



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGAR
SANTOS – HUPES
COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA – COREME
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM
INFECTOLOGIA**



GABRIELA MARIA ROCHA FONSÊCA

**HISTOPLASMOSE DISSEMINADA EM HIV:
REVISÃO DAS DIRETRIZES NACIONAL E INTERNACIONAIS PARA
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.**

SALVADOR – BA

2025

GABRIELA MARIA ROCHA FONSÊCA

**HISTOPLASMOSE DISSEMINADA EM HIV:
REVISÃO DAS DIRETRIZES NACIONAL E INTERNACIONAIS PARA
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Infectologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos – HUPES, vinculado à Comissão de Residência Médica (COREME), como requisito para conclusão do programa.

Orientadora: Prof.^a Dra. Miralba Freire de Carvalho Ribeiro da Silva

SALVADOR – BA

2025

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

IDSA – Infectious Diseases Society of America

MS – Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAHO – Organização Pan-Americana da Saúde

PCDT – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

SUS – Sistema Único de Saúde

TARV – Terapia Antirretroviral

WHO – World Health Organization

SUMÁRIO

Resumo.....	3
1. Introdução.....	5
2. Metodologia.....	6
3. Resultados.....	7
4. Discussão.....	9
5. Conclusão.....	11
Referências.....	12

RESUMO

Esta revisão aborda a histoplasmose disseminada em indivíduos com HIV/AIDS, apresentando uma revisão narrativa, de caráter comparativo, sobre recomendações nacionais e internacionais voltadas ao diagnóstico e ao tratamento dessa infecção oportunista. O texto descreve como a redução progressiva da resposta imune celular secundária ao HIV favorece a multiplicação e a disseminação sistêmica do fungo, resultando em quadros que frequentemente simulam outras infecções e atrasam o reconhecimento clínico. A revisão ressalta a persistência de elevada morbimortalidade e que essa micose segue subdiagnosticada, em grande parte pela dificuldade de acesso a exames precisos e de execução rápida. A comparação de documentos mostra que as recomendações nacionais mantêm os métodos tradicionais como principais ferramentas diagnósticas, ancorados majoritariamente em cultura, citologia e exame anatomopatológico, técnicas que exigem amostras invasivas, estrutura laboratorial especializada e tempo prolongado para resultado, o que contribui para desfechos desfavoráveis. Em contraste, documentos internacionais indicam o teste de antígeno como exame inicial preferencial, destacando sua sensibilidade e aplicação em amostras simples, além da rapidez de leitura. No campo terapêutico, a análise demonstra convergência entre os documentos analisados, com indicação de antifúngicos sistêmicos em fase de indução e posterior manutenção prolongada. O texto conclui que a maior discrepância situa-se no diagnóstico e que o fortalecimento da capacidade laboratorial representa eixo estratégico para reduzir atraso terapêutico e mortalidade.

ABSTRACT

The study addresses disseminated histoplasmosis in individuals with HIV/AIDS, presenting a narrative review, of comparative character, regarding national and international recommendations directed at the diagnosis and treatment of this opportunistic infection. The text describes how the progressive reduction of cellular immune response secondary to HIV favors the multiplication and systemic dissemination of the fungus, resulting in clinical presentations that frequently simulate other infections and delay clinical recognition. The review highlights the persistence of high morbidity and mortality and notes that this mycosis remains underdiagnosed, largely due to the difficulty of accessing accurate and rapid tests. The comparison of documents shows that national recommendations maintain traditional methods as the main diagnostic tools, supported mostly by culture, cytology, and anatomic pathology, techniques that require invasive sampling, specialized laboratory structure, and prolonged processing time, which contributes to unfavorable outcomes. In contrast, the international document indicates antigen testing as the preferred initial examination, emphasizing its sensitivity and applicability to simple samples, in addition to rapid reading. In the therapeutic field, the analysis demonstrates convergence among the documents reviewed, with the indication of systemic antifungal agents in an induction phase followed by prolonged maintenance. The text concludes that the greatest discrepancy lies in diagnosis and that strengthening laboratory capacity represents a strategic axis to reduce therapeutic delay and mortality.

1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) permanece, desde sua descoberta em 1983, como um grande desafio de saúde pública, especialmente nos países de baixa e média renda. Apesar dos avanços em diagnóstico e na ampliação da terapia antiretroviral (TARV), a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) ainda tem alta incidência e prevalência, com associação a elevada morbimortalidade.

A imunossupressão progressiva induzida pelo HIV, notadamente pela depleção na contagem de linfócitos TCD4, aumenta de forma significativa a suscetibilidade do indivíduo a infecções oportunistas, particularmente quando essa contagem é inferior a 200 células/mm³.

Na ampla gama de patógenos oportunistas possíveis em tal contexto, encontram-se os mais diferentes tipos de fungos, como a dimórfico *Histoplasma capsulatum*, causador da histoplasmose. Trata-se de uma micose sistêmica, de relevante impacto clínico, cujo agente etiológico é adquirido através da inalação de sua forma de microconídios, presentes em solos contaminados com excretas de animais como aves e morcegos. Após a infecção primária, o fungo tem capacidade de permanecer em estado latente no organismo, devido ao controle pelo sistema imune dos indivíduos. Entretanto, em pacientes imunossuprimidos, como pessoas vivendo com HIV, a falha de resposta mediada por linfócitos T permite a multiplicação descontrolada desses microrganismos e sua disseminação para diversos órgãos, por via hematogênica, resultando na forma disseminada da doença.

As manifestações clínicas da histoplasmose disseminada são diversas, podendo incluir febre prolongada, perda ponderal, sudorese noturna, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia generalizada, sintomas respiratórios e até quadros semelhantes a sepse, em casos mais graves. Em pessoas vivendo com HIV/AIDS, mantém-se esse padrão de apresentação clínica inespecífica, que pode ser confundida com diversas outras infecções oportunistas, notadamente tuberculose, levando a um atraso diagnóstico e aumento expressivo da mortalidade.

Devido a sua relevância clínica, a OMS incluiu, em 2022, a histoplasmose em sua lista de patógenos fúngicos prioritários, para orientar esforços de

pesquisas na área. Ainda assim, a histoplasmose permanece sendo subdiagnosticada e subnotificada, não somente devido a semelhança clínica com outras doenças, mas também devido a limitação de métodos diagnósticos sensíveis e de fácil execução. As técnicas convencionais, como cultura e histopatologia, têm excelente especificidade, mas são demoradas e pouco disponíveis em serviços com recursos limitados e, em contraste, os testes de detecção de antígeno, mais sensíveis e rápidos, ainda não estão amplamente disponíveis em muitos países, muitos dos quais a histoplasmose é considerada endêmica, como o Brasil.

O tratamento da histoplasmose também é igualmente desafiador e demanda atenção especial, pois a escolha adequada do antifúngico, duração da terapia e manejo de efeitos adversos impactam diretamente na sobrevivência do paciente.

Nesse contexto, torna-se fundamental analisar criticamente as recomendações nacionais e mundiais de métodos diagnósticos e esquemas terapêuticos de histoplasmose disseminada em pessoas vivendo com HIV, pois a comparação dessas recomendações permite identificar pontos em comum, divergências e lacunas, que possam aprimorar a prática clínica para reduzir efeitos desfechos adversos e subsidiar políticas públicas locais.

2. METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão narrativa, com objetivo central de comparar as recomendações para diagnóstico e tratamento de histoplasmose disseminada em pessoas vivendo com HIV, com base na diretriz nacional do Brasil e em diretrizes internacionais de referência, americana e da Organização Mundial da Saúde.

Foram incluídos três documentos oficiais de caráter normativo, disponíveis em português ou inglês, e com acesso ao texto completo: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos (2024), Ministério da Saúde, Brasil; *Guidelines for Diagnosing and Managing Disseminated Histoplasmosis among People Living with HIV (2020)*, Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde (PAHO/WHO); e Clinical Practice Guideline Update by the Infectious Diseases Society of America on

Histoplasmosis: Treatment of Asymptomatic Histoplasma Pulmonary Nodules (Histoplasmoses) and Mild or Moderate Acute Pulmonary Histoplasmosis in Adults, Children, and Pregnant People (2025).

Foram excluídos artigos originais, revisões não vinculadas a diretrizes, relatos ou séries de casos clínicos, bem como estudos que abordassem exclusivamente as formas localizadas de histoplasmosose, sem menção sobre disseminação.

Os documentos foram lidos, com extração das informações para discussão em dois enfoques principais: Diagnóstico, com métodos preferenciais, sensibilidade e aplicabilidade em diferentes cenários de recurso; e tratamento, com esquemas recomendados com drogas de primeira linha, duração e início de TARV.

3. RESULTADOS

A análise dos documentos mostrou tanto convergências importantes, como pontos de divergências marcantes, especialmente em relação as estratégias diagnósticas disponíveis.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), de 2024, do Ministério da Saúde do Brasil tem como recomendações para diagnóstico o uso de métodos tradicionais, como citologia, histopatologia e culturas, embora reconheça suas limitações práticas como tempo longo, necessidade de amostras invasivas e sensibilidade baixa. O documento também reconhece a utilidade dos testes de detecção de antígenos, mas deixa claro a indisponibilidade desse exame na rotina do Sistema Único de Saúde (SUS) atualmente.

Em contraste, a diretriz da Organização Pan-americana de Saúde/Organização Mundial de Saúde (PAHO/WHO), de 2020, recomenda explicitamente o uso dos testes de detecção de antígenos, como exame de primeira linha, com base em sua alta acurácia diagnóstica para histoplasmosose disseminada em pessoas vivendo com HIV. Cultura e histopatologia são indicados como métodos complementares, úteis principalmente para confirmação dos casos em laboratórios de referência.

Assim, observa-se uma diferença paradoxal: a diretriz brasileira ainda se apoia em métodos tradicionais e a diretriz internacional já prioriza o antígeno como estratégia diagnóstica central.

No que tange às questões relacionadas ao tratamento, encontra-se maior convergência entre as recomendações dos documentos. Tanto o PCDT quanto a PAHO/WHWO recomendam o uso de anfotericina B como droga de primeira linha para indução em casos graves de histoplasmose disseminada. Há convergência sobre o uso das formulações lipídicas, especificamente Anfotericina Lipossomal, na dose de 3mg/kg, por duas semanas. Conforme especificidade de cada quadro clínico, a duração da fase de indução pode ser reduzida se efeitos adversos como nefrotoxicidade, mas pode também haver necessidade de extensão dessa fase intensiva ou uso de dose aumentada, se envolvimento de sistema nervoso central.

Formas leves e moderadas, podem, com base em ambas as diretrizes, serem tratadas inicialmente com Itraconazol. A recomendação é de 200mg de Itraconazol, três vezes ao dia, por três dias consecutivos, como ataque, seguido de fase de manutenção com mesma dose, mas posologia reduzida para duas vezes ao dia.

De forma analóga, em março de 2025, a Sociedade Americana de Infectologia (*Infectious Diseases Society of America* – IDSA) atualizou suas diretrizes de tratamento de histoplasmose pulmonar, mantendo indicações terapêuticas semelhantes aos documentos anteriormente citados, mesmo restringindo-se a uma forma localizada da doença. Neste documento, as recomendações de tratamento são classificadas de acordo com a gravidade do acometimento pulmonar e risco de evolução para doença disseminada, considerando diferentes situações de imunossupressão. Em pacientes imunocomprometidos, adultos ou crianças, que apresentam doença leve ou moderada, mas com risco de progressão para quadros disseminados, o painel sugere iniciar tratamento antifúngico, também com Itraconazol como droga preferencial.

Quanto à fase de manutenção em pacientes HIV/AIDS com doença disseminada, os documentos brasileiro e da PACO/OMS são consistentes na indicação de Itraconazol, em dose moderada de 400mg ao dia. Trata-se de uma estratégia de supressão de infecção residual e prevenção de recaída, com duração estimada de 12 meses; ambas as diretrizes citam também a possibilidade de tempo inferior, conforme julgamento clínico individualizado, especialmente nas pessoas em uso regular de TARV, com supressão viral adequada e recuperação de status imunológico.

4. DISCUSSÃO

A análise comparativa entre o PCDT brasileiro de 2024 e as diretrizes internacionais da PAHO/WHO de 2020 evidencia uma tendência de avanços significativos, mas persistência de desafios, no diagnóstico e manejo da histoplasmose disseminada em pessoas vivendo com HIV.

Os desafios se concentram principalmente nas recomendações de diagnósticos, que não são uniformes. O PCDT continua fundamentado em métodos convencionais, que apresentam diversas limitações, tais como:

- ✓ Culturas fúngicas: Consiste na coleta de amostras clínicas (sangue, medula óssea, linfonodo), algumas obtidas por meios invasivos, para inoculação em meios de cultura específicos. Têm desempenho variável, por poderem sofrer interferência de fatores como quantidade e manipulação da amostra, bem com grau de imunossupressão. Têm importante limitação também no que se refere a tempo, pois pode levar semanas para obtenção do resultado definitivo.

- ✓ Histopatologia: Consiste também na coleta de tecidos por meios invasivos, que são submetidos a colocações especiais para visualização direta do fungo. Apesar da alta especificidade, requerem estrutura com laboratório de patologia e profissionais bem treinados.

- ✓ Sorologia: Baseia-se na detecção de anticorpos contra o *Histoplasma capsulatum*. Apresentam alta especificidade, mas baixa sensibilidade, avaliando indiretamente o contato do hospedeiro com o patógeno, mas sofrendo interferência devido ao grau de imunossupressão da população em questão.

Em contraste, a PAHO/WHO recomendam de forma consistente o uso dos testes de detecção de antígeno. Esses são testes que identificam componentes polissacarídicos da parede celular do fungo, liberados pela circulação, que são excretado na urina ou detectados diretamente no soro, mesmo em paciente gravemente imunossupressos. Tal recomendação, ainda condicional e com baixa evidência de certeza, é baseada em uma revisão sistemática e uma meta-análise, que compararam a precisão diagnóstica dos diferentes métodos laboratoriais, constando que a detecção de antígeno apresenta o melhor desempenho para o diagnóstico de histoplasmose disseminada em pessoas vivendo com HIV, com

sensibilidade geral de 95% e especificidade de 97%. Além disso, esses testes já estão disponíveis comercialmente em forma de kits, o que facilita sua distribuição e reprodutibilidade, apresentando relativa facilidade de uso, com amostras simples e não invasivas, e rápida velocidade de resultado.

A baixa disponibilidade desses testes no Brasil decorre de múltiplos fatores, como questões regulatórias, uma vez que nem todos os kits já comercializados internacionalmente não possuem registro na Anvisa; custo elevado, quando comparado as metodologias tradicionais, que leva a dificuldade de aquisição em larga escala; infraestrutura laboratoriais limitada, já que muitos serviços de saúde regionais no país não dispõem da logística necessário para distribuição dos kits e testagem rápida; e ausência de produção nacional, que gera dependência de importações e vulnerabilidade ou atrasos no fornecimento, entre outros.

Todas essas questões explicam a manutenção do descompasso entre Brasil e outros países, resultando em diagnóstico tardio e persistência de elevada mortalidade em paciente vivendo com HIV/AIDS que desenvolvem histoplasmose disseminada.

No campo terapêutico, observa-se maior convergência entre os documentos. Ambos recomendam o uso de anfotericina B, nas formulações lipídicas, como terapia de indução para casos graves de histoplasmose disseminada em pessoas vivendo com HIV, por duas semanas. Também há similaridade nas recomendações de uso de Itraconazol e na orientação de introdução de TARV o mais breve possível, quando não há envolvimento de sistema nervoso central.

A anfotericina B é um antifúngico que atua modificando a permeabilidade da membrana do fungo, resultando em morte celular, sendo, portanto, altamente eficaz e, por isso, droga de escolha nas diretrizes nacional e internacional. As formulações lipídicas – Lipossomal e Complexo Lipídico – apresentam a mesma eficácia da formulação convencional - Desoxicolato, entretanto, com perfil de segurança superior, com menores taxas de nefrotoxicidade, distúrbios hidro-eletrolíticos e mielotoxicidade, sendo preferidas pela PAHO/WHO e MS.

O Itraconazol, por sua vez, é um azólico que atua modificando a integridade da membrana celular fúngica, que apresenta maior eficácia quando comparado ao Fluconazol, sendo o fármaco de escolha para casos leves e para fase de manutenção em casos graves de histoplasmose disseminada em pessoas vivendo

com HIV/AIDS. Tem boa capacidade de penetração tecidual e perfil de segurança mais favorável que a anfotericina, entretanto, sua absorção pode ser variável, com interferência de fatores gastrointestinais e com frequentes interações medicamentosas.

Assim, enquanto no tratamento, há um alinhamento conceitual de recomendação entre o Brasil e os outros países, o maior desafio persiste no campo diagnóstico, onde a ausência de acesso universal a testes com superioridade mantém um atraso significativo da realidade brasileira. Superar essas barreiras regulatórias, econômicas e logísticas é fundamental para otimizar diagnóstico e tratamento e, assim, reduzir a morbimortalidade da histoplasmose disseminada em pessoas vivendo com HIV/AIDS no Brasil.

5. CONCLUSÃO

O trabalho evidencia que o tratamento da histoplasmose disseminada em pessoas vivendo com HIV apresenta recomendações alinhadas entre Brasil e diretrizes internacionais, enquanto o diagnóstico permanece como importante lacuna a ser enfrentada no contexto nacional.

O fortalecimento da capacidade diagnóstica, em especial com a ampliação do acesso aos testes de antígeno no SUS, representa medida estratégica para reduzir atrasos, melhorar desfechos clínicos e impactar de forma positiva a mortalidade dessa micose negligenciada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos*. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION; WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Guidelines for diagnosing and managing disseminated histoplasmosis among people living with HIV*. Washington, D.C.: PAHO/WHO, 2020.

INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. *Clinical practice guideline update on histoplasmosis: treatment of asymptomatic pulmonary nodules (histoplasmosis) and mild or moderate acute pulmonary histoplasmosis in adults, children and pregnant people*. Arlington: IDSA, 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization, 2022.

BONGOMIN, F. et al. Histoplasmosis: A systematic review to inform the World Health Organization of a fungal priority pathogens list. *Medical Mycology*, v. 62, n. 2, p. myae039, 2024.

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