacientes com Micose Sistêmicas, do Ministério da Saúde. Esse formulário é individual, deve estar completamente preenchido e a concessão dos fármacos segue as diretrizes estabelecidas por consensos nacionais e internacionais (SAUDE,MINISTERIO, 2024).

## 2 RACIONAL DA PESQUISA

A histoplasmose é uma infecção fúngica causada pelo *H. capsulatum*, com manifestações clínicas variadas e elevada letalidade entre pacientes imunossuprimidos, especialmente aqueles vivendo com HIV e imunossupressão grave. Em pacientes com imunossupressão grave, a HD apresenta alta taxa de mortalidade, sendo uma das principais causas de óbito em pessoas vivendo com HIV e imunossupressão grave na América Latina (Falci *et al.*, 2019). Devido a essa correlação, a OMS reconheceu a histoplasmose como uma doença negligenciada de alta prioridade, destacando a necessidade de estratégias de diagnóstico e manejo que possam reduzir sua mortalidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

O diagnóstico de histoplasmose enfrenta desafios significativos devido à baixa sensibilidade de métodos clássicos, como a cultura (75% a 90%) e a microscopia (12% a 85%), especialmente em pacientes com formas disseminadas da doença. Nesse contexto, a detecção de antígenos urinários de *H. capsulatum* tornou-se uma ferramenta diagnóstica fundamental, especialmente em países endêmicos, permitindo uma identificação mais rápida e precisa da doença (WHEAT *et al.*, 2016). Métodos imunológicos como o ELISA e o teste imunocromatográfico (LFA) têm se mostrado eficazes para a detecção desse antígeno e são recomendados em casos de suspeita clínica de HD em pacientes com HIV e imunossupressão grave, dada sua alta sensibilidade e especificidade (CACERES *et al.*, 2019).

No Brasil, embora a histoplasmose seja endêmica em várias regiões, incluindo o Centro-Oeste, a doença ainda é subnotificada e há escassez de dados sobre sua prevalência, dificultando uma avaliação precisa de sua carga epidemiológica e dos desfechos clínicos (ALMEIDA *et al.*, 2019). Estudos sobre a prevalência de antigenúria de *H. capsulatum* em pessoas vivendo com HIV e imunossupressão grave são limitados, com dados regionais concentrados principalmente no Rio Grande do Sul, onde a prevalência encontrada foi de 21,6% (Falci *et al.*, 2019). Não há, porém, dados publicados para Mato Grosso do Sul, região que apresenta condições ambientais propícias para a proliferação de *H. capsulatum* e com elevada taxa de coinfeção de HIV e imunossupressão grave, reforçando a necessidade de estudos locais (CHANG *et al.*, 2007).

Dado o cenário descrito, este estudo visa investigar a prevalência de antigenúria de *Histoplasma sp.* em pacientes com HIV e imunossupressão grave no estado de Mato Grosso do

Sul, contribuindo para a compreensão da epidemiologia local da doença. Os resultados obtidos podem auxiliar no fortalecimento de protocolos de diagnóstico e manejo clínico, permitindo intervenções de saúde pública mais eficazes e direcionadas para a população vulnerável da região.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Determinar a prevalência de antigenúria, apresentação clínica e desfechos de PVHIV em pacientes com suspeita clínica de HD em Mato Grosso do Sul, Brasil, utilizando dois métodos de detecção de antígeno urinário de *Histoplasma* sp.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Apresentar dados epidemiológicos e características clínicas de PVHIV e com suspeita de HD.
- Realizar testagem de amostras de urina para a detecção de antígenos para *H. capsulatum*, utilizando o teste imunocromatográfico *Histoplasma Urine Antigen LFA* (Miravista) e Ensaio *ELISA clarus Histoplasma GM* (IMMY) e determinar a concordância entre eles.
- Caracterizar os pacientes com antigenúria positiva quanto aos aspectos demográficos, clínicos e coinfeção com outras micoses sistêmicas.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Desenho do Estudo

O presente estudo trata-se de uma coorte retrospectiva de PVHIV que foram atendidos no Hospital Universitário “Maria Aparecida Pedrossian” (HUMAP/EBSERH/UFMS), localizado em Campo Grande, que é referência para o atendimento e acompanhamento de pacientes com HIV/aids no Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. O estudo foi realizado no período de março de 2022 a março de 2023. Trata-se de um estudo não probabilístico, utilizando a técnica de conveniência para a seleção dos pacientes.

### 4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: indivíduos maiores de 18 anos, com diagnóstico de HIV e suspeita de HD, conforme os critérios estabelecidos por Oladele *et al.* (2022). De acordo com esses critérios, a presença de três dos seguintes sintomas é indicativa de HD: febre, perda de peso, tosse crônica, lesão cutâneas, úlceras orais e diarreia. O critério de exclusão foi a presença de histoplasmose prévia ou fazendo uso de droga antifúngica.

### 4.3 Aspectos Éticos

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 50812521.5.0000.0021). Os dados do prontuário médico do paciente foram coletados de forma que os indivíduos não puderam ser identificados diretamente, garantindo-se a confidencialidade dos sujeitos de pesquisa.

### 4.4 Coleta de dados

Os dados do estudo foram coletados e gerenciados utilizando as ferramentas de captura eletrônica de dados REDCap (*Research Electronic Data Capture*) hospedadas na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. REDCap é uma plataforma de software segura baseada na web, projetada para apoiar a captura de dados em estudos de pesquisa, fornecendo: 1) uma interface intuitiva para a captura de dados validados; 2) trilhas de auditoria para rastrear manipulações de dados e procedimentos de exportação; 3) procedimentos de exportação automatizados para downloads de dados sem interrupções em pacotes estatísticos comuns; e 4) procedimentos para integração de dados e interoperabilidade com fontes externas (HARRIS *et al.*, 2009, 2019).

#### 4.5 Critérios Diagnósticos

Os critérios para confirmação de HD em PVHIV foram estabelecidos de acordo com as definições revisadas de doença fúngica invasiva da Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTIC) e do Mycosis Study Group – Education & Research Consortium (MSGREC) Donnelly *et al.* (2020), conforme segue:

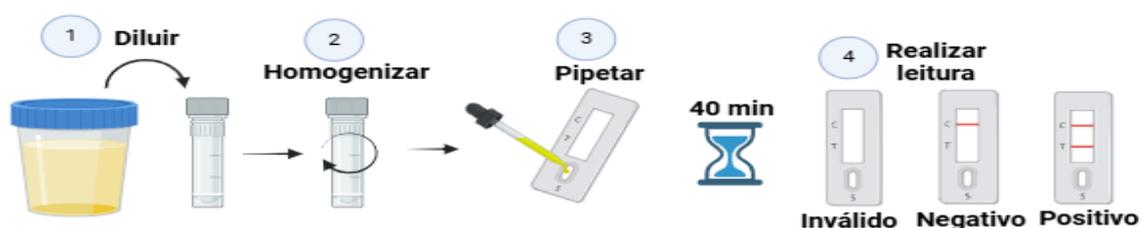
Caso comprovado: identificação da forma característica do fungo por meio de histopatologia ou microscopia direta de amostras obtidas de um local afetado, cultivo do fungo a partir de amostras do local afetado, ou hemocultura positiva para o fungo.

Casos provável: resultado positivo para o antígeno de *H. capsulatum* na urina em pelo menos um dos dois testes disponíveis.

#### 4.6 Detecção de antígeno de *H. capsulatum* em amostras de urina

A detecção de antígenos urinários de *H. capsulatum* foi realizada utilizando dois métodos comerciais para todas as amostras. O primeiro foi o teste imunocromatográfico *Histoplasma Urine Antigen LFA* (MiraVista-Indianópolis-USA). Para esse, 50 µL da amostra de urina foi aplicada diretamente na fita de teste, com leitura dos resultados após 40 minutos como ilustrado na figura 5.

Figura 5 - Fluxograma para realização do teste rápido para diagnóstico de *H. capsulatum*



Fonte: Miravista, 2024 adaptado.

O segundo teste utilizado foi teste ELISA CLARUS *Histoplasma GM* (IMMY -Norman, OK 73069), seguindo as especificações do fabricante. Este ensaio envolve a diluição das amostras em um tampão, incubação com anticorpos, e uma leitura final em espectrofotômetro a 450 nm após 90 minutos de incubação como é representado na figura 6. Os resultados obtidos foram comparados para determinar a concordância entre os métodos.

Figura 6 - Fluxograma para realização do teste ELISA para diagnóstico de *H. capsulatum*



Fonte: IMMY,2021 adaptado.

#### 4.7 Detecção de anticorpos totais anti-*H. capsulatum*

A técnica de Imunodifusão Dupla (IDD) foi utilizada para a detecção de anticorpos anti-*H. capsulatum*. O ensaio foi realizado em placas de agarose 1%, nas quais foram adicionados 10 µL do antígeno solúvel de *H. capsulatum* (IMMY).

#### 4.8 Detecção de anticorpos totais anti-*Paracoccidioides brasiliensis*

A técnica de IDD foi utilizada para a detecção de anticorpos anti-*P. brasiliensis*. O ensaio foi realizado em placas de agarose 1%, nas quais foram adicionados 10 µL do antígeno solúvel de *Paracoccidioides brasiliensis* (DE CAMARGO *et al.*, 1984).

#### 4.9 Detecção de anticorpos IgG anti-*Aspergillus fumigatus*

Para a detecção anticorpos IgG anti-*Aspergillus fumigatus*, foi utilizado o kit Platelia (BIO-RAD), de acordo com as normas do fabricante.

#### 4.10 Detecção de antígeno criptocócico

A detecção do antígeno de *Cryptococcus* foi realizada utilizando o teste *CrAg LFA* (IMMY), de acordo com as normas do fabricante.

#### 4.11 Concordância entre os testes

A concordância entre os testes LFA (MIRAVISTA) e ELISA (IMMY) foi avaliada utilizando o coeficiente Kappa, que é amplamente utilizado em estudos de validação diagnóstica para assegurar a consistência entre diferentes métodos de teste ou entre diferentes observadores. Segundo a classificação de (LANDIS; KOCH, 1977), os valores de Kappa são interpretados conforme quadro 2.

Quadro 2 - Classificação da Concordância entre os dois testes LFA e ELISA com Base no Coeficiente Kappa

Varição de Kappa	Classificação
<b>Kappa &lt; 0</b>	Sem acordo
<b>Kappa entre 0,00 e 0,20</b>	Ligeira concordância
<b>Kappa entre 0,21 e 0,40</b>	Concordância justa
<b>Kappa entre 0,41 e 0,60</b>	Concordância moderada
<b>Kappa entre 0,61 e 0,80</b>	Concordância substancial
<b>Kappa entre 0,81 e 1,00</b>	Concordância quase perfeita

Fonte: Adaptado Landis e Koch (1977).

#### 4.12 Análises Estatísticas

Parâmetros de acurácia, como sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e razão de verossimilhança positiva, foram avaliados conforme descrito por Knottnerus; Muris, (2003) Análises estatísticas como frequência e de acurácia dos testes foi utilizado o software Epiinfo (CDC versão 7.2.5). Dados categóricos foram avaliados por meio do teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Variáveis contínuas foram tratadas com teste de Man-Whitney. Foi considerado significativo um  $p$ -valor < 0,05.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Características sociodemográficas

De março de 2022 a março de 2023, 241 pacientes com HIV foram triados para suspeita de HD. Após essa triagem inicial, 78 pacientes com suspeita de HD foram incluídos no estudo e passaram por avaliação e investigação de antigenúria de *H. capsulatum*. Entre os 78 pacientes avaliados, 18 apresentaram teste positivo para *H. capsulatum* na urina, prevalência de 23% (IC95% 13,38% - 32,78%).

As características sociodemográficas dos pacientes foram analisadas, incluindo a idade média dos pacientes sendo de 41 anos, com intervalo que variou de 18 a 72 anos. Quando se relaciona os grupos com e sem histoplasmose a média foi de 41 anos, com valor de  $p = 0,91$  demonstrando que não há diferença estatística significativa entre os grupos.

A distribuição etária dos pacientes positivos para histoplasmose mostra uma concentração maior entre as faixas etárias de 40-49 anos e idade superior a 50 anos, correspondendo a 66,66% dos casos. Em termos de sintomas, a febre foi relatada em 66,66% dos pacientes positivos, seguida por emagrecimento (50%) e tosse (38,88%). Quanto ao fator de distribuição relacionado ao sexo entre os pacientes mostrou que 59 (75,64%) eram do sexo masculino e 19 (25,35%) do sexo feminino. Os hábitos e fatores de risco analisados incluem etilismo 40 (51,28%), tabagismo 28 (35,89%), uso de drogas ilícitas 28 (30,76%) e condições de moradia 2 (2,56%), além da escolaridade, como apresentado na Tabela 3.

Tabela 3 - Dados sociodemográficos de PVHIV com histoplasmose provável/comprovada em Mato Grosso do Sul, Brasil, (2022-2023)

Variável	Pacientes (N=78)	Histoplasmose Urina Ag+ (N=18)	Histoplasmose urina Ag- (N=60)	p valor
<b>Idade - anos; média (mínimo, máximo)</b>	41 (18-72)	41 (22-64)	41 (18-72)	0,91 <sup>(1)</sup>
<b>Sexo (%)</b>				0,39 <sup>(2)</sup>
<b>Masculino</b>	59 (75,64)	15 (83,33)	44 (73,33)	
<b>Feminino</b>	19 (25,35)	3 (16,66)	16 (26,66)	

<b>Cor (%)</b>				0,89 <sup>(2)</sup>
<b>Parda</b>	47 (60,25)	11 (61,11)	36 (60)	
<b>Branco</b>	27 (34,61)	7 (38,88)	20 (33,33)	
<b>Preto</b>	2 (2,56)	-	2 (3,33)	
<b>Indígena</b>	1 (1,28)	-	1 (1,66)	
<b>Oriental</b>	1 (1,28)	-	1 (1,66)	
<b>Hábitos / Fatores de risco (%)</b>				
<b>Etilismo</b>	40 (51,28)	8 (44,44)	32 (53,33)	0,69 <sup>(2)</sup>
<b>Tabagismo</b>	28 (35,89)	3 (16,66)	25 (41,66)	0,09 <sup>(3)</sup>
<b>Uso de drogas ilícitas</b>	24 (30,76)	4 (22,22)	20 (33,33)	0,55 <sup>(2)</sup>
<b>Morador de área livre</b>	2 (2,56)	1 (5,55)	1 (1,66)	0,41 <sup>(3)</sup>
<b>Pessoa privada de liberdade</b>	2 (2,56)	-	2 (3,33)	1,00 <sup>(3)</sup>
<b>Nenhum</b>	20 (25,64)	4 (22,22)	16 (26,66)	0,94 <sup>(2)</sup>
<b>Não reportado</b>	5 (6,41)	3 (16,66)	2 (3,33)	0,08 <sup>(3)</sup>
<b>Escolaridade (%)</b>				
Ensino Fundamental Completo	4 (5,12)	1 (5,5)	3 (5)	0,01 <sup>(4)</sup>
Ensino Fundamental Incompleto	10 (12,82)	1 (5,5)	9 (15)	
Ensino Médio Completo	9 (11,53)	2 (11,11)	7 (11,66)	
Ensino Médio Incompleto	7 (8,97)	6 (33,33)	1 (1,66)	
Ensino Superior Completo	1 (1,28)	-	1 (1,66)	
Ensino Superior Incompleto	1 (1,28)	2 (11,11)	1 (1,66)	
Nenhum	10 (12,82)	6 (33,33)	8 (13,33)	
Ignorado				
Não reportado	36 (46,15)	-	30 (50)	
<b>Profissão</b>				
Não reportado	32 (41,02)	8 (44,44)	24 (40)	
Trabalhador rural	5 (6,41)	2 (11,11)	3 (5)	
Serviços domésticos	9 (11,53)	1 (5,5)	8 (13,33)	
Construção civil	6 (7,69)	1 (5,5)	5 (8,33)	
Desempregado	4 (5,12)	-	4 (6,66)	
Aposentado	3 (3,84)	-	3 (5)	
Serviço gerais	4 (5,12)	-2 (11,11)	4 (6,66)	
Atendimento e serviços	5 (6,41)	3 (16,66)	3 (5)	
Outros profissionais	9 (11,53)	1 (5,5)	6 (10)	
Estudante	1 (1,28)		-	

Uma relação significativa entre os níveis de escolaridade e a prevalência de antigenúria positiva para *H. capsulatum* puderam ser observadas quando, indivíduos com níveis mais baixos de escolaridade, como ensino fundamental incompleto, apresentaram maior frequência de casos positivos.

Os dados revelaram que entre os pacientes com antigenúria para *H. capsulatum* a maioria não relatou sua ocupação (44,4%) mas aqueles que indicaram estavam predominantemente envolvidos em trabalhos de risco, como atividades rurais (11,1%) e serviços gerais.

Características clínicas dos pacientes, incluindo sinais e sintomas como febre, tosse e emagrecimento foram comuns entre os pacientes, sendo que a febre apresentou uma diferença significativa entre os grupos, com menor prevalência no grupo com antigenúria.

O uso regular da TARV foi relatado por apenas 23 (29,8%) dos pacientes. A adesão irregular ou o abandono do tratamento foram observados em uma parcela substancial dos pacientes (39,7%). Além disso, 7,6% dos pacientes relataram negar o uso da TARV, como apresentado na tabela 4.

Tabela 4 - Características Clínicas de PVHIV sob investigação de HD, em Mato Grosso do Sul, Brasil (2022-2023)

Variável	Grupo	Histoplasmose urina Ag+	Histoplasmose urina Ag-	p valor
<b>Sinais e Sintomas (%)</b>				
<b>Emagrecimento</b>	61 (78,20)	12 (66,66)	49 (81,66)	0,30 <sup>(1)</sup>
<b>Febre</b>	58 (74,35)	8 (44,44)	49 (81,66)	< 0,01 <sup>(1)</sup>
<b>Tosse</b>	48 (61,53)	8 (44,44)	40 (66,66)	0,15 <sup>(1)</sup>
<b>Sudorese Noturna</b>	21 (26,92)	2 (11,11)	19 (31,66)	0,13 <sup>(2)</sup>
<b>Diarreia</b>	19 (24,35)	7 (38,88)	12 (20)	0,12 <sup>(2)</sup>
<b>Vômito</b>	15 (19,23)	6 (33,33)	9 (15)	0,16 <sup>(1)</sup>
<b>Dor Abdominal</b>	11 (14,10)	4 (22,22)	7 (11,66)	0,27 <sup>(2)</sup>
<b>Cefaleia</b>	10 (12,82)	1 (5,55)	9 (15)	0,44 <sup>(2)</sup>
<b>Astenia</b>	10 (12,82)	4 (22,22)	6 (10)	0,22 <sup>(2)</sup>

<b>Hiporexia</b>	6 (7,69)	4 (22,22)	2 (3,33)	0,04 <sup>(2)</sup>
<b>Lesões de pele</b>	7 (8,97)	4 (22,22)	3 (5)	0,04 <sup>(2)</sup>
<b>Crises convulsivas</b>	7 (8,97)	1 (5,55)	6 (10)	1,00 <sup>(2)</sup>
<b>Lesões orais</b>	5 (6,41)	3 (16,66)	2 (3,33)	0,08 <sup>(2)</sup>
<b>Rebaixamento de consciência</b>	7 (9,87)	3 (16,66)	4 (6,66)	0,34 <sup>(2)</sup>
<b>Dor Torácica</b>	5 (6,41)	3 (16,66)	2 (3,33)	0,08 <sup>(2)</sup>
<b>Tosse com Expectoração</b>	18 (23,7)	6 (33,33)	12 (20)	0,39 <sup>(1)</sup>
<b>Linfadenopatia</b>	3 (3,84)	2 (11,11)	1 (1,66)	0,13 <sup>(2)</sup>
<b>Diplopria</b>	3 (3,84)	1 (5,55)	2 (3,33)	0,55 <sup>(2)</sup>
<b>Déficit motor</b>	1 (1,28)	-	1 (1,66)	1,00 <sup>(2)</sup>
<b>Hepatomegalia</b>	2 (2,56)	-	2 (3,33)	0,08 <sup>(2)</sup>
<b>Esplenomegalia</b>	3 (3,84)	-	3 (5)	0,08 <sup>(2)</sup>
<b>Hemoptise</b>	1 (1,28)	-	1 (1,66)	0,08 <sup>(2)</sup>
<b>Rouquidão</b>	1 (1,28)	1 (5,55)	-	0,23 <sup>(2)</sup>
<b>Pancitopenia (%)</b>	9 (11,53)	2 (11,11)	7 (13,72)	1,00 <sup>(2)</sup>
<b>Doença Infecciosa Prévia (%)</b>				
<b>Tuberculose</b>	20 (25,64)	3 (16,66)	17 (28,33)	0,08 <sup>(1)</sup>
<b>Histoplasmose</b>	4 (5,12)	1 (5,55)	3 (5)	1,00 <sup>(2)</sup>
<b>Leishmaniose Visceral</b>	3 (3,84)	-	3 (5)	1,00 <sup>(2)</sup>
<b>Criptococose</b>	1 (1,28)	-	1 (1,66)	1,00 <sup>(2)</sup>
<b>Pneumocistose</b>	1 (1,28)	-	1 (1,66)	1,00 <sup>(2)</sup>
<b>Co-infecção atual (%)</b>				
<b>Tuberculose</b>	32 (41,0)	6 (33,33)	26 (43,33)	0,63 <sup>(1)</sup>
<b>Pneumocistose</b>	9 (11,53)	2 (11,11)	7 (11,66)	1,00 <sup>(2)</sup>
<b>Candidíase Oral</b>	9 (11,53)	2 (11,11)	7 (11,66)	1,00 <sup>(2)</sup>
<b>Leishmaniose Visceral</b>	7 (8,97)	2 (11,11)	5 (8,33)	0,66 <sup>(2)</sup>
<b>Criptococose</b>	7(8,97)	1 (5,55)	6 (10)	1,00 <sup>(2)</sup>
<b>Toxoplasmose</b>	3 (3,84)	-	3 (5)	1,00 <sup>(2)</sup>
<b>Citomegalovírus</b>	2 (2,56)	-	2 (3,33)	1,00 <sup>(2)</sup>
<b>Sífilis</b>	3 (3,84)	1 (5,55)	2 (3,33)	0,55 <sup>(2)</sup>
<b>Co-morbidades (%)</b>				
<b>Diabetes</b>	1 (1,28)	-	1 (1,66)	1,00 <sup>(2)</sup>
<b>Doença Renal Crônica</b>	1 (1,28)	-	1 (1,66)	1,00 <sup>(2)</sup>

**Dados - Momento do diagnóstico de HIV**

Contagem de TCD4+; mediana (1ºQ;3ºQ)	119 (40;378)	162 (43; 525)	117 (28;339)	0,53 <sup>(3)</sup>
Contagem de TCD8+; mediana (1ºQ;3ºQ)	619 (354;1070)	838 (558;1322)	581 (310;1007)	0,04 <sup>(3)</sup>
Carga Viral (log <sub>10</sub> ); mediana (1ºQ;3ºQ)	4.181 (2.722; 5.378)	4.094 (2.127; 6.693)	4.185 (3.123; 5.439)	0,51 <sup>(3)</sup>

**Dados - Momento da inclusão no estudo**

Abertura de Casos (%)	22 (28,20)	5 (27,77)	17 (33,33)	0,96 <sup>(1)</sup>
Tempo de infecção pelo HIV - meses; mediana (1ºQ;3Q)	60 (0,5; 122)	65 (1,5; 160)	57 (0; 114)	0,46 <sup>(3)</sup>
Contagem de TCD4+; mediana (1ºQ;3ºQ)	86 (24; 221)	83 (30; 320)	89 (23; 220)	0,65 <sup>(3)</sup>
Contagem de TCD8+; mediana (1ºQ;3ºQ)	459 (268; 834)	549 (343; 918)	455 (255; 833)	0,33 <sup>(3)</sup>
Carga Viral (log <sub>10</sub> ); mediana (1ºQ;3ºQ)	4.856 (2.500; 5.592)	4.311 (0; 5.624)	4.856 (3.521; 5.592)	0,46 <sup>(3)</sup>

**Uso de TARV (%)**

Regular	23 (29,48)	6 (33,33)	17 (28,33)	0,86 <sup>(1)</sup>
Abandono (3 meses sem uso)	24 (30,76)	7 (38,88)	17 (28,33)	
Abertura de caso	18 (23,0)	4 (22,22)	14 (23,33)	
Irregular	7 (8,97)	-	7 (11,66)	
Nega uso	6 (7,69)	1 (5,55)	5 (8,33)	

**Desfecho (%)**

Alta com sucesso do tratamento antifúngico	25 (32,05)	7 (38,88)	18 (29,50)	0,02 <sup>(4)</sup>
Óbito	17 (21,79)	4 (22,22)	13 (21,66)	
Alta com sucesso de tratamento para outras infecções não-fúngicas	24 (30,76)	3 (16,66)	21 (35)	
Alta com sucesso de tratamento antifúngico associado com tratamento para outras infecções não-fúngicas	9 (11,53)	4 (22,22)	5 (8,33)	
Abandono	3 (3,84)	-	3 (5)	

A distribuição da contagem de células TCD4<sup>+</sup> sanguíneas entre os pacientes foi analisada, categorizada em diferentes intervalos. A maioria dos pacientes possui contagens de CD4 com uma proporção significativa apresentando menos de 50 células/mm<sup>3</sup>. Não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição da contagem de CD4 entre os grupos avaliados. Esses dados estão detalhados na Tabela 5.

Tabela 5 - Relação entre CD4 e antigenúria em PVHIV com histoplasmose provável/comprovada em Mato Grosso do Sul, Brasil (2022-2023)

TCD4+ Contagem (células/mm <sup>3</sup> de CD4)	N. (%) pacientes	Histoplasmose urina Ag+	Histoplasmose urina Ag-	P valor (x <sup>2</sup> )
0 – 50	33 (42,30)	10 (55,55)	23 (38,33)	0,67
51- 100	14 (17,94)	2 (11,11)	12 (20)	
101-200	10 (12,82)	2 (11,11)	8 (13,33)	
201 -350	9 (11,53)	1 (5,55)	8 (13,33)	
> 350	10 (12,82)	2 (11,11)	8 (13,33)	
Não informado	2 (2,56)	1 (5,55)	1 (5,55)	

A concordância entre o Teste Rápido (*MIRAVISTA*) e o ELISA (*IMMY*) na detecção do antígeno de *Histoplasma* na urina foi avaliada resultando no índice de 90%, reforçando a confiabilidade na detecção da antigenúria entre os diferentes métodos. Os resultados mostram uma concordância substancial entre os dois métodos, com um valor de Kappa de 0.704 (IC95% = 0.50 - 0.91). Os resultados do teste rápido e de ELISA utilizados para detecção de antígenos de *H. capsulatum* em amostras de urina de PVHIV são mostrados na Tabela 6.

Tabela 6 - Concordância entre Teste Rápido (MiraVista) e ELISA (IMMY) para detecção de antígeno de *Histoplasma* na urina

Teste Rápido	Positivo (ELISA)	Negativo (ELISA)	Total
Reagente	11	3	14
Não- Reagente	4	60	64
<b>Total</b>	15	63	78

Dos 18 pacientes com antigenúria positiva, dois casos foram comprovados. O primeiro apresentou crescimento positivo em cultura de aspirado traqueal e concomitantemente coinfeção por tuberculose. O segundo caso foi confirmado por biópsia de aspirado de medula óssea e exame micológico direto em esfregaço de pele, além de apresentar coinfeção por *Cryptococcus*. Esse paciente também apresentou sorologia reagente para *H. capsulatum* pelo método de imunodifusão, com titulação de 1:16.

Em relação às coinfeções, 16,6% dos pacientes positivos para antígeno urinário de *H. capsulatum* apresentavam histórico de tuberculose, e a mesma porcentagem possuía tuberculose ativa no momento da coleta dos dados.

Entre os 18 pacientes com antigenúria positiva para histoplasmose, observou-se a presença de coinfeções atuais: um paciente apresentou criptococose, enquanto seis foram diagnosticados com tuberculose. Além disso, três pacientes tinham histórico de coinfeção por tuberculose. Um paciente foi diagnosticado com candidíase oral, enquanto outro foi diagnosticado com leishmaniose tegumentar.

Não foram observadas reações cruzadas com a presença de anticorpos anti-*Paracoccidioides brasiliensis*, anti-*Aspergillus fumigatus* e presença de antígeno criptocócico.

Tabela 7 - Resultados de Testes Laboratoriais para Diagnóstico de Infecções Fúngicas em PVHIV de pacientes com antigenúria positiva em pelo menos um dos testes para antígeno de *H. capsulatum*

ID	Elisa (Concentração >1 positivo)	TR	Bilirrubina Alterada	Co-infecção atual	Cultura	Micológico Direto	IDD- <i>H. capsulatum</i> (Titulação)	IDD- <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> (Titulação)	IDD- <i>Aspergillus fumigatus</i> (Titulação)	IgG anti- <i>Aspergillus fumigatus</i> - método ELISA	Antígeno criptocócico - soro	Antígeno criptocócico - liquor
4	Reagente (61,61)	Reagente	Não	Criptococose	Negativo (Sangue Total e A.M.O.)	Negativo (A.M.O.)	Reagente (1:16)	Não-reagente	Não-reagente	Negativo	Reagente	Reagente
6	Reagente (33,42)	Reagente	Não	Não	Negativo (Sangue Total e A.M.O.)	Negativo (Sangue Total e A.M.O.)	Não-reagente	Não-reagente	Não-reagente	Negativo	Não Reagente	Não realizada
12	Reagente (2,04)	Reagente	Não	Não	Positivo (aspirado traqueal)	Negativo (Sangue Total e escarro)	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não Reagente
14	Reagente (73,75)	Reagente	Sim	Não	Negativo (Sangue Total)	Negativo (Sangue Total)	Não realizado	Não-reagente	Não Reagente	Não Reagente	Não realizado	Não Reagente

---

					e A.M. O.)	e A.M. O.)							
30	Reage nte (0,20)	Reage nte	Nã o	Não	Negat ivo (Sang ue Total e escarr o)	Nega tivo (Sang ue Total e escar ro)	Não- reage nte	Não- reage nte	Não- reage nte	Nega tivo	Não- reage nte	Não- realiz ada	
33	Reage nte (0,52)	Reage nte	Nã o	Não	Nao realiz ado	Nao realiz ado	Reag ente	Reag ente 01:16	Não- reage nte	Nega tivo	Não- reage nte	Não- realiz ada	
34	Reage nte (0,62)	Reage nte	Nã o		Negat ivo (escar ro e Bióps ia de Pele)	Nega tivo (esca rro e Bióps ia de Pele)	Não- reage nte	Não- reage nte	Não- reage nte	Nega tivo	Não- reage nte	Não- reage nte	
36	Reage nte (0,22)	Reage nte	Nã o	Não	Negat ivo (Sang ue Total e escarr o)	Nega tivo (Sang ue Total e escar ro)	Não- reage nte	Não- reage nte	Não- reage nte	Nega tivo	Não- reage nte	Não- realiz ada	
37	Reage nte (0,22)	Reage nte	Nã o	Tubercul ose	Negat ivo (A.M. O.)	PEL E: CUL TUR A A.M. O POSI TIVA	Não- reage nte	Não- reage nte	Não- reage nte	Nega tivo	Não- reage nte	Não- reage nte	
38	Reage nte (16,9 1)	Reage nte	Nã o	Leishma niose Tegume ntar America na	Negat ivo (A.M. O. e Bióps ia de Pele)	Nega tivo (A.M .O. e Bióps ia de Pele)	Não- reage nte	Não- reage nte	Não- reage nte	Nega tivo	Não- reage nte	Não realiz ada	
42	Reage nte (1,93)	Reage nte	Nã o	Não	Positi vo (A.M. O.)	Positi vo (Bióp sia)	Reag ente (1:16 )	Reag ente (1:16 )	Não- reage nte	Nega tivo	Não- reage nte	Não realiz ada	

---

					Negativo (Escarro e Biópsia)	Negativo (Escarro)							
43	Reagente (0,22)	Reagente	Não	Tuberculose	Negativo (Sg Total e Escarro)	Negativo (Sg Total e Escarro)	Não-reagente	Não-reagente	Não-reagente	Negativo	Não-reagente	Não realizada	
73	Reagente (0,37)	Não-reagente	Não	Não	Negativo (Escarro)	Negativo (Escarro)	Não realizada	Não realizada	Não realizada	Não realizada	Não-reagente	Não realizada	
74	Reagente (1,66)	Não-reagente		Não	Negativo (Sangue Total e A.M.O.)	Negativo (Sangue Total e A.M.O.)	Não-reagente	Não realizada	Não-reagente	Negativo	Não-reagente	Não realizada	
99	Reagente (34,93)	Reagente		Criptococose	Não realizada	Não realizada	Não realizada	Não realizada	Não realizada	Não realizada	Não realizada	Não realizada	
191	Reagente (0,83)	Não-reagente	Não	Tuberculose	Negativo (Sangue Total e A.M.O.)	Negativo (Sangue Total e A.M.O.)	Não-reagente	Não-reagente	Não-reagente	Negativo	Não-reagente	Não-reagente	
227	Reagente (0,40)	Não-reagente	Não	Candidíase Oral	Negativo (Sg Total, A.M.O. e Escarro)	Negativo (Sg Total, A.M.O. e Escarro)	Não-reagente	Não-reagente	Não-reagente	Não realizada	Não-reagente	Não realizada	

A.M.O. = aspirado de medula óssea

Os níveis séricos de bilirrubina foram investigados, uma vez que há recomendação dos fabricantes de casos falso-positivos em valores elevados de bilirrubina. No presente estudo, não foi observado alterações séricas de bilirrubina, assim como demonstrado na tabela 7.

## 6 DISCUSSÃO

Neste estudo, descreve-se pela primeira vez no Mato Grosso do Sul a detecção de antígenos de *H. capsulatum* em amostras de urina (antigenúria) de PVHIV. Observou-se uma prevalência relevante de antigenúria para *H. capsulatum* em PVHIV, com 23% dos casos apresentando resultados positivos (IC 95%: 13,38% - 32,78%). Esses achados estão alinhados com estudos realizados em outras áreas endêmicas, como na África, onde a prevalência de antigenúria em pacientes imunossuprimidos, especialmente aqueles com HIV/aids, varia entre 14% e 26% (ADENIS *et al.*, 2014).

A prevalência de antigenúria encontrada neste estudo, comparável àquelas relatadas em outras regiões endêmicas, sugere que a histoplasmose é subdiagnosticada. Este cenário é especialmente crítico em áreas com recursos diagnósticos limitados, onde novas tecnologias, como o LFA, podem ser essenciais para melhorar a detecção precoce da infecção. A adoção de tecnologias como o ensaio de LFA representa um importante avanço no diagnóstico da histoplasmose, especialmente em pacientes imunossuprimidos. Estudos como o de Woittiez *et al.* (2024) no Suriname demonstraram que a implementação desse teste, além de ser acessível e não invasivo, melhorou consideravelmente o diagnóstico da HD em pacientes com HIV/aids. A detecção precoce possibilita intervenções terapêuticas mais eficazes, reduzindo a mortalidade associada.

Em termos de prevalência no Brasil, o estudo de Basso *et al.* (2022) revelou que a histoplasmose é uma infecção frequentemente subdiagnosticada, especialmente em pacientes com HIV/aids. No sul do Brasil, foi observada uma taxa de prevalência de até 24 casos de histoplasmose por 1.000 hospitalizações entre esses pacientes, com uma alarmante taxa de mortalidade de 35%. Em outras regiões do Brasil, estudos mostraram variações significativas na prevalência, com taxas de positividade para a histoplasmina entre 4,4% a 63,1% no Centro-Oeste e até 89% no Sul do país (BEZERRA *et al.*, 2013).

A HD, especialmente em pacientes com imunossupressão grave, está frequentemente associada a baixas contagens de células CD4, geralmente inferiores a 50 células/mm<sup>3</sup>. O presente estudo confirma essa correlação, evidenciando que pacientes com contagens de CD4 mais baixas têm um risco aumentado de desenvolver formas graves da doença, com maior incidência de antigenúria. Esse achado está alinhado com pesquisas anteriores, como a de Falci *et al.* (2019), que demonstrou que a redução nas contagens de células CD4 aumenta

significativamente a susceptibilidade a infecções oportunistas, incluindo a histoplasmose. Assim, é fundamental que esse conhecimento seja utilizado para orientar práticas clínicas. Pacientes com contagens de CD4 abaixo de 50 células/mm<sup>3</sup> devem ser alvo de triagem intensiva para histoplasmose, especialmente em regiões endêmicas, a fim de possibilitar um diagnóstico precoce e um manejo clínico adequado.

A epidemiologia da histoplasmose em PVHIV mostra maior prevalência entre homens, com uma proporção de 3:1 em relação às mulheres. Este achado está em concordância com o estudo de Cáceres *et al.* (2018), que analisou 768 pacientes, dos quais 70% eram homens e 30% mulheres. De maneira semelhante, na nossa amostra de 78 pacientes, 59 (75,64%) eram do sexo masculino, confirmando essa tendência de maior ocorrência da doença entre homens. A predominância do sexo masculino pode ser atribuída à maior exposição dos homens a atividades ocupacionais e recreativas de risco (FERNÁNDEZ ANDREU *et al.*, 2011).

A prevalência de antigenúria foi maior nas faixas etárias de 40-49 anos e  $\geq 50$  anos (66,66% dos casos positivos). Isso reforça a hipótese de que a idade avançada pode estar associada à maior suscetibilidade ao *H. capsulatum*, possivelmente devido às alterações imunológicas relacionadas ao envelhecimento, como a diminuição da imunidade celular (FALCI *et al.*, 2019). Além disso, os achados relacionados à ocupação reforçam essa relação. Indivíduos que desempenhavam atividades de alto risco, como trabalhadores rurais e serviços gerais, apresentaram maior exposição a ambientes propícios para a proliferação do , como solos contaminados por fezes de aves ou morcegos (DE PERIO *et al.*, 2021). Essas ocupações frequentemente envolvem níveis educacionais mais baixos, o que pode limitar o acesso a informações sobre prevenção e cuidados de saúde.

Entre os pacientes positivos para antigenúria, apenas 29,8% relataram adesão regular ao TARV. Isso contrasta com o grupo negativo, onde a adesão foi de 39,7%. Estudos anteriores indicam que a falta de adesão ao TARV compromete a reconstituição imunológica, resultando em maior susceptibilidade a infecções oportunistas como a histoplasmose (FALCI *et al.*, 2019). Além disso, os dados indicam uma relação significativa entre a escolaridade e o diagnóstico de histoplasmose em PVHIV. Observou-se que a maior prevalência de histoplasmose ocorreu em indivíduos com níveis mais baixos de escolaridade. Pacientes com ensino fundamental incompleto e médio incompleto apresentaram taxas mais elevadas de antigenúria positiva, sugerindo que a baixa escolaridade pode ser um fator de vulnerabilidade para a infecção.

Na análise clínica, sinais e sintomas como febre, perda de peso, tosse, sudorese noturna e diarreia foram frequentemente observados, assim como em diversas regiões (AZAR; HAGE, 2017b). A diferença significativa na prevalência de febre entre os grupos com e sem antigenúria sugere que a febre pode ser um indicador clínico relevante para suspeita de histoplasmose em PVHIV. Além disso, a maior prevalência de hiporexia e lesões de pele no grupo Ag<sup>+</sup> indica que esses sintomas podem estar mais fortemente associados à presença de infecção ativa por *H. capsulatum*.

A elevada taxa de mortalidade observada por Boigues *et al.* (2018), destaca a gravidade da HD em pacientes com AIDS, especialmente na presença de fatores de risco como ausência de esplenomegalia e hepatomegalia, e presença de *H. capsulatum* no sangue periférico. Esses achados reforçam a importância do diagnóstico precoce e do manejo adequado da HD em pacientes imunossuprimidos. No presente estudo, a menor taxa de mortalidade pode estar associada a intervenções diagnósticas e terapêuticas mais oportunas. A comparação entre os estudos evidencia a necessidade de estratégias eficazes para o diagnóstico precoce e tratamento da HD, visando à redução da mortalidade associada a essa infecção oportunista em pacientes com aids.

O estudo realizado por Chang *et al.* (2007) mostrou que 83,3% dos casos de histoplasmose diagnosticados no mesmo hospital no período entre janeiro de 1998 a dezembro de 2005 era em PVHIV. A forma disseminada da doença (96,7%) foi relacionada à elevada letalidade (n=40%). Os resultados baseados na identificação do agente por cultura, por serem demorados (15-20 dias) não auxiliam muito no tratamento da HD que costuma ser de evolução rápida e fatal em aids.

Neste estudo, 77% dos pacientes com HD provável apresentavam outras infecções oportunistas, sendo a tuberculose a mais prevalente. Esses achados estão em concordância com o estudo de Cáceres *et al.* (2018) realizado na Colômbia, que identificou a tuberculose como a coinfeção mais comum, seguida por pneumocistose e criptococose.

Estudos sobre métodos diagnósticos reforçam a importância do uso de testes de detecção de antígeno urinário. Cáceres *et al.* (2019), avaliaram kit comerciais para a detecção de antígeno urinário em pacientes vivendo com HIV/aids em dois países da América Latina, encontrando uma sensibilidade de 95% o que demonstra a eficácia do método ELISA para diagnóstico de HD. Em um estudo multicêntrico realizado por Villareal *et al.* (2023), diversos

testes diagnósticos foram avaliados. Os autores concluíram que os testes de antígeno urinário são especialmente eficazes em contextos endêmicos, destacando sua utilidade para diagnósticos rápidos e precisos.

Os dados do estudo indicam uma relação significativa entre a escolaridade e o diagnóstico de histoplasmose em PVHIV. Observou-se que a maior prevalência de histoplasmose ocorreu em indivíduos com níveis mais baixos de escolaridade. Pacientes com ensino fundamental incompleto e médio incompleto apresentaram taxas mais elevadas de antigenúria positiva, sugerindo que a baixa escolaridade pode ser um fator de vulnerabilidade para a infecção.

Uma limitação do estudo foi o tamanho da amostra, que incluiu apenas 78 pacientes, o que pode restringir a generalização dos resultados para toda a população de pacientes com HIV/aids em Mato Grosso do Sul. Além disso, a possibilidade de reações cruzadas com outras micoses, especialmente a paracoccidiodomicose, pode comprometer a precisão dos resultados dos testes de antígeno urinário.

## 7 CONCLUSÃO

- Observa-se elevada concordância nos métodos de ELISA e LFA no diagnóstico de histoplasmose provável/comprovada em PVHIV validando o uso de ambos na prática clínica.
- Os resultados obtidos fornecem insights valiosos sobre a prevalência e as características clínicas da histoplasmose em PVHIV/ aids em Mato Grosso do Sul. A identificação de diferenças significativas nos sintomas e a correlação com a antigenúria de *H. capsulatum* reforçam a importância de um diagnóstico preciso e de uma abordagem terapêutica adequada para melhorar os resultados clínicos desses pacientes.
- Além disso, os resultados demonstram a prevalência de antigenúria de *H. capsulatum* em 23% (IC 95% 13,38%-32,785) em PVHIV e suspeita de HD.
- A implementação integrada desses métodos é recomendada, especialmente em pacientes imunossuprimidos, para otimizar o diagnóstico e reduzir a mortalidade associada à doença.

## REFERÊNCIAS

- ADENIS, A. et al. HIV-Associated Histoplasmosis Early Mortality and Incidence Trends: From Neglect to Priority. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 8, p. e3100, 21 ago. 2014.
- ADENIS, A. A. et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 10, p. 1150–1159, 1 out. 2018.
- ADENIS, A. A.; AZNAR, C.; COUPPIÉ, P. Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A Review of New Developments and Remaining Gaps. **Current Tropical Medicine Reports**, v. 1, n. 2, p. 119–128, 2014.
- AIDÉ, M. A. Capítulo 4: histoplasmose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, p. 1145–1151, nov. 2009.
- ALMEIDA, F. D. A secção de micologia do Departamento de Microbiologia e Imunologia. **Revista de Medicina**, v. 24, n. 81, p. 7–17, 30 set. 1940.
- ALMEIDA, M. DE A. et al. The occurrence of histoplasmosis in Brazil: A systematic review. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 86, p. 147–156, set. 2019.
- AMORIM-CONSELHEIRO, J. et al. Molecular detection of *Histoplasma capsulatum* indoors: A public health approach. **Revista Iberoamericana De Micologia**, v. 36, n. 2, p. 79–82, 2019.
- ASSEFA, Y.; GILKS, C. F. Ending the epidemic of HIV/AIDS by 2030: Will there be an endgame to HIV, or an endemic HIV requiring an integrated health systems response in many countries? **International Journal of Infectious Diseases**, v. 100, p. 273–277, 1 nov. 2020.
- AZAR, M. M.; HAGE, C. A. Laboratory Diagnostics for Histoplasmosis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 55, n. 6, p. 1612–1620, jun. 2017a.
- AZAR, M. M.; HAGE, C. A. Clinical Perspectives in the Diagnosis and Management of Histoplasmosis. **Clinics in Chest Medicine**, v. 38, n. 3, p. 403–415, set. 2017b.
- BASSO, R. P. et al. Disseminated Histoplasmosis in Persons with HIV/AIDS, Southern Brazil, 2010–2019. **Emerging Infectious Diseases**, v. 28, n. 3, p. 721–724, mar. 2022.
- BEZERRA, F. S. et al. HISTOPLASMIN SURVEY IN HIV-POSITIVE PATIENTS: RESULTS FROM AN ENDEMIC AREA IN NORTHEASTERN BRAZIL. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 55, p. 261–265, ago. 2013.
- 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, p. 155–161, abr. 2018.

BONGOMIN, F.; KWIZERA, R.; DENNING, D. W. Getting Histoplasmosis on the Map of International Recommendations for Patients with Advanced HIV Disease. **Journal of Fungi**, v. 5, n. 3, p. 80, 2 set. 2019.

BRASIL, M. DA S. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos : Módulo 2 : Coinfecções e Infecções Oportunistas**. [s.l.] Editora MS – OS, 2024.

BUITRAGO, M. J. et al. Comparison of PCR protocols for detecting *Histoplasma capsulatum* DNA through a multicenter study. **Revista Iberoamericana De Micologia**, v. 30, n. 4, p. 256–260, 2013.

CACERES, D. H. et al. The important role of co-infections in patients with AIDS and progressive disseminated histoplasmosis (PDH): A cohort from Colombia. **Medical Mycology Case Reports**, v. 19, p. 41–44, mar. 2018.

CACERES, D. H. et al. Diagnosis of Progressive Disseminated Histoplasmosis in Advanced HIV: A Meta-Analysis of Assay Analytical Performance. **Journal of Fungi**, v. 5, n. 3, p. 76, set. 2019.

CÁCERES, D. H. et al. Evaluation of a *Histoplasma* antigen lateral flow assay for the rapid diagnosis of progressive disseminated histoplasmosis in Colombian patients with AIDS. **Mycoses**, v. 63, n. 2, p. 139–144, fev. 2020.

CALVOPIÑA, M. et al. A Fatal Case of Disseminated Histoplasmosis by *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* Misdiagnosed as Visceral Leishmaniasis—Molecular Diagnosis and Identification. **Pathogens**, v. 12, n. 9, p. 1112, 30 ago. 2023.

CDC. **Safety Guidelines for Lab Workers who Handle Histoplasma**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/niosh/histoplasmosis/hcp/lab-safety/index.html>>. Acesso em: 3 abr. 2025.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases. **MMWR supplements**, v. 36, n. 1, p. 1S-15S, 14 ago. 1987.

CHAMMARD, T. B. et al. Diagnostic and therapeutic strategies in cryptococcosis: impact on outcome. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, p. e180050, 7 maio 2018.

CHANG, M. R. et al. Study of 30 cases of histoplasmosis observed in the Mato Grosso do Sul State, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 49, p. 37–39, fev. 2007.

DANTAS, K. C. et al. A single-centre, retrospective study of the incidence of invasive fungal infections during 85 years of autopsy service in Brazil. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 3943, 17 fev. 2021.

DARLING, S. T. THE MORPHOLOGY OF THE PARASITE (*HISTOPLASMA CAPSULATUM*) AND THE LESIONS OF HISTOPLASMOSES, A FATAL DISEASE OF

TROPICAL AMERICA. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 11, n. 4, p. 515–531, 17 jul. 1909.

DE CAMARGO, Z. P. et al. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in the paracoccidioidomycosis. Comparison with counterimmunoelectrophoresis and erythro-immunoassay. **Mycopathologia**, v. 88, n. 1, p. 31–37, 30 out. 1984.

DE PERIO, M. A. et al. Occupational Histoplasmosis: Epidemiology and Prevention Measures. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 7, p. 510, jul. 2021.

DEMONBREUN, W. A. The Cultivation and Cultural Characteristics of Darling's Histoplasma Capsulatum 1. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. s1-14, n. 2, p. 93–125, 1 mar. 1934.

DIAZ, J. H. Environmental and Wilderness-Related Risk Factors for Histoplasmosis: More Than Bats in Caves. **Wilderness & Environmental Medicine**, v. 29, n. 4, p. 531–540, 1 dez. 2018.

DONNELLY, J. P. et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 71, n. 6, p. 1367–1376, 12 set. 2020.

EDWARDS, P. Q.; BILLINGS, E. L. Worldwide Pattern of Skin Sensitivity to Histoplasmin. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 20, n. 2, p. 288–319, 1 mar. 1971.

FALCI, D. R. et al. Histoplasmosis, An Underdiagnosed Disease Affecting People Living With HIV/AIDS in Brazil: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study Using Both Classical Mycology Tests and Histoplasma Urine Antigen Detection. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 6, n. 4, abr. 2019.

FERGUSON-PAUL, K. et al. Disseminated histoplasmosis in pediatric kidney transplant recipients-A report of six cases and review of the literature. **Pediatric Transplantation**, v. 22, n. 7, p. e13274, nov. 2018.

FERNÁNDEZ ANDREU, C. M. et al. Una actualización acerca de histoplasmosis. **Rev. cuba. med. trop.**, p. 189–205, 2011.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Histoplasmose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, p. 192–198, abr. 2009.

FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. [s.l.] Editora Atheneu, 2021. v. 1

FOCACCIA, R. F. S. **Tratado de Infectologia**. [s.l.] Editora Atheneu, 2020.

FURUIE, J. L. Desenvolvimento de sonda cadeado para diagnóstico molecular de Histoplasma capsulatum baseado na técnica de amplificação em círculo rolante (RCA). 2014.

GÓMEZ, B. L. Histoplasmosis: Epidemiology in Latin America. **Current Fungal Infection Reports**, v. 5, n. 4, p. 199–205, 1 dez. 2011.

GUIMARÃES, A. J.; NOSANCHUK, J. D.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M. DIAGNOSIS OF HISTOPLASMOSIS. **Brazilian Journal of Microbiology: [publication of the Brazilian Society for Microbiology]**, v. 37, n. 1, p. 1–13, jan. 2006.

HAGE, C. A. et al. A Multicenter Evaluation of Tests for Diagnosis of Histoplasmosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 53, n. 5, p. 448–454, 1 set. 2011.

HARRIS, P. A. et al. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **Journal of Biomedical Informatics**, v. 42, n. 2, p. 377–381, 1 abr. 2009.

HARRIS, P. A. et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. **Journal of Biomedical Informatics**, v. 95, p. 103208, 1 jul. 2019.

HOFFMANN, E. R. et al. Disseminated histoplasmosis and AIDS: a prospective and multicentre study to evaluate the performance of different diagnostic tests. **Mycoses**, v. 60, n. 1, p. 20–24, 2017.

HORWATH, M. C.; FECHER, R. A.; DEEPE, G. S. Histoplasma capsulatum, lung infection and immunity. **Future microbiology**, v. 10, p. 967–975, jun. 2015.

KASUGA, T. et al. Phylogeography of the fungal pathogen Histoplasma capsulatum. **Molecular Ecology**, v. 12, n. 12, p. 3383–3401, dez. 2003.

KAUFFMAN, C. A. Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 20, n. 1, p. 115–132, jan. 2007.

KIRK, P. M. **Species Fungorum in the Catalogue of Life**. The Catalogue of Life Partnership, 2019. Disponível em: <<https://www.gbif.org/dataset/e5629568-34b1-4142-b64a-c5dc6c1d19eb>>. Acesso em: 30 nov. 2023

KNOTTNERUS, J. A.; MURIS, J. W. Assessment of the accuracy of diagnostic tests: the cross-sectional study. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 56, n. 11, p. 1118–1128, nov. 2003.

LACAZ, C. S. et al. Tratado de Micologia médica. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 44, n. 5, p. 297–298, out. 2002.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v. 33, n. 1, p. 159–174, mar. 1977.

LOCKHART, S. R. et al. Endemic and Other Dimorphic Mycoses in The Americas. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 2, p. 151, 20 fev. 2021.

NACHER, M. et al. Histoplasma capsulatum antigen detection tests as an essential diagnostic tool for patients with advanced HIV disease in low and middle income countries: A systematic review of diagnostic accuracy studies. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 12, n. 10, p. e0006802, out. 2018.

NEGRONI, R. et al. Brote de histoplasmosis en la Escuela de Cadetes de la Base Aérea de Morón, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. **Rev. argent. microbiol**, p. 254–260, 2010.

OLADELE, R. O. et al. Prevalence of Histoplasmosis among Persons with Advanced HIV Disease, Nigeria. **Emerging Infectious Diseases**, v. 28, n. 11, p. 2261–2269, nov. 2022.

OLIVEIRA, P. B. D.; ABREU, M. A. M. M. D.; MATTOS, A. L. D. A. Importance of multidisciplinary approach in diagnosis of histoplasmosis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, n. 3, p. 362–364, jun. 2016.

PAHO. **Guidelines for Diagnosing and Managing Disseminated Histoplasmosis among People Living with HIV**. [s.l.] Organización Panamericana de la Salud, 2020.

PAULA, A. V. DE; AIDÉ, M. A. As microepidemias de histoplasmo do Estado do Rio Janeiro. **J. bras. med**, p. 18–26, 28, 1985.

PERVEZ, MD. M. et al. Disseminated Histoplasmosis in a Patient with Advanced HIV Disease—Lessons Learnt from Bangladesh. **Journal of Health, Population, and Nutrition**, v. 28, n. 3, p. 305–307, jun. 2010.

PIZZINI, C. V. et al. Evaluation of a western blot test in an outbreak of acute pulmonary histoplasmosis. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 6, n. 1, p. 20–23, jan. 1999.

PRADO, M. et al. Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, p. 513–521, maio 2009.

ROCHA-SILVA, F. et al. Histoplasmosis outbreak in Tamboril cave-Minas Gerais state, Brazil. **Medical Mycology Case Reports**, v. 4, p. 1–4, abr. 2014.

RODRIGUES, A. M. et al. The global epidemiology of emerging *Histoplasma* species in recent years. **Studies in Mycology**, v. 97, n. 1, p. 100095–100095, 1 set. 2020.

SAUDE, MINISTERIO. **PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS**. [s.l.: s.n.].

SCHEEL, C. M. et al. Development and Evaluation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay To Detect *Histoplasma capsulatum* Antigenuria in Immunocompromised Patients. **Clinical and Vaccine Immunology : CVI**, v. 16, n. 6, p. 852–858, jun. 2009.

SCULLY, M. C.; BADDLEY, J. W. Epidemiology of Histoplasmosis. **Current Fungal Infection Reports**, v. 12, n. 1, p. 51–58, 1 mar. 2018.

SEPÚLVEDA, V. E. et al. Genome Sequences Reveal Cryptic Speciation in the Human Pathogen *Histoplasma capsulatum*. **mBio**, v. 8, n. 6, p. e01339-17, 5 dez. 2017.

SEVERO, L. C. et al. Acute pulmonary histoplasmosis and first isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil of Rio Grande do Sul, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 28, p. 51–55, fev. 1986.

SINGH, N.; PIZANIS, C.; DAVIS, J. A difficult diagnosis: acute histoplasmosis. **Clinical Kidney Journal**, v. 5, n. 3, p. 244–246, jun. 2012.

TEIXEIRA, M. DE M. et al. Worldwide Phylogenetic Distributions and Population Dynamics of the Genus *Histoplasma*. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 6, p. e0004732, jun. 2016.

THEEL, E. S. et al. Evaluation of an enzyme immunoassay for detection of *Histoplasma capsulatum* antigen from urine specimens. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 51, n. 11, p. 3555–3559, nov. 2013.

UNIS, G.; ROESCH, E. W.; SEVERO, L. C. Histoplasmoses pulmonar aguda no Rio Grande do Sul. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 31, p. 52–59, fev. 2005.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. Tratado de infectologia. v. 1. Em: **Tratado de infectologia**. v. 1. [s.l.: s.n.]. p. 1351–1351.

WHEAT, L. J. Laboratory diagnosis of histoplasmosis: update 2000. **Seminars in Respiratory Infections**, v. 16, n. 2, p. 131–140, jun. 2001.

WHEAT, L. J. et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 45, n. 7, p. 807–825, 1 out. 2007.

WHEAT, L. J. et al. Histoplasmosis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 30, n. 1, p. 207–227, mar. 2016.

WHEAT, L. J.; KOHLER, R. B.; TEWARI, R. P. Diagnosis of disseminated histoplasmosis by detection of *Histoplasma capsulatum* antigen in serum and urine specimens. **The New England Journal of Medicine**, v. 314, n. 2, p. 83–88, 9 jan. 1986.

WOITTIEZ, L. et al. Improving disseminated histoplasmosis diagnosis in HIV/AIDS patients in Suriname: The role of a urine lateral flow assay. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 18, n. 6, p. e0012272, 28 jun. 2024.

WOODS, J. P. Revisiting old friends: Developments in understanding *Histoplasma capsulatum* pathogenesis. **Journal of Microbiology (Seoul, Korea)**, v. 54, n. 3, p. 265–276, mar. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The selection and use of essential in vitro diagnostics: report of the second meeting of the WHO Strategic Advisory Group of Experts on In Vitro Diagnostics (including the second WHO model list of essential in vitro diagnostics)**. Geneva: World Health Organization, 2019.

ZHANG, X.; GIBSON, B.; DALY, T. M. Evaluation of commercially available reagents for diagnosis of histoplasmosis infection in immunocompromised patients. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 51, n. 12, p. 4095–4101, dez. 2013.

ZÖLLNER, M. S. A. DA C. et al. Clinical and evolutionary characteristics of four patients with pulmonary histoplasmosis reported in the Paraíba Paulista Valley region. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, p. 599–601, out. 2010.