



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

DOUTORADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA

**NOVOS BIOMARCADORES ENDOTELIAIS, INFLAMATÓRIOS E RENAIIS EM
PACIENTES COM HIV/AIDS E HISTOPLASMOSE DISSEMINADA PROGRESSIVA**

FORTALEZA

2025

MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA

NOVOS BIOMARCADORES ENDOTELIAIS, INFLAMATÓRIOS E RENAIIS EM
PACIENTES COM HIV/AIDS E HISTOPLASMOSE DISSEMINADA PROGRESSIVA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas. Área de concentração: Medicina e Biomedicina.

Orientadora: Profa. Dra. Elizabeth De Francesco Daher

FORTALEZA/CE

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M871n Mota, Matheus Alves de Lima.

Novos biomarcadores endoteliais, inflamatórios e renais em pacientes com hiv/aids e histoplasmosse disseminada progressiva / Matheus Alves de Lima Mota. – 2025.

184 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2025.

Orientação: Profa. Dra. Elizabeth De Francesco Daher.

1. Novos biomarcadores. 2. HIV/Aids. 3. Histoplasmosse disseminada progressiva. 4. Injúria renal aguda. 5. Linfohistiocitose hemofagocítica. I. Título.

CDD 610

MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA

NOVOS BIOMARCADORES ENDOTELIAIS, INFLAMATÓRIOS E RENAIIS EM
PACIENTES COM HIV/AIDS E HISTOPLASMOSE DISSEMINADA PROGRESSIVA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas. Área de concentração: Medicina e Biomedicina.

Aprovada em 31/10/2025.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Elizabeth De Francesco Daher (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Lisandra Serra Damasceno
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Claudia Maria Costa de Oliveira
Centro Universitário Christus (Unichristus)

Prof. Dr. Geraldo Bezerra da Silva Junior
Universidade de Fortaleza (Unifor)

À minha família.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela minha saúde. O doutorado iniciou em agosto de 2020, em meio à incerteza da pandemia. Apesar das dificuldades, graças a Ele, consegui conciliar o atendimento aos pacientes e as demandas acadêmicas, até que a vida, pouco a pouco, retornou ao normal.

À minha família — minha esposa, Natalia, e meus filhos, Dante e Catarina — pelo suporte constante, por compreenderem minhas ausências para assistir aulas, coletar dados, estudar, escrever artigos, desenvolver a tese e trabalhar.

Especialmente à minha esposa, pelo companheirismo, pela paciência, pelo apoio e pelos conselhos, e aos meus filhos, por serem minha principal inspiração.

Aos meus pais, Leonardo e Tânia, pelo incentivo aos estudos desde a escola até a faculdade, e pelo apoio à minha família em meus momentos de ausência.

À minha sogra, Raimundinha, pelo cuidado e pela disponibilidade sempre que precisamos de auxílio.

À Universidade Federal do Ceará (UFC), pela oferta de recursos necessários à realização e conclusão deste doutorado.

Aos funcionários do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas (PPGCM), especialmente a Ivone e a Lucélia, pelo suporte ao longo do curso.

Aos professores do PPGCM e de outros programas de pós-graduação, pelas aulas que proporcionaram aprendizados e contribuíram para a construção desta tese.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo apoio à pesquisa.

Aos colegas infectologistas do Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ), em

especial ao Marcos Maciel, pela ajuda fundamental na triagem dos pacientes e na coleta de dados.

Aos demais profissionais do HSJ, pelo cuidado com os pacientes e pela receptividade durante a coleta de dados.

A todos os profissionais do Laboratório do HSJ, especialmente Dr. Jacó, Ítalo, Paulo Germano, Zayra, Sharlianne e Lucineide, pelo suporte essencial na coleta de amostras, no diagnóstico e no envio para análise na UFC.

À professora Alice Martins e a toda a equipe do Laboratório de Bioprospecção Farmacêutica e Bioquímica Clínica, especialmente Igor, Letícia, Nicole, Katarina e Valéria, pela contribuição na análise dos novos biomarcadores.

Aos alunos da Liga de Nefrologia da UFC, em especial Caio, Augusto, Matheus, Marina, Hückell, Pedro, Ítalo, João Victor, Jéssica e Júlia, pelo auxílio na coleta de dados e na elaboração dos artigos.

Às professoras Lisandra Damasceno e Terezinha Leitão, por serem referência e inspiração no ensino e na pesquisa em micoses, e pelas correções e sugestões aos trabalhos.

Aos professores que participaram da banca de qualificação — Cláudia Oliveira, Gdayllon Menezes e Terezinha Leitão — pela disponibilidade e pelas contribuições que enriqueceram a pesquisa.

Aos professores que aceitaram o convite para participar da banca de defesa — Cláudia Oliveira, Jorge Luiz, Lisandra Damasceno e Geraldo Bezerra — pela disponibilidade e pelas valiosas contribuições ao longo desta investigação.

Ao professor Gdayllon Menezes, pela imensurável contribuição na análise estatística, na metodologia e nos resultados deste trabalho. Agradeço pela paciência, pela disponibilidade e, principalmente, pelos ensinamentos.

À professora Elizabeth Daher, pela orientação impecável, sempre mostrando os melhores caminhos, incentivando, corrigindo, sugerindo e ensinando. Agradeço pela dedicação ao ensino e à pesquisa, que inspira seus alunos.

Aos pacientes que, nos momentos mais difíceis de suas vidas, aceitaram contribuir para a ciência. Espero que os resultados desta pesquisa possam melhorar a assistência às pessoas vivendo com HIV/aids e histoplasmosse disseminada progressiva.

“Quem estuda medicina sem livros navega em um mar desconhecido; quem estuda sem pacientes não vai ao mar de forma alguma.” (Sir William Osler)

RESUMO

A histoplasmose disseminada progressiva (HDP) é uma infecção oportunista de alta mortalidade em pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA), associada à injúria renal aguda (IRA) e à linfocitose hemofagocítica (LHH). Este estudo investigou o papel de novos biomarcadores — *vascular cell adhesion protein-1* (VCAM-1), *syndecan-1*, *angiopoietina-1* (Ang-1), *angiopoietina-2* (Ang-2), *interleucina-6* (IL-6), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) e *nefrina* — em PVHA com HDP e avaliou a mortalidade e a incidência de IRA e LHH. Trata-se de uma coorte mista, realizada no Hospital São José de Doenças Infecciosas, em Fortaleza, Ceará, com PVHA com HDP internadas entre março/2023 e maio/2024. Um estudo de caso-controle foi conduzido para comparar os biomarcadores entre PVHA com HDP, PVHA sem HDP e controles saudáveis. Para a análise dos dados, foram utilizados testes estatísticos apropriados: Qui-quadrado, Fisher, *t* de Welch, Mann-Whitney, análise de variância (ANOVA), Kruskal-Wallis, Tukey, Dunn, regressão logística multivariada e regressão de Cox. Participaram da coorte 61 PVHA com HDP (78,7% homens, $41,0 \pm 11,4$ anos) e, do caso-controle, 34 PVHA com HDP (76,5% homens, $37,4 \pm 9,0$ anos), 13 PVHA sem HDP (76,9% homens, $38,5 \pm 14,4$ anos) e 20 controles saudáveis (70,0% homens, $31,7 \pm 10,6$ anos). As incidências de IRA e de LHH foram de 89,7% e 26,2%, respectivamente. Plaquetopenia ($p = 0,028$) e níveis elevados de aspartato aminotransferase (AST) ($p = 0,009$), bilirrubina direta ($p = 0,002$), lactato desidrogenase (LDH) ($p = 0,006$) e Ang-2 ($p = 0,011$) associaram-se à IRA. Menores níveis de linfócitos T CD8+ ($p = 0,016$) e de cálcio total (Ca-t) ($p = 0,044$) associaram-se à LHH. A mortalidade foi de 24,6%, associando-se a níveis elevados de proteína C reativa (PCR) ($p = 0,001$), AST ($p = 0,005$), BD ($p = 0,017$) e LDH ($p = 0,011$), bem como a menores níveis de Ca-t ($p = 0,003$). Observaram-se diferenças significativas entre PVHA com HDP, PVHA sem HDP e controles saudáveis nos níveis de Nefrina, VCAM-1, Syndecan-1 e Ang-1 (todos com $p < 0,001$), bem como de Ang-2 ($p = 0,002$). Este estudo evidenciou a importância de exames como AST, BD, PCR, LDH e Ang-2 na avaliação da HDP.

Palavras-chave: Novos biomarcadores; HIV; Aids; Histoplasmose disseminada progressiva; Injúria renal aguda; Linfocitose hemofagocítica.

ABSTRACT

Progressive disseminated histoplasmosis (PDH) is a high-mortality opportunistic infection in people living with HIV/AIDS (PLWHA), associated with acute kidney injury (AKI) and hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). This study investigated the role of novel biomarkers — vascular cell adhesion protein-1 (VCAM-1), syndecan-1, angiopoietin-1 (Ang-1), angiopoietin-2 (Ang-2), interleukin-6 (IL-6), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), and nephrin — in PLWHA with PDH, and evaluated mortality as well as the incidence of AKI and HLH. A mixed-cohort study was conducted at the São José Hospital of Infectious Diseases in Fortaleza, Ceará, including PLWHA hospitalized with PDH between March 2023 and May 2024. A case–control study was conducted to compare biomarker levels among PLWHA with PDH, PLWHA without PDH, and healthy controls. Data were analyzed using appropriate statistical tests: Chi-square, Fisher's exact test, Welch's *t*-test, Mann–Whitney, analysis of variance (ANOVA), Kruskal–Wallis, Tukey, Dunn, multivariate logistic regression, and Cox regression. The cohort included 61 PLWHA with PDH (78.7% male; 41.0 ± 11.4 years), while the case–control study comprised 34 PLWHA with PDH (76.5% male; 37.4 ± 9.0 years), 13 PLWHA without PDH (76.9% male; 38.5 ± 14.4 years), and 20 healthy controls (70.0% male; 31.7 ± 10.6 years). The incidences of AKI and HLH were 89.7% and 26.2%, respectively. Thrombocytopenia ($p = 0.028$) and elevated levels of aspartate aminotransferase (AST) ($p = 0.009$), direct bilirubin (DB) ($p = 0.002$), lactate dehydrogenase (LDH) ($p = 0.006$), and Ang-2 ($p = 0.011$) were associated with AKI. Lower CD8⁺ T-cell counts ($p = 0.016$), and total calcium (t-Ca) levels ($p = 0.044$) were associated with HLH. Overall mortality was 24.6%, associated with higher levels of C-reactive protein (CRP) ($p = 0.001$), AST ($p = 0.005$), DB ($p = 0.017$), and LDH ($p = 0.011$), as well as lower t-Ca levels ($p = 0.003$). Significant differences were observed among PLWHA with PDH, PLWHA without PDH, and healthy controls regarding nephrin, VCAM-1, syndecan-1, and Ang-1 (all $p < 0.001$), as well as Ang-2 ($p = 0.002$). This study highlights the potential of AST, DB, CRP, LDH, and Ang-2 as biomarkers for PDH evaluation.

Keywords: Novel biomarkers; HIV; AIDS; Progressive disseminated histoplasmosis; Acute kidney injury; Hemophagocytic lymphohistiocytosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Genoma do HIV-1.....	22
Figura 2 – Ciclo replicativo do HIV-1	24
Figura 3 – Representação esquemática da estrutura do HIV-1	24
Figura 4 – Representação esquemática da classificação do HIV	25
Figura 5 – Microscopia de luz da nefropatia associada ao HIV	30
Figura 6 – Classificação patológica da doença renal associada ao HIV	33
Figura 7 – Histoplasma capsulatum em uma cultura	50
Figura 8 – Leveduras de Histoplasma capsulatum em um macrófago	50
Figura 9 – Biologia da histoplasmose	53
Figura 10 – Fluxograma diagnóstico com imunoensaio de 4 ^a geração seguido de western blot, imunoblot ou imunoblot rápido como teste complementar	71
Figura 11 – Fluxograma de recrutamento dos pacientes	79
Figura 12 – Distribuição dos óbitos em pacientes internados com HIV e histoplasmose disseminada progressiva de acordo com o estágio da injúria renal aguda (n = 58), Hospital São José, 2023-2024	100

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Estágios clínicos 3 e 4 da infecção pelo HIV de acordo com a Organização Mundial da Saúde	44
Quadro 2 – Tratamento da histoplasmose de acordo com a forma clínica	64
Tabela 1 – Sensibilidade dos testes diagnósticos para as formas clínicas de histoplasmose	62
Tabela 2 – Dados sociodemográficos de pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva (n = 61), Hospital São José, 2023-2024	80
Tabela 3 – Uso de álcool e drogas em pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva (n = 61), Hospital São José, 2023-2024	81
Tabela 4 – Sinais e sintomas de pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva (n = 61), Hospital São José, 2023-2024	82
Tabela 5 – Carga viral, linfócitos T CD4+ e CD8+ de pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva (n = 61), Hospital São José, 2023-2024....	83
Tabela 6 – Frequência de positividade dos métodos diagnósticos em pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva (n = 61), Hospital São José, 2023-2024	83
Tabela 7 – Exames laboratoriais admissionais de pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva (n = 61), Hospital São José, 2023-2024....	84
Tabela 8 – Desfechos dos pacientes com HIV internados por histoplasmose disseminada progressiva (n = 61), Hospital São José, 2023-2024	87
Tabela 9 – Dados sociodemográficos de pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e associação com a injúria renal aguda (n = 58), Hospital São José, 2023-2024	88
Tabela 10 – Momento do diagnóstico de HIV e histórico de terapia antirretroviral em pacientes com histoplasmose disseminada progressiva e associação com a injúria renal aguda (n = 58), Hospital São José, 2023-2024	90
Tabela 11 – Carga viral e contagem de linfócitos T CD4+ e CD8+ de pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e associação com a injúria renal aguda (n = 58), Hospital São José, 2023-2024	92
Tabela 12 – Exames laboratoriais de pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e associação com a injúria renal aguda (n = 58), Hospital São José, 2023-2024	93
Tabela 13 – Novos biomarcadores em pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e associação com a injúria renal aguda (n = 58), Hospital São José, 2023-2024	97
Tabela 14 – Desfechos associados à injúria renal aguda em pacientes internados com HIV e histoplasmose disseminada progressiva (n = 58), Hospital São José, 2023-2024	98
Tabela 15 – Critérios diagnósticos e H-Score dos pacientes com HIV, histoplasmose disseminada progressiva e linfohistiocitose hemofagocítica (n = 16), Hospital São José, 2023-2024.....	101
Tabela 16 – Sinais e sintomas dos pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e associação com a linfohistiocitose hemofagocítica (n = 61), Hospital São José, 2023-2024	102
Tabela 17 – Carga viral do HIV e contagem de linfócitos T CD4+ e CD8+ de pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e associação com a linfohistiocitose hemofagocítica (n = 61), Hospital São José, 2023-2024.....	103

Tabela 18 – Exames laboratoriais de pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e associação com a linfocitose hemofagocítica (n = 61), Hospital São José, 2023-2024	104
Tabela 19 – Parâmetros diagnósticos, clínico-epidemiológicos e terapêuticos dos pacientes com HIV, histoplasmose disseminada progressiva e linfocitose hemofagocítica (n = 16), HSJ, 2023-2024	106
Tabela 20 – Desfechos associados à linfocitose hemofagocítica em pacientes internados com HIV e histoplasmose disseminada progressiva (n = 61), Hospital São José, 2023-2024	107
Tabela 21 – Regressão logística avaliando fatores associados à linfocitose hemofagocítica em pacientes internados com HIV e histoplasmose disseminada progressiva (n = 61; eventos = 16), Hospital São José, 2023-2024	108
Tabela 22 – Coinfecções nos pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e associação com a mortalidade (n = 61), Hospital São José, 2023-2024	110
Tabela 23 – Sinais e sintomas dos pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e associação com a mortalidade (n = 61), Hospital São José, 2023-2024	111
Tabela 24 – Frequência de positividade dos métodos diagnósticos utilizados nos pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e associação com a mortalidade (n = 61), Hospital São José, 2023-2024	112
Tabela 25 – Exames laboratoriais de pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e associação com a mortalidade (n = 61), Hospital São José, 2023-2024	113
Tabela 26 – Novos biomarcadores em pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e sua associação com a mortalidade (n = 61), Hospital São José, 2023-2024	115
Tabela 27 – Complicações clínicas em pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e associação com a mortalidade (n = 61), Hospital São José, 2023-2024	117
Tabela 28 – Regressão de Cox avaliando fatores associados ao óbito em pacientes internados com HIV e histoplasmose disseminada progressiva (n = 61; eventos = 15), Hospital São José, 2023-2024	117
Tabela 29 – Parâmetros clínicos e laboratoriais, incluindo novos biomarcadores, em pacientes com HIV (com e sem histoplasmose disseminada progressiva) e controles saudáveis	118

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i>
AINE	Anti-inflamatório não esteroidal
ALT	Alanina aminotransferase
AMO	Aspirado de medula óssea
Anfo B	Anfotericina B
Anfo B-CL	Anfotericina B Complexo lipídico
Anfo B-D	Anfotericina B Desoxicolato
Anfo B-L	Anfotericina B Lipídica
Ang	Angiopietina
APOL1	Apolipoproteína L1
AKI	<i>Acute kidney injury</i>
AST	Aspartato aminotransferase
ATV	Atazanavir
BD	Bilirrubina direta
BE	<i>Base excess</i>
<i>BI</i>	Bilirrubina indireta
BT	Bilirrubina total
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina
CD4	Linfócitos T CD4+
CD8	Linfócitos T CD8+
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CL	Creme leucocitário
ClCr	<i>Clearance</i> de creatinina
CMV	Citomegalovírus
Cr	Creatinina
Cr-s	Creatinina sérica
CV	Carga viral
DCM	Doença de Castleman multicêntrica
DLM	Doença de lesão mínima
DM	Diabetes mellitus

DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRC	Doença renal aguda
DVA	Droga vasoativa
EBV	Epstein-Barr vírus
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fosfatase alcalina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GESF	Glomeruloesclerose segmentar focal
GGT	Gama-glutamilttransferase
GNMP	Glomerulonefrite membranoproliferativa
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hb	Hemoglobina
HDP	Histoplasmose disseminada progressiva
HFS	<i>Histoplasma Fatality Score</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
HLH	<i>Hemophagocytic lymphohistiocytosis</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HSJ	Hospital São José de Doenças Infecciosas
Ht	Hematócrito
HTLV	<i>Human T-cell lymphotropic virus</i>
IB	Imunoblot
IBR	Imunoblot rápido
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IE 4ª G	Imunoensaio de 4ª geração
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
IO	Infecção oportunista
IP	Inibidor de protease
IRA	Injúria renal aguda
iSGLT2	Inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2
ITRN	Inibidor de transcriptase reversa análogo aos nucleosídeos

KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KIM-1	<i>Kidney injury molecule-1</i>
L-FABP	<i>Liver-type fatty acid binding protein</i>
LBFBC	Laboratório de Bioprospecção Farmacêutica e Bioquímica Clínica
LDH	Lactato desidrogenase
LEMP	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
LFA	<i>Lateral Flow Assay</i>
LHH	Linfohistiocitose hemofagocítica
MAT	Microangiopatia trombótica
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i>
MS	Ministério da Saúde
MSGERC	<i>Mycoses Study Group Education and Research Consortium</i>
NAG	N-acetil- β -D-glicosaminidase
NAHIV	Nefropatia associada ao HIV
NGAL	<i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i>
NIA	Nefrite intersticial aguda
NK	<i>Natural killer</i>
NTA	Necrose tubular aguda
NTI	Nefrite tubulointersticial
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	Proteína C reativa
PDH	<i>Progressive disseminated histoplasmosis</i>
PLWHA	<i>People living with HIV/AIDS</i>
PTI	Púrpura trombocitopênica idiopática
PVHA	Pessoa(s) vivendo com HIV/aids
RAC	Relação albuminúria-creatinúria
RNI	Relação normalizada internacional
RPC	Relação paciente/controle
RR	Risco relativo
SK	Sarcoma de Kaposi

SMX	Sulfametoxazol
SIRI	Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune
SIV	<i>Simian immunodeficiency virus</i>
SLID	Síndrome Linfocítica Infiltrativa Difusa
SNC	Sistema nervoso central
TAF	Tenofovir alafenamida
TAP	Tempo de protrombina
TARV	Terapia antirretroviral
TB	Tuberculose
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDF	Tenofovir desoproxila fumarato
TFG	Taxa de filtração glomerular
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TGI	Trato gastrointestinal
TMP	Trimetoprim
TNF	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
TRS	Terapia renal substitutiva
TPa	Tempo de tromboplastina parcial ativada
UFC	Universidade Federal do Ceará
Ur	Ureia
UTI	Unidade de terapia intensiva
VCAM-1	<i>Vascular cell adhesion protein-1</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
VM	Ventilação mecânica
WB	<i>Western blot</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1	Aspectos históricos e estruturais do HIV	21
2.2	Epidemiologia	25
2.3	Acometimento renal em pessoas vivendo com HIV ou aids	27
2.3.1	<i>Injúria renal aguda em pessoas vivendo com HIV ou aids</i>	28
2.3.2	<i>Doença renal crônica em pessoas vivendo com HIV ou aids</i>	34
2.3.3	<i>Avaliação da função renal em PVHA</i>	36
2.3.3.1	<i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)</i>	37
2.3.3.2	<i>Nefrina</i>	39
2.3.3.3	<i>Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)</i>	39
2.3.3.4	<i>Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)</i>	40
2.3.3.5	<i>Syndecan-1 (SYND-1)</i>	41
2.3.3.6	<i>Angiopoietina-1 (Ang-1) e Angiopoietina-2 (Ang-2)</i>	41
2.3.3.7	<i>Interleucina-6 (IL-6)</i>	42
2.4	Aids avançada	44
2.5	Histoplasmose	46
2.5.1	<i>Aspectos históricos</i>	46
2.5.2	<i>Microbiologia</i>	49
2.5.3	<i>Epidemiologia</i>	51
2.5.4	<i>Patogênese</i>	52
2.5.5	<i>Manifestações clínicas</i>	55
2.5.6	<i>Exames complementares</i>	57
2.5.7	<i>Diagnóstico diferencial</i>	58
2.5.8	<i>Métodos diagnósticos</i>	60
2.5.9	<i>Tratamento</i>	63
2.5.10	<i>Prognóstico</i>	66
3	OBJETIVOS	68
3.1	Objetivo geral	68
3.2	Objetivos específicos	68
4	MATERIAL E MÉTODOS	69
4.1	Tipo de estudo	69
4.2	Local e período do estudo	69
4.3	Participantes	69

4.3.1 Critérios de inclusão.....	69
4.3.2 Critérios de exclusão.....	70
4.3.3 Definições utilizadas.....	70
4.3.3.1 Injúria renal aguda.....	70
4.3.3.2 Doença renal crônica.....	70
4.3.3.3 Pessoas vivendo com HIV/aids e aids avançada.....	71
4.3.3.4 Histoplasmose disseminada progressiva.....	72
4.3.3.5 Linfocitose hemofagocítica.....	73
4.3.4 Procedimentos de coleta de dados.....	74
4.3.5 Procedimentos de coleta e processamento das amostras para análise dos biomarcadores.....	75
4.4 Procedimentos de análises de dados.....	75
4.5 Procedimentos éticos.....	78
5 RESULTADOS.....	79
5.1 Descrição geral da amostra.....	79
5.2 Fatores associados à injúria renal aguda.....	87
5.3 Fatores associados à linfocitose hemofagocítica.....	100
5.4 Fatores associados à mortalidade.....	109
5.5 Biomarcadores endoteliais, inflamatórios e renais em pacientes com HIV/aids e histoplasmose disseminada progressiva.....	118
6 DISCUSSÃO.....	122
6.1 Fatores associados à injúria renal aguda.....	122
6.2 Fatores associados à linfocitose hemofagocítica.....	127
6.3 Fatores associados à mortalidade.....	131
6.4 Biomarcadores endoteliais, inflamatórios e renais em pacientes com HIV/aids e histoplasmose disseminada progressiva.....	136
6.5 Limitações do estudo.....	139
7 CONCLUSÕES.....	141
REFERÊNCIAS.....	142
APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO DE COLETA.....	168
ANEXO 1 – PARECERES CONSUBSTANCIADOS DO CEP.....	177

1 INTRODUÇÃO

A histoplasmose é uma das micoses sistêmicas endêmicas negligenciadas mais relevantes na América Latina, sendo frequentemente diagnosticada de forma equivocada como tuberculose (TB), o que resulta em atraso substancial no tratamento. As regiões com maior carga de histoplasmose geralmente carecem de métodos eficazes de diagnóstico, como a detecção de antígenos, e de tratamento com formulações lipídicas de anfotericina B (Anfo B) (QUEIROZ-TELLES *et al.*, 2017).

Fatores como migração humana, turismo de aventura, uso de drogas imunossupressoras e transplantes de órgãos contribuem para o aumento dos casos dessa micose (QUEIROZ-TELLES *et al.*, 2017), que passou a receber maior atenção, sobretudo após a década de 1980, com o pico da pandemia de HIV/aids (DANTAS *et al.*, 2021; FALCI; DALLA LANA; PASQUALOTTO, 2021).

O fungo *Histoplasma capsulatum*, agente etiológico da histoplasmose, é endêmico nas Américas (COLOMBO *et al.*, 2011; GUIMARÃES; NOSANCHUK; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, 2006). Nos Estados Unidos da América (EUA), trata-se de um patógeno bem reconhecido, com diagnóstico e tratamento prontamente disponíveis, diferentemente do que ocorre na América do Sul, na América Central e possivelmente no Caribe (NEGLECTED HISTOPLASMOSIS IN LATIN AMERICA GROUP, 2016).

A histoplasmose disseminada progressiva (HDP), também denominada histoplasmose disseminada, constitui uma das principais infecções oportunistas em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA), apresentando elevada mortalidade (DAHER *et al.*, 2007; GUTIERREZ *et al.*, 2005; NACHER *et al.*, 2011; REDONDO, 1995). Entretanto, a maioria dos hospitais ainda não dispõe de recursos para diagnosticar a HDP e, muitas vezes, carece de acesso a melhores opções terapêuticas. Configura-se, assim, uma dupla tragédia: médicos falham em diagnosticar a causa dos óbitos de seus pacientes e autoridades de saúde pública fracassam em enfrentar um dos principais fardos da doença (NEGLECTED HISTOPLASMOSIS IN LATIN AMERICA GROUP, 2016).

A HDP em PVHA é descrita como uma “assassina negligenciada” há mais de uma década, evoluindo à margem da atenção dos sistemas de saúde (NACHER *et al.*, 2013). Apesar disso, observa-se que, nos últimos anos, o número de publicações sobre histoplasmose vem aumentando.

São necessários avanços no diagnóstico e na disponibilidade de tratamentos, mas, sobretudo, é essencial integrar a epidemiologia sul-americana aos algoritmos diagnósticos, considerando a HDP como uma das principais hipóteses em PVHA com febre e sintomas respiratórios (NACHER *et al.*, 2013). A investigação de malária em pacientes febris em áreas endêmicas é automática; contudo, a investigação de histoplasmose em pacientes febris, imunossuprimidos e infectados pelo HIV, na América do Sul e na América Central, ainda não é (BULMER; BULMER, 2001; GUTIERREZ *et al.*, 2005). Quanto mais precoce essa mudança de paradigma ocorrer, melhores serão os desfechos para os pacientes (NACHER *et al.*, 2013).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Aspectos históricos e estruturais do HIV

A síndrome da imunodeficiência adquirida (*acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS) foi inicialmente reconhecida em 1981, nos EUA, quando o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) relatou a ocorrência de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (na época, denominado *Pneumocystis carinii*) em cinco homens que fazem sexo com homens (HSH) de Los Angeles e de sarcoma de Kaposi (SK), com ou sem outras infecções oportunistas, em 26 HSH de Nova York, São Francisco e Los Angeles. Posteriormente, a doença foi diagnosticada em usuários de drogas injetáveis, hemofílicos, receptores de transfusões sanguíneas, parceiras sexuais de homens infectados e lactentes nascidos de mães com aids (FAUCI; FOLKERS; LANE, 2024).

Em 1983, o vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*, HIV) foi isolado de um paciente com linfadenopatia e, em 1984, foi definitivamente identificado como o agente etiológico da aids. No ano seguinte, pesquisadores desenvolveram um ensaio de imunoabsorção enzimática (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) de alta sensibilidade, que permitiu avaliar a extensão e a progressão da pandemia do HIV — inicialmente nos EUA e em outros países desenvolvidos e, posteriormente, em escala global (FAUCI; FOLKERS; LANE, 2024).

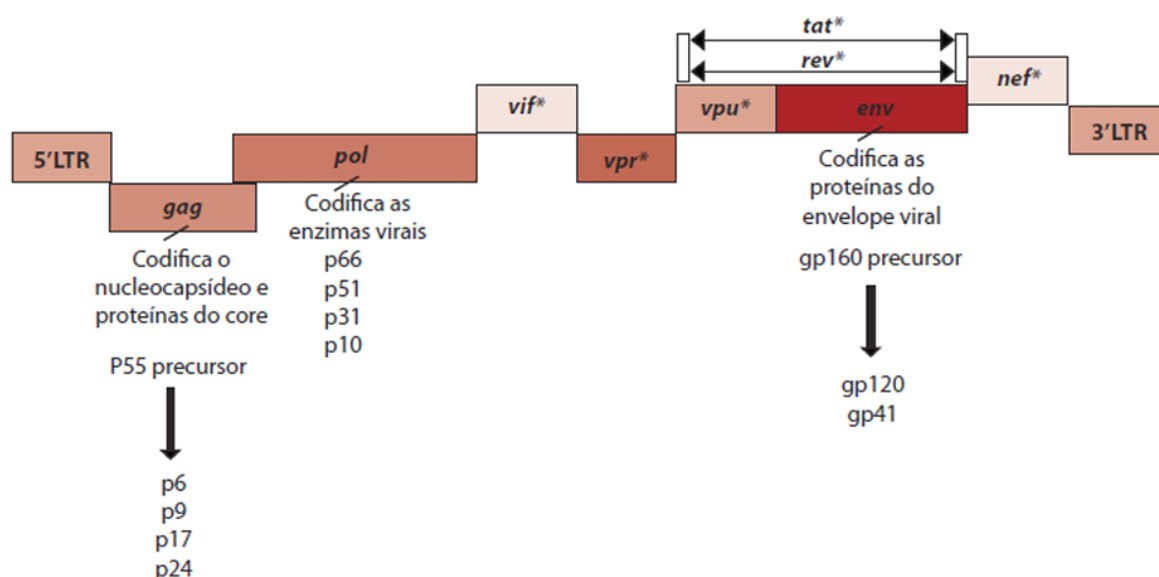
O vírus evoluiu a partir de um retrovírus similar, causador de doença análoga à aids em macacos, denominado vírus da imunodeficiência símia (*simian immunodeficiency virus*, SIV) (DIAZ, 2023; FAUCI; FOLKERS; LANE, 2024). O HIV é uma partícula esférica, com diâmetro entre 100 nm e 120 nm, pertencente à família *Retroviridae* e ao gênero *Lentivirus* (BRASIL, 2018a; LEFKOWITZ *et al.*, 2018). As classificações taxonômicas binomiais mais atuais do HIV-1 e do HIV-2 são *Lentivirus humimdef1* e *Lentivirus humimdef2*, respectivamente (WALKER *et al.*, 2022).

Os retrovírus patogênicos em seres humanos pertencem a dois grupos: o vírus linfotrópico de células T humanas (*human T-cell lymphotropic virus*, HTLV) 1 e 2, classificados como retrovírus transformadores; e o HIV-1 e HIV-2, responsáveis por efeitos citopáticos diretos ou indiretos (FAUCI; FOLKERS; LANE, 2024).

O HIV apresenta, em seu núcleo, duas cópias de RNA de cadeia simples,

encapsuladas por uma camada proteica denominada nucleocapsídeo, envolvida por um capsídeo e por um envelope externo composto por uma bicamada fosfolipídica (BRASIL, 2018a). Seu genoma, representado na **Figura 1**, inclui três genes principais que codificam proteínas estruturais e enzimas virais: gag, pol e env. A nomenclatura das proteínas virais utiliza a abreviação “gp” para glicoproteína e “p” para proteína, seguida de um número que indica o peso molecular em quilodaltons (kDa) (FANALES-BELASIO *et al.*, 2010; MILLER, 2010; WATTS *et al.*, 2009).

Figura 1 – Genoma do HIV-1



Fonte: BRASIL, 2018a; MILLER, 2010.

Legenda:* Genes acessórios; LTR: extremidades em repetições longas (*long terminal repeat*).

Nota: As localizações relativas dos principais genes no genoma do HIV-1 estão indicadas, assim como as proteínas principais que cada gene codifica.

A gag codifica a p55, precursora das proteínas estruturais do capsídeo: p6, p9, p17 e p24. O capsídeo que circunda o ácido nucleico contém p24, p6 e p9, enquanto a p17 está localizada em uma camada entre o núcleo proteico e o envelope, denominada matriz proteica (FANALES-BELASIO *et al.*, 2010; MILLER, 2010; WATTS *et al.*, 2009).

A pol codifica as enzimas p66 e p51, que compõem a transcriptase reversa, essencial à replicação viral. Outras enzimas codificadas por este gene incluem a p31 (integrase), responsável pela integração do DNA do HIV ao genoma do hospedeiro, e a p10 (protease), que promove a clivagem de precursores proteicos em unidades ativas menores após a liberação da partícula viral da célula hospedeira (ENGELMAN;

CHEREPANOV, 2012; FANALES-BELASIO *et al.*, 2010; MILLER, 2010; WATTS *et al.*, 2009).

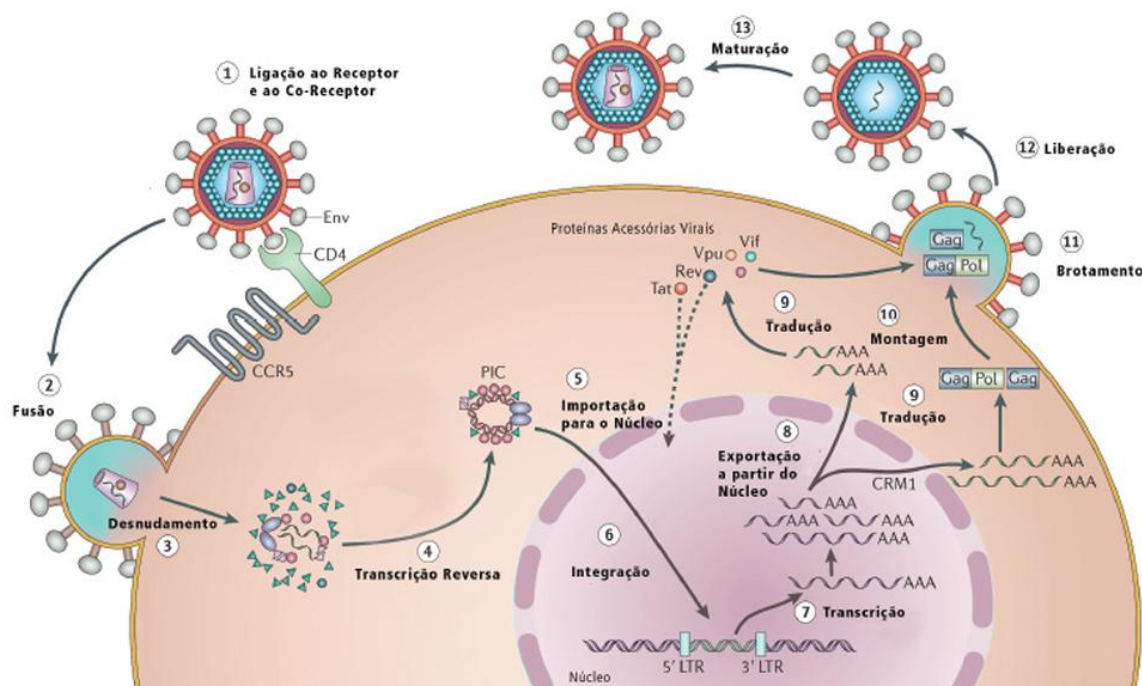
A *env* codifica as glicoproteínas gp160, gp120 e gp41, presentes no envelope viral. A gp160 é clivada para originar a gp120 e a gp41, ambas envolvidas na ligação aos receptores celulares do HIV e na fusão do envelope viral com a membrana da célula hospedeira (ENGELMAN; CHEREPANOV, 2012; FANALES-BELASIO *et al.*, 2010; MILLER, 2010; WATTS *et al.*, 2009).

Além desses, outros genes codificam produtos com funções regulatórias ou acessórias, atuando no controle da replicação viral e na infectividade:

- O gene *tat* (proteína transativadora) codifica a p14, que ativa a transcrição de genes provirais do HIV.
- O gene *rev* (regulador da expressão de proteínas do vírion) codifica a p19, que transporta o RNA viral para o citoplasma, onde será traduzido.
- O gene *nef* (fator negativo) codifica a p27, que modifica a célula hospedeira favorecendo a replicação viral, além de exercer outras funções.
- O gene *vpu* (proteína viral “U”) codifica a p16, responsável pela montagem eficiente dos vírions, pelo brotamento viral para fora da célula hospedeira e pela indução da morte celular.
- O gene *vpr* (proteína viral “R”) codifica a p15, que auxilia na integração do DNA do HIV ao núcleo da célula hospedeira.
- O gene *vif* codifica a p23, que estabiliza o DNA do HIV recém-sintetizado, facilitando seu transporte para o núcleo (ENGELMAN; CHEREPANOV, 2012; FANALES-BELASIO *et al.*, 2010; MILLER, 2010; WATTS *et al.*, 2009).

O HIV infecta preferencialmente células que expressam o receptor CD4 e os correceptores CCR5 e CXCR4, incluindo linfócitos T CD4⁺ (CD4), monócitos, macrófagos e células dendríticas. Também pode infectar outras células, como astrócitos, células tubulares renais, cardiomiócitos, enterócitos e células endoteliais (DUARTE *et al.*, 2024). O ciclo replicativo e a estrutura viral do HIV-1 estão ilustrados nas **Figuras 2 e 3**, respectivamente.

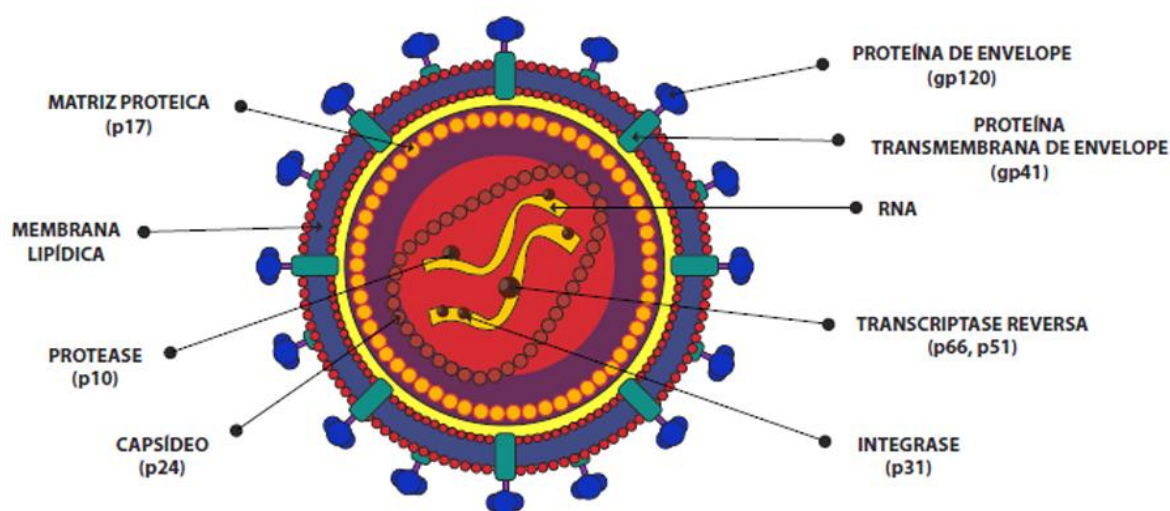
Figura 2 – Ciclo replicativo do HIV-1



Fonte: BRASIL, 2018a; ENGELMAN; CHEREPANOV, 2012.

Legenda: PIC: Complexo pré-integração; CRM1: manutenção da região do cromossoma 1, Exportin 1; AAA: cauda de poliadenina.

Figura 3 – Representação esquemática da estrutura do HIV-1



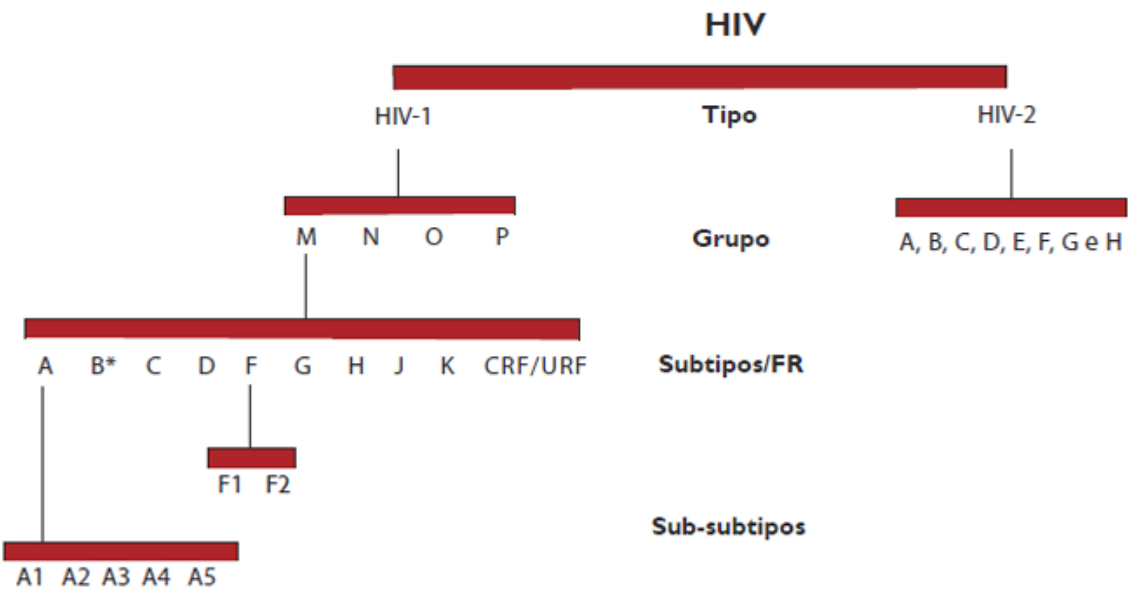
Fonte: BRASIL, 2018a.

O HIV-1 é o principal causador da doença em escala mundial e possui diversas classificações com distribuições geográficas distintas, sendo o grupo M o mais prevalente. O HIV-2 foi identificado pela primeira vez em 1986 em pacientes da

África Ocidental, onde permaneceu inicialmente restrito. Com o tempo, casos foram identificados em outras regiões, geralmente associados a contatos sexuais com indivíduos oriundos dessa área (FAUCI; FOLKERS; LANE, 2024).

A classificação atual do HIV é hierárquica e está esquematizada na **Figura 4**. No Brasil, o subtipo B é o mais prevalente (BRASIL, 2018a).

Figura 4 – Representação esquemática da classificação do HIV



Fonte: BRASIL, 2018a.
Legenda:* Inclui B (GPGR), B' (GPGQ) e B'' (GWGR).

2.2 Epidemiologia

Desde o início da pandemia de HIV, em 1981, aproximadamente 88,4 milhões de pessoas foram infectadas, o que resultou em 42,3 milhões de óbitos (UNAIDS, 2024). Após mais de quatro décadas, o HIV continua sendo uma importante causa de morbimortalidade global (DIANA; NAICKER, 2024).

Embora a aids tenha sido formalmente classificada em 1982, registros indicam que os primeiros casos ocorreram entre 1977 e 1978 nos EUA, no Haiti e na África Central (BRASIL, [s.d.]). Estudos filogenéticos moleculares sugerem que o HIV já estava presente na África Central e Ocidental desde o início do século XX, provavelmente em populações localizadas (WOROBAY *et al.*, 2008).

No Brasil, o primeiro caso de aids foi registrado em 1980, em São Paulo

(SP), e foi oficialmente classificado em 1982 (BRASIL, [s.d.]). No Ceará, o primeiro diagnóstico ocorreu em 1983. Entre janeiro de 2015 e outubro de 2024, foram notificados 18.987 casos de HIV em adultos, 9.720 casos de aids e 63 casos de aids em menores de 5 anos, dos quais 77,1% foram registrados em homens de Fortaleza. No mesmo período, o estado contabilizou 3.353 óbitos por aids, com média anual de 333 óbitos e tendência de declínio da mortalidade desde 2022 (CEARÁ, 2024).

Em 2023, havia 39,9 milhões de PVHA no mundo, das quais 38,6 milhões tinham 15 anos ou mais, e 53% eram mulheres. Nesse mesmo ano, 76,9% das PVHA estavam em terapia antirretroviral (TARV). A mortalidade associada à aids reduziu-se expressivamente ao longo das décadas: de 2,1 milhões de pessoas em 2004 para 630 mil em 2023, representando queda de 69% (UNAIDS, 2024).

No Brasil, cerca de 180 mil PVHA em TARV têm idade superior a 50 anos, ressaltando a importância de estratégias voltadas ao manejo de doenças crônicas não transmissíveis nesta população (BRASIL, 2024a). A infecção por HIV e a aids integram a Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, conforme estabelecido na Portaria GM/MS nº 5.201, de 15 de agosto de 2024 (BRASIL, 2024b). A notificação compulsória da aids foi implementada em 1986, enquanto a infecção por HIV em gestantes, parturientes, puérperas e crianças expostas ao risco de transmissão vertical tornou-se obrigatória a partir da Portaria GM/MS nº 993, de 4 de setembro de 2000 (BRASIL, 2000). Já a notificação da infecção por HIV, em geral, passou a ser obrigatória em 2014, conforme a Portaria GM/MS nº 1.271, de 6 de junho de 2014 (BRASIL, 2014).

Entre janeiro de 2007 e junho de 2024, foram notificados 541.759 casos de HIV no Brasil, dos quais 70,7% em homens. A razão entre os sexos aumentou de 14 casos em homens para cada 10 em mulheres, em 2007, para 27 em 2023. Os grupos etários mais afetados foram os de 15 a 24 anos (23,2%) e de 25 a 34 anos (34,9%). Em 2023, registraram-se 46.495 casos de infecção por HIV no país, representando aumento de 4,5% em relação a 2022. Entre os indivíduos diagnosticados, 63,2% eram negros (49,7% pardos e 13,5% pretos), e 53,6% eram HSH (BRASIL, 2024d).

Desde 1980, o Brasil registrou 1.165.599 casos de aids, com média anual de 36 mil novos casos nos últimos cinco anos. No total, foram registrados 392.981 óbitos por aids (70,1% em homens). Na última década, o coeficiente padronizado de mortalidade por aids caiu 32,9%, passando de 5,7 óbitos por 100 mil habitantes em 2013 para 3,9 em 2023 (BRASIL, 2024d).

A pandemia de Covid-19 impactou significativamente os sistemas de saúde, comprometendo o enfrentamento da aids. Entre 2020 e 2023, o número de novos casos de HIV no Brasil aumentou 24,1%, com crescimento mais expressivo nas regiões Nordeste (33,1%) e Norte (29,1%). Além disso, entre 2022 e 2023, a taxa de detecção de aids cresceu em 17 unidades da federação, com destaque para os estados do Acre (25,2%), Tocantins (19,0%), Ceará (16,9%) e Roraima (16,8%) (BRASIL, 2024d).

2.3 Acometimento renal em pessoas vivendo com HIV ou aids

A infecção por HIV está associada ao surgimento de injúria renal aguda (IRA) e de doença renal crônica (DRC), secundárias à nefrotoxicidade medicamentosa, à nefropatia associada ao HIV (NAHIV) e à deposição de complexos imunes (BRASIL, 2018b; WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024). A NAHIV é a forma clássica de acometimento glomerular por HIV e pode se apresentar com IRA e proteinúria nefrótica, embora tenha se tornado uma causa menos comum de IRA após a introdução de regimes de TARV mais eficazes (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024).

As PVHA têm maior risco de desenvolver IRA do que a população geral (NADKARNI *et al.*, 2015; WYATT *et al.*, 2006). Raça negra, proteinúria, história familiar de nefropatia, baixa contagem de CD4, elevada carga viral (CV), coinfeção com o vírus da hepatite C (VHC), idade avançada e tabagismo aumentam esse risco. Além disso, as PVHA estão sob maior risco de doença renal relacionada a fatores de risco tradicionais para DRC, como diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença hepática aguda ou crônica e obesidade, bem como coinfeções com o vírus da hepatite B (VHB) e o VHC (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024).

O diagnóstico de IRA baseia-se em critérios atualizados ao longo do tempo, sendo a definição do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) a mais utilizada. De acordo com essa definição, a IRA é diagnosticada se o paciente apresentar pelo menos um dos seguintes parâmetros:

- aumento da creatinina sérica (Cr-s) em $> 0,3$ mg/dL em 48 horas; ou
- aumento da Cr-s para $> 1,5$ vezes o valor basal, que se sabe ou se presume ter ocorrido nos 7 dias anteriores; ou
- volume urinário $< 0,5$ mL/kg/h durante 6 horas (KELLUM *et al.*, 2012).

A DRC ocorre quando anormalidades renais estruturais ou funcionais estão presentes por mais de 3 meses, sendo necessário ter a taxa de filtração glomerular menor que 60 mL/min/1,73 m² ou pelo menos um marcador de dano renal, como:

- relação albuminúria-creatinúria (RAC) ≥ 30 mg/g, configurando albuminúria;
- anormalidades no sedimento urinário;
- hematúria persistente;
- distúrbios tubulares, com alterações eletrolíticas e outras anormalidades;
- alterações estruturais histopatológicas ou detectadas por exames de imagem;
- histórico de transplante renal (STEVENSON *et al.*, 2024).

2.3.1 Injúria renal aguda em pessoas vivendo com HIV ou aids

A incidência de IRA em PVHA varia conforme a população estudada e os critérios diagnósticos utilizados, sendo estimada entre 5,7% e 9,4% em pacientes ambulatoriais (FRANCESCHINI *et al.*, 2005; IBRAHIM *et al.*, 2010; ROE *et al.*, 2008), enquanto, em hospitalizados, a taxa varia de 6% a 66% (CHOI *et al.*, 2010; LI *et al.*, 2012; NADKARNI *et al.*, 2015; SILVA JUNIOR *et al.*, 2010; WYATT *et al.*, 2006).

As principais causas de IRA em PVHA são hipovolemia por diarreia ou vômito, necrose tubular aguda (NTA) e nefrotoxicidade medicamentosa. A NTA frequentemente resulta de sepse ou do uso de drogas nefrotóxicas, como aminoglicosídeos, Anfo B, aciclovir, cidofovir, foscarnet e pentamidina (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024). A sepse é uma condição prevalente em PVHA hospitalizadas (PYARALI *et al.*, 2020), especialmente em países em desenvolvimento, assim como o uso de antimicrobianos nefrotóxicos.

Outra causa relevante de IRA é a nefrite intersticial aguda (NIA), frequentemente associada a medicamentos como sulfametoxazol-trimetoprim, rifampicina, inibidores da bomba de prótons e anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), além de infecção renal direta por citomegalovírus (CMV) (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024).

A toxicidade medicamentosa pode levar a diferentes formas de IRA, como NTA, NIA, injúria renal induzida por cristais ou distúrbios tubulares, como a síndrome de Fanconi (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024). Os principais medicamentos

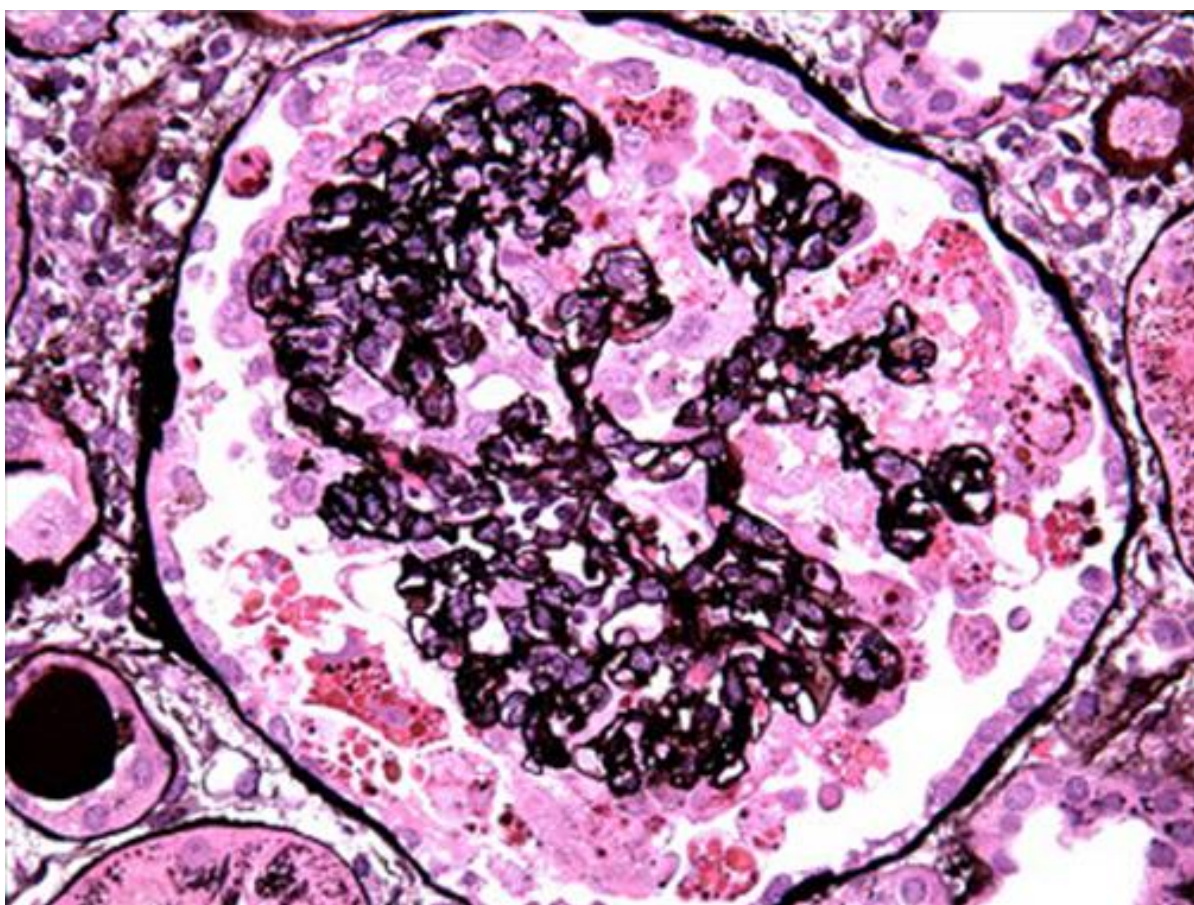
nefrotóxicos utilizados por PVHA são:

- Tenofovir: inibidor de transcriptase reversa análogo aos nucleosídeos (ITRN) com duas formulações, tenofovir desoproxila fumarato (TDF), mais nefrotóxica, e tenofovir alafenamida (TAF). O TDF, parte do esquema antirretroviral de primeira linha no Brasil (BRASIL, 2024a), é a pró-droga do tenofovir e pode causar IRA e disfunção tubular proximal (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024), além de aumentar o risco de DRC (RYOM *et al.*, 2013; SCHERZER *et al.*, 2012). O risco de nefrotoxicidade pelo TDF varia entre 2% e 12% em pacientes ambulatoriais (NELSON *et al.*, 2007; WIKMAN *et al.*, 2013), sendo maior quando associado a alguns inibidores de protease (WIKMAN *et al.*, 2013). O TAF também é uma pró-droga do tenofovir, porém menos nefrotóxico, pois apresenta eficácia antiviral similar à do TDF, com concentração plasmática inferior (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024).
- Inibidores de protease (IP): atazanavir (ATV) pode causar cristalúria, nefrolitíase e IRA (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024).
- Outros antivirais: aciclovir intravenoso, foscarnet e cidofovir, usados no tratamento de infecções por *Herpes simplex* e CMV, podem induzir IRA, principalmente por injúria tubular (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024).
- Sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP): frequentemente utilizado para tratar pneumocistose e neurotoxoplasmose, pode causar NIA (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024). O TMP, por efeito semelhante ao da amilorida, pode atuar como diurético poupador de potássio, bloqueando, de forma reversível, os canais de sódio na membrana luminal das células do túbulo coletor cortical (CHOI *et al.*, 1993; VELÁZQUEZ *et al.*, 1993). Consequentemente, a diminuição da reabsorção de sódio reduz a secreção de potássio. As doses usadas no tratamento dessas infecções oportunistas são elevadas, o que pode explicar a maior frequência de hipercalemia em PVHA (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024).
- Dolutegravir (DTG): inibidor de integrase de primeira linha na TARV no Brasil (BRASIL, 2024a), pode aumentar a Cr-s e reduzir a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), sem comprometimento real da função renal, ao interferir na secreção tubular de creatinina (Cr). O aumento da Cr-s nos primeiros meses de uso varia entre 0,05 e 0,2 mg/dL (WYATT; FISHER;

KLOTMAN, 2024).

Existem ainda causas específicas de IRA em PVHA, como a NAHIV, caracterizada pela forma colapsante da glomeruloesclerose segmentar focal (GESF), com dilatação tubular microcística e inflamação intersticial, podendo acometer todos os compartimentos renais (DIANA; NAICKER, 2024; LAURINAVICIUS; HURWITZ; RENNKE, 1999). As alterações histopatológicas encontram-se na **Figura 5**.

Figura 5 – Microscopia de luz da nefropatia associada ao HIV



Fonte: WYATT; KLOTMAN; D'AGATI, 2008.

Nota: Os lúmens capilares glomerulares estão obliterados pelo colapso das membranas basais glomerulares, com hipertrofia e hiperplasia das células epiteliais glomerulares sobrejacentes, contendo números de corpúsculos de reabsorção proteica (coloração com metenamina-prata de Jones, 400x).

A forte associação dessa nefropatia com PVHA afrodescendentes levou à descoberta de fatores genéticos importantes (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024), como polimorfismos do gene da apolipoproteína L1 (APOL1), que aumentam o risco de NAHIV (ATTA *et al.*, 2016; BEHAR *et al.*, 2011; KASEMBELI *et al.*, 2015; KOPP *et al.*, 2011) e de DRC (EKRIKPO *et al.*, 2020). Além disso, variantes de risco da APOL1

aceleram a progressão para o estágio final da DRC em PVHA com outras nefropatias associadas ao HIV (FINE *et al.*, 2012).

Inicialmente relacionada a estágios avançados da aids (RAO *et al.*, 1984), a NAHIV pode surgir já na infecção aguda (WINSTON *et al.*, 2001). A introdução da TARV reduziu significativamente a incidência de DRC em estágio final (CHAUDHARY *et al.*, 2015). A NAHIV manifesta-se com proteinúria, habitualmente na faixa nefrótica, e com rápido declínio da função renal. Outras manifestações, como hematúria (45% a 75%), hipertensão (12% a 26%) e edema (22% a 59%), podem estar presentes (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024).

A suspeita clínica deve ser maior em PVHA com contagem de CD4 inferior a 200 células/ μ L, CV detectável ou histórico de perda de seguimento e não adesão à TARV. O diagnóstico definitivo é feito por biópsia renal; contudo, se esta não puder ser realizada com segurança, os pacientes devem ser conduzidos da mesma forma que aqueles com doença confirmada (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024).

Todas as PVHA com NAHIV devem receber TARV, com esquema individualizado, independentemente da contagem de CD4. Além disso, terapias adicionais para a proteinúria e a hipertensão, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) ou inibidores do cotransportador de sódio-glicose (*sodium-glucose cotransporter*) 2 (iSGLT2), podem ser consideradas. Não há benefício claro para o uso rotineiro de corticoides. A terapia renal substitutiva (TRS) e o transplante podem ser necessários em casos refratários aos tratamentos convencionais (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024).

O prognóstico da NAHIV é desfavorável, mesmo nos indivíduos que usaram TARV, com 48% a 59% dos pacientes evoluindo para DRC em estágio avançado (BIGÉ *et al.*, 2012; POST *et al.*, 2008). Embora a prevalência de NAHIV clássica tenha sido reduzida significativamente, ela ainda não foi erradicada, pois persistem infecções por HIV não diagnosticadas, PVHA sem uso ou em uso irregular de TARV e grande diversidade genética entre os pacientes (DIANA; NAICKER, 2024).

Outras causas específicas de IRA em PVHA são: doenças renais por imunocomplexos, microangiopatia trombótica (MAT) associada ao HIV e inflamação tubulointersticial relacionada à disfunção imunológica, que serão descritas a seguir:

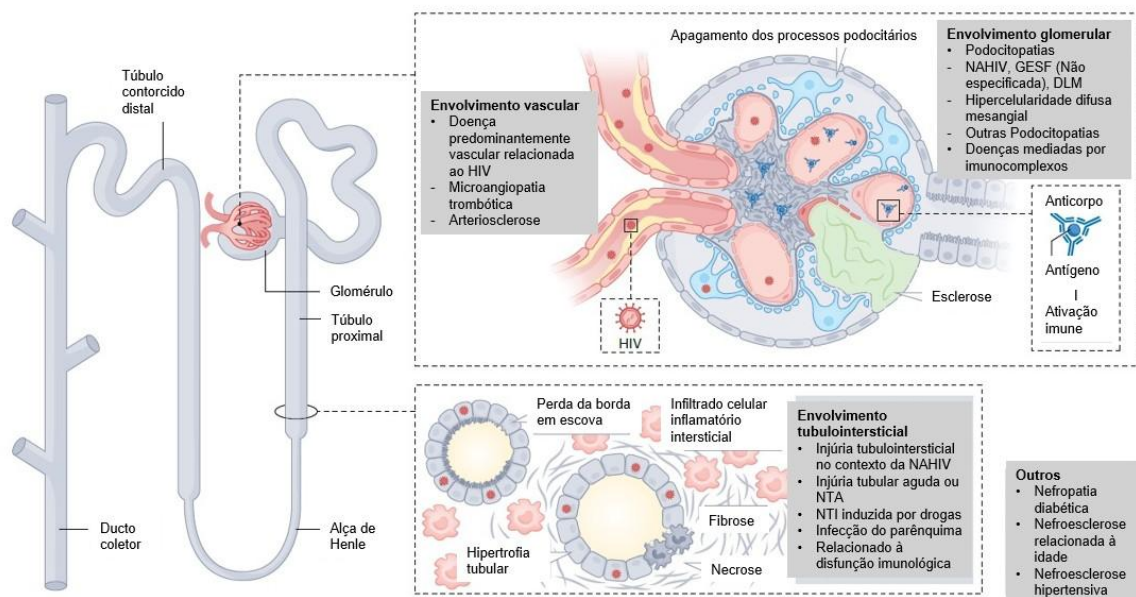
- Doenças renais por imunocomplexos: várias entidades foram descritas em PVHA, como nefropatia membranosa, glomerulonefrite proliferativa

mesangial e membranoproliferativa e nefropatia por IgA (BALOW, 2005; KUDOSE *et al.*, 2020; WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024). Diferentemente da NAHIV, essas formas ocorrem, mais comumente, em PVHA em uso de TARV, com supressão viral e contagem de CD4 superior a 200 células/ μ L (BALOW, 2005; CASANOVA *et al.*, 1995; D'AGATI; APPEL, 1998; KIMMEL *et al.*, 1992, 1993; KUDOSE *et al.*, 2020).

- MAT associada ao HIV: após a introdução de regimes eficazes de TARV, tornou-se complicação rara da infecção por HIV, com prevalência de 0,3%, associada a contagens menores de CD4, níveis mais elevados de CV, mais coinfeções por *Mycobacterium avium* e VHC e maior mortalidade (BECKER *et al.*, 2004).
- Inflamação tubulointersticial relacionada à disfunção imunológica: a síndrome linfocítica infiltrativa difusa (SLID) e a síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI) são causas raras de nefropatia relacionadas à disfunção imunológica causada por HIV. A SLID decorre da expansão persistente de células T CD8+ (CD8), que podem infiltrar e lesionar múltiplos órgãos, mais comumente glândulas salivares, mas também pulmões, músculos, nervos periféricos, trato gastrointestinal, fígado e rins (YOO *et al.*, 2011; ZAFRANI *et al.*, 2007). Acomete mais pessoas negras do sexo masculino, de meia-idade, sem supressão viral e responde ao tratamento com corticoide e à TARV (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024). Por outro lado, a SIRI associa-se à piora paradoxal de processos infecciosos preexistentes após o início da TARV em PVHA, causando desordens inflamatórias diversas (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024). O envolvimento renal foi descrito como nefrite intersticial granulomatosa secundária a infecções por micobactérias (DAUGAS *et al.*, 2006; JEHLE *et al.*, 2004; MARTIN-BLONDEL *et al.*, 2011).

Portanto, o HIV pode afetar todos os compartimentos renais. O KDIGO propôs uma classificação patológica da doença renal associada ao HIV, esquematizada na **Figura 6**, baseada no principal tecido envolvido. A classificação possui quatro categorias principais: predominantemente glomerular, predominantemente tubulointersticial, predominantemente vascular e outras no contexto do HIV (SWANEPOEL *et al.*, 2018).

Figura 6 – Classificação patológica da doença renal associada ao HIV



Fonte: Adaptado de DIANA; NAICKER, 2024.

Legenda: NAHIV: Nefropatia associada ao HIV; GESF: Glomeruloesclerose segmentar focal; DLM: Doença de lesão mínima; NTA: Necrose tubular aguda; NTI: Nefrite tubulointersticial.

A avaliação da IRA em PVHA é similar à da população geral, incluindo anamnese (com ênfase na busca de drogas nefrotóxicas e de causas de IRA relacionadas ao HIV), exame físico e exames complementares (inicialmente, sumário de urina, RAC e imagem dos rins e vias urinárias). Se houver alta suspeita de MAT, exames como hemograma completo, pesquisa de esquizócitos em sangue periférico e marcadores de hemólise — como desidrogenase láctica (*lactate dehydrogenase*, LDH), bilirrubina indireta (BI) e haptoglobina — devem ser solicitados. Nos casos em que a etiologia permanece indefinida após essa investigação inicial, a biópsia renal deve ser considerada (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024), pois, além de ajudar no manejo do paciente, também auxilia na análise do prognóstico da função renal (DIANA; NAICKER, 2024).

Em geral, o manejo da IRA em PVHA é de suporte; contudo, alguns casos necessitarão de TRS. Em PVHA em uso de TDF, a decisão de continuar ou substituir o fármaco deve ser individualizada, a depender da etiologia da IRA e da necessidade desse antiviral (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024).

2.3.2 Doença renal crônica em pessoas vivendo com HIV ou aids

A prevalência de DRC em PVHA varia conforme a localização geográfica, a fórmula usada para estimar a função renal e a definição de DRC. A prevalência global de DRC foi de 6,4% com a fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) e de 4,8% com a fórmula CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), sendo maior na África, onde alcançou 7,9% com a MDRD (EKRIKPO *et al.*, 2018).

Os fatores de risco para DRC nessa população incluem coinfeção com o VHC, baixa contagem de CD4, longa duração de imunossupressão, elevada CV, exposição ao TDF e a esquemas com IP potencializados (também chamados de *boosted*), IRA grave, além de fatores de risco tradicionais, como DM e HAS (JOTWANI *et al.*, 2012; KALAYJIAN *et al.*, 2012; LUCAS *et al.*, 2013; RYOM *et al.*, 2014, 2021).

A etiologia da DRC em PVHA inclui causas diretamente relacionadas ao vírus e causas não específicas. As causas não específicas associam-se ao aumento da expectativa de vida das PVHA, ocasionando aumento do risco de comorbidades relacionadas às doenças renais, como DM, HAS e obesidade (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024). Esses fatores, juntamente com a exposição cumulativa prolongada a antirretrovirais, levaram a um aumento da prevalência de DRC em pessoas com HIV (DIANA; NAICKER, 2024). As causas específicas incluem NAHIV, GESF não colapsante e doenças renais por imunocomplexos (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024).

A coinfeção com o VHC está associada ao desenvolvimento de IRA e DRC (KALAYJIAN *et al.*, 2012; PETERS *et al.*, 2012); no entanto, seus padrões histopatológicos não foram estudados em grandes populações (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024). A glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) está fortemente associada à infecção pelo VHC, sendo diagnóstico diferencial importante em pessoas coinfectadas (KUDOSE *et al.*, 2020). Pacientes com doença renal relacionada ao VHC, coinfectadas por HIV ou não, devem receber tratamento antiviral específico (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024).

PVHA em regimes de TARV com TDF e IP, principalmente ATV potencializados com ritonavir, apresentaram piora da TFGe (KALAYJIAN *et al.*, 2012; MOCROFT *et al.*, 2010; RYOM *et al.*, 2013; SCHERZER *et al.*, 2012). O ritonavir, um

IP utilizado como *booster*, e o cobicistat, um inibidor do citocromo P-450, aumentam os níveis séricos de TDF, o que pode explicar por que a redução da TFG_e é mais comum em PVHA em uso de esquemas com TDF associado a IP ou a cobicistat do que naquelas em uso de TDF sem essas outras drogas (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024). Esquemas com darunavir (DRV) associados a ritonavir não demonstraram associação com aumento do risco de DRC (RYOM *et al.*, 2019).

É difícil relacionar diretamente o TDF como causador de DRC em PVHA. Alterações laboratoriais que sugerem disfunção tubular proximal, como glicosúria normoglicêmica, hipocalemia, hipofosfatemia por perda renal de fosfato e acidose tubular renal, podem aumentar essa suspeita (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024).

As PVHA que possuem outras comorbidades associadas ao risco de disfunção renal, como DM e HAS, devem ser monitoradas para o desenvolvimento de DRC da mesma forma que pessoas não infectadas (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024). Os exames mais importantes para essa avaliação são TFG_e, sumário de urina e RAC, geralmente realizados semestralmente (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024). A TFG_e estimada pelo CKD-EPI com base em Cr-s mostrou-se acurada para uso em PVHA (INKER *et al.*, 2012). Em pacientes com albuminúria importante, como aqueles com RAC > 300 mg/g, o uso de IECA ou BRA e iSGLT2 pode ser considerado (DIANA; NAICKER, 2024; WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024).

O nível sérico de cistatina C pode ser útil para confirmação de disfunção renal em PVHA em uso de SMX-TMP ou DTG, já que essas drogas podem interferir na secreção tubular de creatinina, ocasionando aumento da Cr-s e declínio da TFG_e, sem perda verdadeira da função renal (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024).

Iniciar o tratamento antiviral após o diagnóstico de HIV reduziu a morbimortalidade associada a essa infecção (DIANA; NAICKER, 2024). Além disso, o início precoce da TARV resultou em aumento da TFG_e e redução da proteinúria em comparação ao início tardio (ACHHRA *et al.*, 2017). O ajuste da TARV por conta da DRC depende do momento do diagnóstico da disfunção renal: se a DRC preceder o início da TARV, TDF e ATV devem ser evitados; se a DRC surgir após o início da TARV, com declínio da TFG_e para valor menor que 60 mL/min/1,73 m², TDF e ATV devem ser trocados assim que possível. Se o tenofovir for necessário, como para coinfectados com VHB, o TAF pode ser usado, se a TFG_e for maior que 30 mL/min/1,73 m² (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024).

Tanto a hemodiálise quanto a diálise peritoneal podem ser utilizadas em

PVHA com DRC em estágio final como estratégia de TRS. O transplante renal é alternativa segura à diálise, desde que haja função imune preservada, com CD4+ maior que 200 células/ μ L, CV abaixo do limite de detecção e uso regular de TARV por pelo menos seis meses (WYATT; FISHER; KLOTMAN, 2024). Estudo com PVHA submetidas a transplante renal evidenciou taxas de sobrevivência e rejeição em um e três anos semelhantes nas pessoas que receberam rins de doadores com e sem HIV (DURAND *et al.*, 2024).

2.3.3 Avaliação da função renal em PVHA

Embora a biópsia renal com exame histopatológico seja o padrão-ouro para o diagnóstico, o tratamento e o prognóstico da doença renal, biomarcadores séricos e urinários podem ser úteis. Os mais comuns e confiáveis são a TFG_e, a partir da Cr-s, a proteinúria e a albuminúria (DIANA; NAICKER, 2024). No entanto, a Cr-s e a proteinúria podem não ser eficazes para detectar estágios precoces da IRA. Além disso, alterações apenas túbulo-intersticiais, inclusive graves, podem não ser diagnosticadas pelos biomarcadores tradicionais até que afetem a função glomerular (FISEHA; GEBREWELD, 2016).

Biomarcadores usados predominantemente em pesquisas e que apresentam concentrações urinárias elevadas em pessoas com doença renal associada ao HIV incluem: molécula de injúria renal-1 (*kidney injury molecule-1*, KIM-1) urinária, proteína ligadora de ácidos graxos (*liver-type fatty acid binding protein*, L-FABP), alfa-1-microglobulina, beta-2-microglobulina, lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, NGAL) e N-acetil- β -D-glicosaminidase (*N-acetyl- β -D-glucosaminidase*, NAG) (NAICKER *et al.*, 2021; PARAGAS *et al.*, 2009; SOLÁ-DEL VALLE *et al.*, 2011; SOLER-GARCÍA *et al.*, 2009).

Em pacientes em uso de TDF, biomarcadores de injúria tubular podem ser úteis na identificação precoce do risco de doença tubular grave, bem como de nefropatia associada a esse antirretroviral (FISEHA; GEBREWELD, 2016; JOTWANI *et al.*, 2012, 2018; ZHANG *et al.*, 2019). Alguns estudos mostraram que alterações em biomarcadores de PVHA que evidenciaram injúria tubular subclínica — isto é, elevações nas concentrações de biomarcadores antes da alteração na Cr-s — associaram-se a desfechos desfavoráveis, como DRC (ASCHER *et al.*, 2021), declínio

na TFGe (SHLIPAK *et al.*, 2012) e aumento da mortalidade por todas as causas (PERALTA *et al.*, 2014). Além disso, os biomarcadores também estão mais elevados em PVHA em comparação com pessoas saudáveis, e valores maiores associam-se a declínio progressivo da função renal mais precoce (ASCHER *et al.*, 2019; JOTWANI *et al.*, 2015).

2.3.3.1 *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)*

NGAL é uma pequena molécula proteica de 25 kDa, liberada por neutrófilos e por vários tipos de células epiteliais, incluindo as células tubulares renais, que representam o funcionamento da massa tubular. É secretada na urina em resposta a dano tubular (MORI; NAKAO, 2007).

É uma proteína de transporte de ferro, envolvida em múltiplos processos, como apoptose, imunidade inata e desenvolvimento renal (BAO *et al.*, 2010; SHIELDS-CUTLER *et al.*, 2016; YANG *et al.*, 2002). Liga-se ao ferro por meio da associação com o ácido 2,3-dihidroxibenzóico, um sideróforo estruturalmente semelhante à enterobactina bacteriana, que pode captar ou liberar ferro da célula, a depender do contexto fisiológico. A forma ligada ao ferro (holo-24p3) é internalizada após a ligação ao receptor SLC22A17 (24p3R), resultando na liberação de ferro e no subsequente aumento de sua concentração intracelular. Em contraste, a associação da forma livre de ferro (apo-24p3) com o receptor SLC22A17 (24p3R) é seguida pela associação com um sideróforo intracelular, pela quelagem de ferro e por sua transferência para o meio extracelular, reduzindo, assim, a concentração intracelular. Participa da apoptose em decorrência da privação de interleucina-3 (IL-3); a forma carregada com ferro aumenta a concentração intracelular sem promover apoptose, enquanto a forma livre de ferro reduz seus níveis intracelulares, induz a expressão da proteína pró-apoptótica BCL2L11/BIM e resulta em apoptose (THE UNIPROT CONSORTIUM *et al.*, 2025).

Além disso, o NGAL está envolvido na imunidade inata, limitando a proliferação bacteriana por meio do sequestro do ferro ligado a sideróforos microbianos, como a enterobactina (SHIELDS-CUTLER *et al.*, 2016). Também pode ligar-se a sideróforos de *M. tuberculosis* (HOETTE *et al.*, 2011; HOLMES *et al.*, 2005).

Essa proteína também é bastante expressa após isquemia renal, reduzindo a apoptose e aumentando a proliferação normal das células tubulares renais

(HERGET-ROSENTHAL, 2005). Estudo experimental com rato geneticamente modificado confirmou a produção de NGAL no local da lesão após isquemia renal; entretanto, a doença pré-renal não induziu a expressão desse biomarcador. Consequentemente, essa molécula pode ser potencialmente útil na diferenciação entre doença pré-renal e NTA (PARAGAS *et al.*, 2011).

NGAL apresentou sensibilidade e especificidade médias de 76% e 77%, respectivamente, de um a três dias antes do diagnóstico de IRA para pacientes de cirurgia cardíaca e de 73% e 80%, respectivamente, para pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI) (HAASE *et al.*, 2011). Em uma metanálise que avaliou o desempenho de uma variedade de novos biomarcadores de IRA, incluindo 110 estudos e mais de 38 mil pacientes, o NGAL urinário e o sérico foram os mais precisos na previsão de IRA (PAN *et al.*, 2022).

Estudo de coorte prospectivo, realizado com 468 PVHA em acompanhamento ambulatorial, avaliou a associação de NGAL, IL-18, KIM-1 e proteína quimioatraente de monócitos 1 (*monocyte chemoattractant protein-1*, MCP-1), dentre outros biomarcadores, com IRA e hospitalização por qualquer causa. Concentrações elevadas de KIM-1 e NGAL associaram-se a maiores riscos de hospitalização por IRA e por todas as causas, enquanto níveis elevados de MCP-1 associaram-se apenas a maior risco de hospitalização por todas as causas (LAI *et al.*, 2023). Esses achados sugerem que o dano tubular identificado no cenário ambulatorial pode ajudar a prever a IRA e a hospitalização em PVHA.

A injúria tubular subclínica ocorre com maior frequência em PVHA do que na população geral (JOTWANI *et al.*, 2017), possivelmente devido ao dano direto causado pelo vírus e à nefrotoxicidade por drogas, especialmente a tubulopatia por TDF (SCHERZER *et al.*, 2012; ZHANG *et al.*, 2019).

Pacientes com NAHIV apresentaram níveis de NGAL urinário maiores do que pacientes com outras glomerulopatias, refletindo a dilatação tubular microcística (NAICKER *et al.*, 2021; PARAGAS *et al.*, 2009; SOLÁ-DEL VALLE *et al.*, 2011). Além disso, os níveis de NGAL sérico e de cistatina C sérica foram maiores em PVHA com DRC do que em PVHA sem DRC ou em pessoas sem HIV. Adicionalmente, PVHA com DRC por NAHIV apresentaram valores mais elevados de NGAL urinário e sérico do que aquelas com DRC por doença por lesão mínima (DLM) ou por deposição de imunocomplexos (NAICKER *et al.*, 2021).

2.3.3.2 Nefrina

O gene NPHS1 fornece instruções para a produção de nefrina, proteína que parece desempenhar papel no desenvolvimento ou na função da barreira de filtração glomerular renal, regulando a permeabilidade vascular glomerular. Adicionalmente, participa da formação do músculo esquelético por meio da regulação da fusão de mioblastos (THE UNIPROT CONSORTIUM *et al.*, 2025).

A nefrina é encontrada principalmente nos rins, mais especificamente em células denominadas podócitos, localizadas nos glomérulos. Situa-se na superfície celular, na região entre dois podócitos, conhecida como diafragma de fenda. O diafragma de fenda é reconhecido como barreira de filtração, pois retém proteínas do sangue, mantendo-as no organismo, ao mesmo tempo que permite a excreção de outras moléculas, como açúcares e sais, pela urina. As proteínas de nefrina de uma célula interagem com as proteínas de nefrina de podócitos adjacentes, formando estrutura semelhante a um zíper. Essa estrutura possibilita a passagem de pequenas moléculas através do diafragma de fenda, ao passo que impede a passagem de moléculas maiores, como proteínas. Portanto, essa proteína é essencial para a formação do diafragma de fenda, a ancoragem desse diafragma aos podócitos e o processo de filtração do sangue (MEDLINEPLUS, 2016).

A nefrina também está envolvida na sinalização celular, ao transmitir sinais do exterior para o interior da célula. Além disso, as proteínas de nefrina presentes na superfície de células adjacentes enviam e recebem sinais, permitindo que os podócitos se comuniquem entre si (MEDLINEPLUS, 2016).

2.3.3.3 *Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)*

MCP-1 atua como ligante do receptor de quimiocina C-C (HEMMERICH *et al.*, 1999; JARNAGIN *et al.*, 1999; PAAVOLA *et al.*, 1998; THE UNIPROT CONSORTIUM *et al.*, 2025) e é um biomarcador inflamatório da família das quimiocinas, pequenas citocinas ou proteínas sinalizadoras. Atua como mediador da imunidade inata e da inflamação tecidual, induzindo a ativação e o recrutamento de linfócitos e células NK, promovendo a infiltração de monócitos e macrófagos e agravando a inflamação na doença renal (LIU *et al.*, 2024). Dessa forma, apresenta atividade quimiotática para monócitos e basófilos, mas não para neutrófilos ou

eosinófilos (CHAKRAVARTY *et al.*, 1998; WEBER *et al.*, 1996; ZHANG; RUTLEDGE; ROLLINS, 1994), sendo muito importante para processos biológicos de quimiotaxia e de resposta inflamatória (THE UNIPROT CONSORTIUM *et al.*, 2025).

Promove a sinalização por meio da ligação e ativação do CCR2, induzindo forte resposta quimiotática e mobilização de íons cálcio intracelulares (JARNAGIN *et al.*, 1999; PAAVOLA *et al.*, 1998). Pode estar envolvida no recrutamento de monócitos para a parede arterial durante a aterosclerose (LI *et al.*, 1993).

Em PVHA, maiores valores de linfócitos T CD4⁺ associaram-se a menores concentrações de MCP-1, enquanto a idade avançada associou-se a níveis mais altos desse biomarcador (MUIRU *et al.*, 2019).

2.3.3.4 *Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)*

A molécula de adesão celular vascular 1 (*vascular cell adhesion molecule 1*, VCAM-1) é uma glicoproteína de adesão celular predominantemente expressa na superfície de células endoteliais (THE UNIPROT CONSORTIUM *et al.*, 2025), desempenhando papel importante na vigilância imunológica e na inflamação (LEMBAS *et al.*, 2022; LI *et al.*, 2020). Atua como regulador principal da adesão de leucócitos ao endotélio por meio da interação com diferentes tipos de integrinas (TAOOKA *et al.*, 1999). Desencadeia sinalização endotelial por espécies reativas de oxigênio geradas por NADPH oxidase, levando à abertura de passagens intercelulares para a migração leucocitária (COOK-MILLS; MARCHESE; ABDALA-VALENCIA, 2011).

Durante respostas inflamatórias, liga-se a ligantes na superfície de células endoteliais ativadas para iniciar a abertura de canais de cálcio e da GTPase de pequena massa molecular RAC1, associada à membrana plasmática, levando à migração transendotelial de leucócitos (MARCHESE; BERDNIKOV; COOK-MILLS, 2012). Atua também como ponto de verificação de controle de qualidade para a entrada na medula óssea, fornecendo um selo de “não me coma” (“*don’t-eat-me*”) no contexto da apresentação do complexo principal de histocompatibilidade (*major histocompatibility complex*, MHC) de classe I (PINHO *et al.*, 2022).

2.3.3.5 Syndecan-1 (SYND-1)

Syndecan-1 é uma glicoproteína de superfície celular que contém sulfatos de heparana e de condroitina, conectando o citoesqueleto à matriz intersticial (THE UNIPROT CONSORTIUM *et al.*, 2025). Regula a biogênese de exossomos em conjunto com SDCBP e PDCD6IP (BAIETTI *et al.*, 2012). É marcador de dano ao glicocálice endotelial, podendo ser biomarcador inicial útil para monitorar a disfunção renal e endotelial (MENESES *et al.*, 2017).

PVHA possuem níveis sistêmicos de syndecan-1 mais elevados em comparação com a população geral (MENESES *et al.*, 2017). Essa glicoproteína mostrou correlações significativas com os níveis de Cr-s (positiva) e com a TFGe (negativa) no acompanhamento ambulatorial de PVHA em uso de TARV, reforçando sua importância. Além disso, permaneceu independentemente associada à Cr-s e à redução da TFGe, mesmo após a inclusão forçada de variáveis relacionadas ao estágio da infecção por HIV, uso de TDF, tempo de tratamento, dislipidemia e outros fatores (CAVALCANTE *et al.*, 2023).

2.3.3.6 Angiopietina-1 (Ang-1) e Angiopietina-2 (Ang-2)

A família de fatores de crescimento angiopietina (Ang) inclui Ang-1, Ang-2, Ang-3 e Ang-4, todas ligando-se ao receptor tirosina-quinase endotelial Tie2 (LEE *et al.*, 2004). A tirosina-quinase receptora Tie2 e sua ligante ativadora Ang-1 são essenciais para a integridade e o remodelamento vasculares, enquanto Ang-2 pode antagonizar essas funções (SAHARINEN *et al.*, 2008).

As angiopietinas 1 e 2 são importantes para processos biológicos de angiogênese e diferenciação celular (THE UNIPROT CONSORTIUM *et al.*, 2025). Acredita-se que a angiogênese dependa de equilíbrio preciso entre regulação positiva e negativa. Ang-1 é fator angiogênico que sinaliza por meio da tirosina-quinase receptora Tie2, específica de células endoteliais. Assim como o fator de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), Ang-1 é essencial para o desenvolvimento vascular normal em camundongos. Ang-2 foi identificada por triagem baseada em homologia e demonstrada como antagonista natural de Ang-1 e de Tie2. A superexpressão transgênica de Ang-2 interrompe a formação de vasos sanguíneos em embriões de camundongo. Em camundongos e humanos adultos,

Ang-2 é expressa apenas em locais de remodelamento vascular (MAISONPIERRE *et al.*, 1997).

Ang-1 desempenha papel importante na regulação da angiogênese; na sobrevivência, proliferação, migração, adesão e espalhamento de células endoteliais; na reorganização do citoesqueleto de actina; bem como na manutenção da quiescência vascular (THE UNIPROT CONSORTIUM *et al.*, 2025). Já Ang-2 liga-se à Tie2, competindo pelo sítio de ligação de Ang-1 e modulando a sinalização mediada por Ang-1 (LEE *et al.*, 2004; MAISONPIERRE *et al.*, 1997; YACYSHYN *et al.*, 2009; YUAN *et al.*, 2009). Pode induzir a fosforilação em tirosina de Tie2 na ausência de Ang-1 (LEE *et al.*, 2004; MAISONPIERRE *et al.*, 1997; YACYSHYN *et al.*, 2009; YUAN *et al.*, 2009).

Na ausência de indutores angiogênicos, como o VEGF, o afrouxamento dos contatos célula-matriz mediado por Ang-2 pode induzir apoptose de células endoteliais, resultando em regressão vascular (THE UNIPROT CONSORTIUM *et al.*, 2025). Em conjunto com VEGF, Ang-2 pode facilitar a migração e a proliferação de células endoteliais, atuando como sinal angiogênico permissivo (LEE *et al.*, 2004; MAISONPIERRE *et al.*, 1997; YACYSHYN *et al.*, 2009; YUAN *et al.*, 2009). Além disso, participa da regulação da linfangiogênese (LEPPÄNEN *et al.*, 2020).

2.3.3.7 Interleucina-6 (IL-6)

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica que possui ampla variedade de funções na imunidade, na regeneração tecidual e no metabolismo (THE UNIPROT CONSORTIUM *et al.*, 2025). Sua produção rápida contribui para a defesa do hospedeiro durante infecções e lesões teciduais, mas sua síntese excessiva e a desregulação da sinalização do receptor estão envolvidas na fisiopatologia de diversas doenças. Agentes terapêuticos que atuam no eixo IL-6 são eficazes na artrite reumatoide, e suas aplicações vêm sendo ampliadas para outros cenários de inflamação aguda e crônica (KANG *et al.*, 2019).

A IL-6 é uma potente indutora da resposta de fase aguda. Na resposta imune inata, é mediada por células mieloides, como macrófagos e células dendríticas, após o reconhecimento de patógenos por receptores do tipo Toll no local da infecção ou na lesão tecidual. Na resposta imune adaptativa, é necessária à diferenciação de

linfócitos B em células secretoras de imunoglobulinas. Desempenha papel fundamental na diferenciação dos subtipos de células T CD4+. É fator essencial para o desenvolvimento de células T foliculares auxiliares, requeridas para a indução da formação do centro germinativo dos folículos linfoides. É necessária para direcionar linfócitos T CD4+ ingênuos (*naïve*) para a linhagem Th17 (KANG *et al.*, 2019). Além disso, exerce papel central no metabolismo do ferro, regulando a expressão de hepcidina em resposta à inflamação ou à infecção bacteriana (NEMETH *et al.*, 2004).

Atua como fator essencial na homeostase óssea e sobre os vasos sanguíneos, direta ou indiretamente, por meio da indução de VEGF, resultando em aumento da atividade angiogênica e da permeabilidade vascular (DE BENEDETTI *et al.*, 2006; NAKAHARA *et al.*, 2003). Induz, por trans-sinalização e em sinergia com IL-1 β e o fator de necrose tumoral alfa (*tumor necrosis factor alpha*, TNF- α), a produção de VEGF (NAKAHARA *et al.*, 2003).

Participa também do controle metabólico, sendo liberada na corrente sanguínea após contração muscular, aumentando a lipólise e melhorando a resistência à insulina (WOLSK *et al.*, 2010). A trans-sinalização no sistema nervoso central (SNC) também regula as homeostases energética e glicêmica. Além disso, intermedeia, por meio de GLP-1, a comunicação entre tecidos sensíveis à insulina, células L intestinais e ilhotas pancreáticas para adaptação a variações na demanda de insulina. Atua também como miocina — citocina produzida e secretada pelo músculo esquelético —, desempenhando papel protetor durante a lesão hepática, sendo necessária à manutenção da regeneração tecidual, além de induzir a regeneração epitelial mediada por inflamação (THE UNIPROT CONSORTIUM *et al.*, 2025).

Corroborando a associação entre inflamação e infecção por HIV, a IL-6, bem como marcadores inflamatórios inespecíficos, como a proteína C reativa (PCR) ultrassensível e o dímero D, estão elevados em PVHA, correlacionando-se diretamente com a gravidade da doença. A TARV, ao promover supressão viral, reduz as concentrações de PCR ultrassensível, IL-6 e dímero D; contudo, os níveis permanecem mais altos quando comparados aos da população não infectada (DIAZ, 2023).

2.4 Aids avançada

A evolução da TARV ao longo dos anos proporcionou uma queda importante na mortalidade por aids, redução da morbidade e aumento da expectativa de vida entre as PVHA. No entanto, a aids mantém elevada taxa de morbimortalidade (BRASIL, 2022).

A aids avançada, também chamada de doença avançada associada ao HIV, é definida, em adultos, pela presença de pelo menos um dos critérios:

- 1) contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200 células/ μ L; ou
- 2) estágio clínico 3 ou 4 definido pela OMS (ver **Quadro 1**) (WHO, 2017; BRASIL, 2022).

Quadro 1 – Estágios clínicos 3 e 4 da infecção pelo HIV de acordo com a Organização Mundial da Saúde

Estágio clínico 3	Estágio clínico 4
<ul style="list-style-type: none"> - Perda de peso inexplicada (maior que 10% do peso corporal); - Diarreia crônica por mais de um mês; - Febre persistente inexplicada por mais de um mês ($> 37,6^{\circ}\text{C}$); - Candidíase oral persistente; - Candidíase vulvovaginal persistente - Leucoplasia pilosa oral; - Infecções bacterianas graves (por exemplo: pneumonia, empiema, meningite, piomiosite, infecções osteoarticulares, bacteremia, doença inflamatória pélvica grave); - Estomatite, gengivite ou periodontite aguda necrosante; - Anemia inexplicada ($< 8\text{ g/dL}$), neutropenia ($< 500\text{ células}/\mu\text{L}$) e/ou 	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome consumptiva associada ao HIV/aids (perda involuntária de mais de 10% do peso habitual), associada à diarreia crônica (≥ 2 episódios por dia, com duração ≥ 1 mês) ou a fadiga crônica e febre ≥ 1 mês; - Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>; - Pneumonia bacteriana recorrente (≥ 2 episódios em um ano); - Herpes simples com úlceras mucocutâneas (duração > 1 mês) ou visceral em qualquer localização; - Candidíase esofágica ou de traqueia, brônquios ou pulmões; - TB pulmonar e extrapulmonar; - SK;

plaquetopenia crônica (< 50.000 células/ μ L); - Angiomatose bacilar; - Displasia cervical (moderada ou grave) / carcinoma cervical <i>in situ</i> ; - Herpes zoster (≥ 2 episódios ou ≥ 2 dermatômos); - Listeriose; - Neuropatia periférica; - Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI).	- Doença por CMV (retinite ou outros órgãos, exceto fígado, baço ou linfonodos); - Toxoplasmose cerebral; - Encefalopatia por HIV/aids; - Criptococose extrapulmonar; - Infecção disseminada por micobactérias não <i>M. tuberculosis</i> ; - Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP); - Criptosporidiose intestinal crônica (duração > 1 mês); - Isosporíase intestinal crônica (duração > 1 mês); - Micoses disseminadas (histoplasmose, coccidioidomicose); - Septicemia recorrente por <i>Salmonella</i> não <i>thyphi</i> . - Linfoma não Hodgkin de células B ou linfoma primário do sistema nervoso central - Carcinoma cervical invasivo - Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite) - Leishmaniose atípica disseminada - Nefropatia ou cardiomiopatia sintomática associada ao HIV/aids
--	--

Fonte: BRASIL, 2022.

Legenda: PTI: Púrpura trombocitopênica idiopática; CMV: Citomegalovírus; TB: Tuberculose; LEMP: Leucoencefalopatia multifocal progressiva.

Um adulto gravemente doente é definido por qualquer um dos seguintes achados: frequência respiratória ≥ 30 respirações/minuto; frequência cardíaca ≥ 120 batimentos/minuto; incapacidade de deambular sem auxílio; temperatura corporal $\geq 39^{\circ}\text{C}$, considerando a epidemiologia local e o julgamento clínico (BRASIL, 2022).

Pacientes com aids avançada apresentam maior risco de mortalidade, tanto por infecções oportunistas (IO) e por outras infecções, principalmente bacterianas, quanto por SIRS após o início da TARV. As principais causas de mortalidade são: TB, infecções bacterianas, meningite criptocócica, toxoplasmose, pneumocistose, doença pelo CMV, SK e outras doenças endêmicas em determinadas regiões, como a histoplasmose disseminada (BRASIL, 2022).

2.5 Histoplasmose

2.5.1 Aspectos históricos

A histoplasmose é uma micose endêmica causada por *H. capsulatum*. A evolução do conhecimento sobre essa doença ocorreu de forma relativamente rápida. Era desconhecida até o início do século XX, quando houve o primeiro relato. Em cinquenta anos, o agente etiológico foi identificado, a patogênese estabelecida, o quadro clínico descrito em diversas variações, testes diagnósticos confiáveis foram desenvolvidos e a epidemiologia delineada (SCHWARZ; BAUM, 1957).

A doença foi identificada e nomeada pela primeira vez por Samuel Taylor Darling, em 1905. Ele observou o que acreditava serem protozoários, semelhantes à *Leishmania*, em material de autópsia de um paciente atendido no Hospital de Ancón, na Zona do Canal do Panamá, onde atuava como patologista. O caso era de um homem, oriundo da Martinica, cuja autópsia evidenciou hepatomegalia, esplenomegalia e anemia (DARLING, 1906). Darling acreditava que os achados eram bastante semelhantes aos descritos por Leishman (LEISHMAN, 1903) e Donovan (DONOVAN, 1903). Por isso, presumiu que se tratava de uma doença causada por um protozoário. O nome *H. capsulatum* foi cunhado por Darling, que identificou, nos “histiocitos”, microrganismos semelhantes ao *Plasmodium*. Os primeiros artigos descrevendo a doença e os desenhos neles apresentados, embora rudimentares, eram bastante precisos (DARLING, 1906, 1908, 1909).

Henrique da Rocha-Lima, brasileiro que passou dezenove anos no Instituto de Doenças Tropicais, em Hamburgo, Alemanha, relatou, em 1912, a seguinte observação: “Uma comparação entre os microrganismos de Darling, a *Leishmania* e as leveduras mostrou uma semelhança muito maior em suas características com as leveduras do que com os protozoários”. Ele chegou a essa conclusão após comparar

o material de Darling com tecidos e esfregaços de casos de linfangite epizoótica causada por *H. farciminosum* e com *Leishmania* (SCHWARZ; BAUM, 1957). Rocha-Lima enfatizou as propriedades tintoriais, bem como a presença de formas gemulantes e de bolhas lipídicas nas células. Também apontou que as formas flageladas descritas por Darling provavelmente eram erros de observação (DA ROCHA-LIMA, 1912).

Em 1932, a partir da análise do esfregaço sanguíneo de uma criança com anemia, *H. capsulatum* foi identificado como o causador do quadro. Esse foi, portanto, o primeiro diagnóstico histoplasmoses humana em um paciente vivo (DODD; TOMPKINS, 1934). DeMonbreun descreveu como cultivou microrganismos a partir do baço (DEMONBREUN, 1934).

No Brasil, o primeiro relato da histoplasmoses é de 1939, quando Almeida e Lacaz isolaram o fungo a partir do cultivo de um fragmento de biópsia de uma lesão de paciente com cromoblastomicose (ALMEIDA; LACAZ, 1939). Diversos estudos foram publicados desde então; porém, a real abrangência da doença no Brasil é subestimada, pois as informações disponíveis provêm de relatos de caso, séries de casos ou revisões da literatura. Além disso, o fato de a doença ser de notificação compulsória em apenas um estado brasileiro, Goiás, agrava a situação (ALMEIDA *et al.*, 2019).

Um estudo nacional abrangeu 40 surtos e microepidemias ocorridos entre 1946 e 2017, envolvendo 370 pessoas e dois cães, com 13 casos de histoplasmoses disseminada e três óbitos. O Rio de Janeiro teve o maior número de surtos (50%). A maioria ocorreu em cavernas (52,5%), seguida por locais abandonados ou desativados (15%), minas (12,5%) e galinheiros (10%). O primeiro surto ocorreu em Eldorado (SP), em 1943, envolvendo uma pessoa — que apresentou a forma disseminada e evoluiu para óbito — e um cão. Não houve nenhum surto descrito no Ceará (GUERRA *et al.*, 2019).

A histoplasmoses é um grave problema de saúde no Brasil, considerando o atraente e crescente mercado de ecoturismo em mais de 7.000 cavernas. Além disso, todos os níveis de atividade avícola são importantes para aumentar a consciência sobre quão perigosa essa doença negligenciada pode ser e para estabelecer maneiras de reduzir a exposição a fontes ambientais contaminadas por meio de medidas preventivas adequadas (GUERRA *et al.*, 2019).

Apenas em 1986, o primeiro estudo realizado no Ceará foi publicado. A pesquisa envolveu a aplicação de testes com histoplasmina em pacientes provenientes do interior, atendidos no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC), com positividade de 23,6% (COELHO; GADELHA; CÂMARA, 1986).

Anos depois, outro estudo, no qual foram realizados testes intradérmicos com histoplasmina e paracoccidioidina em 138 pacientes do município de Pereiro, no interior do Ceará, obteve positivities de 61,5% e 32,1%, respectivamente (DIÓGENES *et al.*, 1990).

Com a descoberta do HIV na década de 1980, os caminhos da micose e da infecção viral começaram a se cruzar. Em 1983, nos EUA, foi relatado o primeiro caso de histoplasmose disseminada em um homem de 30 anos com aids. O paciente apresentava úlceras herpéticas perianais, candidíase oral, CMV, *H. capsulatum* (visualizado em pulmões, linfonodos, baço, fígado e medula óssea) e *Mycobacterium avium-intracellulare* (visualizado em linfonodos e baço). A autópsia revelou, ainda, aspergilose pulmonar invasiva e uma lesão cerebelar causada por CMV (JONES *et al.*, 1983).

Anos depois, no mesmo país, foi relatado o caso de um homem de 31 anos com aids, que apresentou febre persistente, hepatomegalia, cefaleia, visão turva e deterioração progressiva da função hepática, evoluindo para o óbito. A autópsia revelou infecção disseminada por *H. capsulatum* (LECATSAS *et al.*, 1985). Apenas em 1987, o CDC estadunidense incluiu a histoplasmose disseminada como doença definidora de aids (CDC, 1987). O primeiro caso de HDP na Europa foi descrito em um homem dinamarquês de 33 anos, que tinha aids e apresentou febre, perda de peso e organomegalia (SMITH; FRANZMANN; MATHIESEN, 1989).

No Brasil, um dos primeiros registros advém de um estudo que investigou 252 pacientes com aids e IO no SNC, provenientes de dois centros, localizados em Niterói (RJ) e em São Paulo (SP), por meio de autópsias realizadas entre 1984 e 1990. *H. capsulatum* foi identificado na meninge de um paciente com HDP (CHIMELLI *et al.*, 1992).

No Ceará, um estudo retrospectivo que incluiu 378 PVHA admitidos em hospital de referência entre 1995 e 2004 registrou 164 (43,4%) pacientes com HDP (DAHER *et al.*, 2007). Portanto, os primeiros registros no Brasil e no Ceará

provavelmente datam do final da década de 1980 e do início da década de 1990, respectivamente.

2.5.2 Microbiologia

H. capsulatum é um fungo dimórfico que pode se apresentar em duas formas, dependendo da temperatura e das características nutricionais do ambiente ao qual está exposto: miceliana ou filamentosa, presente na natureza e em cultura sob temperaturas entre 25 °C e 35 °C; ou leveduriforme, a forma patogênica, encontrada em temperaturas de 37 °C ou mais, como no corpo humano (MYINT *et al.*, 2020).

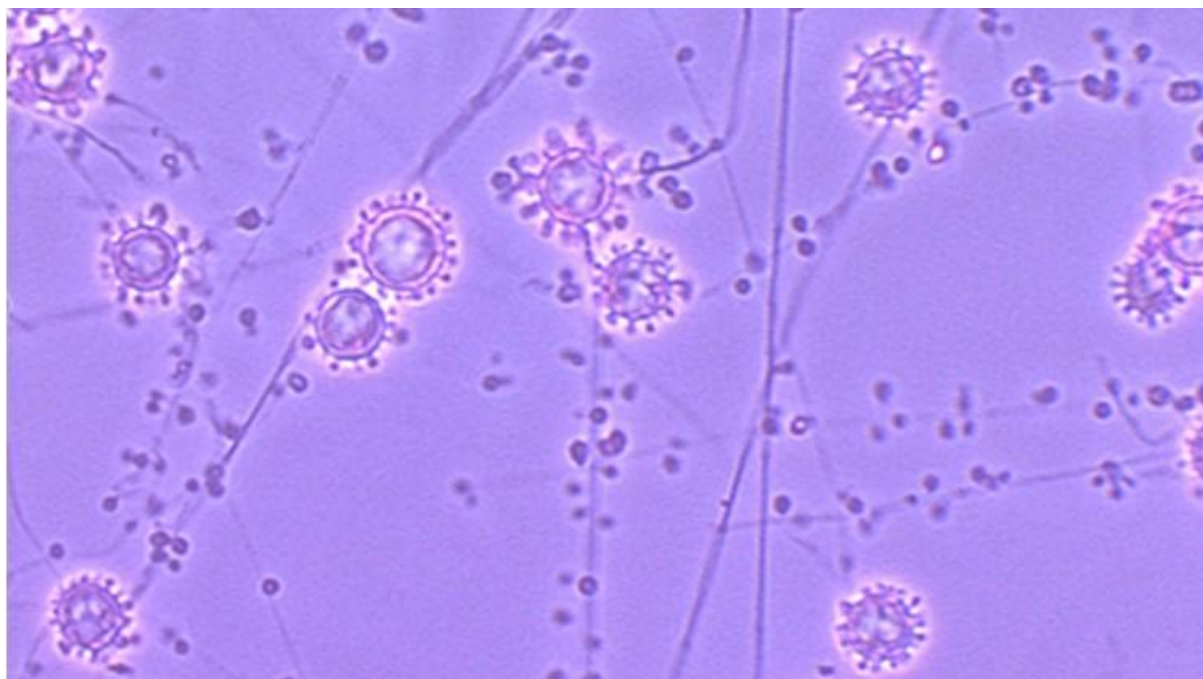
A forma miceliana é a infectante, responsável pela produção de microconídios e macroconídios (MITTAL *et al.*, 2019). A forma filamentosa, saprofítica, desenvolve-se melhor em solos com alta concentração de nitrogênio, geralmente associados a excrementos de aves e morcegos (MYINT *et al.*, 2020).

A transmissão ocorre por inalação de conídios presentes em nichos do solo (BADDLEY, 2024). Assim, a infecção pode ser adquirida em diversas atividades, como demolição e construção, limpeza de estruturas antigas ou de galinheiros, espeleologia, jardinagem ou manuseio de plantas (BENEDICT *et al.*, 2020; HAJJEH, 1995; WHEAT *et al.*, 1990).

Existem duas variantes de *H. capsulatum* que infectam humanos: *H. capsulatum* var. *capsulatum*, mais comum e encontrada mundialmente, e *H. capsulatum* var. *duboisii*, restrita à África (MYINT *et al.*, 2020). Pelo menos sete espécies filogenéticas (clados) foram propostas, com distribuições geográficas distintas: América do Norte 1 e 2, América Latina A e B, Austrália, Países Baixos e África (KASUGA *et al.*, 2003).

Microscopicamente, o fungo apresenta hifas hialinas septadas, com macroconídios tuberculados esféricos, de paredes espessas, e propágulos menores (microconídios), como ilustrado na **Figura 7**. Nos tecidos, o microrganismo aparece como leveduras ovais de 2 µm a 4 µm, que podem ser encontradas tanto dentro quanto fora dos macrófagos. A forma leveduriforme de *H. capsulatum* está demonstrada na **Figura 8**.

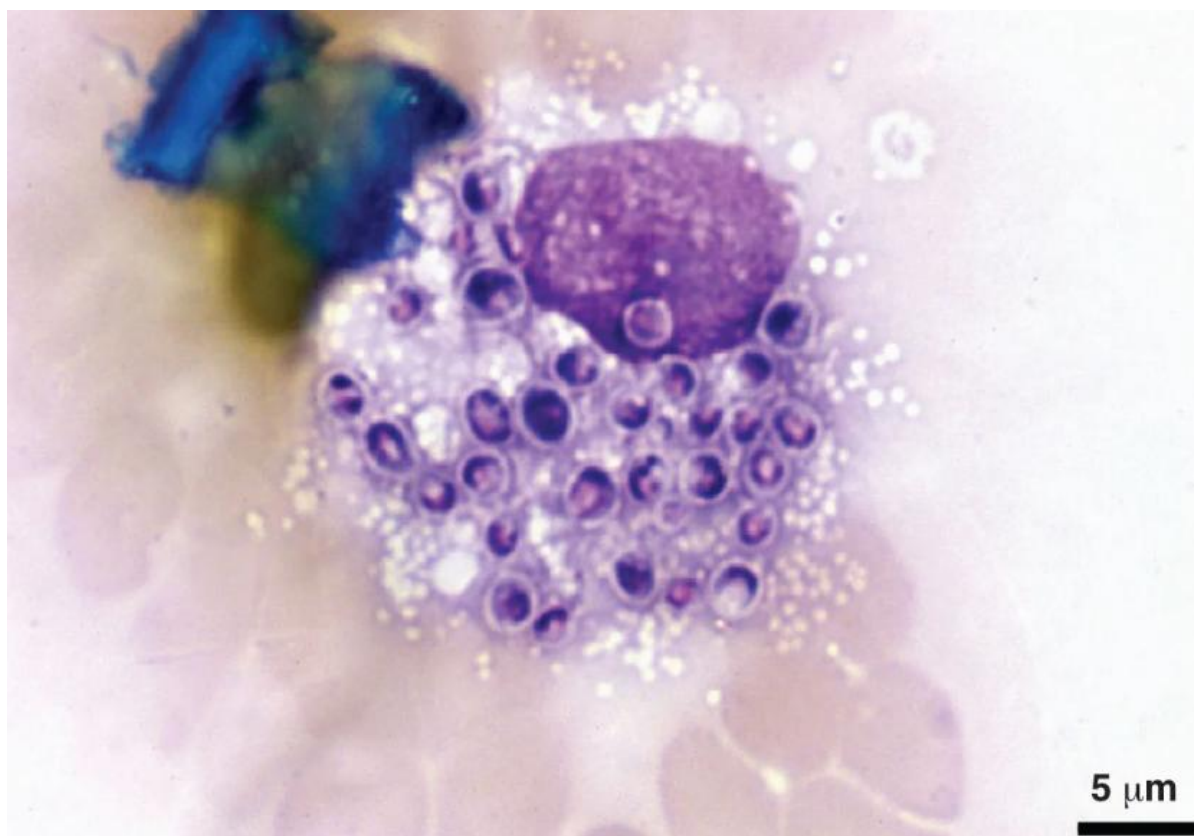
Figura 7 – *Histoplasma capsulatum* em uma cultura



Fonte: BADDLEY, 2024.

Nota: Hifas hialinas e septadas, com macroconídios tuberculados esféricos, de paredes espessas, e microconídios menores.

Figura 8 – Leveduras de *Histoplasma capsulatum* em um macrófago



Fonte: HAGE; WHEAT, 2024.

Legenda: Leveduras intracelulares de *H. capsulatum* em um macrófago alveolar de um paciente com Aids e histoplasmose disseminada progressiva (coloração de Giemsa).

2.5.3 Epidemiologia

A histoplasmose é encontrada em zonas temperadas de todo o mundo, incluindo áreas da Austrália, do Sudeste Asiático e da África. As áreas endêmicas específicas de *H. capsulatum* var. *capsulatum* incluem os vales dos rios Mississippi e Ohio nos EUA, o Caribe, o sul do México e determinadas regiões das Américas Central e do Sul (BADDLEY, 2024). Nessas localidades, o fungo é encontrado em altas concentrações em solos contaminados com excretas de aves e morcegos (MURRAY; MILLS, 1990). Por outro lado, *H. capsulatum* var. *duboisii* é endêmico na África Central e Ocidental (OLADELE *et al.*, 2018).

No Brasil, uma revisão sistemática envolvendo 3.530 pacientes com histoplasmose identificou que 56,7% tinham história de imunossupressão, dos quais 97,2% eram PVHA, 78,3% eram homens e 80% apresentaram HDP. A micose é endêmica em todas as regiões do país, especialmente no Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul. Casos foram relatados em 19 estados brasileiros, além do Distrito Federal (ALMEIDA *et al.*, 2019).

A prevalência da infecção por *H. capsulatum* na população geral, baseada em estudos com histoplasmina, varia amplamente conforme a localização geográfica, oscilando entre 0,8% e 89% (COLOMBO *et al.*, 2011; COMSTOCK *et al.*, 1968; PRÍNCIPE; CONVIT; FÉLIX PIFANO, 1961). Em Fortaleza (CE), região endêmica de histoplasmose, 11,8% de 161 pacientes com HIV e contagem de CD4 \geq 350 células/ μ L reagiram positivamente aos testes intradérmicos com histoplasmina. O contato com mangueira (*Mangifera indica*) na vizinhança, atividades com o solo (jardinagem, construção civil ou agricultura) e visitas a fazendas foram significativamente associados à positividade do exame (BEZERRA *et al.*, 2013). No Ceará, estudos evidenciaram prevalência de HDP em PVHA com febre e quadro clínico compatível variando entre 37,1% e 43% (DAHER *et al.*, 2007; FALCI *et al.*, 2019; RAMOS *et al.*, 2018).

Uma revisão sistemática brasileira que contemplou 77 estudos sobre reatividade à histoplasmina mostrou que apenas oito (29,6%) estados não possuíam publicações sobre o tema. Os estados com as maiores médias de positividade foram:

Amapá, Ceará, Mato Grosso e Pará. Paradoxalmente, no Amapá — estado vizinho à Guiana Francesa, país com elevada incidência da doença — não havia nenhum relato de caso de histoplasmosse publicado. Além disso, chamava a atenção o fato de que o Ceará, estado com o maior número de casos registrados, é circundado por estados em que havia poucos ou nenhum caso descrito na literatura (ALMEIDA *et al.*, 2019). Atualmente, porém, já foram identificados casos no Amapá, na Bahia e no Rio Grande do Norte, sugerindo que o fungo está presente em todas as regiões do país.

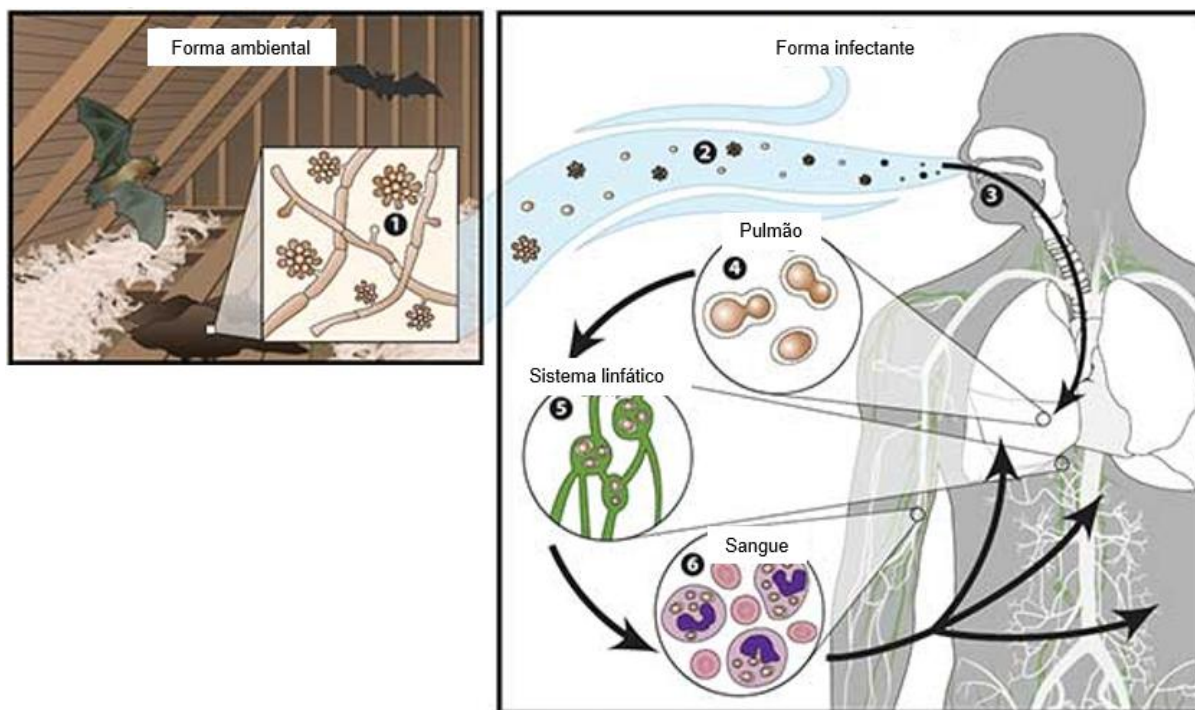
2.5.4 Patogênese

A doença pode ocorrer por infecção primária ou reativação endógena, e sua apresentação clínica varia conforme o comprometimento do sistema imunológico do indivíduo e a carga fúngica à qual foi exposto (ADAMIAN *et al.*, 2022). Uma vez inalados, após atravessar as defesas inatas do hospedeiro, os fungos chegam aos alvéolos, onde os microconídios são convertidos em leveduras patogênicas (HORWATH; FECHER; DEEPE, 2015). Neutrófilos, linfócitos, macrófagos e células *natural killer* (NK) são atraídos em resposta à infecção (KAUFFMAN, 2024). Em seguida, as leveduras são fagocitadas, entre outras células, por macrófagos, que inicialmente são incapazes de eliminar os fungos (KROETZ; DEEPE, 2012), tendo papel fundamental para a sobrevivência e disseminação de *H. capsulatum*, de forma análoga à TB, via sistema linfático para linfonodos adjacentes e, de lá, por via hematogênica, para o sistema reticuloendotelial (fígado, baço, linfonodos e medula óssea) (HORWATH; FECHER; DEEPE, 2015; KAUFFMAN, 2024), conforme ilustrado na **Figura 9**.

A maioria das infecções primárias ocorre alguns dias após a exposição inicial, mas a histoplasmosse disseminada já foi relatada em pacientes vivendo fora de regiões endêmicas, sugerindo a reativação endógena de focos latentes adquiridos em exposições prévias em áreas endêmicas, seja por meio de viagens ou de moradia (ANTINORI *et al.*, 2006; BAHR *et al.*, 2015; BENEDICT *et al.*, 2015; WHEAT *et al.*, 1990). Em pacientes com infecção disseminada, os macrófagos são tipicamente repletos de leveduras, reforçando a importância da proliferação intracelular do fungo. *H. capsulatum* geralmente está confinado aos macrófagos, mas, menos comumente,

pode ser visualizado em tecidos e nos leucócitos do sangue periférico (KAUFFMAN, 2024).

Figura 9 – Biologia da histoplasmose



Fonte: Adaptado de CDC, 2024.

Legenda: No ambiente, *H. capsulatum* existe como um fungo filamentoso (1) com hifas hialinas septadas, que produzem esporos de macroconídios e microconídios (2), que são aerossolizados e dispersos no ambiente. Os microconídios são inalados por um hospedeiro suscetível (3). A temperatura corporal do hospedeiro sinaliza uma transformação em uma levedura oval e com brotamento (4). As leveduras são fagocitadas por células do sistema imune e transportadas para os gânglios linfáticos regionais (5) e, depois, para outros órgãos por via hematogênica (6).

A resposta Th1 é importante para o controle da infecção, pois os macrófagos são ativados para destruir o fungo por meio da produção de espécies reativas de oxigênio. IL-12, produzida por células da imunidade inata, é essencial para iniciar e amplificar a resposta imune adaptativa, estimulando células T CD4+, CD8+ e NK a produzir interferon-gama (KROETZ; DEEPE, 2012; NOSANCHUK; GACSER, 2008). Além disso, as células T produzem a citocina pró-inflamatória TNF- α , que desempenha papel protetor na resposta imune durante a infecção (KROETZ; DEEPE, 2012). Essas citocinas são importantes para recrutar mais células dendríticas e outras células fagocíticas, estimular a resposta adaptativa e auxiliar no desenvolvimento de granulomas (HORWATH; FECHER; DEEPE, 2015; MITTAL *et al.*, 2019).

O desfecho da infecção promovida por *H. capsulatum* depende das interações entre os sistemas imunes inato e adaptativo e os fatores de virulência do fungo. A maioria dos indivíduos imunocompetentes que desenvolvem resposta Th1 consegue destruir os patógenos ou induzir a formação de granulomas — o que será referido como infecção primária —, levando a uma infecção assintomática ou a sintomas leves. A doença pode se manifestar após a reativação de um foco latente devido à imunossupressão ou pode resultar de uma infecção exógena recentemente adquirida (NOSANCHUK; GACSER, 2008).

A falha em gerar uma resposta Th1 eficaz resulta em imunidade deficiente contra *H. capsulatum*, como é observado em pacientes com aids avançada (MITTAL *et al.*, 2019). A eliminação de células T CD4+ e CD8+ em modelos murinos após a infecção aumenta a carga fúngica (ALLEN; DEEPE, 2006). Em PVHA, condições como contagem de CD4 inferior a 200 células/ μ L, nadir de CD4 abaixo de 50 células/ μ L, contagem de CD8 no quartil mais baixo, infecção por *Herpes simplex* e início da TARV há menos de seis meses são fatores de risco independentes para a HDP (NACHER *et al.*, 2014).

Uma resposta Th1 ineficaz permite que *H. capsulatum* se evada eficientemente do sistema imune do hospedeiro, causando doença disseminada, que se espalha para os linfonodos hilares e mediastinais, sangue, fígado, baço e outros órgãos (HORWATH; FECHER; DEEPE, 2015; MITTAL *et al.*, 2019). Apesar de a infecção pelo HIV ser um fator de risco importante para a HDP, o risco dessa infecção oportunista reduz com TARV efetiva (HAJJEH *et al.*, 2001; ALMEIDA JÚNIOR *et al.*, 2024). Além disso, já foi demonstrado que a restauração da resposta imune, com recuperação dos níveis de CD4 para mais de 200 células/ μ L, é um fator protetor contra as recidivas dessa micose, mesmo em pacientes que não completaram 12 meses de terapia de consolidação com antifúngico (ALMEIDA JÚNIOR *et al.*, 2024).

A maioria dos pacientes com HDP apresenta uma condição imunossupressora de base, seja uma doença ou uma medicação, como drogas antirrejeição usadas em pacientes transplantados e inibidores de TNF- α , que dificultam a defesa contra patógenos intracelulares (ASSI *et al.*, 2007; SMITH; NEAL; HOLMBERG, 1993; WHEAT *et al.*, 1982, 1990). O transplante de órgão sólido é um fator de risco para HDP (ASSI *et al.*, 2013; CUELLAR-RODRIGUEZ *et al.*, 2009; NIETO-RÍOS *et al.*, 2014), e a infecção pode ocorrer como uma nova infecção pela inalação de conídios ou por reativação de foco quiescente (KAUFFMAN, 2024). A

infecção pode também ser transmitida do doador para o receptor (BOTTEREL *et al.*, 1999; KAUFFMAN *et al.*, 2014; LIMAYE *et al.*, 2000). Por outro lado, parece ser rara em receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas (KAUFFMAN *et al.*, 2014; NATARAJAN *et al.*, 2017).

Os inibidores de TNF- α , como infliximabe, etanercepte e adalimumabe, foram associados a casos de HDP em pacientes com doenças tratadas com essas medicações, como artrite reumatoide e doença inflamatória intestinal (BOGORODSKAYA; CHAKHTOURA; SALATA, 2015; HAGE *et al.*, 2010; LEE *et al.*, 2002; SMITH; KAUFFMAN, 2009; VERGIDIS *et al.*, 2015; WALLIS *et al.*, 2004). Tal fato levou a *Food and Drug Administration* (FDA), agência reguladora de alimentos e medicamentos dos EUA, a emitir, em 2008, um comunicado determinando que as bulas de drogas anti-TNF- α passassem a descrever o risco de HDP (KUEHN, 2008).

Fatores de risco adicionais para a ocorrência de HDP incluem imunodeficiências celulares, tanto adquiridas quanto primárias (por exemplo: linfopenia CD4; imunodeficiência comum variável; deficiências nas vias do interferon-gama, do TNF- α e da IL-12; e síndrome de hiperimmunoglobulina E), o uso de outras terapias imunossupressoras, como corticoides, e pessoas em extremos de idade (KAUFFMAN, 2024; BARROS; WHEAT; HAGE, 2023).

2.5.5 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da HDP, bem como o tempo de apresentação dos sinais e sintomas, variam conforme a imunidade do hospedeiro e o grau de exposição ao fungo (GOODWIN *et al.*, 1980; KAUFFMAN, 2007). Podem variar desde a forma assintomática até a forma disseminada. A maioria dos pacientes imunocompetentes que entra em contato com o fungo não apresentará sintomas ou terá um quadro clínico leve, com sintomas pulmonares autolimitados (SETHI *et al.*, 2017).

A histoplasmose pode ser classificada, de acordo com a localização da infecção, em pulmonar (aguda, subaguda ou crônica) ou disseminada (definida pela presença de foco extrapulmonar e extraganglionar mediastinal). O acometimento do mediastino é considerado uma complicação da forma pulmonar. Existem três manifestações mediastinais: adenite mediastinal, granuloma mediastinal e fibrose

mediastinal (BARROS; WHEAT; HAGE, 2023). Além disso, a infecção isolada no SNC também é classificada como HDP (FRANKLIN *et al.*, 2021).

Na forma disseminada, os sintomas mais comuns incluem febre, fadiga, astenia, anorexia, perda de peso e sintomas respiratórios (MYINT *et al.*, 2020). O exame físico pode revelar linfonodomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia e lesões cutaneomucosas (WHEAT *et al.*, 1990).

A histoplasmose disseminada pode ser classificada em duas formas, com base no curso temporal: aguda e crônica (GOODWIN *et al.*, 1980), embora essa distinção nem sempre seja possível. A forma aguda é mais comum em crianças e em hospedeiros com imunossupressão grave, como pessoas com aids avançada. Sua apresentação clássica inclui febre, fadiga, hepatoesplenomegalia e pancitopenia, podendo, menos comumente, ocorrer diarreia e dispneia (KAUFFMAN, 2024). Manifestações atípicas, como infarto esplênico e úlceras cutâneas, já foram relatadas no contexto da SIRS (SHELBURNE *et al.*, 2005).

Na forma crônica, inicialmente descrita em idosos imunocompetentes, os pacientes geralmente apresentam pancitopenia, hepatoesplenomegalia, lesões orofaríngeas e disfunção adrenal, podendo haver lesões cutâneas e envolvimento do trato gastrointestinal (KAUFFMAN, 2024). Também já foram descritas formas crônicas com acometimento localizado, como na mucosa oral, nos linfonodos inguinais e cervicais, com ou sem fistulização (LEITÃO *et al.*, 2024).

A HDP é a forma clínica mais comum em PVHA, apresentando-se de forma grave, acometendo múltiplos órgãos e sistemas (KAUFFMAN, 2024). Seus sintomas são inespecíficos, como febre alta, adinamia, anorexia, perda de peso, tosse, diarreia e vômito, que podem progredir ao longo de semanas (RAMOS *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2017).

Pacientes com aids avançada também podem se apresentar com maior gravidade, evidenciada por choque, desconforto respiratório, injúrias hepáticas e renais e distúrbios de coagulação (WHEAT *et al.*, 1990). Alguns pacientes com HDP e IRA apresentaram nefrite intersticial granulomatosa no estudo histopatológico renal (ADAMS; COOK, 2007; AHUJA *et al.*, 1998; NASR *et al.*, 2003).

O tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento é crucial; portanto, a HDP deve ser suspeitada em pacientes com aids avançada, principalmente naqueles com contagem de CD4 inferior a 150 células/ μ L, que vivam em áreas endêmicas e apresentem manifestações compatíveis, como febre, perda de peso, tosse, dispneia,

lesões cutâneas ou mucosas, náuseas, vômitos, dor abdominal, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e pancitopenia (BADDLEY, 2024).

2.5.6 Exames complementares

Alterações laboratoriais comuns na HDP são pancitopenia, secundária ao envolvimento da medula óssea (BADDLEY *et al.*, 2008), e elevação dos níveis de transaminases, principalmente aspartato aminotransferase (AST), LDH, ferritina (BADDLEY *et al.*, 2008; MORA; DOS SANTOS; SILVA-VERGARA, 2008; RAMOS *et al.*, 2018) e fosfatase alcalina (FA) (BADDLEY, 2024). O aumento da creatinina associou-se a pior prognóstico (BADDLEY *et al.*, 2008; PUTOT *et al.*, 2015; WHEAT *et al.*, 2000). Alterações eletrolíticas, como hipercalcemia e hiponatremia, sugerem envolvimento adrenal (BADDLEY, 2024).

Em pacientes com acometimento meníngeo, as alterações líquóricas costumam ser semelhantes às observadas em outras meningites fúngicas, como aumento de celularidade (em torno de 50 a 500 células/ μ L, predominantemente às custas de mononucleares), hipoglicorraquia e hiperproteinorraquia. O líquido também pode apresentar alterações em pacientes com lesões focais ou vasculares isoladas no SNC (BADDLEY, 2024).

Os exames de imagem podem apresentar alterações conforme os órgãos e sistemas acometidos. Infiltrados pulmonares, principalmente intersticiais, difusos e reticulonodulares, foram observados em 40% a 50% das PVHA com HDP (ANTINORI *et al.*, 2006). Raramente, a radiografia de tórax pode ser normal, e a tomografia computadorizada do abdome pode demonstrar hepatoesplenomegalia e aumento das adrenais, com necrose central (BADDLEY, 2024).

Estudo recente descreveu alterações tomográficas em pacientes com aids avançada e HDP, identificando nódulos miliares pequenos (< 10 mm) (89,5%) e atenuação em vidro fosco (86,8%) como os padrões mais frequentes. Além disso, nódulos grandes (> 10 mm) foram encontrados em 73,8%, nódulos escavados em 26,3%, linfadenopatia mediastinal em 84,2% e derrames pleurais em 23,7% dos casos. Apesar da baixa especificidade dos achados, a maioria dos pacientes apresentou o padrão micronodular, que sugere infecção granulomatosa (PASQUALOTTO *et al.*, 2025).

2.5.7 Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da HDP varia conforme os órgãos e sistemas envolvidos, mas geralmente inclui tanto doenças infecciosas quanto não infecciosas que se apresentam com sinais e sintomas semelhantes, como febre, perda de peso, hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia, além de alterações laboratoriais, como pancitopenia (BADDLEY, 2024).

A TB é o principal diagnóstico diferencial da histoplasmose em áreas endêmicas para ambas as doenças (ADAMIAN *et al.*, 2022). Frequentemente, *Mycobacterium tuberculosis* e *H. capsulatum* podem coinfectar o mesmo paciente (AGUDELO *et al.*, 2012; COUPPIÉ *et al.*, 2006; PAHO; WHO, 2020), e a distinção, baseada apenas nos quadros clínico, laboratorial e radiológico, pode ser bastante difícil. Portanto, a investigação diagnóstica deve contemplar ambas as etiologias (BADDLEY, 2024; CÁCERES; VALDES, 2019; DAMASCENO *et al.*, 2014; FALCI; DALLA LANA; PASQUALOTTO, 2021). Estudo retrospectivo que analisou e comparou PVHA internadas por histoplasmose (n = 106) ou TB (n = 99) demonstrou que a TB foi associada à tosse e à PCR > 70 mg/L, enquanto a HDP foi associada à gama-glutamilttransferase (GGT) > 72 UI/L, procedência da Guiana Francesa, doença disseminada, infecção oportunista concomitante, neutrófilos < 2.750 células/μL, CD4 < 60 células/μL e plaquetas < 150.000/μL (ADENIS *et al.*, 2014).

Outras micoses endêmicas, como blastomicose (causada por *Blastomyces dermatitidis* e *B. gilchristii*), coccidioidomicose (*Coccidioides immitis* e *C. posadasii*), paracoccidioidomicose (complexo *Paracoccidioides brasiliensis* e *P. lutzii*) e talaromicose (*Talaromyces marneffe*), também podem se apresentar como infecção disseminada em pessoas com aids avançada que vivem ou viajaram para áreas endêmicas. Lesões cutâneas são mais comuns na blastomicose ou talaromicose, enquanto as lesões de mucosa são mais frequentemente observadas na histoplasmose e na paracoccidioidomicose. Histoplasmose, paracoccidioidomicose e talaromicose envolvem o sistema reticuloendotelial, resultando em hepatoesplenomegalia e pancitopenia, achados incomuns na blastomicose e na coccidioidomicose (BADDLEY, 2024).

A criptococose disseminada, causada principalmente por *Cryptococcus neoformans*, pode apresentar-se de forma semelhante à HDP, com lesões cutâneas,

hepatomegalia, linfadenopatia e acometimento adrenal. O antígeno criptocócico sérico geralmente é positivo em PVHA com criptococose disseminada (BADDLEY, 2024). A coinfeção entre criptococose e histoplasmose, embora rara, é possível em pacientes com aids avançada (CÁCERES *et al.*, 2018a; NUNES *et al.*, 2016).

A doença de Castleman multicêntrica (DCM) apresenta-se com linfadenopatia multicêntrica, citopenias, febre, perda de peso e, ocasionalmente, disfunção orgânica decorrente da resposta hiperinflamatória. Seu diagnóstico é realizado por meio do exame histopatológico linfonodal. A hipergamaglobulinemia é comum na DCM, mas não na HDP (BADDLEY, 2024).

Assim como a HDP, a sarcoidose pode manifestar-se com febre, perda de peso, fadiga, linfadenopatia, alterações das transaminases, infiltrados pulmonares difusos e hepatomegalia. No entanto, pancitopenia e esplenomegalia são raras. Geralmente, a exclusão de causas infecciosas, como histoplasmose e TB, é necessária para o diagnóstico (BADDLEY, 2024).

Malignidades hematológicas, como linfomas, podem evoluir com febre, perda de peso, pancitopenia e linfadenopatia. Ocasionalmente, o SK pode causar sintomas gastrointestinais e respiratórios que mimetizam a HDP (BADDLEY, 2024).

A linfohistiocitose hemofagocítica (LHH), também conhecida como síndrome hemofagocítica, é uma condição hiperinflamatória cujas manifestações clínicas podem se confundir com as da HDP, e a coexistência de ambas é possível (FERGUSON-PAUL *et al.*, 2016). Trata-se de síndrome de hiperativação imune, que causa uma tempestade de citocinas e é geralmente fatal, apesar de rara (NGUYEN *et al.*, 2020). Pode estar associada a um defeito genético de citotoxicidade de linfócitos ou de regulação imunológica, infecção, câncer, doença reumatológica e/ou imunodeficiência (MCCLAIN; ECKSTEIN, 2022).

Classicamente, o diagnóstico da LHH baseia-se no preenchimento de cinco dos oito critérios HLH-2004: atividade de células NK e pesquisa de CD25 solúvel; febre de 38,5 °C ou mais; esplenomegalia; pelo menos duas citopenias; hipertrigliceridemia e/ou hipofibrinogenemia; hiperferritinemia; presença de figuras de hemofagocitose em medula óssea, linfonodo, baço ou fígado (HENTER *et al.*, 2007). Alguns desses critérios, como febre, esplenomegalia, citopenias e hiperferritinemia, são achados comuns na HDP, o que torna o diagnóstico mais desafiador (JABR *et al.*, 2019). Não raramente, a LHH pode ser diagnosticada em pacientes que atendem apenas parcialmente aos critérios mais rigorosos, pois a terapia definitiva deve ser iniciada

precocemente. Um diagnóstico presuntivo depende da presença ou ausência dos elementos específicos dos critérios diagnósticos, dos resultados de exames laboratoriais adicionais e da avaliação individualizada do estado clínico do paciente (MCCLAIN; ECKSTEIN, 2022).

Como não apresenta características clínicas, biológicas ou histológicas patognomônicas, a síndrome hemofagocítica reativa pode ser difícil de distinguir de outras condições, como sepse ou neoplasias hematológicas. Nas situações de dúvida diagnóstica, o *H-Score* pode auxiliar na diferenciação ao estimar a probabilidade de um indivíduo ter LHH, variando de menos de 1% (se ≤ 90) a mais de 99% (se ≥ 250). O escore utiliza parâmetros clínicos (histórico de imunossupressão, temperatura corporal máxima, hepatomegalia e esplenomegalia) e laboratoriais (hemoglobina, contagem de leucócitos e plaquetas, níveis séricos de ferritina, triglicerídeos, fibrinogênio e AST, além de pesquisa de figuras de hemofagocitose em aspirado de medula óssea) no cálculo (FARDET *et al.*, 2014).

Fatores desencadeantes, como infecção, imunodeficiência, neoplasia e doenças autoimunes, frequentemente causam a LHH em adultos (HAYDEN *et al.*, 2016). Essa condição foi relatada anteriormente em PVHA, com e sem infecções disseminadas, sendo notavelmente uma complicação conhecida da histoplasmose disseminada em pacientes coinfectados com HIV ou não (JABR *et al.*, 2019; SUBEDEE; VAN SICKELS, 2015; TOWNSEND *et al.*, 2015). Outras etiologias da síndrome hemofagocítica em PVHA incluem SK, linfomas (células B, células T ou linfoma de efusão primária), toxoplasmose, doença por CMV, infecções micobacterianas, candidíase e pneumocistose (BHATIA; BAUER; BILGRAMI, 2003). A LHH também pode ocorrer durante a infecção primária por HIV ou na SIRS (BRETON *et al.*, 2006; MELZANI *et al.*, 2020; SUN *et al.*, 2004).

2.5.8 Métodos diagnósticos

Para pacientes com suspeita de HDP, recomenda-se a realização da pesquisa de antígeno de *H. capsulatum* em soro e urina, além de hemoculturas para fungos utilizando a técnica de lise-centrifugação. A análise de tecidos ou fluidos corporais em busca de fungos deve ser feita com colorações especiais, como Giemsa para aspirados de medula óssea e metenamina de prata para amostras de tecido,

bem como por meio de cultura de qualquer tecido ou fluido disponível, como aspirado de medula óssea, linfonodo ou fragmento de pele (BADDLEY, 2024). A cultura apresenta sensibilidade de 77% (intervalo de confiança de 95%, IC95%: 72%–81%) (CÁCERES *et al.*, 2019).

A identificação de *H. capsulatum* por meio de pesquisa direta ou de cultura confirma o diagnóstico (histoplasmose comprovada). Um teste de antígeno positivo fornece forte suporte ao diagnóstico (histoplasmose provável) (DONNELLY *et al.*, 2020) e é recomendado para o diagnóstico de HDP em PVHA (PAHO; WHO, 2020). O teste de antígeno urinário aumentou o rendimento diagnóstico em 53,8% em comparação aos métodos micológicos padrão (FALCI *et al.*, 2019), apresentando sensibilidade de 95% (IC95%: 94%–97%), especificidade de 97% (IC95%: 97%–98%) e acurácia de 95% (IC95%: 94%–96%) (CÁCERES *et al.*, 2019).

Apesar de o teste de antígeno ser simples e sensível, sua distribuição na América Latina é insuficiente (ADENIS; AZNAR; COUPPIÉ, 2014). No Brasil, apenas 16% dos centros de referência tinham acesso a algum teste de antígeno de *Histoplasma* (FALCI; DALLA LANA; PASQUALOTTO, 2021). É importante destacar que podem ocorrer resultados falso-positivos devido à reatividade cruzada com outras micoses endêmicas, como blastomicose, coccidioidomicose e paracoccidioidomicose (BADDLEY, 2024).

O diagnóstico micológico por exame direto e por cultura de amostras de tecido é, em geral, invasivo e pode levar semanas para evidenciar o fungo (ADENIS; AZNAR; COUPPIÉ, 2014). Além disso, a biologia molecular não está amplamente disponível comercialmente nem acessível na maioria dos hospitais (NEGLECTED HISTOPLASMOSIS IN LATIN AMERICA GROUP, 2016).

A pesquisa direta de *H. capsulatum* e a cultura para fungos em creme leucocitário (*buffy coat*) vêm sendo realizadas rotineiramente no Ceará. O *buffy coat* pode ser obtido após a centrifugação da amostra de sangue, que gera uma fina camada entre o plasma e os eritrócitos — o creme leucocitário (CL) —, que contém a maioria dos leucócitos e plaquetas. A sensibilidade e a especificidade dos esfregaços de CL corados por Giemsa foram de 25,9% e 100%, respectivamente. Apesar da baixa acurácia, a pesquisa de fungo em CL é de fácil execução e pode fornecer diagnóstico rápido em áreas endêmicas com recursos limitados (LEITÃO *et al.*, 2019).

A visualização do microrganismo no interior de macrófagos em esfregaço de sangue periférico corado por Wright permite identificação rápida e de baixo custo

da histoplasmose, embora a sensibilidade seja inferior a 10% (BADDLEY *et al.*, 2008; NIGHTINGALE *et al.*, 1990). De modo geral, a sensibilidade e a especificidade do exame microscópico são limitadas e dependem da experiência do examinador (CÁCERES *et al.*, 2014), assim como da forma clínica da doença. Da mesma forma, a sensibilidade do diagnóstico baseado em cultura ou em testes sorológicos e antigênicos depende principalmente da forma clínica e do tipo de amostra analisada (TOSCANINI; NUSBLAT; CUESTAS, 2021), conforme descrito na **Tabela 1**.

Tabela 1 – Sensibilidade dos testes diagnósticos para as formas clínicas de histoplasmose

Exame	AP	SP	CP	SNC	HDP	Referências
Pesquisa direta	0–47%	9–67%	10–75%	-	12–85%	HAGE <i>et al.</i> , 2011; WHEAT <i>et al.</i> , 2006
Cultura	0–34%	9–82%	65–85%	19–33%	75–92%	BLOCH <i>et al.</i> , 2018; HAGE <i>et al.</i> , 2011; WHEAT <i>et al.</i> , 1989, 2006
Sorologia	40–80%	78–92%	65–100%	59–89% (LCR)	58–73%	CÁCERES <i>et al.</i> , 2019; HAGE <i>et al.</i> , 2011; SCHESTATSKY <i>et al.</i> , 2006; WHEAT <i>et al.</i> , 2018, 2006
Antígeno	43–65%	39%	25–80%	42–78% (LCR)	90–98%	BLOCH <i>et al.</i> , 2018; CÁCERES <i>et al.</i> , 2018b; HAGE <i>et al.</i> , 2010, 2011; RICHER <i>et al.</i> , 2016;

						SWARTZENTRUBER <i>et al.</i> , 2009; WHEAT <i>et al.</i> , 2006
Biologia molecular	50%	-	-	33%	95%	CÁCERES <i>et al.</i> , 2019; MAUBON; SIMON; AZNAR, 2007; MUÑOZ <i>et al.</i> , 2010; MURAOSA <i>et al.</i> , 2016; OHNO <i>et al.</i> , 2013

Fonte: Adaptado de TOSCANINI; NUSBLAT; CUESTAS, 2021.
Legenda: AP: Aguda pulmonar; SP: Subaguda pulmonar; CP: Crônica pulmonar; SNC: Sistema nervoso central (forma meníngea); LCR: Líquido cefalorraquidiano; HDP: Histoplasmosse disseminada progressiva.

2.5.9 Tratamento

O tratamento antifúngico deve ser escolhido de acordo com a gravidade da infecção. A forma disseminada é classificada em leve a moderada ou moderada a grave, conforme critérios clínicos e laboratoriais (BRASIL, 2024c; PAHO; WHO, 2020).

Define-se como forma moderada a grave da histoplasmosse quando há presença de pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas (PAHO; WHO, 2020):

- insuficiência respiratória ou circulatória;
- acometimento do SNC;
- insuficiência renal;
- alteração da coagulação;
- Escore de desempenho da OMS ≥ 2 , no qual a pessoa permanece confinada a uma cama ou cadeira por mais da metade das horas de vigília, sendo apenas capaz de autocuidado limitado.

No Brasil, recentemente, o tratamento da histoplasmosse passou a ser disponibilizado pelo Ministério da Saúde, após avaliação da área técnica de Micoses

Endêmicas, o que representa um importante avanço no combate a essa micose. Os tratamentos das formas clínicas da histoplasmose estão descritos no **Quadro 2**.

Quadro 2 – Tratamento da histoplasmose de acordo com a forma clínica

Forma clínica	Esquema terapêutico
Histoplasmose pulmonar aguda	<p>Leve a moderada: itraconazol 200 mg, 3 vezes por dia, por via oral (VO), por 3 dias, seguido de 400 mg/dia por 6 a 12 semanas.</p> <p>Moderada a grave: Anfo B complexo lipídico (Anfo B-CL), 5 mg/kg/dia, por via intravenosa (IV), por 2 semanas, seguido de itraconazol 400 mg/dia, por 6 a 12 semanas.</p>
Histoplasmose pulmonar crônica	Itraconazol 200 mg/dia ou de 12/12h, VO, por 12 a 24 meses. Manter o medicamento enquanto houver melhora, conforme monitoramento de imagens a cada 6 meses.
Histoplasmose disseminada	<p>Moderada: itraconazol 200 mg, 3 vezes por dia, VO, por 3 dias, seguido de 400 mg/dia, VO, por 12 meses.</p> <p>Grave: Anfo B-CL, 5 mg/kg/dia, IV, por 1 a 2 semanas, seguido de itraconazol 200 mg de 12/12 horas, VO, por 12 meses.</p> <p>Grave com comprometimento do SNC: Anfo B lipossomal (Anfo B-L) 3 mg/kg/dia, IV, por 1 a 2 semanas, seguida de itraconazol 200 mg de 12/12 horas, VO, por 12 meses. Nos casos de meningite confirmada, a dose de Anfo B-L poderá ser aumentada para 5 mg/kg/dia, IV, caso não haja resposta à dose preconizada, com extensão do tempo de tratamento para 4 a 6 semanas.</p>

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2024c.

Legenda: VO: Via oral; IV: Intravenoso; Anfo B-CL: Anfotericina B complexo lipídico; Anfo B-L: Anfotericina B lipossomal; SNC: Sistema nervoso central.

A terapia de manutenção da HDP pode ser considerada por período inferior a 12 meses, principalmente em pessoas que apresentem interações medicamentosas

ou efeitos colaterais relevantes, avaliando-se o risco de recidiva. Nesses casos, o paciente deve estar recebendo TARV regularmente, com boa adesão, supressão da carga viral e contagem de linfócitos T CD4+ acima de 150 células/ μ L, além de clinicamente estável (BRASIL, 2024c; PAHO; WHO, 2020).

A profilaxia secundária com itraconazol 200 mg/dia está indicada para PVHA com contagem de CD4 < 150 células/ μ L, sendo possível considerar sua suspensão após pelo menos um ano de tratamento de manutenção, desde que haja ausência de sintomas e CD4 > 150 células/ μ L por mais de seis meses. Em caso de queda posterior do CD4 para valores inferiores a 150 células/ μ L, a profilaxia secundária deve ser reintroduzida (BRASIL, 2024c). Em uma coorte retrospectiva de 69 PVHA (medianas de CD4 de 60 células/ μ L e CV de 25.964 cópias/mL) acompanhadas na fase de consolidação do tratamento antifúngico (itraconazol diário ou Anfo B semanal), o uso regular de TARV permitiu que pacientes que interromperam a terapia antifúngica antes de 12 meses não apresentassem recaídas, reforçando a importância da recuperação imune, independentemente da duração da terapia específica contra *H. capsulatum* (ALMEIDA JÚNIOR *et al.*, 2024).

Em um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico, foram avaliados pacientes com histoplasmose (comprovada ou provável) tratados com pelo menos duas doses de Anfo B em sete centros terciários no Brasil. Foram analisados os prontuários de 215 pacientes, com idade média de 40 anos; a maioria era composta por homens (73%) e por PVHA (87%). Apenas 11 (5%) iniciaram o tratamento com Anfo B-L. A Anfo B-D foi administrada a 74% dos pacientes, sendo a única formulação utilizada. O uso de Anfo B-D foi variável independentemente associada à mortalidade (razão de chances = 4,93). Durante o tratamento, houve alta incidência de anemia (90%), IRA (59%), hipocalcemia (55%) e reações infusionais (20%) (SEKIGUCHI *et al.*, 2024).

Uma metanálise de nove estudos (ensaios clínicos randomizados, de braço único, de coorte prospectivos e de braço único) demonstrou que a Anfo B-L é superior à Anfo B-D no tratamento da HDP em PVHA. Além disso, o fluconazol demonstrou desempenho insatisfatório em comparação com outros azólicos (itraconazol, voriconazol, posaconazol) na terapia de manutenção, reforçando a importância do itraconazol (MURRAY; HINE, 2020).

Apesar da Anfo B-D ser mais nefrotóxica e associada a maior mortalidade do que as formulações lipídicas, ainda é a principal utilizada em muitos casos

(SEKIGUCHI *et al.*, 2024). Isso ocorre principalmente pela necessidade de iniciar o tratamento prontamente em casos graves, mesmo antes da confirmação diagnóstica. Idealmente, deve-se preferir a formulação lipossomal em vez da desoxicolato, devido à menor toxicidade (PASQUALOTTO *et al.*, 2023).

O itraconazol deve ser ingerido com alimentos devido à sua biodisponibilidade variável. Deve-se atentar para interações medicamentosas com antiácidos, antagonistas H₂, antirretrovirais, rifampicina, rifabutina, anticonvulsivantes e outros fármacos (BRASIL, 2024c). Rifampicina e rifabutina reduzem as concentrações séricas de itraconazol, enquanto este pode aumentar os níveis séricos de rifabutina. Quanto à TARV, efavirenz e nevirapina reduzem os níveis séricos de itraconazol, enquanto lopinavir/ritonavir e atazanavir/ritonavir os elevam. Recomenda-se a monitorização dos níveis séricos de itraconazol (CÁCERES; VALDES, 2019), embora o exame não seja amplamente acessível e exija ajustes no tratamento da histoplasmose, do HIV ou, menos frequentemente, da TB em coinfectados.

PVHA coinfectadas com TB e histoplasmose devem receber terapia para TB conforme as diretrizes da OMS, considerando o risco de indução de resistência do *M. tuberculosis* e as interações entre rifampicina e itraconazol. Após a fase de indução, na impossibilidade de associar itraconazol e rifampicina, geralmente opta-se por manter rifampicina e realizar manutenção com Anfo B semanal (PAHO; WHO, 2020). Em PVHA que ainda não utilizem TARV, esta deve ser iniciada o mais precocemente possível, assim que o paciente estiver clinicamente estável, desde que não haja suspeita de acometimento do SNC (BRASIL, 2024c; WHO, 2021).

2.5.10 Prognóstico

Em pacientes com aids avançada, quase todos os casos de histoplasmose não tratados evoluem para óbito (ADENIS; AZNAR; COUPPIÉ, 2014). Estima-se que *H. capsulatum* seja responsável por cerca de 20% dos óbitos relacionadas à aids na América Latina (ADENIS *et al.*, 2018). Marcadores laboratoriais como LDH, Cr-s e PCR elevados, além de plaquetopenia, anemia e hipoalbuminemia, têm sido associados a desfechos clínicos desfavoráveis (BADDLEY *et al.*, 2008; FRANÇOISE *et al.*, 2023).

O *Histoplasma Fatality Score* (HFS) avalia o risco de óbito por HDP em 30 dias, com base em parâmetros clínicos (escala de *status* de desempenho da OMS, alteração do estado mental, dispneia), laboratoriais (citopenias no hemograma, PCR) e radiológicos (radiografia de tórax), com pontuação máxima de 12. Valores de HFS < 5 associaram-se a valor preditivo negativo de 97% (IC95%: 95%–99%) e a risco de óbito $\leq 5\%$ em 30 dias, sugerindo a possibilidade de tratamento com itraconazol desde a fase de indução. Já valores de HFS ≥ 5 associaram-se a mortalidade $\geq 33\%$ em 30 dias, indicando necessidade de terapia de indução com Anfo B, preferencialmente lipossomal. Trata-se de uma ferramenta simples e de baixo custo, que pode auxiliar na racionalização do tratamento da HDP. No entanto, o escore deve ser validado fora da Guiana Francesa (FRANÇOISE *et al.*, 2023). Até o momento, o HFS ainda não foi validado na população brasileira, mas seu uso pode ajudar a estimar a gravidade e o prognóstico dos pacientes com HDP.

Com o avanço da pandemia de HIV, a HDP tornou-se uma ameaça crescente, com taxas de letalidade que variam entre 10% e 53% (ADENIS *et al.*, 2014). Em uma coorte retrospectiva de 145 PVHA com HDP, 23,3% apresentaram recidiva e a mortalidade geral foi de 30,2%. A não adesão à TARV, o uso irregular de antifúngico, a ausência de recuperação da contagem de CD4 e o diagnóstico prévio de aids antes da HDP foram fatores associados à recidiva e à mortalidade. A própria recidiva também se associou à mortalidade (DAMASCENO *et al.*, 2014).

Um estudo nacional multicêntrico envolvendo 570 pacientes de 14 hospitais terciários evidenciou mortalidade em 30 dias de 22,1%, com redução para 14,3% em pacientes diagnosticados por testes de antígeno. A dispneia na apresentação foi independentemente associada à evolução para óbito (FALCI *et al.*, 2019). Em uma análise retrospectiva de estudos nacionais, em que dados de desfecho estavam disponíveis para 2.421 casos, a taxa de mortalidade geral foi de 33,1% (IC95%: 31,24%–34,99%). Destaca-se que, em 149 casos (18,6% dos óbitos; IC95%: 16,05%–21,45%), o diagnóstico de histoplasmose foi realizado apenas *post-mortem* (ALMEIDA *et al.*, 2019).

No Ceará, a mortalidade da HDP em PVHA variou de 20,8% a 42% em hospital de referência (BRILHANTE *et al.*, 2012; DAMASCENO *et al.*, 2014; RAMOS *et al.*, 2018). Além disso, a mortalidade de PVHA com HDP foi superior (32%) à observada em pacientes com outras infecções oportunistas (14%) (DAHER *et al.*, 2007).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar o papel de novos biomarcadores endoteliais (VCAM-1, Syndecan-1, Ang-1, Ang-2), inflamatórios (IL-6) e renais (MCP-1, NGAL urinário, nefrina) em pacientes com aids avançada e HDP.

3.2 Objetivos específicos

- Determinar a incidência de IRA em pacientes com aids avançada e HDP, bem como os fatores associados;
- Caracterizar a incidência de LHH em pacientes com aids avançada e HDP e os parâmetros clínicos, epidemiológicos e laboratoriais associados;
- Investigar se há associação entre os parâmetros clínicos, epidemiológicos e laboratoriais e a mortalidade em pacientes com aids avançada e HDP;
- Avaliar a correlação entre novos biomarcadores renais, endoteliais e inflamatórios e a evolução para IRA e óbito em pacientes com aids avançada e HDP.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma coorte mista que avaliou a mortalidade da HDP, como desfecho primário, e as incidências de IRA e LHH, como desfechos secundários, em pacientes com aids avançada. Também foram avaliados os fatores associados aos desfechos, incluindo o papel de novos biomarcadores endoteliais, inflamatórios e renais. Deste estudo derivou-se um estudo de caso-controle, que comparou os níveis dos novos biomarcadores entre PVHA com HDP, PVHA sem HDP e controles saudáveis.

4.2 Local e período do estudo

O estudo foi realizado no Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ), localizado em Fortaleza, no Ceará, centro de referência de nível terciário vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS). Pacientes com diagnóstico de HIV e HDP internados entre março de 2023 e maio de 2024 foram incluídos. O primeiro paciente foi admitido em 22/03/2023, e o último paciente teve o desfecho da internação em 11/06/2024. Os pacientes foram acompanhados durante toda a internação e por até 180 dias após a alta.

A análise dos biomarcadores foi realizada no Laboratório de Bioprospecção Farmacêutica e Bioquímica Clínica (LBFBC), vinculado à Universidade Federal do Ceará (UFC).

4.3 Participantes

4.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos na coorte:

- Pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 70 anos;
- Diagnóstico de infecção por HIV;
- Diagnóstico de HDP;

- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou preenchimento de, pelo menos, um dos critérios para dispensa de TCLE (para inclusão de dados retrospectivos):
 - Óbito antes da possibilidade de assinar o TCLE;
 - Perda de seguimento do tratamento e impossibilidade de contato;
 - Mudança para outra cidade e impossibilidade de contato.

Para o estudo de caso-controle, as amostras de PVHA com HDP foram coletadas de pacientes incluídos na coorte, enquanto as amostras dos grupos controle (PVHA sem HDP e controles saudáveis) foram previamente coletadas e armazenadas no LBFBC.

4.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos da coorte:

- Pacientes com dados clínicos ou laboratoriais incompletos, relevantes para análise dos desfechos;
- Pacientes com diagnóstico prévio de DRC, para a análise de IRA.

4.3.3 Definições utilizadas

4.3.3.1 Injúria renal aguda

Conforme o KDIGO, a IRA é diagnosticada se o paciente apresentar pelo menos um dos seguintes critérios: aumento de Cr-s em mais de 0,3 mg/dL em 48 horas; ou aumento da Cr-s para mais de 1,5 vezes o valor basal, que se sabe ou presume ter ocorrido nos 7 dias anteriores; ou volume urinário menor que 0,5 mL/kg/h por 6 horas (KELLUM *et al.*, 2012). O valor considerado como Cr-s basal foi o menor valor mensurado durante a internação.

4.3.3.2 Doença renal crônica

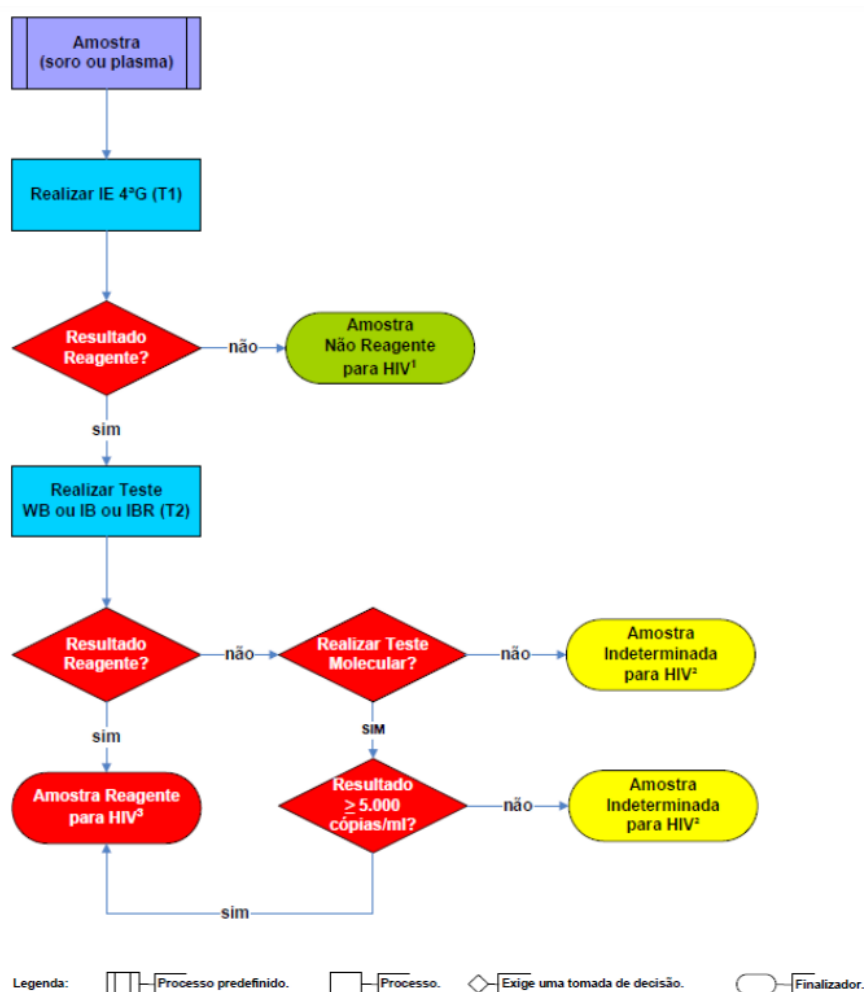
Conforme o KDIGO, a DRC ocorre quando anormalidades renais estruturais ou funcionais estão presentes por mais de 3 meses, sendo necessário ter

a TFGe menor que 60 mL/min/1,73 m² ou ter pelo menos um marcador de dano renal, como: RAC \geq 30 mg/g; anormalidades no sedimento urinário; hematúria persistente; distúrbios tubulares, causando alterações eletrolíticas e outras anormalidades; alterações estruturais histopatológicas ou detectadas por meio de exames de imagem; e história de transplante renal (STEVENS *et al.*, 2024).

4.3.3.3 Pessoas vivendo com HIV/aids e aids avançada

O diagnóstico de HIV baseou-se nas recomendações do Ministério da Saúde (BRASIL, 2018a) e está representado na **Figura 10**. Qualquer indivíduo com diagnóstico confirmado de HIV foi considerado pessoa vivendo com HIV/aids (PVHA).

Figura 10 – Fluxograma diagnóstico com imunoenensaio de 4ª geração seguido de western blot, imunoblot ou imunoblot rápido como teste complementar



Fonte: BRASIL, 2018a.

Legenda: IE 4ª G: Imunoensaio de 4ª geração; T1: Teste 1; WB: *Western blot*; IB: Imunoblot; IBR:

Imunoblot rápido; T2: Teste 2. ¹ Persistindo a suspeita de infecção por HIV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta desta amostra. ² Emitir laudo reportando o resultado indeterminado e coletar nova amostra após 30 dias da data da coleta. ³ Coletar a segunda amostra e repetir o IE de 4ª G para concluir o resultado.

A aids avançada foi definida pela presença de pelo menos um dos critérios: contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200 células/ μ L; ou estágio clínico 3 ou 4 da OMS (ver **Quadro 1**).

4.3.3.4 Histoplasmose disseminada progressiva

Foram utilizados os conceitos de infecção fúngica invasiva comprovada e provável elaborados pela Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) e pelo Consórcio de Educação e Pesquisa do Grupo de Estudo de Micoses (*Mycoses Study Group Education and Research Consortium*, MSGERC) (DONNELLY *et al.*, 2020).

Foi considerado portador de HDP comprovada o paciente que apresentou pelo menos um dos critérios: visualização de *H. capsulatum* por microscopia direta ou análise microbiológica em sangue periférico, CL, aspirado de medula óssea (AMO) ou em outro sítio estéril; ou isolamento de *H. capsulatum* em cultura de sangue periférico, CL, AMO ou em outro sítio estéril (DONNELLY *et al.*, 2020).

Foi considerado portador de HDP provável o paciente com quadro clínico compatível e detecção de antígeno de *Histoplasma* na urina (DONNELLY *et al.*, 2020). A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e a OMS recomendam o diagnóstico de HDP com base em testes de antígenos para PVHA (PAHO; WHO, 2020). Os pacientes com HDP comprovada ou provável foram incluídos.

A pesquisa direta de *H. capsulatum* em CL, AMO e outros materiais foi realizada em lâminas coradas com o corante rápido panótico, coloração semelhante ao Giemsa. As hemoculturas para fungos foram realizadas em frascos *BD Bactec Myco/F Lytic* (*Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, Nova Jersey, EUA*) e incubadas no equipamento *BD Bactec Fx* (*Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, Nova Jersey, EUA*). As culturas para fungos de CL e AMO foram realizadas em meio sólido, utilizando os meios Sabouraud e Mycosel. O teste de antígeno urinário

utilizado foi o *Histoplasma Urine Antigen Lateral Flow Assay* (LFA) (*MiraVista Diagnostic Laboratories*, Indianapolis, Indiana, EUA), com sensibilidade de 93% e especificidade de 97%, aproximadamente.

Apesar de ainda não ter validação externa, para estimar a gravidade do quadro de HDP, foi utilizado o *Histoplasma Fatality Score*, calculado com base na ferramenta recomendada no trabalho que o descreveu, disponível em: <https://cicec-antilles-guyane.org/hfs/>. A interpretação dos resultados foi semelhante à do estudo original: um valor de HFS menor que 5 associou-se a risco de óbito em 30 dias menor ou igual a 5% e um valor maior ou igual a 5 associou-se a mortalidade maior ou igual a 33% em 30 dias (FRANÇOISE *et al.*, 2023).

4.3.3.5 Linfohistiocitose hemofagocítica

Para aumentar a sensibilidade, o diagnóstico de LHH foi considerado quando o paciente atendeu a pelo menos três dos oito critérios HLH-2004 (HENTER *et al.*, 2007), e o *H-Score* foi maior ou igual a 169, valor considerado o melhor ponto de corte, com sensibilidade de 93%, especificidade de 86% e acurácia de 90% (FARDET *et al.*, 2014).

Considerando a indisponibilidade de dois exames necessários para análise dos critérios HLH-2004 (atividade de células NK e pesquisa de CD25 solúvel), foram analisados apenas seis critérios: temperatura axilar maior que 38,4 °C; esplenomegalia; citopenias (pelo menos dois dos seguintes: hemoglobina menor que 9 g/dL; plaquetas menores que 100.000/μL; contagem absoluta de neutrófilos menor que 1.000/μL); triglicerídeos maior que 265 mg/dL e/ou fibrinogênio menor que 150 mg/dL; ferritina maior que 500 ng/mL; presença de figuras de hemofagocitose em medula óssea, linfonodo, baço ou fígado. Os valores laboratoriais mais elevados ou mais baixos (hemoglobina, neutrófilos, plaquetas, triglicerídeos, fibrinogênio, ferritina) e a temperatura axilar mais elevada registrada durante a internação foram utilizados.

Para o cálculo do *H-Score*, utilizou-se a calculadora recomendada no trabalho que descreveu o escore, disponível em: <https://saintantoine.aphp.fr/score/> (FARDET *et al.*, 2014). Quando um parâmetro laboratorial não estava disponível, foi pontuado como normal, para não superestimar o resultado. Já para ferritinemia, como valores superiores a 1.500 ng/mL não eram discriminados pelo laboratório, sendo apenas descritos como “> 1.500 ng/mL”, os pacientes que obtiveram esses valores

foram pontuados como “entre 2.000 ng/mL e 6.000 ng/mL”.

4.3.4 Procedimentos de coleta de dados

Os parâmetros sociodemográficos, clínico-epidemiológicos, laboratoriais e terapêuticos foram registrados em questionário estruturado (**APÊNDICE A**) por meio de entrevista presencial com o paciente e de análise do prontuário. Foram avaliados: idade; sexo; raça; escolaridade; naturalidade; procedência; religião; estado civil; ano do diagnóstico de HIV; uso de TARV antes da internação; diagnóstico prévio de HDP; diagnóstico prévio de outras IO; exposição a fatores de risco para histoplasmoses (atividade rural; contato com pássaros ou galinheiro; cavernas; túnel; construção civil); presença de comorbidades crônicas; diagnóstico de outras infecções na internação; consumo de álcool; consumo de tabaco; uso de drogas ilícitas (crack; cocaína; maconha); sinais e sintomas da HDP; índice de massa corporal (IMC); alterações do exame físico; exames complementares [carga viral quantitativa do HIV; contagens de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺; relação CD4/CD8; hemoglobina (Hb); hematócrito (Ht); leucócitos (neutrófilos; bastonetes; linfócitos; eosinófilos); plaquetas; PCR; ureia; Cr-s; *clearance* de creatinina pela fórmula CKD-EPI (INKER *et al.*; 2021; LEVEY *et al.*; 2009); sódio (Na⁺); potássio (K⁺); cloro (Cl⁻); cálcio iônico (Ca²⁺); cálcio total (Ca-t); fósforo (P); magnésio (Mg²⁺); pH; bicarbonato (HCO₃⁻); *base excess* (BE); AST; alanina aminotransferase (ALT); triglicerídeos; bilirrubina total (BT) e frações (direta e indireta); albumina; FA; GGT; LDH; ferritina; fibrinogênio; tempo de protrombina (TAP); tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa); tomografia computadorizada (TC) de tórax e biomarcadores renais (MCP-1; NGAL urinário; Nefrina); endoteliais (VCAM-1; Syndecan; Ang-1; Ang-2) e inflamatórios (IL-6)]; tempo de uso de Anfo B; uso de itraconazol; uso de fluconazol; *H-Score*; *Histoplasma Fatality Score*; necessidade de TRS; necessidade de ventilação mecânica (VM); evolução para choque e necessidade de droga vasoativa (DVA); internação em UTI; evolução para IRA; desfecho hospitalar (alta ou óbito); e tempo até o desfecho.

A exposição cumulativa à Anfo B foi quantificada pelo número total de dias de administração, considerando todas as formulações utilizadas (desoxicolato, complexo lipídico e lipossomal). Para fins analíticos, os dias de cada formulação foram somados, resultando em uma única medida de duração total do tratamento. Na análise

relacionada à IRA, incluíram-se apenas os pacientes que receberam anfotericina B por 7 dias ou mais.

Para o estudo de caso-controle, as amostras dos pacientes dos grupos controle (PVHA sem HDP e controles saudáveis) haviam sido coletadas previamente e estavam armazenadas no LBFBC da UFC.

4.3.5 Procedimentos de coleta e processamento das amostras para análise dos biomarcadores

Após o diagnóstico de HDP, foram coletados sangue e urina dos pacientes para exames de rotina. A fim de evitar punções venosas desnecessárias, após a utilização das amostras coletadas para os exames básicos de manejo de HDP, o restante dos espécimes (sangue e urina) foi utilizado para a análise de biomarcadores renais, endoteliais e inflamatórios. O transporte das amostras entre o laboratório do HSJ e o LBFBC foi realizado em caixas térmicas com baterias de gelo. Na impossibilidade de transporte imediato, as amostras eram congeladas no laboratório do HSJ.

A urina foi centrifugada a 1000 g por 15 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, foi aliquoteada especificamente para cada análise dos biomarcadores urinários e imediatamente armazenada a -80 °C. As amostras de sangue venoso foram centrifugadas por 15 minutos para a obtenção do soro. Posteriormente, o soro foi aliquoteado para cada análise e congelado a -80 °C.

Para essas quantificações, utilizou-se a técnica ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), do tipo “sanduíche”, por ser um método mais rápido e eficaz. Por fim, a atividade enzimática foi medida em espectrofotômetro a 450 nm. Os valores de NGAL e MCP-1 foram corrigidos pelo valor da creatinina urinária.

4.4 Procedimentos de análises de dados

Os dados foram digitados em planilha no Microsoft Excel 365 (Microsoft Corporation, 2024) e exportados para os *softwares* R (versão 4.3.1; R Core Team, 2021) e JASP (versão 0.95.1; JASP Team, 2025), nos quais as análises estatísticas foram realizadas.

As variáveis categóricas foram apresentadas como contagens e frequências relativas, expressas em porcentagem. As associações entre variáveis categóricas foram avaliadas por meio do teste Qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, conforme apropriado, considerando as frequências esperadas nas células das tabelas de contingência. Para as comparações entre dois grupos (tabela de contingência 2×2), o tamanho do efeito foi mensurado pelo coeficiente phi (ϕ). Para avaliar a associação entre variáveis categóricas, calculou-se o risco relativo (RR) e seus respectivos IC95%, utilizando a calculadora estatística MedCalc (versão 23.3.4). Para a interpretação do tamanho do efeito pelo coeficiente ϕ , consideraram-se valores entre 0 e 0,09 como irrisórios; entre 0,1 e 0,19 como fracos; entre 0,2 e 0,39 como moderados; entre 0,4 e 0,59 como relativamente fortes; entre 0,6 e 0,79 como fortes; entre 0,8 e 0,99 como muito fortes; e 1 como perfeito (KOTRLIK; WILLIAMS; JABOR, 2011). Para as comparações entre três ou mais grupos, a fim de identificar quais categorias contribuíram significativamente para as associações identificadas pelo teste do Qui-quadrado, foram analisados os resíduos ajustados padronizados, considerando-se estatisticamente significativos aqueles com valores absolutos superiores a 1,96. Para avaliar o tamanho de efeito das associações entre as variáveis nominais, utilizou-se o V de Cramér (V), considerando-se valores $< 0,06$ como irrisório, entre 0,06 e 0,17 como pequeno, entre 0,17 e 0,29 como médio e $> 0,29$ como grande (COHEN, 1988).

As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade da distribuição, por meio do teste de Shapiro-Wilk, da inspeção de histogramas e de gráficos Q-Q, além da análise dos coeficientes de assimetria e de curtose. Variáveis com distribuição normal foram apresentadas como média \pm desvio-padrão, enquanto as não normais foram descritas como mediana e intervalo interquartil (Q1–Q3).

Para variáveis contínuas com distribuição normal, as comparações entre dois grupos independentes foram realizadas utilizando o teste *t* de Student, com correção de Welch em casos de violação da homogeneidade de variâncias, avaliada pelo teste de Levene. O tamanho de efeito foi estimado pelo *g* de Hedges (*g*), considerando o tamanho dos grupos (LAKENS, 2013). Os valores utilizados para interpretar a magnitude de efeito das associações foram: $> 0,2$, pequeno; $> 0,5$, médio; e $> 0,8$, grande (COHEN, 1988). Para as variáveis contínuas com distribuição não normal, as comparações entre dois grupos independentes foram realizadas pelo teste de Mann-Whitney. A magnitude do efeito foi estimada pela correlação bisserial de

postos (r_{rb}), com os seguintes pontos de corte para interpretação: negligível (até 0,125), baixo (entre 0,125 e 0,304), moderado (entre 0,304 e 0,465) e alto (maior que 0,465) (COHEN, 1988).

Para as comparações das variáveis contínuas com distribuição normal entre três ou mais grupos independentes, utilizou-se a análise de variância (ANOVA) de uma via, com correção de Welch em casos de violação da homogeneidade de variâncias, avaliada pelo teste de Levene, e o teste *post hoc* de Tukey. O tamanho do efeito na ANOVA foi estimado pelo *omega squared* (ω^2). Os pontos de corte utilizados para a interpretação do ω^2 foram: baixo (entre 0,01 e 0,06), médio (entre 0,06 e 0,14) e alto (maior que 0,14) (COHEN, 1988). Para o *post hoc* de Tukey, considerando que uma parte dos subgrupos apresentava menos de 20 indivíduos e que havia desigualdade no tamanho das amostras, optou-se por utilizar o *g* de Hedges (*g*) como estimador da magnitude do efeito nas comparações (LAKENS, 2013). Os valores utilizados para interpretar a magnitude de efeito das associações foram: maior que 0,2 como pequeno; maior que 0,5 como médio; e maior que 0,8 como grande (COHEN, 1988).

Para comparações entre grupos de variáveis contínuas com distribuição não normal, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis, com *post hoc* de Dunn e correção de Bonferroni. Os tamanhos de efeito do Kruskal-Wallis e do *post hoc* de Dunn foram descritos como *rank eta squared* (η^2), variando de 0 a 1 (sem pontos de corte estabelecidos; quanto mais próximo de 1, maior o tamanho de efeito), e como r_{rb} , respectivamente. Os pontos de corte para a interpretação dos tamanhos de efeito utilizados para o r_{rb} foram: negligível (até 0,125), baixo (entre 0,125 e 0,304), moderado (entre 0,304 e 0,465) e alto ($> 0,465$) (COHEN, 1988).

As variáveis com significância estatística em nível de $p < 0,20$, bem como as de relevância clínica, foram incluídas nos modelos multivariados, considerando o tamanho da amostra e o número de eventos, a fim de evitar sobreajuste (*overfitting*). Para o desfecho LHH, utilizou-se a regressão logística multivariada, com cálculo das razões de chance (*odds ratio*, OR) e respectivos IC95%. Para o desfecho óbito, foi aplicada a regressão de Cox, estimando-se as razões de risco instantâneas (*hazard ratio*, HR) e seus IC95% a partir do evento e da data de sua ocorrência. Em ambos os modelos multivariados, foi empregada a abordagem de seleção de variáveis pelo método *backward*, na qual todas as variáveis inicialmente incluídas são testadas de forma conjunta, e aquelas com menor contribuição estatística (maior valor de p) para

o modelo são retiradas de forma sequencial, até que permaneçam apenas as variáveis com valor de $p < 0,20$ para explicar o evento.

Todos os tamanhos de efeito foram apresentados em valores absolutos, dado que a direção da associação não foi considerada relevante para os objetivos deste estudo. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

4.5 Procedimentos éticos

O estudo foi conduzido em conformidade com os princípios da Resolução nº 466 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012, que estabelece diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Todos os participantes receberam esclarecimentos pertinentes ao estudo e assinaram o TCLE ou atenderam aos critérios para dispensa do TCLE.

O presente estudo foi realizado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HSJ, sob o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº 60380022.0.0000.5044. Uma emenda para dispensa do TCLE, a fim de incluir dados retrospectivos da coorte, foi submetida e aprovada pelo mesmo CEP. Os pareceres consubstanciados do CEP (projeto original e emenda) encontram-se no **ANEXO 1**.

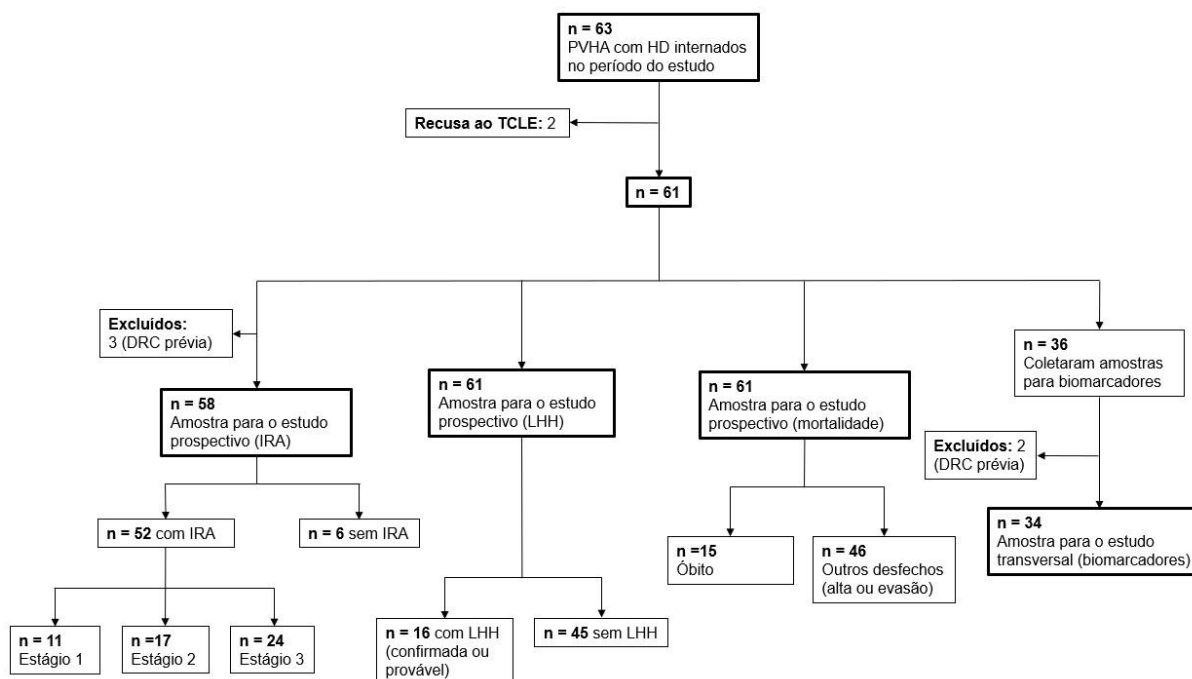
5 RESULTADOS

5.1 Descrição geral da amostra

No período do estudo, foram internados 63 PVHA com HDP no HSJ. Destes, dois recusaram o TCLE, totalizando 61 pacientes, que foram incluídos no estudo de incidência de complicações (IRA e LHH) e da mortalidade da HDP em pacientes com aids avançada. Para a análise de IRA, três foram excluídos por DRC prévia, totalizando 58 pacientes (ver **Figura 11**).

Da amostra total, 36 pacientes tiveram amostras biológicas coletadas para análise de novos biomarcadores. Destes, dois foram excluídos por apresentarem DRC prévia, totalizando 34 pacientes, que foram comparados com dois grupos controle, cujas amostras haviam sido previamente coletadas e armazenadas: (1) PVHA sem HDP ($n = 13$) e (2) pessoas saudáveis ($n = 20$) (ver **Figura 11**). O grupo PVHA sem HDP ainda não havia iniciado a TARV. Os três grupos totalizaram 67 pacientes (74,6% homens) no estudo de caso-controle, com idade média de $35,9 \pm 10,9$ anos.

Figura 11 – Fluxograma de recrutamento dos pacientes



Fonte: Autoria própria.

Legenda: TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; DRC: Doença renal crônica; IRA: Injúria renal aguda; LHH: Linfocitose hemofagocítica.

Participaram da coorte mista 61 pessoas (78,7% homens), com idade média de $41,0 \pm 11,4$ anos. Do total da amostra, 85,2% eram pardos, 48,2% haviam concluído o ensino fundamental ou menos e 62,7% eram solteiros. Os demais dados sociodemográficos podem ser encontrados na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Dados sociodemográficos de pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva (n = 61), Hospital São José, 2023-2024

Parâmetros avaliados	n (%)
Raça	
Parda	52 (85,2)
Branca	5 (8,2)
Preta	4 (6,6)
Escolaridade (n = 56)	
Ensino fundamental ou menos	27 (48,2)
Ensino médio	21 (37,5)
Ensino superior	8 (14,3)
Naturalidade	
Fortaleza	35 (57,4)
Interior do Ceará	21 (34,4)
Região metropolitana de Fortaleza	4 (6,6)
Outro estado	1 (1,6)
Procedência	
Fortaleza	42 (68,9)
Interior do Ceará	13 (21,3)
Região metropolitana de Fortaleza	5 (8,2)
Outro estado	1 (1,6)
Procedência de zona rural	9 (14,8)
Religião (n = 53)	
Católica	26 (49,1)
Evangélica	13 (24,5)
Sem religião	9 (17,0)
Outra religião	5 (9,4)
Estado civil (n = 59)	

Solteiro	37 (62,7)
Casado	12 (20,3)
União estável	6 (10,2)
Divorciado	4 (6,8)

Fonte: Autoria própria.

As comorbidades crônicas relatadas foram: DRC em três pacientes (4,9%); nefrolitíase em dois (3,3%); DM em dois (3,3%); HAS em um (1,6%); asma em um (1,6%); e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em um paciente (1,6%). As informações sobre o uso de álcool e drogas estão descritas na **Tabela 3**.

Tabela 3 – Uso de álcool e drogas em pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva (n = 61), Hospital São José, 2023-2024

Substância utilizada	n (%)
Álcool	31 (50,8)
Tabaco	23 (37,7)
Cocaína	6 (9,8)
Crack	5 (8,2)
Maconha	3 (4,9)

Fonte: Autoria própria.

Dezesseis pacientes (26,2%) apresentaram exposição a fatores de risco para aquisição de *H. capsulatum*, dos quais 37,5% (n = 6) relataram contato com pássaros (um deles com galinheiro), 31,3% (n = 5) desempenhavam atividades rurais e 31,3% (n = 5) haviam trabalhado na construção civil.

Cinquenta pacientes (82,0%) apresentaram outra coinfeção além do HIV e da HDP, sendo as principais: sífilis (9,8%, n = 6), hepatite B (4,9%, n = 3), leishmaniose visceral (1,6%, n = 1), TB (24,6%, n = 15), pneumocistose presumida (19,7%, n = 12), neurotoxoplasmose presumida (6,6%, n = 4), infecção por CMV (4,9%, n = 3) e criptococose (6,6%, n = 4).

Os sinais e sintomas mais frequentes na amostra foram: febre (93,4%), perda de mais de 10,0% do peso (77,0%), manifestações gastrointestinais (68,9%; metade com diarreia), fadiga (67,2%) e dispneia (65,6%). O IMC variou de 11,4 a 28,0, com média de $18,6 \pm 3,5$ kg/m². Dez pacientes (16,4%) apresentaram lesões cutâneas

diversas; entretanto, nenhuma pôde ser comprovadamente atribuída à histoplasmose, pois não foram submetidas a biópsia. As cadeias linfonodais mais acometidas foram: cervicais (n = 6), mediastinais (n = 6) e axilares (n = 5). Dezesesseis pacientes (26,2%) apresentavam esplenomegalia e hepatomegalia simultaneamente. A duração do início dos sintomas atribuíveis à HDP até a internação variou de 2 a 240 dias, com mediana de 30,0 (14,0–90,0) dias. A descrição completa dos sinais e sintomas encontra-se na **Tabela 4**.

Tabela 4 – Sinais e sintomas de pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva (n = 61), Hospital São José, 2023-2024

Sinais e sintomas	n (%)
Febre	57 (93,4)
Perda ponderal	47 (77,0)
Manifestações gastrointestinais	42 (68,9)
Fadiga	41 (67,2)
Dispneia	40 (65,6)
Tosse seca	31 (50,8)
Hepatomegalia	27 (44,3)
Esplenomegalia	22 (36,1)
Tosse produtiva	19 (31,1)
Linfonodomegalia	18 (29,5)
Calafrios	16 (26,2)
Sudorese noturna	6 (9,8)
Dor torácica	4 (6,6)
Hemoptise	2 (3,3)
Taquipneia	1 (1,6)

Fonte: Autoria própria.

Em relação à data do diagnóstico de HIV, 32 pacientes (52,5%) foram diagnosticados na internação; nove (14,8%), em até 5 anos antes; nove (14,8%), entre 6 e 10 anos antes; seis (9,8%), entre 11 e 20 anos antes; e cinco (8,2%), há mais de 20 anos. Dos 61 pacientes, 90,2% (n = 55) não estavam em uso de TARV antes da admissão. Dentre os pacientes em uso de TARV ou que haviam usado TARV, 26 receberam os antirretrovirais nefrotóxicos: ATV-r (30,8%) ou TDF (69,2%). Sete

pacientes (11,5%) apresentavam histórico de diagnóstico prévio de histoplasmose, e 13 pacientes (21,3%) de TB. As medianas e os intervalos interquartis dos exames relacionados ao HIV estão representados na **Tabela 5**.

Tabela 5 – Carga viral, linfócitos T CD4+ e CD8+ de pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva (n = 61), Hospital São José, 2023-2024

Exame (unidade)	Resultado ¹
Carga viral do HIV (cópias/mL)	518.000,0 (22.688,0–2.120.000,0)
Linfócitos T CD4+ (células/ μ L)	46,0 (17,0–93,0)
Linfócitos T CD8+ (células/ μ L)	376,5 (256,0–807,0)
Relação CD4+/CD8+	0,1 (0,1–0,2)

Fonte: Autoria própria.

Nota: ¹ As variáveis contínuas não paramétricas foram apresentadas como mediana (1º quartil–3º quartil).

Os testes diagnósticos utilizados para o diagnóstico de HDP foram: pesquisa direta de *H. capsulatum* em diversos sítios (sangue periférico, CL, AMO e outros), isolamento do fungo em cultura de sangue, CL e AMO, e pesquisa de antígeno (Ag) urinário de *H. capsulatum*. Nem todos os pacientes puderam realizar todos os testes, seja por opção da equipe assistente ou, no caso do Ag urinário, por indisponibilidade de insumo. O tempo entre a admissão hospitalar e o diagnóstico de HDP variou de menos de 24 horas a 48 dias, com mediana de 1,0 (1,0–3,0) dias; 12 pacientes (19,7%) foram diagnosticados em até 24 horas e 43 (70,5%) em até 2 dias. O detalhamento dos exames diagnósticos realizados encontra-se na **Tabela 6**.

Tabela 6 – Frequência de positividade dos métodos diagnósticos em pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva (n = 61), Hospital São José, 2023-2024

Método diagnóstico (positividade)	n (%) ¹
Antígeno urinário (LFA)	37/40 (92,5)
Cultura de creme leucocitário	39/50 (78,0)
Pesquisa direta em creme leucocitário	32/52 (61,5)
Cultura de aspirado de medula óssea	6/10 (60,0)
Hemocultura	9/19 (47,4)
Pesquisa direta em aspirado de medula óssea	4/12 (33,3)

Pesquisa direta em sangue periférico 9/61 (14,8)

Pesquisa direta ou cultura em outro sítio 4/61 (6,6)

Fonte: Autoria própria.

Legenda: LFA: *Lateral Flow Assay*.

Nota: ¹ Os métodos foram apresentados como número de exames positivos/número de exames realizados (percentual de positividade).

Dos três pacientes que tiveram a pesquisa direta de *H. capsulatum* positiva em outros sítios, dois foram em amostras respiratórias (lavados brônquicos) e um, em estudo histopatológico de cólon. Além disso, um paciente apresentou cultura positiva de amostra de líquido pleural. Esses quatro casos tiveram confirmação de histoplasmose por outros métodos diagnósticos definitivos (três por culturas de sítios estéreis e um por Ag urinário).

Os exames laboratoriais admissionais dos pacientes estão apresentados na **Tabela 7**. Exames, como triglicerídeos, ferritina e fibrinogênio, foram coletados apenas quando havia suspeita de LHH. Considerando que o laboratório não discriminava o valor exato de ferritinemia acima de 1.500 ng/mL, optou-se por diferenciar os resultados menores e maiores que esse ponto de corte.

Tabela 7 – Exames laboratoriais admissionais de pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva (n = 61), Hospital São José, 2023-2024

Exame (unidade)	Valores de referência	Número de coletas	Resultado ¹
Hb (g/dL)	11,4–18,0	61	9,4 ± 2,0
Hematócrito (%)	36,0–54,0	61	27,9 ± 6,1
Leucócitos (células/ μ L)	4.000,0–10.000,0	61	3.547,2 ± 2.022,5
Neutrófilos (células/ μ L)	4.300,0–5.300,0	61	2.861,9 ± 1.739,1
Linfócitos (células/ μ L)	1.600,0–2.200,0	61	364,0 (180,0–540,0)
Plaquetas (/ μ L)	150.000,0–440.000,0	61	119.016,4 ± 78.986,6
PCR (mg/L)	< 5,0	56	120,0 (65,9–157,6)
Ureia (mg/dL)	10,0–45,0	61	49,7 ± 40,7
Cr-s (mg/dL)	H: 0,7–1,3 M: 0,6–1,2	61	1,0 (0,7–1,3)
ClCr (mL/min/1,73 m ²)	≥ 60,0	61	93,6 ± 34,2
Sódio (mEq/L)	136,0–145,0	61	130,2 ± 5,1

Potássio (mEq/L)	3,5–5,1	60	4,1 ± 0,7
Cloro (mEq/L)	98,0–107,0	51	101,8 ± 5,6
Ca iônico (mEq/L)	1,12–1,32	56	1,1 ± 0,1
Ca total (mg/dL)	8,6–10,3	38	8,1 ± 1,0
Fósforo (mg/dL)	2,5–5,6	11	4,2 ± 2,0
Magnésio (mg/dL)	1,9–2,7	49	1,9 ± 0,3
pH	7,35–7,45	56	7,4 ± 0,1
Bicarbonato (mEq/L)	21,0–28,0	56	21,4 ± 4,5
Base excess (mEq/L)	–3,0–+3,0	56	–4,1 (–5,5––0,2)
AST (U/L)	13,0–39,0	61	189,4 (72,0–385,0)
ALT (U/L)	7,0–52,0	61	59,0 (29,0–102,0)
Triglicerídeos (mg/dL)	< 150,0	21	201,3 ± 111,5
BT (mg/dL)	0,3–1,0	58	0,7 (0,5–1,6)
BD (mg/dL)	0–0,2	58	0,3 (0,1–0,8)
BI (mg/dL)	0–0,8	58	0,4 (0,3–0,7)
Albumina (g/dL)	3,5–5,6	17	2,2 ± 0,6
FA (U/L)	34,0–104,0	47	310,0 (101,0–542,0)
GGT (U/L)	9,0–64,0	44	118,2 (76,0–283,0)
LDH (U/L)	140,0–271,0	59	1.511,0 (596,0–3.336,0)
Ferritina > 1.500 ng/mL	H: 28,0–365,0 M: 9,0–148,0	37	30 (81,1%)
Fibrinogênio (mg/dL)	180,0–400,0	17	218,6 ± 147,4
TAP (RNI)	≤ 1,2	55	1,2 ± 0,2
TTPa (RPC)	0,9–1,2	51	1,3 ± 0,4

Fonte: Autoria própria.

Legenda: Hb: Hemoglobina; H: Homens; M: Mulheres; PCR: Proteína C reativa; Cr-s: Creatinina sérica; CICr: *Clearance* de creatinina; Ca: Cálcio; AST: Aspartato aminotransferase; ALT: Alanina aminotransferase; BT: Bilirrubina total; BD: Bilirrubina direta; BI: Bilirrubina indireta; FA: Fosfatase alcalina; GGT: Gama-glutamilttransferase; LDH: Lactato desidrogenase; TAP: Tempo de atividade da protrombina; RNI: Razão normalizada internacional; TTPa: Tempo de tromboplastina parcial ativada; RPC: Relação paciente/controle.

Nota: ¹ As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média ± desvio-padrão, e as não paramétricas como mediana (1º quartil–3º quartil).

Cinquenta e cinco pacientes (90,2%) realizaram TC de tórax. Os padrões tomográficos mais frequentes foram: nodular (54,5%, n = 30), reticular (36,4%, n =

20), vidro fosco (36,4%, n = 20), derrame pleural (30,9%, n = 17), enfisematoso (21,8%, n = 12), consolidação (20,0%, n = 11) e árvore em brotamento (16,4%, n = 9).

Em relação ao tratamento de indução, 59 pacientes (96,7%) receberam pelo menos uma dose de alguma das formulações de Anfo B e dois (3,3%) iniciaram terapia diretamente com itraconazol, pois foram considerados quadros leves. Um paciente (1,6%) tinha indicação para profilaxia secundária para leishmaniose visceral com Anfo B-L e já havia realizado tratamento de indução prévio para histoplasmoses, quando foi diagnosticado com HDP e criptococose, sendo tratado com fluconazol em dose elevada (para *Cryptococcus neoformans*) e mantendo Anfo B-L em dose quinzenal.

A Anfo B-D foi prescrita para 49 pacientes (80,3%), com duração variando de 1 a 14 dias, totalizando 148 doses diárias na amostra. Já a Anfo B-CL foi administrada para 44 pacientes (72,1%), com tempo variando de 1 a 22 dias, totalizando 465 doses diárias. Por fim, a Anfo B-L foi administrada para 17 pacientes (27,9%), com variação de 3 a 15 dias, totalizando 173 doses diárias. Quatro pacientes (6,6%) receberam pelo menos uma dose diária de cada formulação. Ao somar os dias de administração das três formulações de Anfo B, os pacientes receberam esse antifúngico por uma mediana de 14,0 (11,0–15,0) dias.

Em relação à terapia de manutenção, 32 pacientes (52,5%) iniciaram o uso de itraconazol ainda durante a internação. A terapia preferencial para os pacientes que não podiam usar este azólico devido às interações com rifampicina ou inibidores de protease foi a Anfo B-D, em dose semanal.

Dos 61 pacientes internados no período, 46 (75,4%) tiveram alta e 15 (24,6%) evoluíram para óbito. O tempo entre a admissão e a alta variou de 4 a 84 dias (mediana de 19,0 [16,0–23,5] dias). Já para os pacientes que foram a óbito, o tempo variou de 2 a 68 dias (mediana de 17,0 [5,0–40,5] dias).

Entre os pacientes que receberam alta, 93,5% (n = 43) mantiveram acompanhamento ambulatorial regular por até 180 dias após a saída. Dois pacientes (4,3%) tiveram perda de seguimento e um (2,2%) foi reinternado por HDP, evoluindo para óbito, perfazendo uma mortalidade em 180 dias de 26,3%.

Outros desfechos avaliados foram: internação em UTI, suporte ventilatório invasivo, choque com necessidade de droga vasoativa, IRA, necessidade de TRS e diagnóstico de LHH (ver **Tabela 8**).

Tabela 8 – Desfechos dos pacientes com HIV internados por histoplasmose disseminada progressiva (n = 61), Hospital São José, 2023-2024

Desfecho	n (%)
Injúria renal aguda*	52 (89,7)
Estágio da injúria renal aguda*	
Sem IRA	6 (10,3)
Estágio 1	11 (19,0)
Estágio 2	17 (29,3)
Estágio 3	24 (41,4)
Necessidade de terapia intensiva	27 (44,3)
Necessidade de droga vasoativa	18 (29,5)
Suporte ventilatório invasivo	17 (27,9)
Necessidade de terapia renal substitutiva	16 (26,2)
Linfocitose hemofagocítica	16 (26,2)
Óbito	15 (24,6)

Fonte: Autoria própria.

Legenda: IRA: Injúria renal aguda.

Nota: * Foram analisados 58 pacientes para estes desfechos (três foram excluídos por doença renal crônica prévia).

5.2 Fatores associados à injúria renal aguda

Buscou-se investigar a incidência de IRA em pacientes com aids avançada e HDP, bem como os fatores associados, incluindo novos biomarcadores. Após a exclusão dos pacientes com DRC prévia, foram incluídos 58 pacientes (79,3% homens), com idade média de $40,4 \pm 11,3$ anos. Os pacientes foram divididos em quatro grupos: sem IRA (n = 6), IRA estágio 1 (n = 11), IRA estágio 2 (n = 17) e IRA estágio 3 (n = 24). Esses grupos foram comparados quanto aos parâmetros sociodemográficos, clínicos e laboratoriais, incluindo os novos biomarcadores, bem como aos desfechos.

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto ao sexo, à idade, à raça, ao nível de escolaridade, ao estado civil, à religião e à procedência. Observou-se maior frequência de pacientes nascidos em Fortaleza no estágio 2 (88,2%) e, no interior do Ceará, no estágio 3 (54,2%), com diferença

estatisticamente significativa, com resíduos padronizados ajustados maiores que 1,96, contribuindo para a diferença significativa ($p = 0,01$). A magnitude da associação foi considerada moderada ($V = 0,352$). As diferenças entre os grupos estão apresentadas na **Tabela 9**.

Tabela 9 – Dados sociodemográficos de pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e associação com a injúria renal aguda ($n = 58$), Hospital São José, 2023-2024

Parâmetros	Sem IRA ($n = 6$) ¹	IRA-1 ($n = 11$) ¹	IRA-2 ($n = 17$) ¹	IRA-3 ($n = 24$) ¹	p- valor ²	Tamanho de efeito ³
Idade (anos)	46,5 ± 12,4	38,2 ± 8,5	38,5 ± 8,2	41,3 ± 13,7	0,432	$\omega^2 <$ 0,001
Raça						
Branca	1 (16,7%)	1 (9,1%)	0	2 (8,3%)	0,671	$V = 0,187$
Parda	5 (83,3%)	10 (90,9%)	15 (88,2%)	20 (83,3%)		
Preta	0	0	2 (11,8%)	2 (8,3%)		
Sexo masculino	5 (83,3%)	8 (72,7%)	14 (82,4%)	19 (79,2%)	0,931	$V = 0,088$
Escolaridade						
Fundamental ou menos	2 (40,0%)	4 (36,4%)	6 (37,5%)	13 (61,9%)	0,345	$V = 0,252$
Médio	3 (60,0%)	4 (36,4%)	6 (37,5%)	7 (33,3%)		
Superior	0	3 (27,3%)	4 (25,0%)	1 (4,8%)		
Naturalidade						
Fortaleza	3 (50,0%)	7 (63,6%)	15 (88,2%)	9 (37,5%)	0,010*	$V = 0,352$
RMF	1 (16,7%)	1 (9,1%)	0	2 (8,3%)		
Interior do Ceará	1 (16,7%)	3 (27,3%)	2 (11,8%)	13 (54,2%)		
Outro estado	1 (16,7%)	0	0	0		
Procedência						
Fortaleza	5 (83,3%)	8 (72,7%)	14 (82,4%)	13 (54,2%)	0,093	$V = 0,293$
RMF	0	1 (9,1%)	1 (5,9%)	3 (12,5%)		
Interior do Ceará	0	2 (18,2%)	2 (11,8%)	8 (33,3%)		
Outro estado	1 (16,7%)	0	0	0		

Procedência de zona rural	1 (16,7%)	1 (9,1%)	1 (5,9%)	5 (20,8%)	0,544	V = 0,192
Religião						
Católica	3 (60,0%)	3 (33,3%)	7 (50,0%)	10 (45,5%)		
Evangélica	1 (20,0%)	1 (11,1%)	3 (21,4%)	8 (36,4%)	0,554	V = 0,228
Outra	0	1 (11,1%)	2 (14,3%)	2 (9,1%)		
Sem religião	1 (20,0%)	4 (44,4%)	2 (14,3%)	2 (9,1%)		
Estado civil						
Casado	2 (33,3%)	4 (36,4%)	1 (5,9%)	5 (21,7%)		
Divorciado	0	0	1 (5,9%)	2 (8,7%)	0,685	V = 0,195
Solteiro	4 (66,7%)	6 (54,5%)	13 (76,5%)	13 (56,5%)		
União estável	0	1 (9,1%)	2 (11,8%)	3 (13,0%)		

Fonte: Autoria própria.

Legenda: IRA: Injúria renal aguda; IRA-1: IRA estágio 1; IRA-2: IRA estágio 2; IRA-3: IRA estágio 3; V: V de Cramér; RMF: Região metropolitana de Fortaleza.

Nota: ¹ As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média \pm desvio-padrão; as variáveis categóricas foram apresentadas como contagem (frequência relativa); ² Para as comparações entre as médias de idade, foi usada a ANOVA de uma via. Para as comparações entre as variáveis categóricas, foi utilizado o teste de Qui-quadrado de Pearson; ³ Para a interpretação de tamanho de efeito pelo *omega squared* (ω^2), foram considerados valores: baixo (entre 0,01 e 0,06), médio (entre 0,06 e 0,14) e alto (maior que 0,14). Para o V, foram considerados: < 0,06 como irrisório, entre 0,06 e 0,17 como pequeno, entre 0,17 e 0,29 como médio e > 0,29 como grande; * A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto ao uso de substâncias, seja de álcool ($p = 0,582$), tabaco ($p = 0,273$), crack ($p = 0,447$), cocaína ($p = 0,668$) ou maconha ($p = 0,142$). Os grupos também não apresentaram diferenças entre a presença de DM e/ou HAS ($p = 0,814$), nefrolitíase ($p = 0,814$) e pneumopatias crônicas ($p = 0,696$).

No que se refere ao momento do diagnóstico de HIV, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,362$). Por outro lado, observou-se uma associação estatisticamente significativa entre o uso prévio de TARV e o estágio de IRA ($p = 0,003$), especialmente devido à maior proporção de pacientes sem IRA que faziam uso de TARV antes da admissão (50,0%; $n = 3/6$), em contraste com a ausência de uso prévio de TARV entre os pacientes com IRA estágio 3. A magnitude da associação foi considerada moderada ($V = 0,492$).

Observou-se também diferença significativa na distribuição do uso de TARV potencialmente nefrotóxica entre os diferentes estágios de IRA ($p = 0,023$). Destaca-se, por exemplo, que, no grupo sem IRA, todos os pacientes referiram uso de TARV nefrotóxica, enquanto, nos estágios 1, 2 e 3, as frequências variaram entre 29,4% e 45,5%. O detalhamento das informações encontra-se na **Tabela 10**.

Tabela 10 – Momento do diagnóstico de HIV e histórico de terapia antirretroviral em pacientes com histoplasmose disseminada progressiva e associação com a injúria renal aguda (n = 58), Hospital São José, 2023-2024

Parâmetros	Sem IRA (n = 6) ¹	IRA-1 (n = 11) ¹	IRA-2 (n = 17) ¹	IRA-3 (n = 24) ¹	p- valor ²	Tamanho de efeito ³
Diagnóstico de HIV						
Internação	2 (33,3%)	5 (45,5%)	10 (58,8%)	14 (58,3%)	0,362	V = 0,274
Antes da internação (< 5 anos)	2 (33,3%)	0	3 (17,6%)	4 (16,7%)		
5-10 anos	1 (16,7%)	3 (27,3%)	2 (11,8%)	3 (12,5%)		
11-20 anos	0	1 (9,1%)	2 (11,8%)	3 (12,5%)		
> 20 anos	1 (16,7%)	2 (18,2%)	0	0		
TARV antes da admissão	3 (50,0%)	2 (18,2%)	1 (5,9%)	0	0,003*	V = 0,492
Uso prévio de ATV-r e/ou TDF	6 (100,0%)	5 (45,5%)	5 (29,4%)	9 (37,5%)	0,023*	V = 0,406

Fonte: Autoria própria.

Legenda: IRA: Injúria renal aguda; IRA-1: IRA estágio 1; IRA-2: IRA estágio 2; IRA-3: IRA estágio 3; V: V de Cramér; TARV: Terapia antirretroviral; ATV-r: Atazanavir/ritonavir; TDF: Tenofovir desoproxila fumarato.

Nota: ¹ As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média \pm desvio-padrão; as variáveis categóricas foram apresentadas como contagem (frequência relativa); ² Para as comparações entre as médias de idade, foi usada a ANOVA de uma via. Para as comparações entre as variáveis categóricas, foi utilizado o teste de Qui-quadrado de Pearson; ³ Para a interpretação de tamanho de efeito pelo V, foram considerados: < 0,06 como irrisório, entre 0,06 e 0,17 como pequeno, entre 0,17 e 0,29 como médio e > 0,29 como grande; * A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Não houve diferenças entre os grupos quanto ao histórico de histoplasmose ($p = 0,936$) e de TB ($p = 0,101$), nem quanto às exposições de risco para *H. capsulatum* ($p = 0,767$).

Além disso, não foi constatada diferença entre os grupos quanto à presença de coinfeções, de forma geral ($p = 0,763$) ou individualizada: sífilis ($p = 0,154$), hepatite B ($p = 0,516$), TB ($p = 0,238$), pneumocistose presumida ($p = 0,317$), neurotoxoplasmose presumida ($p = 0,613$), CMV ($p = 0,214$) e criptococose ($p = 0,613$). Apenas um caso de leishmaniose visceral (no grupo sem IRA) foi identificado na amostra, o que limitou a comparação entre os grupos.

No que diz respeito às manifestações clínicas, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação a sudorese noturna ($p = 0,207$), calafrios ($p = 0,088$), fadiga ($p = 0,601$), perda de mais de 10,0% do peso corporal ($p = 0,864$), tosse seca ($p = 0,291$), dor torácica ($p = 0,142$), hemoptise ($p = 0,814$), taquipneia ($p = 0,696$), sintomas gastrointestinais ($p = 0,393$), esplenomegalia ($p = 0,849$) e linfonodomegalias ($p = 0,168$). A análise individualizada das linfonodomegalias por cadeias também não demonstrou diferença entre os grupos cervicais ($p = 0,882$), axilares ($p = 0,071$), mesentéricos ($p = 0,226$), retroperitoneais ($p = 0,226$), submandibulares ($p = 0,489$), mediastinais ($p = 0,756$), inguinais ($p = 0,696$), infracarinais ($p = 0,484$) e hilares ($p = 0,226$).

Apesar do grupo sem IRA ter apresentado menor frequência de febre (66,7%) em comparação aos estágios de IRA (entre 94,1% e 100%), essa diferença não atingiu significância estatística ($p = 0,054$). De forma análoga, a frequência de dispneia apresentou tendência a ser maior nos estágios de IRA em comparação ao grupo sem IRA, porém sem atingir significância estatística ($p = 0,056$). Por outro lado, o índice de massa corporal (IMC) diferiu significativamente entre os grupos ($p = 0,024$; $\omega^2 = 0,114$), o que evidencia um tamanho de efeito moderado. O grupo sem IRA apresentou média de $18,3 \pm 3,7$ kg/m², enquanto os demais grupos apresentaram as seguintes médias: $18,6 \pm 3,6$ (estágio 1), $20,5 \pm 3,6$ (estágio 2) e $17,1 \pm 3,0$ (estágio 3). O teste *post hoc* demonstrou diferença significativa entre os grupos de IRA nos estágios 2 e 3 ($p = 0,013$; $g = 1,076$), indicando uma elevada magnitude de efeito.

Observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto à presença de tosse produtiva ($p = 0,018$) e de hepatomegalia ($p = 0,040$). Observou-se que pacientes com tosse produtiva estavam mais frequentemente nos estágios mais avançados de IRA, especialmente no estágio 2 (58,8%), com diferença

estatisticamente significativa, enquanto nenhum caso do grupo sem IRA apresentou esse sintoma. As frequências nos estágios 1 e 3 foram de 18,2% e 25,0%, respectivamente. A magnitude da associação foi moderada ($V = 0,417$). Em relação à hepatomegalia, nenhum paciente do grupo sem IRA a apresentava, ao passo que as frequências aumentaram progressivamente nos estágios 1, 2 e 3 (36,4%, 41,2% e 62,5%, respectivamente). A associação foi estatisticamente significativa para o Estágio 3. O V de Cramér foi de 0,379, indicando associação de intensidade moderada.

Apesar de os pacientes com IRA apresentarem medianas de carga viral mais altas e de CD4 e CD8 menores em comparação com aqueles sem IRA, não houve diferenças significativas entre os grupos (ver **Tabela 11**).

Tabela 11 – Carga viral e contagem de linfócitos T CD4+ e CD8+ de pacientes com HIV e histoplasmoze disseminada progressiva e associação com a injúria renal aguda (n = 58), Hospital São José, 2023-2024

Exame (unidade)	Sem IRA (n = 6) ¹	IRA-1 (n = 11) ¹	IRA-2 (n = 17) ¹	IRA-3 (n = 24) ¹	p- valor ²	T. de efeito ³
CV-HIV (cóp./mL)	451,0 (168,0– 24.873,0)	948.803,0 (877,0– 3.710.000,0)	378.000,0 (78.877,0– 1.510.000,0)	1.160.000,0 (79.679,0– 7.219.565,0)	0,092	<i>rank</i> η^2 = 0,078
CD4 (cél./ μ L)	76,5 (23,0– 167,0)	27,0 (8,0– 79,0)	31,0 (19,0– 67,0)	48,5 (15,5– 95,0)	0,627	<i>rank</i> η^2 < 0,001
CD8 (cél./ μ L)	707,0 (323,0– 1.166,5)	416,5 (202,0– 664,5)	400,0 (173,0– 793,0)	292,5 (240,0– 813,0)	0,598	<i>rank</i> η^2 < 0,001
CD4/ CD8	0,1 (0,1–0,4)	0,1 (0,0–0,1)	0,1 (0,0–0,2)	0,1 (0,1–0,2)	0,557	<i>rank</i> η^2 < 0,001

Fonte: Autoria própria.

Legenda: IRA: Injúria renal aguda; IRA-1: IRA estágio 1; IRA-2: IRA estágio 2; IRA-3: IRA estágio 3; T.: Tamanho; CV-HIV: Carga viral do HIV; cóp.: cópias; CD4: Contagem de linfócitos T CD4+; cél.: células; CD8: Contagem de linfócitos T CD8+; CD4/CD8: Relação CD4/CD8.

Nota: ¹ As variáveis contínuas não paramétricas foram apresentadas como mediana (1º quartil–3º quartil); ² Para as comparações entre as variáveis não paramétricas, foi usado o teste de Kruskal-Wallis; ³ Para a interpretação de tamanho de efeito pelo *rank eta squared* (η^2), foram considerados os valores: variação de 0 a 1 (quanto mais próximo de 1, maior).

Relativamente aos exames laboratoriais, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos níveis séricos de plaquetas, PCR, AST, bicarbonato, bilirrubina total e frações e LDH. Os exames laboratoriais e as diferenças entre os grupos estão representados na **Tabela 12**.

Tabela 12 – Exames laboratoriais de pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e associação com a injúria renal aguda (n = 58), Hospital São José, 2023-2024

Exame (unidade)	Sem IRA (n = 6) ¹	IRA-1 (n = 11) ¹	IRA-2 (n = 17) ¹	IRA-3 (n = 24) ¹	p- valor ²	Tamanho de efeito ³
Hb (g/dL)	10,0 ± 3,0	9,0 ± 1,7	9,9 ± 2,1	9,2 ± 1,7	0,552	$\omega^2 <$ 0,001
Ht (%)	29,6 ± 8,7	26,8 ± 5,6	29,4 ± 6,7	27,3 ± 4,9	0,550	$\omega^2 <$ 0,001
Leucócitos (células/ μ L)	3.850,0 ± 1.447,4	2.916,4 ± 2.028,2	2.954,7 ± 1.329,4	4.045,8 ± 2.440,4	0,257	$\omega^2 =$ 0,020
Neutrófilos (células/ μ L)	2.581,5 ± 1.168,0	2.469,8 ± 1.840,2	2.405,3 ± 1.162,8	3.328,3 ± 2.094,4	0,321	$\omega^2 =$ 0,010
Linfócitos (células/ μ L)	542,5 (463,0– 1.297,0)	136,0 (114,0– 349,0)	322,0 (202,0– 483,0)	378,0 (210,5– 561,5)	0,073	$rank \eta^2 =$ 0,074
Plaquetas (/ μ L)	206.833,3 ± 74.057,9	95.909,1 ± 58.683,0	103.411,8 ± 79.325,3	123.375,0 ± 80.117,7	0,028*	$\omega^2 =$ 0,105
PCR (mg/L)	67,2 (36,3– 91,9)	103,1 (56,6– 154,6)	111,8 (80,1– 138,4)	148,0 (89,3– 205,5)	0,043*	$rank \eta^2 =$ 0,105
Cr-s _{adm} (mg/dL)	1,0 (0,7– 1,1)	0,9 (0,7– 1,1)	0,8 (0,6– 1,0)	1,1 (0,7– 1,4)	0,155	$rank \eta^2 =$ 0,042
ClCr _{adm} (mL/min/ 1,73 m ²)	98,5 ± 22,5	102,5 ± 27,0	109,8 ± 23,4	85,8 ± 35,6	0,086	$\omega^2 =$ 0,064
Sódio (mEq/L)	132,2 ± 5,2	127,5 ± 2,8	130,9 ± 4,1	129,8 ± 6,2	0,234	$\omega^2 =$ 0,024

Potássio (mEq/L)	4,2 ± 0,2	4,1 ± 0,7	3,9 ± 0,7	4,2 ± 0,7	0,725	$\omega^2 < 0,001$
Cloreto (mEq/L)	100,3 ± 3,1	101,3 ± 5,2	101,1 ± 5,2	102,3 ± 6,7	0,879	$\omega^2 < 0,001$
Cálcio iônico (mEq/L)	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,307	$\omega^2 = 0,013$
Cálcio total (mg/dL)	8,4 ± 1,6	8,4 ± 1,2	8,0 ± 0,3	7,6 ± 0,9	0,220	$\omega^2 = 0,045$
Magnésio (mg/dL)	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,3	1,9 ± 0,3	2,0 ± 0,3	0,896	$\omega^2 < 0,001$
pH	7,4 ± 0,1	7,4 ± 0,1	7,4 ± 0,1	7,4 ± 0,1	0,408	$\omega^2 < 0,001$
HCO₃⁻ (mEq/L)	23,2 ± 3,8	20,2 ± 3,1	23,6 ± 5,0	19,7 ± 4,1	0,037*	$\omega^2 = 0,104$
BE (mEq/L)	-2,2 (-4,7–1,2)	-3,6 (-6,9–0,8)	-0,3 (-5,3–0,4)	-4,8 (-7,5–2,5)	0,068	$rank \eta^2 = 0,084$
AST (U/L)	49,0 (28,0–66,5)	262,0 (93,0–518,9)	119,0 (72,0–302,8)	292,5 (136,1–549,5)	0,009*	$rank \eta^2 = 0,157$
ALT (U/L)	32,0 (16,0–43,0)	49,0 (21,0–99,9)	65,0 (35,0–102,0)	75,5 (30,5–126,5)	0,166	$rank \eta^2 = 0,038$
Triglicerídeos (mg/dL)	90,0 ± 23,2	267,3 ± 118,9	225,3 ± 124,0	210,4 ± 105,7	0,207	$\omega^2 = 0,095$
BT (mg/dL)	0,4 (0,3–0,6)	1,1 (0,6–2,3)	0,5 (0,4–0,7)	1,0 (0,6–2,2)	0,003*	$rank \eta^2 = 0,219$
BD (mg/dL)	0,1 (0,1–0,2)	0,5 (0,2–1,4)	0,2 (0,1–0,4)	0,5 (0,2–1,3)	0,002*	$rank \eta^2 = 0,242$
BI (mg/dL)	0,3 (0,2–0,5)	0,7 (0,4–0,9)	0,3 (0,3–0,4)	0,6 (0,4–0,9)	0,003*	$rank \eta^2 = 0,208$
FA (U/L)	161,0 (142,0–384,0)	149,0 (107,0–513,0)	101,0 (86,0–310,0)	456,5 (250,0–600,5)	0,166	$rank \eta^2 = 0,051$

GGT (U/L)	129,0 (79,0– 137,0)	101,0 (80,0– 319,6)	106,0 (45,0– 151,0)	256,0 (76,0– 415,0)	0,441	$rank \eta^2 < 0,001$
LDH (U/L)	197,0 (170,0– 309,0)	1.788,0 (809,0– 3.336,0)	794,0 (541,0– 2.129,0)	2.204,0 (1.148,0– 4.609,0)	0,006*	$rank \eta^2 = 0,181$
Ferritina > 1.500 ng/mL	2 (66,7%)	6 (100,0%)	6 (66,7%)	14 (82,4%)	0,409	$V = 0,287$
TAP (RNI)	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,3	0,212	$\omega^2 = 0,031$
TTPa (RPC)	1,1 ± 0,1	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,1	1,3 ± 0,3	0,100	$\omega^2 = 0,070$

Fonte: Autoria própria.

Legenda: IRA: Injúria renal aguda; IRA-1: IRA estágio 1; IRA-2: IRA estágio 2; IRA-3: IRA estágio 3; Hb: Hemoglobina; Ht: Hematócrito; PCR: Proteína C reativa; Cr-s: Creatinina sérica; ClCr: Clearance de creatinina; adm: admissional; HCO₃⁻: Bicarbonato; BE: Base excess; AST: Aspartato aminotransferase; ALT: Alanina aminotransferase; BT: Bilirrubina total; BD: Bilirrubina direta; BI: Bilirrubina indireta; FA: Fosfatase alcalina; GGT: Gama-glutamilttransferase; LDH: Lactato desidrogenase; TAP: Tempo de atividade da protrombina; RNI: Razão normalizada internacional; TTPa: Tempo de tromboplastina parcial ativada; RPC: Relação paciente/controle.

Nota: ¹ As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média ± desvio-padrão, e as não paramétricas como mediana (1º quartil–3º quartil); as variáveis categóricas foram apresentadas como número (frequência); ² Para as comparações entre as variáveis contínuas com distribuição normal, foi usada a ANOVA de uma via, e para as não paramétricas, foi usado o teste de Kruskal-Wallis. Para as comparações entre as variáveis categóricas, foi usado o teste de Qui-quadrado de Pearson; ³ Para a interpretação de tamanho de efeito pelo *omega squared* (ω^2), foram considerados valores: baixo (entre 0,01 e 0,06), médio (entre 0,06 e 0,14) e alto (maior que 0,14). Para o *rank eta squared* (η^2), foram considerados os valores: variação de 0 a 1 (quanto mais próximo de 1, maior). Para o V, foram considerados: < 0,06 como irrisório, entre 0,06 e 0,17 como pequeno, entre 0,17 e 0,29 como médio e > 0,29 como grande; * A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Para as plaquetas, a análise *post hoc* evidenciou que as diferenças estavam concentradas entre o grupo sem IRA e os grupos IRA nos estágios 1 e 2. Pacientes sem IRA apresentaram contagens de plaquetas significativamente maiores em comparação ao estágio 1 ($p = 0,028$; $g = 1,773$) e ao estágio 2 ($p = 0,029$; $g = 1,349$). Em ambas as comparações, os tamanhos de efeito foram elevados.

Para a PCR, apesar da significância atingida, o teste *post hoc* não demonstrou diferença significativa entre os grupos. Para o bicarbonato, o teste *post hoc* evidenciou diferença significativa entre os grupos IRA, estágios 2 e 3 ($p = 0,045$; $g = 0,866$), indicando tamanho de efeito grande. Para a AST, a análise *post hoc* demonstrou diferenças significativas entre os grupos sem IRA e IRA estágio 1 ($p =$

0,038; $r_{rb} = 0,818$), bem como entre sem IRA e IRA estágio 3 ($p = 0,008$; $r_{rb} = 0,750$), ambas com tamanhos de efeito altos.

Para a bilirrubina total, o teste *post hoc* demonstrou diferenças significativas entre os grupos sem IRA e IRA estágio 1 ($p = 0,046$; $r_{rb} = 0,712$), IRA estágio 1 e IRA estágio 2 ($p = 0,047$; $r_{rb} = 0,642$), bem como entre IRA estágio 2 e IRA estágio 3 ($p = 0,048$; $r_{rb} = 0,531$), configurando elevadas magnitudes de efeito. Analogamente, os testes *post hoc* para as frações de bilirrubina evidenciaram diferenças significativas para as comparações dos grupos sem IRA e IRA estágio 1 ($p = 0,040$; $r_{rb} = 0,758$), sem IRA e IRA estágio 3 ($p = 0,007$; $r_{rb} = 0,833$), assim como entre IRA estágio 2 e IRA estágio 3 ($p = 0,040$; $r_{rb} = 0,534$) na análise da bilirrubina direta (BD), e para os grupos IRA estágio 1 e IRA estágio 2 ($p = 0,008$; $r_{rb} = 0,830$), bem como entre IRA estágio 2 e IRA estágio 3 ($p = 0,044$; $r_{rb} = 0,497$) na análise da bilirrubina indireta. As magnitudes das associações foram todas consideradas altas.

Para o LDH, a análise *post hoc* demonstrou diferenças significativas nas comparações entre os grupos sem IRA e IRA estágio 1 ($p = 0,034$; $r_{rb} = 0,891$), bem como entre sem IRA e IRA estágio 3 ($p = 0,006$; $r_{rb} = 0,826$), com tamanho de efeito elevado em ambas.

O fibrinogênio foi mensurado em apenas um paciente do grupo sem IRA (570,5 mg/dL), impossibilitando a inclusão deste grupo na análise. Assim, realizaram-se comparações dos níveis de fibrinogênio entre os grupos com IRA (estágios 1, 2 e 3), sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,561$).

Vinte e três pacientes (39,7%) coletaram sumário de urina. Destes, 15 pacientes (65,2%) apresentaram proteinúria, sem diferença significativa entre os grupos ($p = 0,462$; $V = 0,335$). De forma análoga, foi constatada a presença de cilindros granulosos no sedimento urinário de oito pacientes (34,8%), também sem diferença significativa entre os grupos ($p = 0,389$; $V = 0,362$).

Considerando o baixo número de pacientes com mensuração de nefrina urinária entre os grupos, optou-se por analisá-la de forma dicotômica (detectável ou indetectável). O biomarcador foi detectável em 33,3% ($n = 1/3$) dos pacientes do grupo sem IRA, 42,9% ($n = 3/7$) do grupo IRA estágio 1, 62,5% ($n = 5/8$) do grupo IRA estágio 2 e 66,7% ($n = 4/6$) do grupo IRA estágio 3. Apesar das frequências progressivamente maiores conforme a evolução da IRA, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,685$; $V = 0,249$).

Dentre os novos biomarcadores mensurados, apenas a Ang-2 ($p = 0,011$; $rank \eta^2 = 0,282$) apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Além disso, a relação Ang-2/Ang-1 também diferiu significativamente entre os grupos ($p = 0,011$; $rank \eta^2 = 0,279$). Os resultados dos novos biomarcadores e as comparações entre os grupos estão ilustrados na **Tabela 13**.

Tabela 13 – Novos biomarcadores em pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e associação com a injúria renal aguda (n = 58), Hospital São José, 2023-2024

Exame (unidade)	Sem IRA (n = 6) ¹	IRA-1 (n = 11) ¹	IRA-2 (n = 17) ¹	IRA-3 (n = 24) ¹	p- valor ²	Tamanho de efeito ³
MCP-1 (pg/mg-Cr)	117,0 (25,0– 209,0)	128,5 (73,7– 205,7)	181,9 (80,4– 301,4)	158,2 (108,3– 338,4)	0,874	$rank \eta^2 <$ 0,001
NGAL (ng/mg-Cr)	188,4 (42,1– 334,7)	233,5 (220,2– 349,4)	89,7 (59,6– 224,6)	170,4 (156,7– 201,2)	0,202	$rank \eta^2 =$ 0,090
VCAM-1 (ng/mL)	5.773,6 (3.331,3– 8.825,4)	8.783,9 (5.308,0– 12.416,6)	5.524,7 (3.053,7– 6.658,7)	7.977,2 (4.593,4– 8.779,3)	0,356	$rank \eta^2 =$ 0,008
Syndecan-1 (ng/mL)	731,2 (247,6– 1.246,2)	1.587,1 (1.332,0– 1.650,7)	1.178,5 (694,7– 1.478,7)	1.360,4 (423,2– 1.604,6)	0,141	$rank \eta^2 =$ 0,088
Ang-1 (ng/mL)	52,4 (21,8– 63,4)	40,4 (31,1– 50,3)	47,7 (26,6– 70,0)	50,4 (34,9– 76,9)	0,613	$rank \eta^2 <$ 0,001
Ang-2 (ng/mL)	1,8 (1,0–2,1)	4,4 (1,6–6,1)	1,4 (0,7–2,1)	3,6 (2,2–7,0)	0,011*	$rank \eta^2 =$ 0,282
Ang-2/ Ang-1	0,0 (0,0–0,3)	0,1 (0,0–0,2)	0,0 (0,0–0,1)	0,1 (0,0–0,1)	0,011*	$rank \eta^2 =$ 0,279
IL-6 (pg/mL)	39,6 (35,0– 50,0)	132,0 (73,3– 326,3)	37,1 (23,5– 67,7)	99,8 (29,5– 269,8)	0,084	$rank \eta^2 =$ 0,126

Fonte: Autoria própria.

Legenda: IRA: Injúria renal aguda; IRA-1: IRA estágio 1; IRA-2: IRA estágio 2; IRA-3: IRA estágio 3; MCP-1: *Monocyte Chemoattractant Protein-1*; NGAL: *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin*;

VCAM-1: *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*; Ang: Angiopietina; Ang-2/Ang-1: Relação Ang-2/Ang-1; IL: Interleucina.

Nota: ¹ As variáveis contínuas não paramétricas foram apresentadas como mediana (1º quartil–3º quartil); ² Para as comparações entre as variáveis contínuas não paramétricas, foi usado o teste de Kruskal-Wallis; para a interpretação de tamanho de efeito pelo *rank eta squared* (η^2), foram considerados os valores: variação de 0 a 1 (quanto mais próximo de 1, maior); * A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Em relação à Ang-2, o teste *post hoc* foi realizado, demonstrando diferença estatisticamente significativa entre os grupos IRA estágio 2 e IRA estágio 3 ($p = 0,028$; $r_{rb} = 0,727$), o que representa elevada magnitude de efeito. Já para a relação Ang-2/Ang-1, a análise *post hoc* demonstrou diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos IRA estágio 1 e IRA estágio 2 ($p = 0,049$; $r_{rb} = 0,725$), também com tamanho de efeito alto.

Em relação à duração acumulada do uso de Anfo B, não houve diferença significativa entre os quatro grupos (sem IRA, IRA estágio 1, IRA estágio 2 e IRA estágio 3) ($p = 0,128$). As medianas de tempo de uso foram de 11,5 (10,3–12,8) dias no grupo sem IRA, 14,0 (14,0–15,0) dias no estágio 1, 14,0 (14,0–15,0) dias no estágio 2 e 16,0 (14,0–18,0) dias no estágio 3.

Dos 58 pacientes acompanhados, 14 (24,1%) necessitaram de TRS, representando 58,3% do grupo IRA estágio 3. Dos pacientes que necessitaram de TRS, 11 (78,6%) evoluíram para óbito na internação, e os outros três receberam alta e não necessitaram mais de TRS após 180 dias da alta. Entretanto, 66,7% destes foram diagnosticados com DRC não dialítica. O outro paciente não manteve seguimento ambulatorial adequado, mas teve consulta de emergência no hospital após 180 dias e apresentou recuperação da função renal.

Em relação aos outros desfechos, 41,4% ($n = 24$) precisaram de leito de terapia intensiva, 29,3% ($n = 17$) utilizaram ventilação mecânica e o mesmo percentual (29,3%) evoluiu para choque, recebendo DVA. Após comparação entre os grupos, observaram-se diferenças significativas nos desfechos analisados, especialmente pelas consideráveis frequências apresentadas pelos pacientes com IRA estágio 3, conforme representado na **Tabela 14**.

Tabela 14 – Desfechos associados à injúria renal aguda em pacientes internados com HIV e histoplasmose disseminada progressiva ($n = 58$), Hospital São José, 2023-2024

Desfecho	Sem IRA ($n = 6$) ¹	IRA-1 ($n = 11$) ¹	IRA-2 ($n = 17$) ¹	IRA-3 ($n = 24$) ¹	p -valor ²	Tamanho de efeito ³
----------	-------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	-------------------------	-----------------------------------

Uso de VM	0	0	2 (11,8%)	15 (62,5%)	$< 0,001^*$	$V = 0,621$
Uso de DVA	0	0	2 (11,8%)	15 (62,5%)	$< 0,001^*$	$V = 0,621$
Necessidade de UTI	0	4 (36,4%)	5 (29,4%)	15 (62,5%)	$0,021^*$	$V = 0,410$
Óbito	0	0	1 (5,9%)	13 (54,2%)	$< 0,001^*$	$V = 0,592$

Fonte: Autoria própria.

Legenda: IRA: Injúria renal aguda; IRA-1: IRA estágio 1; IRA-2: IRA estágio 2; IRA-3: IRA estágio 3; VM: Ventilação mecânica; DVA: Droga vasoativa; UTI: Unidade de terapia intensiva.

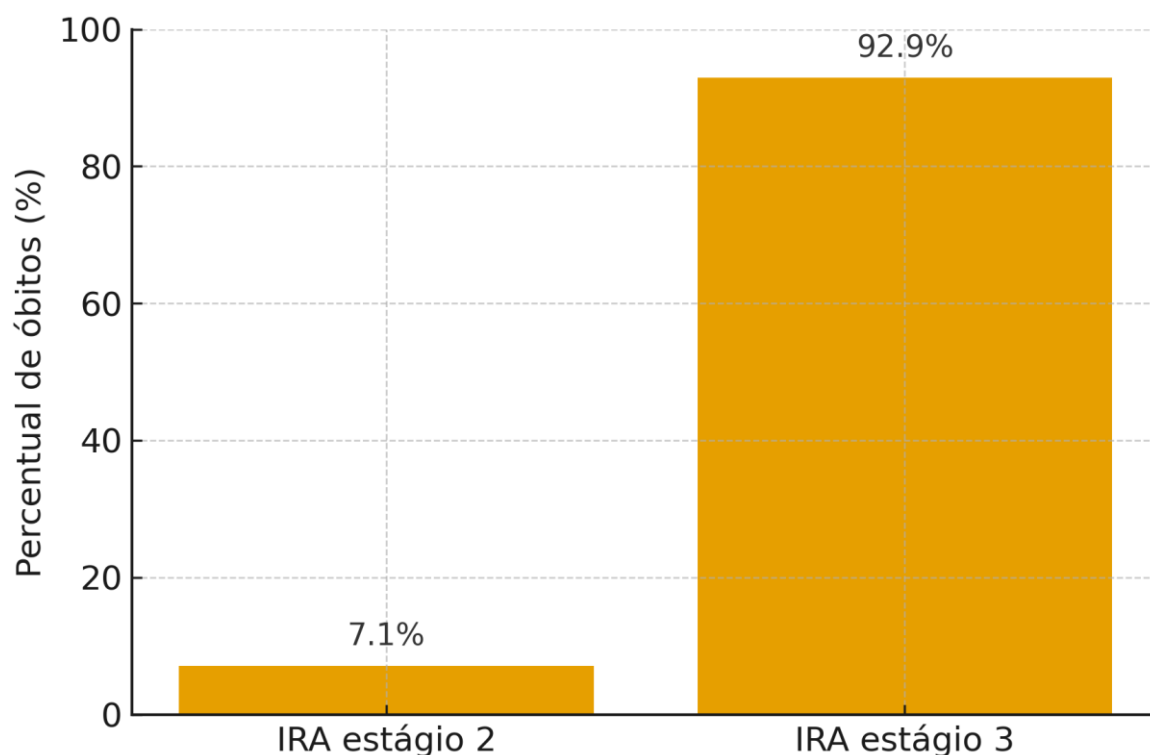
Nota: ¹ As variáveis categóricas foram apresentadas como contagem (frequência relativa); ² Para as comparações entre as variáveis categóricas, foi usado o teste de Qui-quadrado de Pearson; Para a interpretação de tamanho de efeito pelo V, foram considerados: $< 0,06$ como irrisório, entre 0,06 e 0,17 como pequeno, entre 0,17 e 0,29 como médio e $> 0,29$ como grande; * A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Houve uma associação estatisticamente significativa entre a classificação da IRA e a necessidade de ventilação mecânica ($p < 0,001$). A magnitude da associação foi elevada ($V = 0,621$). Os pacientes com IRA em estágio 3 apresentaram um número significativamente maior de intubações orotraqueais e de uso de suporte ventilatório invasivo do que o esperado. De forma análoga, os pacientes do grupo IRA estágio 3 apresentaram maior uso de DVA ($p < 0,001$), com tamanho de efeito alto ($V = 0,621$).

Em relação à necessidade de suporte intensivo, os pacientes com IRA estágio 3 apresentaram maior frequência de transferência para a UTI, de forma estatisticamente significativa ($p = 0,021$). Da mesma forma, observou-se que pacientes sem IRA foram menos frequentemente encaminhados à UTI. O tamanho do efeito foi considerado elevado, conforme demonstrado pelo V de Cramér (0,410).

O tempo entre a admissão e o desfecho hospitalar (alta ou óbito) não diferiu entre os grupos ($p = 0,199$), com as seguintes medianas: 12,0 (10,0–21,0) dias no grupo sem IRA, 18,0 (16,0–19,0) no grupo IRA estágio 1, 20,0 (18,0–25,0) no estágio 2 e 20,0 (10,5–30,0) no estágio 3. A mortalidade foi de 24,1% ($n = 14/58$), sendo 7,1% ($n = 1$) no grupo IRA estágio 2 e 92,9% ($n = 13$) no grupo IRA estágio 3 (Figura 12). Observou-se uma associação estatisticamente significativa entre a classificação da IRA e o óbito ($p < 0,001$). A magnitude da associação, avaliada por meio do V de Cramér, foi de 0,592, indicando uma associação forte. Os pacientes com IRA estágio 3 apresentaram um número significativamente maior de óbitos do que o esperado.

Figura 12 – Distribuição dos óbitos em pacientes internados com HIV e histoplasmose disseminada progressiva de acordo com o estágio da injúria renal aguda (n = 58), Hospital São José, 2023-2024



Fonte: Autoria própria.

Legenda: IRA: Injúria renal aguda.

5.3 Fatores associados à linfocitose hemofagocítica

Os grupos de pacientes que evoluíram com LHH (n = 16) e sem LHH (n = 45) foram comparados a fim de investigar se havia alguma associação entre parâmetros sociodemográficos, clínicos e laboratoriais e a evolução para a síndrome hemofagocítica. Além disso, os desfechos de cada grupo foram analisados.

Os pacientes com LHH tinham idade média de $41,2 \pm 12,1$ anos. Desse grupo, 75,0% eram do sexo masculino e 87,5% pardos. Não houve diferença entre os grupos com e sem LHH quanto à idade ($p = 0,927$), raça ($p = 0,943$), sexo ($p = 0,675$), escolaridade ($p = 0,972$), naturalidade ($p = 0,319$), procedência ($p = 0,201$), religião ($p = 0,257$) e estado civil ($p = 0,985$).

Os grupos também foram similares quanto ao momento do diagnóstico de HIV (na internação, menos de 5 anos antes, entre 5 e 10 anos antes, entre 11 e 20

anos antes e mais de 20 anos antes; $p = 0,242$) e ao uso de TARV antes da admissão ($p = 0,575$).

O grupo sem LHH apresentou mais coinfeções (88,9%) do que o grupo com LHH (62,5%) ($p = 0,018$; $\phi = 0,302$), o que indica tamanho de efeito moderado. Não houve diferenças entre os grupos em relação às demais coinfeções: sífilis ($p = 0,575$), hepatite B ($p = 0,774$), leishmaniose visceral ($p = 0,548$), TB ($p = 0,191$), pneumocistose ($p = 0,175$), neurotoxoplasmose ($p = 0,217$), CMV ($p = 0,102$) e criptococose ($p = 0,264$). No entanto, dois pacientes (12,5%) com LHH tiveram infecção por vírus Epstein-Barr (EBV), em comparação com nenhum do grupo sem LHH, com significância estatística ($p = 0,016$; $\phi = 0,309$).

O *H-Score* variou de 18 a 251 na amostra global, com média de $134,8 \pm 63,1$. A média no grupo com LHH foi de $215,9 \pm 28,7$. O número de critérios diagnósticos e os valores de *H-Score* do grupo LHH estão descritos na **Tabela 15**.

Tabela 15 – Critérios diagnósticos e *H-Score* dos pacientes com HIV, histoplasmose disseminada progressiva e linfocitose hemofagocítica ($n = 16$), Hospital São José, 2023-2024

Paciente	Nº critérios HLH-2004	<i>H-Score</i>	Probabilidade de ter LHH (%)
1	3	183	72,2
2	4	196	85,4
3	4	238	98,8
4	5	251	99,4
5	4	203	90,0
6	4	251	99,4
7	5	251	99,4
8	5	228	97,7
9	4	177	64,2
10	4	203	90,0
11	3	203	90,0
12	4	177	64,2
13	4	236	98,6
14	3	180	68,4
15	5	227	97,6

16	4	251	99,4
----	---	-----	------

Fonte: Autoria própria.

Legenda: HLH: *Hemophagocytic lymphohistiocytosis*; LHH: Linfohistiocitose hemofagocítica.

Os grupos divergiram de forma estatisticamente significativa em relação à presença de fadiga ($p = 0,044$; $\phi = 0,258$) e hemoptise ($p = 0,016$; $\phi = 0,309$), representando tamanhos de efeitos moderados. Análises de risco relativo demonstraram que pacientes com fadiga tiveram 3,4 vezes mais risco de evoluir para LHH (RR = 3,41; IC95%: 0,86–13,60) e que pacientes com hemoptise apresentaram 4,2 vezes mais risco de evoluir para LHH (RR = 4,21; IC95%: 2,67–6,66). Houve uma tendência de maior frequência de esplenomegalia nos pacientes que evoluíram para LHH (56,3%) do que naqueles sem esse desfecho (28,9%) ($p = 0,05$). Demais sinais e sintomas encontram-se na **Tabela 16**.

Tabela 16 – Sinais e sintomas dos pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e associação com a linfohistiocitose hemofagocítica (n = 61), Hospital São José, 2023-2024

Parâmetro	Sem LHH (n = 45) ¹	LHH (n = 16) ¹	p-valor ²	Tamanho de efeito ³
Febre	42 (93,3%)	15 (93,8%)	0,954	$\phi = 0,007$
Sudorese noturna	6 (13,3%)	0	0,124	$\phi = 0,197$
Calafrios	13 (28,9%)	3 (18,8%)	0,428	$\phi = 0,101$
Fadiga	27 (60,0%)	14 (87,5%)	0,044*	$\phi = 0,258$
Perda > 10,0% do PC	34 (75,6%)	13 (81,3%)	0,642	$\phi = 0,060$
Dispneia	27 (60,0%)	13 (81,3%)	0,124	$\phi = 0,197$
Tosse seca	26 (57,8%)	5 (31,3%)	0,068	$\phi = 0,233$
Tosse produtiva	12 (26,7%)	7 (43,8%)	0,205	$\phi = 0,162$
Dor torácica	2 (4,4%)	2 (12,5%)	0,264	$\phi = 0,143$
Hemoptise	0	2 (12,5%)	0,016*	$\phi = 0,309$
Taquipneia	1 (2,2%)	0	0,548	$\phi = 0,077$
Manifestações do TGI	31 (68,9%)	13 (81,3%)	0,344	$\phi = 0,121$
Esplenomegalia	13 (28,9%)	9 (56,3%)	0,050	$\phi = 0,251$
Hepatomegalia	17 (37,8%)	10 (62,5%)	0,087	$\phi = 0,219$
Linfonodomegalia	12 (26,7%)	6 (37,5%)	0,414	$\phi = 0,104$

Fonte: Autoria própria.

Legenda: LHH: Linfohistiocitose hemofagocítica; PC: Peso corporal; TGI: Trato gastrointestinal.

Nota: ¹ As variáveis categóricas foram apresentadas como contagem (frequência relativa); ² Para as comparações entre as variáveis categóricas, foi usado o teste de Qui-quadrado de Pearson; ³ Para a interpretação de tamanho de efeito pelo coeficiente phi (ϕ), foram considerados valores: entre 0 e 0,09 como irrisório; entre 0,1 e 0,19 como fraco; entre 0,2 e 0,39 como moderado; entre 0,4 e 0,59 como relativamente forte; entre 0,6 e 0,79 como forte; entre 0,8 e 0,99 como muito forte; e 1 como perfeito; * A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Os pacientes com LHH apresentaram contagens menores de linfócitos T CD8+ em comparação com aqueles sem ($p = 0,016$; $r_{rb} = 0,457$), o que indica tamanho de efeito moderado. No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos quanto à carga viral do HIV e à contagem de linfócitos T CD4+, embora o grupo com LHH tenha apresentado tendência a menor mediana de CD4. Os valores de carga viral de HIV e dos linfócitos T CD4+ e CD8+ estão na **Tabela 17**.

Tabela 17 – Carga viral do HIV e contagem de linfócitos T CD4+ e CD8+ de pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e associação com a linfohistiocitose hemofagocítica (n = 61), Hospital São José, 2023-2024

Exame (unidade)	Sem LHH (n = 45) ¹	LHH (n = 16) ¹	p- valor ²	Tamanho de efeito ³
CV-HIV (cópias/mL)	518.000,0 (78.877,0–2.120.000,0)	569.901,5 (877,0–1.770.000,0)	0,605	$r_{rb} = 0,097$
CD4 (células/ μ L)	59,0 (23,0–95,0)	26,5 (5,5–59,0)	0,054	$r_{rb} = 0,328$
CD8 (células/ μ L)	457,0 (284,0–855,0)	240,0 (97,0–400,0)	0,016*	$r_{rb} = 0,457$
CD4/CD8	0,1 (0,1–0,2)	0,1 (0,1–0,2)	0,618	$r_{rb} = 0,086$

Fonte: Autoria própria.

Legenda: LHH: Linfohistiocitose hemofagocítica; CV-HIV: Carga viral do HIV; r_{rb} : correlação bisserial de postos; CD4: Linfócitos T CD4+; CD8: Linfócitos T CD8+; CD4/CD8: Relação CD4/CD8.

Nota: ¹ As variáveis contínuas não paramétricas foram apresentadas como mediana (1º quartil–3º quartil); ² Para as comparações entre as variáveis não paramétricas, foi usado o teste de Mann-Whitney; ³ Para a interpretação de tamanho de efeito pela correlação bisserial de postos (r_{rb}), foram considerados: negligível (até 0,125), baixo (entre 0,125 e 0,304), moderado (entre 0,304 e 0,465) e alto ($> 0,465$); * A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

No tocante aos métodos diagnósticos, não houve diferença entre os grupos em relação à positividade da cultura de CL ($p = 0,114$), da hemocultura ($p = 0,089$), da pesquisa de *H. capsulatum* em AMO ($p = 0,679$), da mielocultura ($p = 0,429$), da pesquisa de *H. capsulatum* em outros sítios ($p = 0,954$) e do antígeno urinário de *H. capsulatum* ($p = 0,729$). Entretanto, a pesquisa direta de leveduras sugestivas de *H. capsulatum* no sangue periférico foi mais frequente entre pacientes com LHH (43,8%; n = 7/16) do que entre aqueles sem (4,4%; n = 2/45) ($p < 0,001$; $\phi = 0,488$), indicando um tamanho de efeito relativamente forte. Os pacientes com visualização de *H.*

capsulatum no sangue periférico apresentaram 4,5 vezes mais risco de LHH (RR = 4,49; IC95%: 2,26–8,95). De forma análoga, a visualização de *Histoplasma* em CL também foi mais frequente nos pacientes com LHH (85,7%; $n = 12/14$) em comparação com aqueles sem (52,6%; $n = 20/38$) ($p = 0,030$; $\phi = 0,302$). Os pacientes com pesquisa de *Histoplasma* em CL apresentaram 3,8 vezes mais risco de LHH (RR = 3,75; IC95%: 0,94–15,04).

Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos níveis de hemoglobina ($p = 0,037$; $g = 0,597$), hematócrito ($p = 0,014$; $g = 0,720$), leucócitos ($p = 0,018$; $g = 0,619$), plaquetas ($p = 0,019$; $g = 0,658$), cálcio total ($p = 0,044$; $g = 0,702$), triglicerídeos ($p = 0,042$; $g = 0,927$) e fibrinogênio ($p = 0,037$; $g = 1,217$). O detalhamento dos exames laboratoriais da amostra está demonstrado na **Tabela 18**.

Tabela 18 – Exames laboratoriais de pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e associação com a linfohistiocitose hemofagocítica ($n = 61$), Hospital São José, 2023-2024

Exame (unidade)	Sem LHH ($n = 45$) ¹	LHH ($n = 16$) ¹	<i>p</i> - valor ²	Tamanho de efeito ³
Hemoglobina (g/dL)	9,7 ± 2,0	8,6 ± 1,7	0,037*	$g = 0,597$
Hematócrito (%)	29,0 ± 6,1	24,9 ± 5,1	0,014*	$g = 0,720$
Leucócitos (células/ μ L)	3.839,6 ± 2.165,3	2.725,0 ± 1.277,2	0,018*	$g = 0,619$
Neutrófilos (células/ μ L)	3.069,7 ± 1.843,7	2.277,5 ± 1.277,5	0,068	$g = 0,493$
Linfócitos (células/ μ L)	382,0 (180,0–600,0)	257,0 (181,0–391,0)	0,117	$r_{rb} = 0,267$
Plaquetas (/ μ L)	131.577,8 ± 81.398,7	83.687,5 ± 60.953,2	0,019*	$g = 0,658$
PCR (mg/L)	119,9 (56,6–151,6)	140,0 (83,4–197,7)	0,112	$r_{rb} = 0,281$
Ureia (mg/dL)	48,7 ± 37,8	52,7 ± 49,3	0,771	$g = 0,090$
Cr-s (mg/dL)	1,0 (0,7–1,3)	1,1 (0,8–1,3)	0,560	$r_{rb} = 0,100$
ClCr (mL/min/1,73 m ²)	95,0 ± 34,9	89,8 ± 33,0	0,595	$g = 0,153$
Sódio (mEq/L)	130,2 ± 4,7	129,9 ± 6,3	0,860	$g = 0,055$

Potássio (mEq/L)	4,2 ± 0,6	3,8 ± 0,9	0,120	<i>g</i> = 0,503
Cloreto (mEq/L)	101,5 ± 5,0	102,8 ± 7,4	0,593	<i>g</i> = 0,195
Ca iônico (mEq/L)	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,220	<i>g</i> = 0,383
Ca total (mg/dL)	8,3 ± 1,0	7,6 ± 0,8	0,044*	<i>g</i> = 0,702
Fósforo (mg/dL)	4,9 ± 1,1	3,6 ± 2,4	0,265	<i>g</i> = 0,648
Magnésio (mg/dL)	1,9 ± 0,3	1,9 ± 0,3	0,857	<i>g</i> = 0,059
pH	7,4 ± 0,1	7,4 ± 0,1	0,193	<i>g</i> = 0,372
Bicarbonato (mEq/L)	21,7 ± 4,3	20,4 ± 4,9	0,374	<i>g</i> = 0,278
Base excess (mEq/L)	-3,6 (-5,3--0,1)	-4,5 (-8,7--0,4)	0,263	<i>r_{rb}</i> = 0,198
AST (U/L)	182,0 (63,0–371,0)	263,0 (139,5–482,5)	0,127	<i>r_{rb}</i> = 0,260
ALT (U/L)	65,0 (29,0–102,0)	44,0 (29,0–98,0)	0,658	<i>r_{rb}</i> = 0,076
Triglicerídeos (mg/dL)	144,8 ± 102,2	243,6 ± 102,2	0,042*	<i>g</i> = 0,927
BT (mg/dL)	0,6 (0,5–1,2)	1,0 (0,5–2,2)	0,360	<i>r_{rb}</i> = 0,161
BD (mg/dL)	0,3 (0,1–0,7)	0,5 (0,2–1,0)	0,320	<i>r_{rb}</i> = 0,175
BI (mg/dL)	0,4 (0,3–0,7)	0,6 (0,3–0,9)	0,138	<i>r_{rb}</i> = 0,260
Albumina (g/dL)	2,4 ± 0,5	1,8 ± 0,6	0,099	<i>g</i> = 1,036
Fosfatase alcalina (U/L)	354,0 (107,0–620,0)	171,5 (94,0–477,0)	0,259	<i>r_{rb}</i> = 0,212
GGT (U/L)	125,9 (79,0–273,0)	104,0 (40,0–415,0)	0,830	<i>r_{rb}</i> = 0,043
LDH (U/L)	1.499,0 (491,0– 2.953,0)	1.747,5 (793,0– 4.377,5)	0,260	<i>r_{rb}</i> = 0,195
Fibrinogênio (mg/dL)	317,9 ± 164,8	149,1 ± 86,4	0,037*	<i>g</i> = 1,217
TAP (RNI)	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3	0,697	<i>g</i> = 0,124
TTPa (RPC)	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,2	0,924	<i>g</i> = 0,025

Fonte: Autoria própria.

Legenda: LHH: Linfocitose hemofagocítica; *g*: *g* de Hedges; *r_{rb}*: correlação bisserial de postos; PCR: Proteína C reativa; Cr-s: Creatinina sérica; ClCr: *Clearance* de creatinina; Ca: Cálcio; AST: Aspartato aminotransferase; ALT: Alanina aminotransferase; BT: Bilirrubina total; BD: Bilirrubina direta; BI: Bilirrubina indireta; GGT: Gama-glutamilttransferase; LDH: Lactato desidrogenase; TAP: Tempo de atividade da protrombina; RNI: Razão normalizada internacional; TTPa: Tempo de tromboplastina parcial ativada; RPC: Relação paciente/controle.

Nota: ¹ As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média ± desvio-padrão, e as não paramétricas como mediana (1º quartil–3º quartil); ² Para as comparações entre as variáveis contínuas com distribuição normal, foi usado o teste *t* de Welch, e para as não paramétricas, foi usado o teste de Mann-Whitney; ³ Para a interpretação de tamanho de efeito pela correlação bisserial de postos (*r_{rb}*), foram considerados: negligível (até 0,125), baixo (entre 0,125 e 0,304), moderado (entre 0,304 e 0,465) e alto (> 0,465). Para o *g*, foram considerados: > 0,2 como pequeno; > 0,5 como médio; e > 0,8 como grande; * A significância estatística foi estabelecida em *p* < 0,05.

Entre os pacientes que realizaram dosagem sérica de ferritina, aqueles com LHH apresentaram maior frequência de valores superiores a 1.500 ng/mL (92,9%, $n = 13/14$) em comparação com aqueles sem LHH (73,9%, $n = 17/23$), porém sem significância estatística ($p = 0,154$).

Foram realizados cinco mielogramas nos pacientes do grupo LHH, com presença de figuras de hemofagocitose em 60,0% dos casos. Entretanto, os dois exames sem evidência de hemofagocitose foram descritos como hemodiluídos, sendo, portanto, impróprios para a análise. Os critérios diagnósticos, as características clínico-epidemiológicas e as informações sobre tratamento e desfechos dos pacientes com LHH estão detalhados na **Tabela 19**.

Tabela 19 – Parâmetros diagnósticos, clínico-epidemiológicos e terapêuticos dos pacientes com HIV, histoplasmose disseminada progressiva e linfocitose hemofagocítica ($n = 16$), HSJ, 2023-2024

Paciente	Sexo	Idade (anos)	CD4 (células/ μ L)	CV-HIV (\log_{10} cópias/mL)	Febre > 38,4°C	Esplenomegalia	Citopenias	Hipertrigliceridemia ou Hipofibrinogenemia	Hemofagocitose	Hiperferritinemia	Uso de Anfo B-D (dias)	Uso de Anfo B-CL (dias)	Uso de Anfo B-L (dias)	Uso de corticoide	Desfecho	Dias até o desfecho
1	F	40	3	2,0	S	N	S	N	N	S	3	13	0	N	A	19
2	F	45	2	6,0	S	N	S	S	N	S	7	7	0	N	A	18
3	M	39	4	2,9	S	N	N	S	S	S	14	0	0	S	A	18
4	F	44	58	6,9	S	S	S	S	N	S	4	14	0	S	O	52
5	M	48	60	2,6	S	N	S	S	N	S	3	11	0	S	A	15
6	M	24	16	4,1	S	S	S	N	N	S	4	22	0	S	O	50
7	M	32	147	6,7	S	S	S	S	N	S	1	14	7	S	A	40
8	M	33	19	5,3	S	S	S	N	S	S	1	14	0	N	A	28
9	M	37	67	6,2	S	S	S	N	N	S	3	12	0	N	A	20
10	M	45	20	NC	S	N	S	S	N	S	2	0	3	S	O	4
11	M	32	1	NC	N	N	S	S	N	S	2	3	0	S	O	4
12	M	60	36	6,3	S	S	S	N	S	N	1	13	0	N	A	20

13	M	34	54	2,3	S	S	S	N	N	S	2	1	5	N	A	21
14	F	50	7	7,0	N	N	S	S	N	S	2	14	0	S	O	17
15	M	26	100	3,1	S	S	S	S	N	S	1	22	0	S	O	31
16	M	70	33	6,0	S	S	S	N	N	S	3	4	0	S	O	7

Fonte: Autoria própria.

Legenda: F: Feminino; M: Masculino; CV-HIV: Carga viral do HIV; NC: Não coletada; CD4: Contagem de linfócitos T CD4+; N: Não; S: Sim; Anfo B-D: Anfotericina B Desoxicolato; Anfo B-CL: Anfotericina B complexo lipídico; Anfo B-L: Anfotericina B lipossomal; A: Alta; O: Óbito.

Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à necessidade de ventilação mecânica ($p = 0,022$; $\phi = 0,294$) e à mortalidade ($p = 0,038$; $\phi = 0,265$). Pacientes com LHH apresentaram 2,5 vezes mais risco de necessitar de VM (RR = 2,50; IC95%: 1,17–5,36) e 2,5 vezes mais risco de óbito (RR = 2,46; IC95%: 1,06–5,69). Para a análise da evolução para a IRA, três pacientes do grupo sem LHH foram excluídos devido ao diagnóstico prévio de DRC. As frequências de cada desfecho, bem como as diferenças entre os grupos, estão apresentadas na **Tabela 20**.

Tabela 20 – Desfechos associados à linfocitose hemofagocítica em pacientes internados com HIV e histoplasmose disseminada progressiva (n = 61), Hospital São José, 2023-2024

Desfecho	Sem LHH (n = 45) ¹	LHH (n = 16) ¹	p-valor ²	Tamanho de efeito ³
Início de TRS	9 (20,0%)	7 (43,8%)	0,064	$\phi = 0,238$
Uso de VM	9 (20,0%)	8 (50,0%)	0,022*	$\phi = 0,294$
Uso de DVA	11 (24,4%)	7 (43,8%)	0,146	$\phi = 0,186$
Necessidade de UTI	17 (37,8%)	10 (62,5%)	0,087	$\phi = 0,219$
Injúria renal aguda	36 (85,7%)	16 (100,0%)	0,110	$\phi = 0,210$
Óbito	8 (17,8%)	7 (43,8%)	0,038*	$\phi = 0,265$

Fonte: Autoria própria.

Legenda: LHH: Linfocitose hemofagocítica; TRS: Terapia renal substitutiva; VM: Ventilação mecânica; DVA: Droga vasoativa; UTI: Unidade de terapia intensiva.

Nota: ¹ As variáveis categóricas foram apresentadas como contagem (frequência relativa); ² Para as comparações entre as variáveis categóricas, foi usado o teste de Qui-quadrado de Pearson; ³ Para a interpretação de tamanho de efeito pelo coeficiente phi (ϕ), foram considerados valores: entre 0 e 0,09 como irrisório; entre 0,1 e 0,19 como fraco; entre 0,2 e 0,39 como moderado; entre 0,4 e 0,59 como relativamente forte; entre 0,6 e 0,79 como forte; entre 0,8 e 0,99 como muito forte; e 1 como perfeito; * A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Não houve diferença entre os grupos quanto ao tempo decorrido entre a admissão e o desfecho da internação (alta ou óbito). O grupo com LHH teve mediana de 19,5 (16,5–28,75) dias, enquanto o grupo sem LHH teve 19,0 (15,0–24,0) dias ($p = 0,768$).

Na análise multivariada, observou-se que a presença de fadiga esteve independentemente associada à LHH, com aumento expressivo da probabilidade de ocorrência (OR = 14,463; IC95%: 1,453–143,955). Outras variáveis, como esplenomegalia e cálcio iônico, apresentaram tendência de associação, porém não atingiram significância (ver **Tabela 21**).

Tabela 21 – Regressão logística avaliando fatores associados à linfohistiocitose hemofagocítica em pacientes internados com HIV e histoplasmosse disseminada progressiva (n = 61; eventos = 16), Hospital São José, 2023-2024

	LHH			<i>p</i> -valor
	<i>Odds ratio</i>	IC95%		
Modelo inicial				
Sexo masculino	0,664	0,081	5,43	0,703
Idade (a cada ano)	1,035	0,949	1,128	0,438
Carga viral (cópias/mL)	1,000	1,000	1,000	0,941
Linfócitos T CD4+ (células/μL)	0,988	0,967	1,01	0,298
Cálcio iônico	0	0	83,281	0,156
Fadiga	16,581	1,351	203,447	0,028*
Esplenomegalia	5,358	0,883	32,532	0,068
Modelo final¹				
Cálcio iônico	0	0	15,666	0,122
Fadiga	14,463	1,453	143,955	0,023*

Fonte: Autoria própria.

Legenda: LHH: Linfohistiocitose hemofagocítica; IC95%: Intervalo de confiança de 95%.

Nota: ¹ Foi usado o método *backward* para chegar ao modelo final. Critério para modelo final: variáveis com $p < 0,20$. * A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Dos nove pacientes do grupo LHH que receberam alta, 88,9% (n = 8) mantiveram acompanhamento ambulatorial regular até 180 dias após a alta, enquanto um teve perda de seguimento. No grupo sem LHH, dos 37 pacientes que receberam alta, um (2,7%) foi reinternado por HDP e evoluiu a óbito, um (2,7%) teve perda de seguimento, e os demais (94,6%, n = 35/37) permaneceram em acompanhamento ambulatorial regular até 180 dias. Não houve diferença estatisticamente significativa nesses desfechos entre os grupos ($p = 0,618$).

5.4 Fatores associados à mortalidade

Os pacientes que evoluíram para óbito ($n = 15$) e os que sobreviveram ($n = 46$) foram comparados a fim de investigar se havia associação entre parâmetros sociodemográficos, clínicos e laboratoriais e a mortalidade.

Os pacientes que evoluíram para óbito tinham idade média de $40,5 \pm 13,3$ anos. Desse grupo, 12 (80,0%) eram do sexo masculino e 13 (86,7%) pardos. A maioria era procedente de Fortaleza (46,7%) e de sua região metropolitana (20,0%). Não houve diferença entre os grupos (óbito e sobreviventes) em relação à idade ($p = 0,885$), à raça ($p = 0,970$), ao sexo ($p = 0,886$), à escolaridade ($p = 0,848$), à naturalidade ($p = 0,252$), à procedência ($p = 0,091$), à religião ($p = 0,656$) e ao estado civil ($p = 0,865$).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto às exposições de risco para aquisição de *H. capsulatum* ($p = 0,666$), que estiveram presentes em 32,6% ($n = 15$) dos pacientes que sobreviveram e em 26,7% ($n = 4$) dos que evoluíram para óbito.

Embora a maioria dos pacientes que evoluiu para óbito tenha recebido o diagnóstico de HIV durante a internação (73,3%, $n = 11$) e nenhum estivesse utilizando TARV na admissão, os grupos (óbito e sobreviventes) não diferiram significativamente quanto à data do diagnóstico ($p = 0,355$) nem quanto ao uso de TARV ($p = 0,141$).

Não foram observadas diferenças entre os grupos quanto ao histórico prévio de TB ($p = 0,111$) e histoplasmoze ($p = 0,108$), bem como quanto à prevalência de comorbidades crônicas, tanto as não pulmonares (HAS, DM, DRC e nefrolitíase; $p = 0,816$) quanto as pulmonares ($p = 0,396$). As amostras também foram semelhantes em relação ao etilismo ($p = 0,711$), ao tabagismo ($p = 0,687$) e ao uso de drogas ilícitas, como crack ($p = 0,804$), cocaína ($p = 0,635$) e maconha ($p = 0,310$).

Em relação às coinfeções, não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,819$). Ao analisar individualmente cada coinfeção, apenas a neurotoxoplasmoze esteve mais presente no grupo que evoluiu para óbito do que nos sobreviventes, com significância estatística ($p = 0,015$; $\phi = 0,310$). Essa coinfeção associou-se a maior mortalidade (RR = 3,56; IC95%: 1,67–7,59). As coinfeções estão apresentadas na **Tabela 22**.

Tabela 22 – Coinfecções nos pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e associação com a mortalidade (n = 61), Hospital São José, 2023-2024

Coinfecção	Sobreviventes (n = 46) ¹	Óbito (n = 15) ¹	p-valor ²	Tamanho de efeito ³
Sífilis	3 (6,5%)	3 (20,0%)	0,128	$\phi = 0,195$
Hepatite B	1 (2,2%)	2 (13,3%)	0,083	$\phi = 0,222$
Leishmaniose visceral	1 (2,2%)	0	0,565	$\phi = 0,074$
Tuberculose	13 (28,3%)	2 (13,3%)	0,244	$\phi = 0,149$
Pneumocistose	8 (17,4%)	4 (26,7%)	0,433	$\phi = 0,100$
Neurotoxoplasmose	1 (2,2%)	3 (20,0%)	0,015*	$\phi = 0,310$
Citomegalovirose	1 (2,2%)	2 (13,3%)	0,083	$\phi = 0,222$
Criptococose	2 (4,3%)	2 (13,3%)	0,222	$\phi = 0,156$

Fonte: Autoria própria.

Nota: ¹ As variáveis categóricas foram apresentadas como contagem (frequência relativa); ² Para as comparações entre as variáveis categóricas, foi usado o teste de Qui-quadrado de Pearson; ³ Para a interpretação de tamanho de efeito pelo coeficiente phi (ϕ), foram considerados valores: entre 0 e 0,09 como irrisório; entre 0,1 e 0,19 como fraco; entre 0,2 e 0,39 como moderado; entre 0,4 e 0,59 como relativamente forte; entre 0,6 e 0,79 como forte; entre 0,8 e 0,99 como muito forte; e 1 como perfeito; * A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Os pacientes que evoluíram para óbito apresentaram estado nutricional pior à admissão, com média de IMC de $16,9 \pm 3,1 \text{ kg/m}^2$, em comparação com os que sobreviveram, que tiveram média de $19,0 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$ ($p = 0,045$; $g = 0,633$), o que configura tamanho de efeito médio.

Os pacientes que evoluíram para óbito, em comparação com os que sobreviveram, apresentaram mais dispneia (86,7% *versus* 58,7%; $p = 0,048$; $\phi = 0,254$) e hepatomegalia (66,7% *versus* 37,0%; $p = 0,044$; $\phi = 0,258$) e menos calafrios (6,7% *versus* 32,6%; $p = 0,047$; $\phi = 0,254$). As análises de riscos relativos demonstraram que pacientes com dispneia apresentaram 3,4 vezes mais risco de evoluir para óbito (RR = 3,41; IC95%: 0,85–13,73); porém, sem significância estatística ($p = 0,084$). De forma similar, pacientes com hepatomegalia apresentaram 2,5 vezes mais risco de óbito (RR = 2,52; IC95%: 0,98–6,49), sem significância estatística ($p = 0,056$). A descrição das frequências dos achados clínicos e do exame físico está apresentada na **Tabela 23**.

Tabela 23 – Sinais e sintomas dos pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e associação com a mortalidade (n = 61), Hospital São José, 2023-2024

Parâmetro	Sobreviventes (n = 46) ¹	Óbito (n = 15) ¹	p-valor ²	Tamanho de efeito ³
Febre	43 (93,5%)	14 (93,3%)	0,984	$\phi = 0,003$
Sudorese noturna	5 (10,9%)	1 (6,7%)	0,635	$\phi = 0,061$
Calafrios	15 (32,6%)	1 (6,7%)	0,047*	$\phi = 0,254$
Fadiga	31 (67,4%)	10 (66,7%)	0,959	$\phi = 0,007$
Perda > 10% do PC	35 (76,1%)	12 (80,0%)	0,754	$\phi = 0,040$
Dispneia	27 (58,7%)	13 (86,7%)	0,048*	$\phi = 0,254$
Tosse seca	24 (52,2%)	7 (46,7%)	0,711	$\phi = 0,047$
Tosse produtiva	15 (32,6%)	4 (26,7%)	0,666	$\phi = 0,055$
Dor torácica	4 (8,7%)	0	0,237	$\phi = 0,151$
Hemoptise	2 (4,3%)	0	0,412	$\phi = 0,105$
Taquipneia	1 (2,2%)	0	0,565	$\phi = 0,074$
Manifestações do TGI	33 (71,7%)	11 (73,3%)	0,905	$\phi = 0,015$
Esplenomegalia	18 (39,1%)	4 (26,7%)	0,383	$\phi = 0,112$
Hepatomegalia	17 (37,0%)	10 (66,7%)	0,044*	$\phi = 0,258$
Linfonodomegalia	14 (30,4%)	4 (26,7%)	0,781	$\phi = 0,036$

Fonte: Autoria própria.

Legenda: PC: Peso corporal; TGI: Trato gastrointestinal.

Nota: ¹ As variáveis categóricas foram apresentadas como contagem (frequência relativa); ² Para as comparações entre as variáveis categóricas, foi usado o teste de Qui-quadrado de Pearson; ³ Para a interpretação de tamanho de efeito pelo coeficiente phi (ϕ), foram considerados valores: entre 0 e 0,09 como irrisório; entre 0,1 e 0,19 como fraco; entre 0,2 e 0,39 como moderado; entre 0,4 e 0,59 como relativamente forte; entre 0,6 e 0,79 como forte; entre 0,8 e 0,99 como muito forte; e 1 como perfeito; * A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Ao estratificar as principais manifestações gastrointestinais, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos óbito e alta em relação à diarreia (20,0% naqueles que evoluíram para óbito e 39,1% nos sobreviventes; $p = 0,176$), à icterícia (6,7% e 4,3%; $p = 0,853$) e às náuseas e aos vômitos (46,7% e 23,9%; $p = 0,975$).

Entre os métodos diagnósticos, as pesquisas diretas de leveduras sugestivas de *H. capsulatum* em sangue periférico ($p < 0,001$; $\phi = 0,514$) e em CL ($p = 0,048$; $\phi = 0,274$) associaram-se ao óbito de forma estatisticamente significativa. A visualização do fungo no sangue periférico esteve associada a um risco de óbito cinco vezes maior (RR = 5,06; IC95%: 2,44–10,46). Por outro lado, a positividade da

pesquisa direta de *H. capsulatum* em CL associou-se a um risco 3,44 vezes maior de óbito hospitalar (RR = 3,44; IC95%: 0,85–13,93). Os métodos diagnósticos encontram-se detalhados na **Tabela 24**.

Tabela 24 – Frequência de positividade dos métodos diagnósticos utilizados nos pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e associação com a mortalidade (n = 61), Hospital São José, 2023-2024

Método diagnóstico	Sobreviventes (n = 46) ¹	Óbito (n = 15) ¹	p-valor ²	Tamanho de efeito ³
Ag urinário (LFA)	28/30 (93,3%)	9/10 (90,0%)	0,729	$\phi = 0,055$
Cultura de CL	28/37 (75,7%)	11/13 (84,6%)	0,503	$\phi = 0,095$
Pesquisa direta em CL	21/39 (53,9%)	11/13 (84,6%)	0,048*	$\phi = 0,274$
Mielocultura	6/9 (66,7%)	0/1 (0,0%)	0,197	$\phi = 0,408$
Hemocultura	7/15 (46,7%)	2/4 (50,0%)	0,906	$\phi = 0,027$
Pesquisa direta em AMO	4/11 (36,4%)	0/1 (0,0%)	0,460	$\phi = 0,213$
Pesquisa direta em SP	2/46 (4,4%)	7/15 (46,7%)	< 0,001*	$\phi = 0,514$
Pesquisa direta ou cultura em outro sítio	2/45 (4,4%)	2/15 (13,3%)	0,232	$\phi = 0,154$

Fonte: Autoria própria.

Legenda: LFA: *Lateral flow assay*; CL: Creme leucocitário; AMO: Aspirado de medula óssea; SP: Sangue periférico.

Nota: ¹ Os métodos foram apresentados como número de exames positivos/número de exames realizados (percentual de positividade); ² Para as comparações entre as variáveis categóricas, foi usado o teste de Qui-quadrado de Pearson; ³ Para a interpretação de tamanho de efeito pelo coeficiente phi (ϕ), foram considerados valores: entre 0 e 0,09 como irrisório; entre 0,1 e 0,19 como fraco; entre 0,2 e 0,39 como moderado; entre 0,4 e 0,59 como relativamente forte; entre 0,6 e 0,79 como forte; entre 0,8 e 0,99 como muito forte; e 1 como perfeito; * A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Foi realizada uma comparação entre os pacientes que realizaram o teste de Ag urinário e aqueles que não tiveram acesso ao exame. O tempo médio até o diagnóstico foi de $2,8 \pm 4,9$ dias no grupo que realizou o teste de Ag urinário (n = 40) e de $3,8 \pm 10,3$ dias no grupo que não o realizou (n = 21), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,680$). Dos 21 pacientes que não realizaram o teste de antígeno, 20 (95,2%) tiveram amostras de sangue coletadas para pesquisa de *H. capsulatum* em CL, das quais 19 (95%) apresentaram resultado positivo.

Os pacientes que evoluíram para óbito apresentaram, em média, níveis séricos mais elevados de PCR ($p = 0,001$; $r_{rb} = 0,574$), AST ($p = 0,005$; $r_{rb} = 0,491$), bilirrubina direta ($p = 0,017$; $r_{rb} = 0,427$) e LDH ($p = 0,011$; $r_{rb} = 0,436$) do que os que

sobreviveram, além de níveis mais baixos de cálcio sérico total ($p = 0,003$; $g = 1,049$). Não houve diferença entre os grupos em relação aos valores de carga viral do HIV e às contagens de linfócitos T CD4+ e CD8+. Os valores das medidas de tendência central e de dispersão dos exames estão detalhados na **Tabela 25**.

Tabela 25 – Exames laboratoriais de pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e associação com a mortalidade ($n = 61$), Hospital São José, 2023-2024

Exame (unidade)	Sobreviventes ($n = 46$) ¹	Óbito ($n = 15$) ¹	<i>p</i> - valor ²	Tamanho de efeito ³
	491.000,0 (22.688,0– 1.630.000,0)	1.600.000,0 (84.837,0– 9.750.000,0)	0,115	$r_{rb} = 0,327$
CV-HIV (cópias/mL)				
CD4 (células/ μ L)	50,0 (19,0–95,0)	32,0 (7,0–93,0)	0,212	$r_{rb} = 0,217$
CD8 (células/ μ L)	441,5 (284,0–810,0)	257,0 (167,0–301,0)	0,069	$r_{rb} = 0,379$
Relação CD4/CD8	0,1 (0,1–0,2)	0,1 (0,0–0,2)	0,859	$r_{rb} = 0,053$
Hemoglobina (g/dL)	9,6 \pm 2,1	8,7 \pm 1,7	0,105	$g = 0,469$
Hematócrito (%)	28,6 \pm 6,3	25,8 \pm 4,9	0,082	$g = 0,495$
Leucócitos (células/ μ L)	3.562,6 \pm 1.921,5	3.500,0 \pm 2.379,1	0,927	$g = 0,029$
Neutrófilos (células/ μ L)	2.860,0 \pm 1.694,7	2.867,7 \pm 1.931,2	0,989	$g = 0,004$
Linfócitos (células/ μ L)	372,0 (156,0–550,0)	290,0 (202,0–467,0)	0,586	$r_{rb} = 0,096$
Plaquetas (/ μ L)	123.413,0 \pm 82.803,5	105.533,3 \pm 66.642,8	0,404	$g = 0,235$
PCR (mg/L)	96,5 (62,1–138,4)	166,4 (137,7–215,9)	0,001*	$r_{rb} = 0,574$
Ureia (mg/dL)	42,9 \pm 34,6	70,6 \pm 51,3	0,066	$g = 0,626$
Cr-s (mg/dL)	0,9 (0,7–1,1)	1,2 (0,8–1,6)	0,074	$r_{rb} = 0,310$
CICr (mL/min/1,73 m ²)	98,2 \pm 32,1	79,6 \pm 37,8	0,101	$g = 0,524$
Sódio (mEq/L)	130,5 \pm 4,4	129,1 \pm 7,0	0,464	$g = 0,244$
Potássio (mEq/L)	4,1 \pm 0,6	4,3 \pm 0,9	0,419	$g = 0,264$

Cloreto (mEq/L)	101,9 ± 5,0	101,4 ± 7,3	0,812	$g = 0,086$
Cálcio iônico (mEq/L)	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,071	$g = 0,558$
Cálcio total (mg/dL)	8,4 ± 1,0	7,4 ± 0,8	0,003*	$g = 1,049$
Fósforo (mg/dL)	3,8 ± 1,3	5,1 ± 3,4	0,580	$g = 0,461$
Magnésio (mg/dL)	1,9 ± 0,3	2,1 ± 0,3	0,063	$g = 0,664$
pH	7,4 ± 0,1	7,4 ± 0,1	0,950	$g = 0,021$
Bicarbonato (mEq/L)	21,4 ± 4,6	21,4 ± 4,4	> 0,999	$g < 0,001$
Base excess (mEq/L)	-3,7 (-5,5– -0,1)	-4,2 (-5,5–-0,8)	0,860	$r_{rb} = 0,033$
AST (U/L)	109,1 (59,0–322,0)	321,0 (182,0–633,0)	0,005*	$r_{rb} = 0,491$
ALT (U/L)	47,0 (26,0–99,0)	94,0 (38,0–132,0)	0,053	$r_{rb} = 0,336$
Triglicerídeos (mg/dL)	188,0 ± 108,8	234,5 ± 121,4	0,437	$g = 0,387$
BT (mg/dL)	0,6 (0,5–1,3)	1,1 (0,5–2,1)	0,102	$r_{rb} = 0,294$
BD (mg/dL)	0,2 (0,1–0,6)	0,5 (0,3–1,0)	0,017*	$r_{rb} = 0,427$
BI (mg/dL)	0,4 (0,3–0,6)	0,6 (0,4–0,9)	0,194	$r_{rb} = 0,234$
Albumina (g/dL)	2,4 ± 0,4	1,8 ± 0,7	0,099	$g = 1,070$
FA (U/L)	177,5 (97,0–513,0)	406,5 (232,0–581,0)	0,385	$r_{rb} = 0,167$
GGT (U/L)	122,7 (76,0–273,0)	113,7 (92,0–363,0)	0,432	$r_{rb} = 0,163$
LDH (U/L)	1.236,0 (477,5– 2.337,5)	2.383,0 (1.100,0– 4.609,0)	0,011*	$r_{rb} = 0,436$
Ferritina > 1.500 ng/mL	22/27 (81,5%)	8/10 (80,0%)	0,919	$\varphi = 0,017$
Fibrinogênio (mg/dL)	279,0 ± 165,9	150,7 ± 90,7	0,066	$g = 0,911$
TAP (RNI)	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3	0,252	$g = 0,367$
TTPa (RPC)	1,2 ± 0,2	1,4 ± 0,7	0,222	$g = 0,477$

Fonte: Autoria própria.

Legenda: CV-HIV: Carga viral do HIV; CD4: Linfócitos T CD4+; CD8: Linfócitos T CD8+; r_{rb} : correlação bisserial de postos; $g = g$ de Hedges; PCR: Proteína C reativa; Cr-s: Creatinina sérica; CICr: Clearance de creatinina; AST: Aspartato aminotransferase; ALT: Alanina aminotransferase; BT: Bilirrubina total; BD: Bilirrubina direta; BI: Bilirrubina indireta; FA: Fosfatase alcalina; GGT: Gama-glutamilttransferase; LDH: Lactato desidrogenase; TAP: Tempo de atividade da protrombina; RNI: Razão normalizada internacional; TTPa: Tempo de tromboplastina parcial ativada; RPC: Relação paciente/controle.

Nota: ¹ As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média \pm desvio-padrão, e as não paramétricas, como mediana (1º quartil–3º quartil); ² Para as comparações entre as variáveis contínuas com distribuição normal, foi usado o teste t de Welch, e para as não paramétricas, o teste de Mann-Whitney. Para as comparações entre as variáveis categóricas, foi usado o teste de Qui-quadrado de Pearson; ³ Para a interpretação de tamanho de efeito pelo coeficiente phi (ϕ), foram considerados valores: entre 0 e 0,09 como irrisório; entre 0,1 e 0,19 como fraco; entre 0,2 e 0,39 como moderado; entre 0,4 e 0,59 como relativamente forte; entre 0,6 e 0,79 como forte; entre 0,8 e 0,99 como muito forte; e 1 como perfeito. Para a correlação bisserial de postos (r_{tb}), foram considerados: negligível (até 0,125), baixo (entre 0,125 e 0,304), moderado (entre 0,304 e 0,465) e alto ($> 0,465$). Para o g , foram considerados: $> 0,2$ como pequeno; $> 0,5$ como médio; e $> 0,8$ como grande; * A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Os biomarcadores foram dosados apenas em parte dos pacientes: NGAL (n = 27), nefrina (n = 24), MCP-1 (n = 22), VCAM-1 (n = 32), Syndecan-1 (n = 32), Angiopietinas 1 e 2 (n = 33) e IL-6 (n = 33). Devido ao número limitado de coletas de nefrina no grupo óbito (n = 2), optou-se por analisar este biomarcador de forma dicotômica (detectável ou indetectável). Dos sobreviventes, 10 (45,5%) pacientes apresentaram nefrina indetectável e 12 (54,5%) detectável. Já no grupo óbito, um paciente (50,0%) foi indetectável e o outro, detectável. Não houve diferença entre os grupos na análise dicotômica da nefrina ($p = 0,902$; $\phi = 0,025$). Em relação aos demais biomarcadores endoteliais, inflamatórios e renais analisados, também não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os demais resultados estão apresentados na **Tabela 26**.

Tabela 26 – Novos biomarcadores em pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e sua associação com a mortalidade (n = 61), Hospital São José, 2023-2024

Exame (unidade)	Sobreviventes (n = 46) ¹	Óbito (n = 15) ¹	p-valor ²	Tamanho de efeito ³
MCP-1 (pg/mg-Cr)	171,8 (73,7–253,6)	128,2 (33,5–1.315,9)	$> 0,999$	$r_{tb} = 0,018$
NGAL (ng/mg-Cr)	183,8 (89,7–337,8)	174,4 (150,5–356,6)	0,698	$r_{tb} = 0,167$
VCAM-1 (ng/mL)	6.363,7 (4.209,1– 9.770,5)	5.432,5 (4.759,4 –7.977,2)	0,981	$r_{tb} = 0,014$
Syndecan-1 (ng/mL)	1.203,2 (683,0–1.588,4)	1.468,8 (1.421,8–1.604,6)	0,273	$r_{tb} = 0,324$
Ang-1 (ng/mL)	46,5 (35,2–61,0)	47,8 (34,2–85,1)	0,724	$r_{tb} = 0,107$
Ang-2 (ng/mL)	2,0 (1,4–3,6)	7,0 (2,2–7,9)	0,179	$r_{tb} = 0,387$
Ang-2/Ang-1	0,1 (0,0–0,1)	0,1 (0,1–0,2)	0,202	$r_{tb} = 0,373$

IL-6 (pg/mL)	53,9 (29,5–141,6)	99,8 (61,9–269,8)	0,358	$r_{rb} = 0,267$
--------------	-------------------	-------------------	-------	------------------

Fonte: Autoria própria.

Legenda: MCP-1: *Monocyte Chemoattractant Protein-1*; r_{rb} : correlação bisserial de postos; NGAL: *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin*; VCAM-1: *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*; Ang: Angiopoietina; IL: Interleucina.

Nota: ¹ As variáveis contínuas não paramétricas foram apresentadas como mediana (1º quartil–3º quartil); ² Para as comparações entre as variáveis contínuas não paramétricas, foi usado o teste de Mann-Whitney; ³ Para a interpretação de tamanho de efeito pela correlação bisserial de postos (r_{rb}), foram considerados: negligível (até 0,125), baixo (entre 0,125 e 0,304), moderado (entre 0,304 e 0,465) e alto (> 0,465). Para o g, foram considerados: > 0,2 como pequeno; > 0,5 como médio; e > 0,8 como grande; * A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Não houve diferença entre os grupos em relação ao tempo acumulado do tratamento de indução com Anfo B ($p = 0,986$). Os sobreviventes receberam Anfo B por uma mediana de 14,0 (13,3–15,0) dias, enquanto aqueles que evoluíram para óbito receberam por 14,0 (5,0–17,0) dias. Apenas 28,3% dos pacientes que sobreviveram e 26,7% dos que evoluíram para óbito receberam pelo menos uma dose de Anfo B-L.

O HFS (FRANÇOISE *et al.*, 2023) foi calculado para todos os pacientes, com pontuação variando de 2 a 11, com médias $6,3 \pm 2,2$ para a amostra total, de $5,78 \pm 1,94$ para os sobreviventes e de $8,07 \pm 1,91$ para os que evoluíram para óbito, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos óbito e alta ($p < 0,001$; $g = 1,171$).

Os pacientes que evoluíram para óbito apresentaram maior frequência de complicações clínicas do que os sobreviventes: TRS ($p < 0,001$; $\phi = 0,698$), suporte ventilatório invasivo ($p < 0,001$; $\phi = 0,749$), uso de DVA ($p < 0,001$; $\phi = 0,799$) e internação em UTI ($p < 0,001$; $\phi = 0,564$). Foram realizadas análises de risco relativo para esses desfechos, as quais demonstraram que: pacientes que necessitaram de TRS apresentaram 11,3 vezes mais risco de óbito (RR = 11,25; IC95%: 3,64–34,80); aqueles que precisaram de VM tiveram 16,8 vezes mais risco de evoluir para óbito (RR = 16,82; IC95%: 4,23–66,84); aqueles que utilizaram DVA apresentaram 33,4 vezes mais risco de óbito (RR = 33,44; IC95%: 4,75–235,72); por fim, os pacientes que receberam cuidados intensivos em UTI tiveram 17,6 mais risco de evoluir para óbito (RR = 17,63; IC95%: 2,47–125,77).

Para a comparação da ocorrência de IRA entre os grupos, foram analisados 58 pacientes, após a exclusão de três casos com diagnóstico prévio de DRC antes da admissão hospitalar. Não houve diferença entre os grupos ($p = 0,145$). Os desfechos estão detalhados na **Tabela 27**.

Tabela 27 – Complicações clínicas em pacientes com HIV e histoplasmose disseminada progressiva e associação com a mortalidade (n = 61), Hospital São José, 2023-2024

Desfecho	Alta (n = 46) ¹	Óbito (n = 15) ¹	p-valor ²	Tamanho de efeito ³
Necessidade de TRS	4 (8,7%)	12 (80,0%)	< 0,001*	ϕ = 0,698
Uso de VM	4 (8,7%)	13 (86,7%)	< 0,001*	ϕ = 0,749
Uso de DVA	4 (8,7%)	14 (93,3%)	< 0,001*	ϕ = 0,799
Necessidade de UTI	13 (28,3%)	14 (93,3%)	< 0,001*	ϕ = 0,564
IRA (n = 58)	38/44 (86,4%)	14/14 (100,0%)	0,145	ϕ = 0,192

Fonte: Autoria própria.

Legenda: TRS: Terapia renal substitutiva; VM: Ventilação mecânica; DVA: Droga vasoativa; UTI: Unidade de terapia intensiva; IRA: Injúria renal aguda.

Nota: ¹ As variáveis categóricas foram apresentadas como contagem (frequência relativa); ² Para as comparações entre as variáveis categóricas, foi usado o teste de Qui-quadrado de Pearson; ³ Para a interpretação de tamanho de efeito pelo coeficiente phi (ϕ), foram considerados valores: entre 0 e 0,09 como irrisório; entre 0,1 e 0,19 como fraco; entre 0,2 e 0,39 como moderado; entre 0,4 e 0,59 como relativamente forte; entre 0,6 e 0,79 como forte; entre 0,8 e 0,99 como muito forte; e 1 como perfeito; * A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Não houve diferença entre os grupos em relação ao tempo entre a admissão e o desfecho ($p = 0,430$). No grupo alta (por decisão médica ou a pedido), a mediana do tempo de internação até o desfecho foi de 19,0 (16,0–24,0) dias, enquanto no grupo óbito, foi de 17,0 (4,0–50,0) dias.

A análise multivariada demonstrou que níveis reduzidos de linfócitos T CD4+ (HR = 0,988; IC95%: 0,971–1,005; $p = 0,158$) e elevação da AST (HR = 1,001; IC95%: 1–1,003; $p = 0,067$) apresentaram tendência de associação com maior risco de óbito, embora sem alcançar significância estatística (ver **Tabela 28**).

Tabela 28 – Regressão de Cox avaliando fatores associados ao óbito em pacientes internados com HIV e histoplasmose disseminada progressiva (n = 61; eventos = 15), Hospital São José, 2023-2024

	Óbito			<i>p</i> -valor
	<i>Hazard ratio</i>	IC95%		
Modelo inicial				
Sexo masculino	0,612	0,087	4,324	0,623
Idade (a cada ano)	1,042	0,949	1,144	0,386
Carga viral do HIV (cópias/mL)	1,000	1,000	1,000	0,393
Linfócitos T CD4+ (células/μL)	0,986	0,962	1,010	0,255
Dispneia	2,934	0,359	23,989	0,315
Hepatomegalia	1,427	0,203	10,031	0,721

PCR (mg/L)	1,006	0,991	1,021	0,422
AST (U/L)	1,002	1,000	1,003	0,097
LDH (U/L)	1,000	0,999	1,000	0,388
Modelo final¹				
Linfócitos T CD4+ (células/ μ L)	0,988	0,971	1,005	0,158
AST (U/L)	1,001	1,000	1,003	0,067

Fonte: Autoria própria.

Legenda: IC95%: Intervalo de confiança de 95%; PCR: Proteína C reativa; AST: Aspartato aminotransferase; LDH: Lactato desidrogenase.

Nota: ¹ Foi usado o método *backward* para chegar ao modelo final. Critério para modelo final: variáveis com $p < 0,20$.

Dos 46 pacientes que receberam alta, 93,5% ($n = 43$) mantiveram acompanhamento ambulatorial regular até 180 dias após a alta, enquanto dois (4,3%) tiveram perda de seguimento e um (2,2%) foi reinternado por HDP e evoluiu para óbito. Portanto, a mortalidade em 180 dias foi de 26,3% ($n = 16/61$).

5.5 Biomarcadores endoteliais, inflamatórios e renais em pacientes com HIV/aids e histoplasmose disseminada progressiva

As PVHA com HDP que tiveram amostras coletadas para dosagens de biomarcadores endoteliais, inflamatórios e renais ($n = 34$) foram comparadas com dois grupos de controle: (1) controle saudável, composto por pacientes sem HIV e sem HDP ($n = 20$); e (2) controle HIV, isto é, PVHA, virgens de TARV, sem HDP ($n = 13$).

Os três grupos totalizaram 67 pacientes (74,6% homens), com média de idade de $35,9 \pm 10,9$ anos. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à idade e ao sexo (ver **Tabela 29**).

Dentre os novos biomarcadores, o MCP-1 foi mensurado exclusivamente no grupo HIV com HDP, não sendo possível compará-lo aos demais. Além disso, a IL-6 foi mensurada apenas nos grupos de PVHA (com e sem HDP) e comparada entre eles.

Tabela 29 – Parâmetros clínicos e laboratoriais, incluindo novos biomarcadores, em pacientes com HIV (com e sem histoplasmose disseminada progressiva) e controles saudáveis

Parâmetros	HIV com HDP ($n = 34$) ¹	HIV sem HDP ($n = 13$) ¹	Saudáveis ($n = 20$) ¹	p- valor ²	Tamanho de efeito ³
------------	--	--	--	--------------------------	-----------------------------------

Idade (anos)	37,4 ± 9,0	38,5 ± 14,4	31,7 ± 10,6	0,108	$\omega^2 =$ 0,037
Sexo masculino	26 (76,5%)	10 (76,9%)	14 (70,0%)	0,851	$V = 0,069$
CV-HIV (cópias/mL)	311.205,0 (18.200,0– 1.499.628,0)	126.068,0 (56.003,0– 385.345,0)	N/A	0,741	$r_{rb} =$ 0,067
CD4 (células/μL)	46,0 (16,0–85,0)	68,0 (31,0–108,0)	NC	0,108	$r_{rb} =$ 0,308
Cr-s (mg/dL)	0,9 (0,7–1,1)	0,7 (0,5–0,8)	0,8 (0,6–0,9)	0,011*	$rank \eta^2 =$ 0,111
Ureia (mg/dL)	37,7 ± 16,2	25,8 ± 7,1	NC	0,001*	$g = 0,943$
CICr (mL/min/1,73 m²)	101,8 ± 29,5	123,1 ± 30,8	122,8 ± 9,5	0,006*	$\omega^2 =$ 0,122
Cálcio total (mg/dL)	8,2 ± 1,0	NC	10,5 ± 0,6	< 0,001*	$g = 2,652$
Nefrina (detectável)	13 (54,2%)	3 (23,1%)	0	< 0,001*	$V = 0,531$
NGAL (ng/mg-Cr)	170,4 (95,8– 334,7)	NC	13,5 (5,7– 21,6)	< 0,001*	$r_{rb} =$ 0,977
VCAM-1 (ng/mL)	6.363,7 (4.541,1– 9.770,5)	1.221,6 (1.193,9– 1.341,0)	622,2 (495,1– 710,9)	< 0,001*	$rank \eta^2 =$ 0,797
Syndecan-1 (ng/mL)	1.324,8 (688,9– 1.596,5)	50,5 (44,3– 53,0)	45,3 (36,8– 62,9)	< 0,001*	$rank \eta^2 =$ 0,742
Ang-1 (ng/mL)	47,8 (34,9– 61,9)	69,1 (39,8– 81,4)	107,7 (86,7– 141,5)	< 0,001*	$rank \eta^2 =$ 0,411
Ang-2 (ng/mL)	2,2 (1,4–4,1)	2,4 (1,7–2,8)	1,0 (0,5–1,6)	0,002*	$rank \eta^2 =$ 0,518

IL-6 (pg/mL)	55,7 (29,5– 141,6)	12,0 (10,1– 14,9)	NC	< 0,001*	r_{rb} = 0,935
--------------	-----------------------	----------------------	----	-------------	---------------------

Fonte: Autoria própria.

Legenda: HDP: Histoplasmoze disseminada progressiva; $V = V$ de Cramér; r_{rb} : correlação bisserial de postos; $g = g$ de Hedges; N/A: Não se aplica; NC: Não coletado; CV-HIV: Carga viral do HIV; CD4: Linfócitos T CD4+; Cr-s: Creatinina sérica; ClCr: *Clearance* de creatinina; NGAL: *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin*; VCAM-1: *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*; Ang: Angiopoietina; IL: Interleucina.

Nota: ¹ As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média \pm desvio-padrão, e as não paramétricas como mediana (1º quartil–3º quartil). As variáveis categóricas foram apresentadas como contagem (frequência relativa); ² Para as comparações entre as variáveis contínuas com distribuição normal, foram usados o teste t de Welch (dois grupos) e ANOVA de uma via (três grupos), e para as não paramétricas, foram usados o teste de Mann-Whitney (dois grupos) e Kruskal-Wallis (três grupos). Para as comparações entre as variáveis categóricas, foi usado o teste de Qui-quadrado de Pearson; ³ Para a interpretação de tamanho de efeito pelo *omega squared* (ω^2), foram considerados valores: baixo (entre 0,01 e 0,06), médio (entre 0,06 e 0,14) e alto (maior que 0,14). Para o V , foram considerados: $< 0,06$ como irrisórios, entre 0,06 e 0,17 como pequenos, entre 0,17 e 0,29 como médios e $> 0,29$ como grandes. Para a correlação bisserial de postos (r_{rb}), foram considerados: negligível (até 0,125), baixo (entre 0,125 e 0,304), moderado (entre 0,304 e 0,465) e alto ($> 0,465$). Para o *rank eta squared* (η^2), variação de 0 a 1 (quanto mais próximo de 1, maior). Para o g , foram considerados: $> 0,2$ como pequeno; $> 0,5$ como médio; e $> 0,8$ como grande; * A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Os níveis séricos de ureia foram comparados entre os grupos HIV sem HDP e HIV com HDP, demonstrando diferença estatisticamente significativa ($p = 0,001$; $g = 0,943$). Já os níveis de cálcio total foram comparados entre os grupos controle saudável e HIV com HDP, apresentando diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$; $g = 2,652$).

As dosagens de Cr-s diferiram estatisticamente entre os grupos ($p = 0,011$; *rank* $\eta^2 = 0,111$). O teste *post hoc* identificou diferença entre os grupos HIV sem HDP e HIV com HDP ($p = 0,024$; $r_{rb} = 0,464$). Já para o *clearance* de creatinina, também se observou diferença entre os grupos ($p = 0,006$; $\omega^2 = 0,122$), e o teste *post hoc* evidenciou diferenças entre os grupos controle saudável e HIV com HDP ($p = 0,016$; $g = 0,817$), bem como entre os grupos HIV sem HDP e HIV com HDP ($p = 0,042$; $g = 0,721$).

Devido ao número limitado de coletas de nefrina, optou-se por analisar esse biomarcador como variável dicotômica (detectável ou indetectável), com significância estatística ($p < 0,001$; $V = 0,531$). A análise dos resíduos padronizados ajustados evidenciou diferença significativa no grupo PVHA com HDP.

Para avaliar quais subgrupos foram responsáveis pelas diferenças observadas nas mensurações dos novos biomarcadores, foram realizados testes *post hoc*.

A comparação entre os três grupos quanto à VCAM-1 foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$; $\text{rank } \eta^2 = 0,797$). A análise *post hoc* demonstrou diferenças entre os grupos controle saudável e HIV com HDP ($p < 0,001$; $r_{rb} = 1,000$), bem como entre HIV sem HDP e HIV com HDP ($p < 0,001$; $r_{rb} = 0,976$). De forma análoga, para o Syndecan-1, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ($p < 0,001$; $\text{rank } \eta^2 = 0,742$), e, no teste *post hoc*, houve diferenças entre os grupos controle saudável e HIV com HDP ($p < 0,001$; $r_{rb} = 0,997$), bem como entre HIV sem HDP e HIV com HDP ($p < 0,001$; $r_{rb} = 1,000$).

Para a Ang-1, observou-se diferença entre os três grupos inicialmente comparados ($p < 0,001$; $\text{rank } \eta^2 = 0,411$), e, no teste *post hoc*, houve diferenças entre os grupos controle saudável e HIV sem HDP ($p = 0,002$; $r_{rb} = 0,769$), bem como entre controle saudável e HIV com HDP ($p < 0,001$; $r_{rb} = 0,833$). Da mesma forma, para a Ang-2, inicialmente houve diferença entre os três grupos ($p = 0,002$; $\text{rank } \eta^2 = 0,518$), e a análise *post hoc* evidenciou que as diferenças foram entre os grupos controle saudável e HIV sem HDP ($p = 0,022$; $r_{rb} = 0,658$), assim como entre controle saudável e HIV com HDP ($p = 0,002$; $r_{rb} = 0,518$). Por fim, na relação Ang-2/Ang-1, observou-se diferença entre os três grupos ($p < 0,001$; $\text{rank } \eta^2 = 0,287$). O teste *post hoc* identificou diferenças entre os grupos controle saudável e HIV com HDP ($p < 0,001$; $r_{rb} = 0,639$), assim como entre controle saudável e HIV sem HDP ($p = 0,004$; $r_{rb} = 0,823$).

6 DISCUSSÃO

6.1 Fatores associados à injúria renal aguda

Até onde se tem conhecimento, este é o primeiro estudo que buscou associar novos biomarcadores endoteliais, inflamatórios e renais à IRA em seus diferentes estágios em PVHA com HDP. Nossos achados — especialmente a elevada incidência de IRA e a alta mortalidade entre os pacientes com IRA estágio 3, bem como a associação de níveis aumentados de Ang-2 com a ocorrência de IRA — reforçam a necessidade de ampliar o acesso a métodos diagnósticos rápidos e sensíveis, além de priorizar o uso de tratamentos menos nefrotóxicos, como a Anfo B-L. Ademais, evidenciam a urgência no desenvolvimento de novos antifúngicos para o tratamento da histoplasmose, com menor custo e um perfil de segurança mais favorável.

A disfunção renal, especialmente a IRA, é uma causa importante de hospitalização e de mortalidade em PVHA (AZAGEW *et al.*, 2024). É uma complicação comum nessa população (JONES *et al.*, 2007), que já foi associada a pior prognóstico (BADDLEY *et al.*, 2008; COUPPIÉ *et al.*, 2004; NACHER *et al.*, 2020; PUTOT *et al.*, 2015; WHEAT *et al.*, 2000).

A IRA é mais comum em pessoas infectadas por HIV do que na população geral e está associada a um risco aumentado de desfechos desfavoráveis, como insuficiência cardíaca, doença cardiovascular, DRC em estágio terminal e óbito (CHOI *et al.*, 2010). Embora a sua incidência tenha diminuído com a introdução da TARV, ela permaneceu relevante em uma coorte prospectiva de 56.823 PVHA acompanhados entre 1984 e 2007 (LI *et al.*, 2012). Em PVHA, o controle inadequado da doença e a presença de coinfeções aumentam o risco de IRA (WYATT, 2017).

A incidência global de IRA no presente estudo foi de 89,7% (n = 52/58), sendo 21,2% no estágio 1, 32,6% no estágio 2 e 46,2% no estágio 3. Tal incidência, provavelmente, está associada à disfunção orgânica da sepse fúngica secundária à forma disseminada da histoplasmose, mas também à nefrotoxicidade do tratamento de indução com Anfo B, que dificultam a comparação com incidências descritas em outros estudos.

Em uma revisão sistemática e metanálise realizada na África, a prevalência de IRA em PVHA foi de 23,4% (AZAGEW *et al.*, 2024). A menor taxa de incidência de

IRA foi relatada em pacientes ambulatoriais, variando de 5,7% a 9,4% (FRANCESCHINI *et al.*, 2005; IBRAHIM *et al.*, 2010; ROE *et al.*, 2008) e até 35,0% em países em desenvolvimento (YAO *et al.*, 2017), seguida por pacientes hospitalizados, com variação de 6,0% a 18,0% (LOPES *et al.*, 2011; WYATT *et al.*, 2006). No entanto, a real incidência de IRA em PVHA pode ser difícil de estimar devido à heterogeneidade dos estudos e às diferentes definições adotadas (KAHINDO *et al.*, 2022).

Na Inglaterra, estudo retrospectivo analisou 184 PVHA, com mediana de contagem de linfócitos T CD4+ de 160 (20–370) células/ μ L, em 223 admissões em uma UTI de hospital universitário (23 pacientes foram admitidos duas vezes, quatro, três vezes e dois, cinco vezes), evidenciando 66,0% de incidência de IRA (35,0% no estágio 3). Neste estágio, houve 59,0% de mortalidade no período de 90 dias após a admissão na UTI. Cabe ressaltar que os pacientes com IRA estágio 3 (51,9%) e estágios 1 e 2 (42,7%) tiveram mais doenças definidoras de aids previamente do que os que não tiveram IRA (28,4%) (RANDALL *et al.*, 2015). Em Portugal, outro estudo retrospectivo com 97 PVHA admitidos em UTI evidenciou incidência de IRA em 47,4% dos pacientes, com mortalidade global de 43,3%, sendo maior no grupo com IRA (30 em comparação a 12 no grupo sem IRA; $p < 0,0001$) (LOPES *et al.*, 2007). No presente estudo, embora apenas 41,4% dos pacientes tenham sido admitidos em UTI, a incidência de IRA nestes pacientes foi maior, o que pode ser atribuído em parte à gravidade dos pacientes com HDP, que frequentemente evoluem com disfunção orgânica e sepse.

No presente estudo, embora os pacientes do grupo sem IRA tenham apresentado mais exposição a esquemas nefrotóxicos de TARV (contendo TDF e/ou ATV-r), eles não desenvolveram IRA. Isso provavelmente pode ser explicado pelo maior percentual de uso de TARV à admissão neste grupo, isto é, o fato de ter utilizado a TARV, mesmo nefrotóxica, parece ser protetor em relação à evolução para a IRA.

Um estudo transversal realizado no HSJ avaliou 532 PVHA admitidas entre janeiro de 1995 e julho de 2006, evidenciando 37,0% de IRA. A histoplasmose foi a coinfeção mais frequente (33,0%), seguida por TB (13,0%), parasitose intestinal (8,0%) e pneumocistose (5,0%). A mortalidade global foi de 25,7%, sendo maior nos pacientes com IRA (40,2% em comparação a 17,0% nos sem IRA; $p < 0,001$). Plaquetopenia, elevações dos níveis de AST, ALT, BD, BI e LDH foram fatores de risco para a IRA (SILVA JUNIOR *et al.*, 2010). Na presente análise, a plaquetopenia

e níveis elevados de AST, bilirrubina direta e LDH também foram mais frequentes nos pacientes com IRA.

Um estudo transversal mais recente, igualmente conduzido no HSJ, analisou 200 PVHA, comparando aqueles que evoluíram para óbito (7,5%, $n = 15$) com os sobreviventes. A IRA foi mais frequente no grupo que evoluiu para óbito (73,3% *versus* 10,3%; $p < 0,001$), assim como a necessidade de TRS (46,7% *versus* 2,7%; $p < 0,001$) e a presença de HDP (26,7% *versus* 3,2%; $p < 0,001$). Na análise multivariada, a IRA (OR = 18,0; IC95%: 4,31–75,60) e a HDP (OR = 12,7; IC95%: 1,62–99,65) foram fatores de risco para óbito (SILVA JUNIOR *et al.*, 2018). No presente estudo, todos os pacientes que evoluíram para óbito apresentaram IRA, especialmente no estágio 3, o que corrobora a associação entre a presença de IRA e a mortalidade.

Uma pesquisa longitudinal que avaliou 1.830.041 internações de uma coorte nacional nos EUA de PVHA demonstrou um aumento na necessidade de TRS por IRA, de 0,7% em 2002 para 1,4% em 2010. A razão de chances ajustada para a mortalidade associada à IRA que necessitou de TRS também aumentou no período, de 1,45 (IC95%: 0,97–2,12) em 2002 para 2,64 (IC95%: 2,04–3,42) em 2010. As características associadas à necessidade de TRS por IRA ($p < 0,001$) incluíram maior idade (45,8 anos em comparação a 43,5 anos nos pacientes sem IRA), sexo masculino (71,2% *versus* 63,8%), raça afro-americana (59,5% *versus* 44,3%) e comorbidades crônicas, como DM (15,9% *versus* 12,0%), HAS (38,3% *versus* 24,6%) e hepatopatia crônica (15,5% *versus* 6,4%). Os pacientes com HIV que necessitaram de TRS por IRA também foram mais propensos a precisar de VM (51,4% *versus* 2,8%) e evoluir para sepse (36,9% *versus* 5,4%) (NADKARNI *et al.*, 2015). Apesar do estudo não mencionar a histoplasmosse, é possível fazer algumas comparações com o presente estudo. No presente estudo, não houve diferença significativa em relação a idade, sexo, raça e presença de comorbidades crônicas. Entretanto, os pacientes com IRA necessitaram de mais VM, especialmente aqueles no estágio 3. Além disso, os pacientes que necessitaram de TRS tiveram 42,0 vezes mais chance de evoluir para óbito do que os que não necessitaram do suporte.

As maiores frequências de tosse produtiva e hepatomegalia nos grupos com IRA, principalmente nos estágios 2 e 3, respectivamente, podem estar associadas a achados clínicos de congestão e à própria disseminação do fungo, causando inflamação. O IMC inferior a 18,5 kg/m² já foi identificado como um fator de

risco fortemente associado à IRA em PVHA sem histoplasmosse (HR = 1,69; IC95%: 1,54–1,86), assim como a raça negra (HR = 1,22; IC95%: 1,14–1,29) (LI *et al.*, 2012). No presente estudo, valores menores de IMC foram associados à IRA. O fato de os pacientes com IRA estágio 2 apresentarem as maiores médias de IMC pode refletir o tamanho limitado da amostra, bem como constituir um achado ocasional. Embora a raça negra não tenha sido associada à IRA, isso pode ser explicado pela elevada proporção de pacientes pardos na amostra, o que reflete a miscigenação da população brasileira.

Em relação aos parâmetros mais relacionados ao HIV, como carga viral e contagem de linfócitos T CD4+, valores de CV maiores que 30.000 cópias/mL (HR = 1,55; IC95%: 1,40–1,72) e, principalmente, maiores que 100.000 cópias/mL (HR = 2,51; IC95%: 2,28–2,75), e níveis de CD4 inferiores a 350 células/ μ L (HR = 1,29; IC95%: 1,16–1,42) e, especialmente, menores que 200 células/ μ L (HR = 2,54; IC95%: 2,33–2,77) foram associados à IRA (LI *et al.*, 2012). Na presente análise, não houve diferença entre os níveis de carga viral e de CD4 entre os grupos, o que pode ser explicado pelo fato da HDP ser mais comum em pacientes com aids avançada, o que tornou os grupos mais homogêneos nesse aspecto. Por outro lado, uma revisão sistemática e metanálise recente, que incluiu 7.913 PVHA na África, não identificou valores mais baixos de CD4 como fator de risco para a ocorrência de IRA (OR = 2,25; IC95%: 0,85–5,93) (AZAGEW *et al.*, 2024), corroborando os achados deste estudo.

O nível de hemoglobina abaixo de 8 mg/dL foi um fator determinante para a evolução para a IRA em PVHA (OR ajustado: 2,4; IC95%: 1,69–3,4) (AZAGEW *et al.*, 2024). No presente estudo, entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os níveis de hemoglobina e de hematócrito em relação à presença de IRA nos diferentes estágios.

A Ang-2 é um biomarcador envolvido na regulação e ativação vasculares, incluindo processos patológicos que envolvem as paredes dos vasos, como a inflamação em infecções (AUGUSTIN *et al.*, 2009). Níveis elevados de Ang-2 têm sido associados à inflamação e à perda de pericitos nas paredes dos vasos, o que contribui para a perda de integridade e para o aumento da permeabilidade vascular. Níveis mais baixos de Ang-1 e mais elevados de Ang-2 correlacionam-se fortemente com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares na população em geral.

A infecção por HIV altera a homeostase endotelial por meio da disfunção do equilíbrio vascular. Indivíduos com HIV não tratado apresentaram níveis mais

elevados de Ang-2, enquanto aqueles em tratamento apresentaram níveis mais baixos de Ang-1, sugerindo que a TARV pode alterar o equilíbrio entre as angiopoietinas (THAKKAR *et al.*, 2021). De forma análoga, níveis elevados de Ang-2 foram relatados em PVHA virgens de tratamento, com cargas virais elevadas (TÔRRES *et al.*, 2025). Além disso, a Ang-2 também foi associada à necessidade de TRS em pacientes com leptospirose severa (MENESES *et al.*, 2022). No presente estudo, os níveis de Ang-2 foram diferentes entre os grupos sem e com IRA, com valores maiores na IRA nos estágios 1 e 3, e diferença estatisticamente significativa no estágio 3, o mais grave, em comparação com o estágio 2. A diferença observada entre os estágios pode ter sido influenciada pelo número reduzido de pacientes com amostras coletadas e pelo pequeno tamanho do grupo sem IRA, o que limitou as comparações.

Um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico, conduzido entre 2014 e 2019 em cinco estados brasileiros — Goiás (78,0% dos pacientes), São Paulo, Paraná, Rio Grande do Sul e Bahia — avaliou os prontuários de 215 pacientes com histoplasmosse confirmada ou provável, tratados com pelo menos duas doses de Anfo B. O objetivo do estudo foi descrever o tratamento da histoplasmosse com as várias formulações de Anfo B, incluindo taxa de mortalidade e fatores associados e eventos adversos. Dentre os pacientes incluídos, com idade média de 40 anos, 73,0% eram homens e 87,0% eram PVHA. Apenas 5,0% dos pacientes iniciaram tratamento com Anfo B-L e 74,0% receberam apenas a Anfo B-D. A mortalidade global durante a hospitalização foi de 23,0%. Variáveis como o uso de Anfo B-D (OR = 4,93) e internação em UTI (OR = 9,46) foram associadas à mortalidade de forma independente. A incidência de IRA foi de 59,0% (n = 96, pois os dados para o cálculo da incidência estavam disponíveis apenas para 164 pacientes), sendo 56,0% no estágio 1, 17,0% no estágio 2 e 27,0% no estágio 3 (SEKIGUCHI *et al.*, 2024). No presente estudo, a incidência de IRA foi maior, assim como a proporção de pacientes com IRA estágio 3 e a mortalidade. É válido ressaltar que nossa população foi composta apenas por PVHA, diferentemente do estudo citado. Outro aspecto interessante é que a nossa taxa de utilização de Anfo B-D na indução foi bem menor.

Conduziu-se um ensaio prospectivo randomizado de fase 2 para avaliar a segurança e a resposta clínica e micológica de esquema de dose única de Anfo B-L no tratamento da HDP em PVHA. Foram incluídos 118 pacientes (81,9% homens), com medianas de idade de 38 anos, CD4 de 25 células/ μ L e carga viral de 363.078 cópias/mL. Os participantes foram randomizados (1:1:1) em três braços: (1) dose

única de 10 mg/kg; (2) duas doses – 10 mg/kg (dia 1) e 5 mg/kg (dia 3); (3) grupo controle, que recebeu 3 mg/kg/dia por 2 semanas. A nefrotoxicidade no braço da dose única foi baixa: 14,0% e 12,0% nos dias 7 e 14 de tratamento, respectivamente, sem diferença significativa entre os braços ($p = 0,10$), embora o grupo controle tenha apresentado o dobro de nefrotoxicidade (PASQUALOTTO *et al.*, 2023). Esse estudo trouxe a perspectiva de tratamentos menos tóxicos e mais baratos, porém os dados ainda precisam ser confirmados em um estudo de fase 3. No presente estudo, houve maior incidência de IRA. Além disso, observou-se diferença entre os pacientes sem IRA e com IRA estágio 3 que utilizaram Anfo B-CL. Essa diferença deve ser interpretada com cautela, considerando o pequeno tamanho dos grupos e o maior número de doses administradas de Anfo B-CL (mais de três vezes) em relação às outras formulações, visto que essa é a formulação atualmente fornecida pelo Ministério da Saúde para casos confirmados de HDP em PVHA (BRASIL, 2024c).

6.2 Fatores associados à linfohistiocitose hemofagocítica

Alguns pacientes não coletaram exames essenciais para o diagnóstico de LHH, como triglicerídeos, fibrinogênio e ferritina, possivelmente porque essa hipótese não foi aventada. Além disso, a maioria dos pacientes não realizou mielograma, visto que o diagnóstico de HDP já havia sido estabelecido. A ausência desses exames contribuiu para a menor proporção de pacientes que preencheram pelo menos cinco critérios diagnósticos HLH-2004 (HENTER *et al.*, 2007). A estratégia de reduzir o número de critérios diagnósticos para três e utilizar o *H-Score* como auxílio no diagnóstico de LHH em população semelhante foi adotada previamente (NGUYEN *et al.*, 2020).

A LHH é uma síndrome grave e potencialmente letal, resultante do aumento da liberação de citocinas, da ativação exacerbada e da proliferação excessiva de macrófagos, frequentemente levando à falência de múltiplos órgãos (ASANAD; CERK; RAMIREZ, 2018). Dada a sua natureza agressiva e rapidamente fatal, se não tratada, o diagnóstico e o tratamento precoces são fundamentais (ASANAD; CERK; RAMIREZ, 2018; SALUJA *et al.*, 2005). Embora seja considerada relativamente rara (NGUYEN *et al.*, 2020; TOWNSEND *et al.*, 2015), a LHH mostrou-se altamente relevante neste estudo, representando 26,2% da amostra inicial.

A LHH tem estreita relação com o HIV, como demonstrado em uma série de autópsias que incluiu 54 pacientes com aids, dos quais 11 (20,4%) apresentavam LHH (NIEDT; SCHINELLA, 1985). Além disso, já se demonstrou que pacientes com LHH secundária apresentam níveis menores de CD4 em comparação à população saudável (BAI *et al.*, 2023). Todos os casos da presente análise eram pacientes com aids avançada e HDP, apresentando, portanto, níveis mais baixos de CD4. Contudo, o grupo que desenvolveu LHH apresentou tendência de contagem inferior de linfócitos T CD4+, sugerindo doença mais grave.

A infecção por EBV é o principal gatilho infeccioso da LHH (EL-MALLAWANY; CURRY; ALLEN, 2022). No presente estudo, a coinfeção por EBV foi observada exclusivamente no grupo LHH. Entretanto, apenas dois pacientes foram diagnosticados com essa condição. Como a infecção por EBV não foi investigada de forma sistemática, seu papel pode ter sido subestimado.

A LHH é uma desordem inflamatória caracterizada pela ativação de linfócitos T CD8+ e pela liberação de citocinas (BAI *et al.*, 2023; USMAN *et al.*, 2016). Contraditoriamente, no presente estudo, o grupo LHH apresentou menores valores de linfócitos T CD8+, o que pode ser possivelmente explicado pelas citopenias causadas pela HDP, em geral, associadas à maior gravidade da micose no subgrupo com LHH.

A histoplasmose tem sido reconhecida como uma infecção oportunista emergente em pacientes com infecção avançada por HIV (OLADELE *et al.*, 2018). Os mecanismos de evasão imunológica do *H. capsulatum*, aliados à imunodeficiência do hospedeiro, permitem sua disseminação sistêmica, resultando em um quadro clínico grave e diversificado (ADAMIAN *et al.*, 2022). Em um estudo retrospectivo com 14 PVHA e LHH na Guiana Francesa, 71,4% apresentavam HDP (NGUYEN *et al.*, 2020). Na presente pesquisa, embora todos os participantes fossem pacientes com aids avançada e HDP, é relevante destacar que, no grupo com LHH, houve maior frequência de visualização de *H. capsulatum* no sangue periférico, sugerindo maior carga fúngica e doença mais grave.

A maioria das características listadas como critérios diagnósticos da LHH, como febre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia, é frequentemente observada em pacientes com aids, independentemente da presença de HDP ou de outras infecções oportunistas. Isso torna o diagnóstico diferencial da LHH um desafio significativo nessa população (SUBEDEE; VAN SICKELS, 2015). A esplenomegalia, uma das principais manifestações clínicas da LHH (HINES *et al.*,

2022), ocorre devido à infiltração e ao acúmulo de linfócitos e macrófagos maduros no baço, podendo haver hemofagocitose local (HENTER *et al.*, 2007). Os pacientes com LHH no presente estudo apresentaram tendência a apresentar esplenomegalia mais frequentemente do que aqueles que não tiveram LHH.

Embora a hemoptise possa ocorrer na histoplasmose crônica pulmonar, no estágio de cavitação (FORTALEZA *et al.*, 2004), sua ocorrência na HDP é rara. Pacientes com LHH apresentam risco aumentado de hemoptise devido à ativação maciça do sistema imune, levando à lesão endotelial pulmonar (TOWNSEND *et al.*, 2015), ao estado de coagulação desregulada e ao aumento do consumo e da destruição de plaquetas, o que intensifica o risco de sangramentos (SONAVANE *et al.*, 2016). No presente estudo, os pacientes com LHH apresentaram maior frequência de fadiga e de hemoptise. A hemoptise já foi descrita em pacientes com HDP e hanseníase, que evoluíram para síndrome hemofagocítica (MUFARRIH; LUSBY; WATSON, 2024). O maior comprometimento pulmonar dos pacientes com LHH também foi evidenciado nesta amostra pela maior necessidade de VM (50,0%) em comparação com os pacientes sem LHH (20,0%).

Na análise multivariada, o número reduzido de pacientes com LHH limitou a inclusão de variáveis. Esse aspecto pode explicar o amplo intervalo de confiança observado para a variável fadiga e indica que tal achado deve ser interpretado com cautela. Além disso, a fadiga é um sintoma inespecífico e subjetivo, o que limita sua aplicabilidade como fator de risco para a evolução para LHH.

Níveis significativamente menores de hemoglobina, hematócrito, leucócitos e plaquetas, observados nesta amostra, ocorrem na LHH devido à supressão da hematopoiese por citocinas pró-inflamatórias, como o interferon-gama e a IL-10, e à hemofagocitose promovida pela ativação de macrófagos (ZOLLER *et al.*, 2011). Os achados de hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia podem ser explicados pela disfunção hepática e pela coagulação intravascular disseminada, decorrentes dos danos sistêmicos causados pela LHH (FUKAYA *et al.*, 2008). No presente estudo, os níveis de fibrinogênio foram significativamente menores, e os de triglicerídeos, significativamente maiores no grupo LHH, achados compatíveis com os critérios diagnósticos clássicos HLH-2004 (HENTER *et al.*, 2007).

Os macrófagos são uma fonte primária de ferritina, o que pode justificar a associação entre a LHH e a hiperferritinemia (COHEN *et al.*, 2010). O fator de diferenciação de crescimento 15, uma proteína responsável pela modulação da

homeostase do ferro, encontra-se positivamente regulado em pacientes com LHH e é responsável pelo aumento da ferritina sérica, promovendo o efluxo de ferro mediado pela ferroportina (WU *et al.*, 2013). No presente estudo, não houve diferença significativa nos níveis de ferritinemia entre os grupos. No entanto, é relevante destacar que 92,9% dos pacientes com LHH apresentaram níveis séricos superiores a 1.500 ng/mL, que era o valor máximo detectável pelo laboratório.

No presente estudo, os níveis séricos de cálcio total foram significativamente menores nos pacientes com LHH em comparação com aqueles sem LHH. Esse achado já foi descrito em pacientes com LHH secundária a linfoma ou a outras causas, que apresentaram níveis séricos de cálcio reduzidos em comparação com controles saudáveis (GAO *et al.*, 2017), e em crianças com LHH secundária à infecção por EBV (HAO *et al.*, 2024). Os níveis reduzidos de íons de cálcio em pacientes com EBV e LHH sugerem dano tecidual potencial e interrupção da homeostase do cálcio, o que contribui para as manifestações sistêmicas da doença (HAO *et al.*, 2024).

Embora a presença de figuras de hemofagocitose na medula óssea seja fortemente associada ao diagnóstico de LHH (GARS *et al.*, 2018), não é patognomônica (MCCLAIN; ECKSTEIN, 2022). Em estudo retrospectivo com 162 pacientes com LHH, a hemofagocitose foi identificada no AMO em 70,4% dos casos (RIVIÈRE *et al.*, 2014). No presente estudo, os três AMO com amostras adequadas no grupo LHH foram positivos para hemofagocitose.

O prognóstico desfavorável dessa síndrome já foi descrito em uma análise de 35 PVHA com HDP e LHH, que evidenciou taxa de mortalidade de 37,1% (JABR *et al.*, 2019). Outros estudos relataram uma taxa de mortalidade de aproximadamente 41,0% da LHH associada à HDP (CASTELLI *et al.*, 2015; CHANDRA; CHANDRA; SHARMA, 2012; CHEMLAL; ANDRIEU-BAUTRU; COUVELARD, 1997; DE LAVAISSIÈRE *et al.*, 2009; GIL-BRUSOLA *et al.*, 2007; GUIOT *et al.*, 2007; HUANG, 2014; KODURI *et al.*, 1995; KUMAR; JAIN; SINGH, 2000; LE JONCOUR *et al.*, 2016; SUBEDEE; VAN SICKELS, 2015; TOWNSEND *et al.*, 2015; USMAN *et al.*, 2016; VAID; PATEL, 2011).

No Brasil, a mortalidade da HDP em pacientes com aids avançada é elevada, independentemente da presença de LHH. Estudos reportaram mortalidade entre 22,1% e 42,0% (BRILHANTE *et al.*, 2012; DAHER *et al.*, 2007; DAMASCENO *et al.*, 2014; FALCI *et al.*, 2019; GUERRA *et al.*, 2019). Identificamos apenas um relato

de caso de LHH em PVHA com HDP no Brasil: um homem de 33 anos, com aids avançada (contagem de linfócitos T CD4+ de 9 células/ μ L e carga viral de 137.000 cópias/mL), cujo diagnóstico de LHH foi confirmado *post-mortem* (FREIRE *et al.*, 2022).

Na presente análise, a mortalidade do grupo LHH (43,8%) foi significativamente maior do que a do grupo sem (17,8%). Esse achado pode ser explicado, ao menos em parte, pelo desconhecimento, por parte de muitos profissionais, da associação entre LHH e HDP em pacientes com aids avançada. Isso pode ter contribuído para o atraso na solicitação de exames diagnósticos e na instituição da terapia específica.

6.3 Fatores associados à mortalidade

A histoplasmose é endêmica no Brasil; portanto, é necessária a propagação do conhecimento sobre a doença, particularmente em pacientes de alto risco, como aqueles com HIV/aids (PASQUALOTTO *et al.*, 2023). O Nordeste brasileiro, especialmente as cidades de Fortaleza (CE), Natal (RN) e Salvador (BA), apresenta elevadas prevalências de histoplasmose provável ou comprovada: 37,1%, 44,8% e 44,4%, respectivamente. De forma similar, em Goiânia (GO), a prevalência foi de 39,7% (FALCI *et al.*, 2019). No Ceará, estudos demonstraram prevalência de HDP em PVHA com febre e quadro clínico compatível variando entre 37,1% e 43,0% (DAHER *et al.*, 2007; FALCI *et al.*, 2019; RAMOS *et al.*, 2018).

O perfil demográfico deste estudo revelou predomínio de homens, com idade média semelhante à observada em uma ampla revisão sistemática brasileira envolvendo 3.530 pacientes com histoplasmose, na qual o Ceará foi o estado com o maior número de casos (ALMEIDA *et al.*, 2019). No presente estudo, os dados sociodemográficos (sexo, idade, raça, estado civil, religião, naturalidade e procedência) não se associaram à mortalidade, o que é compatível com outros estudos (BRILHANTE *et al.*, 2012; DAHER *et al.*, 2007; DAMASCENO *et al.*, 2014; FALCI *et al.*, 2019).

Quanto às exposições de risco para aquisição do fungo, os pacientes que evoluíram para óbito e os que sobreviveram foram semelhantes. Esse achado provavelmente se explica pela patogênese da forma disseminada, na qual a

reativação do fungo pode desempenhar um papel importante. Ao contrário, na histoplasmose pulmonar aguda, a exposição a inóculos maiores pode estar relacionada a quadros mais graves (BENEDICT; MODY, 2016; GUERRA *et al.*, 2019; KATARIA; CAMPBELL; BURLINGHAM, 1981; WYNNE; OLSEN, 1974).

Um estudo retrospectivo realizado em Fortaleza, Ceará, identificou positividade ao teste intradérmico com histoplasmina em 11,8% dos 161 pacientes com HIV e contagem de CD4 \geq 350 células/ μ L, acompanhados em regime ambulatorial. Os pacientes com teste positivo foram comparados aos demais quanto aos fatores de risco para aquisição de *H. capsulatum* no presente (até um ano) e no passado (há mais de um ano). Não houve associação significativa entre positividade e presença de aves (pombos ou galinhas), morcegos ou mangueira no domicílio, nem com visita à fazenda (presente), à caverna ou com atividades no solo (presente). Houve associação com mangueira na vizinhança no presente ($p = 0,040$), com visita à fazenda no passado ($p = 0,033$) e com atividades no solo no passado ($p = 0,045$) (BEZERRA *et al.*, 2013). No presente estudo, não foi possível identificar fatores de risco para a aquisição de *H. capsulatum* em 68,9% dos pacientes.

No presente estudo, observou-se uma taxa global de mortalidade de 24,5% entre os pacientes com HDP. Taxas maiores foram descritas em uma revisão sistemática brasileira (33,1%) (ALMEIDA *et al.*, 2019), assim como em estudos realizados no Ceará (30,2%, 34,0% e 42,0%) (BRILHANTE *et al.*, 2012; DAHER *et al.*, 2007; DAMASCENO *et al.*, 2014) e em outra região endêmica do sul do Brasil (35,0%) (BASSO *et al.*, 2022).

Um estudo prospectivo realizado no HSJ entre janeiro de 2006 e janeiro de 2007 incluiu 117 PVHA internadas com febre e suspeita de HDP, das quais 48 (41,0%) tiveram HDP confirmada. Febre maior ou igual a 38,5 °C, *rash* maculopapular/papular, esplenomegalia, hepatomegalia, sibilância, Hb menor ou igual a 9,5 g/dL, contagem de plaquetas menor ou igual a 80.000/ μ L, contagem de CD4 menor ou igual a 75 células/ μ L, níveis de AST maior ou igual a 2,5 vezes o limite superior de normalidade (LSN), LDH maior ou igual a 5 vezes o LSN e o INR maior que 2 vezes o LSN foram significativamente associados à HDP. Na análise multivariada, hepatomegalia [razão de prevalência ajustada (RPa) = 1,96], CD4 menor ou igual a 75 células/ μ L (RPa = 2,02), LDH maior ou igual a 5 vezes o LSN (RPa = 2,23) e *rash* maculopapular/papular (RPa = 1,70) foram fatores de risco independentes. Esses achados, baseados em parâmetros acessíveis, podem auxiliar no manejo de PVHA febris com suspeita de

HDP em áreas endêmicas. A mortalidade foi de 20,8%, menor do que a observada no presente estudo e em outros, possivelmente devido à identificação mais precoce de casos, visto que os casos foram recrutados por meio de avaliações presenciais realizadas por profissionais treinados três vezes por semana (RAMOS *et al.*, 2018).

Uma coorte com 330 pacientes, conduzida na Guiana Francesa ao longo de 34 anos, identificou mortalidade de 38,2% entre PVHA com HDP (NACHER *et al.*, 2020). Mais recentemente, uma taxa consideravelmente menor (17,0%) foi descrita no mesmo país, inclusive em pacientes com LHH associada. Tal resultado foi atribuído ao maior conhecimento da epidemiologia local, ao uso de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais agressivas e à instituição precoce de antifúngicos sistêmicos empíricos como tratamento inicial para HDP (NGUYEN *et al.*, 2020). Na França e em territórios ultramarinos — incluindo a Guiana Francesa (que apresentou a maior taxa de incidência), Guadalupe e Martinica — observou-se uma redução acentuada da taxa de mortalidade em PVHA com HDP: de 51% no período de 1992 a 1996 para 3% entre 2017 e 2021 ($p < 0,0001$), atribuída, provavelmente, à ampliação do uso da TARV (NACHER *et al.*, 2025).

Na Guatemala — país hiperendêmico para *H. capsulatum* na América Central — a taxa de mortalidade reduziu de 43,6% (SAMAYOA *et al.*, 2017) para 32,7% com a adoção de uma estratégia diagnóstica baseada na detecção de antígeno (MEDINA *et al.*, 2021). De forma semelhante, nos Estados Unidos, a mortalidade, que já foi de 39,1% (BADDLEY *et al.*, 2008), vem diminuindo e alcançou taxas de 90 dias entre 9% e 14,8% (CHERABIE *et al.*, 2021; LUCKETT *et al.*, 2015).

No presente estudo, 11 pacientes (73,3%) que evoluíram para óbito receberam o diagnóstico de HIV durante a internação, e os outros quatro — já sabidamente PVHA — não estavam em uso de TARV. Embora esses fatores não tenham se associado de forma significativa à mortalidade, o diagnóstico tardio é frequente e reforça o impacto negativo do atraso no diagnóstico sobre os desfechos clínicos dos pacientes (CASOTTI *et al.*, 2006). A ausência de associação entre a adesão à TARV e a mortalidade, presumivelmente, deve-se ao perfil da amostra global, composta por pacientes com aids avançada e, portanto, que não estavam usando TARV ou tinham má adesão ao tratamento.

O diagnóstico da HDP pode ser desafiador em cenários de escassez de métodos diagnósticos sensíveis, o que compromete diretamente o prognóstico da doença. Neste estudo, o teste de Ag urinário para *H. capsulatum* por meio do ensaio

de fluxo lateral (LFA) foi o método com maior positividade global (92,5%; n = 37/40), confirmando a sua maior sensibilidade em comparação à visualização direta e à cultura na forma disseminada (BASSO *et al.*, 2022; SAMAYOA *et al.*, 2017; SCHMIDT *et al.*, 2025). No entanto, a baixa disponibilidade desse teste em muitos centros hospitalares pode contribuir significativamente para o subdiagnóstico da HDP (PASQUALOTTO *et al.*, 2023).

A pesquisa direta no sangue periférico associou-se à mortalidade. Esse achado provavelmente indica maior carga fúngica entre os pacientes que evoluíram para óbito, o que permitiu a visualização de *H. capsulatum* em amostras de sangue periférico. A associação entre fungemia e mortalidade já havia sido descrita (BADDLEY *et al.*, 2008), embora a definição utilizada naquele estudo provavelmente incluísse tanto a pesquisa direta quanto a hemocultura.

A coinfeção por outros microrganismos durante a internação torna o manejo da HDP ainda mais complexo. Nesta amostra, 82,0% dos pacientes apresentaram outra coinfeção além do HIV e da histoplasmose, sendo a TB a mais comum (24,6%), reforçando a elevada prevalência dessa micobacteriose em PVHA (ADENIS *et al.*, 2018; BASSO *et al.*, 2022; SAMAYOA *et al.*, 2017) e a necessidade de investigação simultânea de ambas as infecções (FALCI *et al.*, 2019).

A neurotoxoplasmose foi a infecção oportunista mais associada a desfechos negativos neste estudo, provavelmente devido ao grau avançado de imunossupressão destes pacientes. Esse achado merece investigações adicionais. Em uma coorte prévia, a prevalência de coinfeções entre 330 pacientes foi de 40,0%, sendo 13,6% de TB. No entanto, nenhuma coinfeção específica foi associada ao óbito (NACHER *et al.*, 2020), assim como em estudo anterior (COUPPIÉ *et al.*, 2004).

As manifestações clínicas da HDP são inespecíficas e podem ser confundidas com outras doenças, como a TB (FALCI *et al.*, 2019). Os sintomas mais comuns observados na presente amostra foram: febre, fadiga, perda de peso, dispneia, tosse e manifestações gastrointestinais (diarreia, náuseas e vômitos). Outros estudos também relataram sintomas semelhantes aos mais prevalentes em PVHA com HDP (BASSO *et al.*, 2022; BRILHANTE *et al.*, 2012; DAHER *et al.*, 2007; RAMOS *et al.*, 2018).

A hepatomegalia, associada à maior mortalidade na presente análise, foi previamente identificada como manifestação mais associada à HDP do que a outras IO em PVHA (DAHER *et al.*, 2007; RAMOS *et al.*, 2018), embora não tenha se

relacionado à mortalidade (FALCI *et al.*, 2019). Por outro lado, a dispneia, mais prevalente entre os pacientes que evoluíram para óbito, já foi descrita como fator de pior prognóstico (BRILHANTE *et al.*, 2012; COUPPIÉ *et al.*, 2004; FALCI *et al.*, 2019; NACHER *et al.*, 2020). Curiosamente, os calafrios foram mais frequentes entre os sobreviventes, um achado não relatado na literatura até o momento. Entretanto, a presença de calafrios foi descrita como manifestação mais comum da HDP do que de outras IO em pacientes com aids avançada (DAHER *et al.*, 2007).

Alterações laboratoriais comuns na HDP incluem pancitopenia, geralmente secundária ao envolvimento da medula óssea (BADDLEY *et al.*, 2008), além da elevação de transaminases — especialmente a AST —, LDH, ferritina (BADDLEY *et al.*, 2008; MORA; DOS SANTOS; SILVA-VERGARA, 2008; RAMOS *et al.*, 2018) e FA (BADDLEY, 2024). No presente estudo, níveis elevados de PCR, AST e LDH foram associados a desfecho desfavorável; contudo, na análise multivariada, apenas a AST manteve tendência de associação independente com o óbito. Estudos anteriores já haviam demonstrado a associação entre o óbito e níveis elevados de LDH (COUPPIÉ *et al.*, 2004; NACHER *et al.*, 2020), de PCR (COUPPIÉ *et al.*, 2004; FRANÇOISE *et al.*, 2023) e de AST (COUPPIÉ *et al.*, 2004). Valores maiores de LDH e AST também foram descritos como mais comuns em casos de HDP em comparação com outras IO em pacientes com aids avançada (SAMAYOA *et al.*, 2017). Em estudo conduzido em Fortaleza, LDH e AST associaram-se significativamente à recaída de HDP, embora não ao óbito por recaída (DAMASCENO *et al.*, 2014).

Os níveis séricos mais baixos de cálcio total observados nos pacientes que evoluíram para óbito podem representar um achado ocasional, ainda não descrito na literatura, e merecem investigação adicional. No entanto, é sabido que as PVHA apresentam níveis séricos de cálcio inferiores aos da população saudável, o que pode ser explicado, em parte, por deficiência de vitamina D e por secreção inapropriada de hormônio paratireoideiano (KUEHN *et al.*, 1999). É possível que os pacientes com desfecho desfavorável apresentassem deficiência de vitamina D, hipótese que não pôde ser confirmada, uma vez que esse exame não foi realizado. Outro ponto a ser considerado é que esses pacientes apresentaram IMC médio menor, o que pode indicar hipoalbuminemia associada. A redução dos níveis de albumina poderia contribuir para a diminuição do cálcio total, mas a albumina não foi mensurada em todos os pacientes, o que limitou essa análise.

A infecção avançada por HIV foi um achado marcante nos exames

laboratoriais. A população da coorte apresentou medianas de CV de 518.000,0 (22.688,0–2.120.000,0) cópias/mL e de CD4 de 46,0 (17,0–93,0) células/ μ L. Embora a mediana de CV entre os pacientes que evoluíram para óbito tenha sido superior à dos sobreviventes, e a de CD4, inferior, essas diferenças não alcançaram significância estatística, refletindo um quadro de grave imunossupressão global, compatível com o descrito na literatura. A HDP ocorre predominantemente em indivíduos com contagem de CD4 inferior a 150 células/ μ L (BRASIL, 2024c; FALCI *et al.*, 2019; SCHMIDT *et al.*, 2025).

Na presente análise, os pacientes que evoluíram para óbito necessitaram, com maior frequência, de TRS, VM, uso de DVA e suporte intensivo. Um estudo multicêntrico realizado em Guadalupe e na Guiana Francesa, envolvendo pacientes críticos com histoplasmose internados em duas UTIs, que incluiu 40 pacientes (65,0% homens; mediana de idade de 56,0 anos), dos quais 86,0% tinham alguma condição imunossupressora (58,0% eram PVHA), identificou a TRS, a VM e o choque como fatores de risco para óbito (CAMOUS *et al.*, 2023).

A IRA, por si só, não se associou diretamente à mortalidade, possivelmente em virtude de sua elevada incidência no presente estudo (89,7%; n = 52/58). No entanto, ao estratificar os casos de IRA conforme os estágios do KDIGO, observou-se associação significativa com desfechos desfavoráveis. Entre os 15 pacientes que evoluíram a óbito, um (6,7%) possuía DRC prévia e foi excluído das análises de IRA, outro (6,7%) teve IRA estágio 2 e 13 (86,7%) apresentaram IRA estágio 3. A IRA já havia sido associada ao pior prognóstico em estudos anteriores (BADDLEY *et al.*, 2008; COUPPIÉ *et al.*, 2004; NACHER *et al.*, 2020; PUTOT *et al.*, 2015; WHEAT *et al.*, 2000).

6.4 Biomarcadores endoteliais, inflamatórios e renais em pacientes com HIV/aids e histoplasmose disseminada progressiva

Alguns estudos avaliaram o papel de novos biomarcadores inflamatórios na estimativa do risco cardiovascular em PVHA. Os níveis de MCP-1, um marcador de ativação de monócitos, e de IL-6, um marcador inflamatório, em mulheres assintomáticas com HIV (médias de CD4 de 597 ± 297 células/ μ L e de CV de aproximadamente 12.600 cópias/mL) não diferiram dos níveis observados em

mulheres não infectadas (FITCH *et al.*, 2013). O MCP-1 urinário apresentou associação negativa com a variação da TFGe em PVHA no primeiro ano após o início do TDF, embora sem significância estatística na análise multivariada (ASCHER *et al.*, 2018). Outro estudo avaliou a inflamação nos linfonodos de 74 homens (60,8% com HIV), não observando diferenças significativas nos níveis de MCP-1 e IL-6 entre os pacientes com e sem o vírus (TAWAKOL *et al.*, 2017). No presente estudo, os níveis de MCP-1 foram semelhantes nas comparações entre grupos com e sem IRA, bem como entre os grupos óbito e sobreviventes. Por outro lado, os níveis de IL-6 apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos HIV com HDP e HIV sem HDP, sendo maiores naquele, sugerindo um papel da histoplasmose, por si só, achado já demonstrado experimentalmente, pela indução de secreção de IL-6 e IL-8 em células epiteliais pulmonares infectadas por *H. capsulatum* (MAZA; SUZUKI, 2016).

Um estudo prospectivo realizado nos EUA avaliou a relação entre espessura média-intimal da carótida, citocinas pró-inflamatórias, biomarcadores de ativação endotelial e parâmetros metabólicos em 73 PVHA tratadas, em comparação com 21 indivíduos saudáveis, encontrando níveis mais elevados de VCAM-1 e IL-6 nas pessoas com HIV, com significância estatística (ROSS *et al.*, 2009). De forma semelhante, a VCAM-1 mostrou-se mais elevada em PVHA em comparação com 275 PVHA e 266 controles saudáveis no Quênia (TEMU *et al.*, 2020). Além disso, níveis elevados de VCAM-1 antes do início da TARV em PVHA já foram associados a maior mortalidade, independentemente de o início da TARV ser imediato ou postergado (AFFI *et al.*, 2022). No presente estudo, os níveis de VCAM-1 foram semelhantes entre os pacientes com IRA e sem IRA, bem como entre os pacientes que evoluíram para óbito e os que sobreviveram.

Por outro lado, na presente pesquisa, houve diferenças nos níveis de VCAM-1 entre as PVHA com HDP, em comparação a PVHA sem HDP e controles saudáveis, o que sugere participação da histoplasmose, além da doença avançada por HIV, por si só, na disfunção endotelial. Já foi relatado que PVHA em uso de TARV por mais de um ano apresentaram níveis inferiores de VCAM-1 em comparação com PVHA virgens de tratamento (LEMBAS *et al.*, 2022), sugerindo que a infecção não controlada pelo HIV contribui para a inflamação endovascular.

Observou-se correlação positiva do Syndecan-1, um biomarcador de dano ao glicocálix endotelial, com os níveis séricos de creatinina e ureia, além de correlação

negativa com a TFGe em PVHA em uso de TARV, sem disfunção renal ou doença cardiovascular. Portanto, este proteoglicano pode atuar como biomarcador precoce de disfunção endotelial e renal (MENESES *et al.*, 2017). Foi ainda descrita a elevação dos níveis de Syndecan-1 em PVHA com cargas virais elevadas (TÔRRES *et al.*, 2025).

Além disso, o Syndecan-1 foi relacionado a IRA e dano endotelial em pacientes com outras infecções, como a leptospirose (LIBÓRIO *et al.*, 2015), além de ter sido associado à necessidade de TRS em pacientes com quadro grave de leptospirose (MENESES *et al.*, 2022). Esses achados não foram corroborados no presente estudo, visto que os níveis de Syndecan-1 não foram associados à evolução para a IRA nem à maior mortalidade em PVHA com HDP. Entretanto, os níveis de Syndecan-1 foram significativamente maiores em PVHA com HDP, em comparação com PVHA sem HDP e com controles saudáveis. Esse resultado aponta para possível dano ao glicocálix endotelial causado, direta ou indiretamente, por *H. capsulatum*.

O NGAL urinário foi descrito como biomarcador preditor de IRA em pacientes com doenças infecciosas, como HIV (YOMBI *et al.*, 2015), dengue, leptospirose e malária (LIBÓRIO *et al.*, 2015; MENESES *et al.*, 2020; SILVA JUNIOR *et al.*, 2017; VAN WOLFSWINKEL *et al.*, 2016). Já o MCP-1 urinário demonstrou associação com IRA na hanseníase (MENESES *et al.*, 2014) e com glomerulonefrite na esquistossomose (DUARTE *et al.*, 2014). No presente estudo, os níveis urinários de MCP-1 e NGAL não diferiram entre as PVHA com HDP que evoluíram para IRA ou não, nem entre as que evoluíram para óbito e as que sobreviveram. Possivelmente, a ausência de associação desses biomarcadores à evolução para a IRA decorreu do pequeno tamanho da amostra, especialmente do grupo sem IRA.

No presente estudo, os níveis séricos admissionais de creatinina e ureia foram maiores em PVHA com HDP do que em PVHA sem HDP, assim como os valores da TFGe foram inferiores. Esses achados sugerem que a histoplasmose, por si só, contribui para a disfunção renal nesses pacientes. Já foi relatado que PVHA com HDP apresentam níveis séricos mais elevados de creatinina e ureia do que aquelas com outras IO (DAHER *et al.*, 2007), o que corrobora esta impressão.

O cálcio sérico total foi inferior nas PVHA com HDP, em comparação com os controles saudáveis. É provável que pacientes com doença avançada por HIV apresentem hipovitaminose D (KUEHN *et al.*, 1999). Por outro lado, há relatos de PVHA com HDP que desenvolveram hipercalcemia, provavelmente relacionada à

produção extrarrenal de calcitriol, de forma semelhante a outras doenças granulomatosas (LIU *et al.*, 1999; STEVENSON; TAYLOR, 2014). Esse achado não foi observado no presente estudo.

6.5 Limitações do estudo

Até onde se sabe, este é o primeiro estudo a avaliar a associação entre novos biomarcadores endoteliais, inflamatórios e renais e as complicações clínicas da HDP em pacientes com aids avançada. Além disso, trata-se de uma das maiores séries de casos de LHH em PVHA com HDP descritas na literatura e, certamente, a maior do Brasil. A presente pesquisa é pioneira na comparação dos níveis séricos dos novos biomarcadores entre PVHA com e sem HDP e controles saudáveis. Tal análise permite compreender, ainda que de forma incipiente, a relação entre a histoplasmose e os novos biomarcadores.

O desenho metodológico da presente pesquisa, com acompanhamento da evolução de pacientes que receberam alta hospitalar e daqueles que necessitaram de TRS, até 180 dias após a desospitalização, proporcionou dados adicionais sobre recuperação da função renal, evolução para doença renal crônica, reinternação e mortalidade. Os resultados encontrados, por vezes distintos dos relatados na literatura — majoritariamente composta por estudos retrospectivos —, adquirem relevância adicional em virtude do caráter prospectivo de parte deste estudo.

No entanto, o presente estudo apresenta limitações. Primeiramente, tratou-se de um estudo unicêntrico, embora tenha sido conduzido em um hospital de referência localizado em área endêmica.

Em segundo lugar, as dosagens dos novos biomarcadores não foram realizadas em toda a população, e a análise da nefrina foi dicotomizada, o que pode ter limitado a identificação de associações entre outros biomarcadores — além da Ang-2 — e sua relação com a ocorrência de IRA e de óbito.

Em terceiro lugar, os valores de ferritinemia superiores a 1.500 ng/mL não foram discriminados, o que dificultou a análise da relação desse marcador inflamatório, reconhecidamente relevante, com a IRA, a LHH e a evolução para óbito.

Em quarto lugar, a ausência de exames laboratoriais, como a dosagem de CD25 solúvel e a avaliação da atividade de células NK, impediu a aplicação completa

dos critérios diagnósticos de LHH, o que pode ter levado à subestimação de casos. Adicionalmente, a realização incompleta de exames, como aspirado de medula óssea, fibrinogênio e triglicerídeos, pode ter dificultado a caracterização plena da síndrome hemofagocítica e limitado as comparações entre os subgrupos. A ocorrência de hemodiluição em alguns mielogramas também pode ter reduzido a sensibilidade para a detecção de figuras de hemofagocitose, o que impacta a estimativa da frequência de LHH.

Por fim, o tamanho da amostra, embora relevante, ainda representa uma limitação para todas as comparações, especialmente devido ao número reduzido de indivíduos no subgrupo sem IRA, o que reforça a importância de estudos multicêntricos para validar nossos achados em diferentes populações.

7 CONCLUSÕES

- Os sintomas mais prevalentes em PVHA internadas com HDP foram febre, perda de peso, manifestações gastrointestinais (diarreia, náuseas e vômitos), fadiga e dispneia.
- IRA e LHH apresentaram incidências elevadas em PVHA com HDP, sugerindo que tais complicações podem ser mais frequentes do que previamente relatado. O diagnóstico precoce de ambas é fundamental para permitir intervenções que evitem a progressão da IRA para estágios mais graves e reduzam a mortalidade.
- A suspeita diagnóstica de LHH deve ser considerada sistematicamente em PVHA com HDP que apresentem evolução clínica desfavorável, mesmo após o início do tratamento antifúngico adequado.
- Plaquetopenia e níveis elevados de AST, BD, LDH e Ang-2 associaram-se à ocorrência de IRA. Pacientes com IRA em estágio avançado apresentaram mortalidade de 54,2%.
- Menores níveis de linfócitos T CD8+ e de cálcio total, bem como a presença de fadiga, associaram-se de forma independente à LHH. Pacientes com LHH apresentaram mortalidade de 43,8%.
- A mortalidade global foi de 24,6%. Dispneia e hepatomegalia, além de níveis elevados de PCR, AST e LDH e níveis reduzidos de cálcio total, associaram-se à mortalidade.
- Estudos multicêntricos, com maior número de pacientes, devem ser conduzidos para investigar estratégias que possibilitem o diagnóstico mais precoce e acessível tanto da HDP quanto de suas complicações, como IRA e LHH, além de aprofundar a compreensão do papel dos novos biomarcadores.

REFERÊNCIAS

- ACHHRA, A. C. *et al.* Impact of early versus deferred antiretroviral therapy on estimated glomerular filtration rate in HIV-positive individuals in the START trial. **Int J Antimicrob Agents**, v. 50, n. 3, p. 453–460, set. 2017.
- ADAMIAN, C. M. *et al.* Progressive disseminated histoplasmosis in HIV-positive patients. **Int J STD AIDS**, v. 33, n. 6, p. 544–553, maio 2022.
- ADAMS, A. L.; COOK, W. J. Granulomatous interstitial nephritis secondary to histoplasmosis. **Am J Kidney Dis**, v. 50, n. 4, p. 681–685, out. 2007.
- ADENIS, A. *et al.* HIV-associated histoplasmosis early mortality and incidence trends: from neglect to priority. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 8, ago. 2014.
- ADENIS, A. A. *et al.* Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. **Lancet Infect Dis**, v. 18, n. 10, p. 1150–1159, out. 2018.
- ADENIS, A. A.; AZNAR, C.; COUPPIÉ, P. Histoplasmosis in HIV-infected patients: a review of new developments and remaining gaps. **Curr Trop Med Rep**, v. 1, n. 2, p. 119–128, mar. 2014.
- ADENIS, A. *et al.* Tuberculosis and Histoplasmosis among Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients: A Comparative Study. **Am J Trop Med Hyg**, v. 90, n. 2, p. 216–223, fev. 2014.
- AFFI, R. *et al.* Plasma sVCAM-1, antiretroviral therapy, and mortality in HIV-1-infected West African adults. **HIV Med**, v. 23, n. 7, p. 717–726, ago. 2022.
- AGUDELO, C. A. *et al.* Tuberculosis and histoplasmosis co-infection in AIDS patients. **Am J Trop Med Hyg**, v. 87, n. 6, p. 1094–1098, dez. 2012.
- AHUJA, T. S. *et al.* Acute renal failure in a patient with AIDS: histoplasmosis-induced granulomatous interstitial nephritis. **Am J Kidney Dis**, v. 32, n. 2, p. e3.1–3.4, jul. 1998.
- ALLEN, H. L.; DEEPE, G. S. B cells and CD4-CD8- T cells are key regulators of the severity of reactivation of histoplasmosis. **J Immunol**, v. 177, n. 3, p. 1763–1771, 1 ago. 2006.
- ALMEIDA, F.; LACAZ, C. S. Cogumelos do gênero *Histoplasma* isolado de lesões de cromomicose. Associações de fungos nas lesões. **Folia clin. biol.**, v. 11, p. 65–69, 1939.
- ALMEIDA, M. A. *et al.* The occurrence of histoplasmosis in Brazil: A systematic review. **Int J Infect Dis**, v. 86, p. 147–156, set. 2019.

ALMEIDA JÚNIOR, A. M. B. *et al.* The impact of immune recovery and treatment duration on disseminated histoplasmosis consolidation therapy in AIDS patients. **J Mycol Med**, v. 34, n. 3, p. 101503, set. 2024.

ANTINORI, S. *et al.* Histoplasmosis among human immunodeficiency virus-infected people in Europe: report of 4 cases and review of the literature. **Medicine (Baltimore)**, v. 85, n. 1, p. 22–36, jan. 2006.

ASANAD, S.; CERK, B.; RAMIREZ, V. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) secondary to disseminated histoplasmosis in the setting of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Med Mycol Case Rep**, v. 20, p. 15–17, jun. 2018.

ASCHER, S. B. *et al.* Association of urinary biomarkers of kidney injury with estimated GFR decline in HIV-infected individuals following tenofovir disoproxil fumarate initiation. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 13, n. 9, p. 1321–1329, set. 2018.

ASCHER, S. B. *et al.* Associations of urine biomarkers with kidney function decline in HIV-infected and uninfected men. **Am J Nephrol**, v. 50, n. 5, p. 401–410, set. 2019.

ASCHER, S. B. *et al.* Urine biomarkers of kidney tubule health and incident CKD stage 3 in women living with HIV: A Repeated Measures Study. **Kidney Med**, v. 3, n. 3, p. 395–404.e1, abr. 2021.

ASSI, M. *et al.* Histoplasmosis after solid organ transplant. **Clin Infect Dis**, v. 57, n. 11, p. 1542–1549, dez. 2013.

ASSI, M. *et al.* Systemic histoplasmosis: a 15-year retrospective institutional review of 111 patients. **Medicine (Baltimore)**, v. 86, n. 3, p. 162–169, maio 2007.

ATTA, M. G. *et al.* Association of APOL1 genotype with renal histology among black HIV-positive patients undergoing kidney biopsy. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 11, n. 2, p. 262–70, fev. 2016.

BADDLEY, J. W. *et al.* Histoplasmosis in HIV-infected patients in a southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v. 62, n. 2, p. 151–156, out. 2008.

BADDLEY, J. W. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of histoplasmosis in patients with HIV. **UpToDate**. Wolters Kluwer, set. 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-histoplasmosis-in-patients-with-hiv>. Acesso em: 18 fev. 2025.

BAHR, N. C. *et al.* Histoplasmosis infections worldwide: thinking outside of the Ohio river valley. **Curr Trop Med Rep**, v. 2, n. 2, p. 70–80, jun. 2015.

BAI, H. *et al.* The signature and predictive value of immune parameters in patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Immunobiology**, v. 228, n. 6, nov. 2023.

BAIETTI, M. F. *et al.* Syndecan-syntenin-ALIX regulates the biogenesis of exosomes. **Nat Cell Biol**, v. 14, n. 7, p. 677–685, 3 jun. 2012.

BALOW, J. E. Nephropathy in the context of HIV infection. **Kidney Int**, v. 67, n. 4, p. 1632–3, abr. 2005.

BAO, G. *et al.* Iron traffics in circulation bound to a siderocalin (Ngal)-catechol complex. **Nat Chem Biol**, v. 6, n. 8, p. 602–609, ago. 2010.

BARROS, N.; WHEAT, J. L.; HAGE, C. Pulmonary histoplasmosis: a clinical update. **J Fungi (Basel)**, v. 9, n. 2, p. 236, fev. 2023.

BASSO, R. P. *et al.* Disseminated histoplasmosis in persons with HIV/AIDS, Southern Brazil, 2010-2019. **Emerg Infect Dis**, v. 28, n. 3, p. 721–724, mar. 2022.

BECKER, S. *et al.* HIV-associated thrombotic microangiopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: an observational study. **Clin Infect Dis**, v. 39 Suppl 5, p. S267-275, nov. 2004.

BEHAR, D. M. *et al.* Absence of APOL1 risk variants protects against HIV-associated nephropathy in the Ethiopian population. **Am J Nephrol**, v. 34, n. 5, p. 452–459, out. 2011.

BENEDICT, K. *et al.* Mycotic infections acquired outside areas of known endemicity, United States. **Emerg Infect Dis**, v. 21, n. 11, p. 1935–1941, nov. 2015.

BENEDICT, K. *et al.* Enhanced surveillance for histoplasmosis-9 states, 2018-2019. **Open Forum Infect Dis**, v. 7, n. 9, set. 2020.

BENEDICT, K.; MODY, R. K. Epidemiology of histoplasmosis outbreaks, United States, 1938-2013. **Emerg Infect Dis**, v. 22, n. 3, p. 370–378, mar. 2016.

BEZERRA, F. S. *et al.* Histoplasmin survey IN HIV-positive patients: results from an endemic area in Northeastern Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 55, n. 4, p. 261–265, jul. 2013.

BHATIA, S.; BAUER, F.; BILGRAMI, S. A. Candidiasis-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient infected with human immunodeficiency virus. **Clin Infect Dis**, v. 37, n. 11, p. e161–e166, dez. 2003.

BIGÉ, N. *et al.* Presentation of HIV-associated nephropathy and outcome in HAART-treated patients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 27, n. 3, p. 1114–21, mar. 2012.

BLOCH, K. C. *et al.* Improvement in diagnosis of *Histoplasma* meningitis by combined testing for *Histoplasma* antigen and immunoglobulin G and immunoglobulin M anti-*Histoplasma* antibody in cerebrospinal fluid. **Clin Infect Dis**, v. 66, n. 1, p. 89–94, jan. 2018.

BOGORODSKAYA, M.; CHAKHTOURA, N. E.; SALATA, R. Disseminated histoplasmosis in patients receiving tumor necrosis factor- α inhibitors: a case series. **Open Forum Infect Dis**, v. 2, n. suppl_1, p. 263, dez. 2015.

BOTTEREL, F. *et al.* A case of disseminated histoplasmosis likely due to infection from a liver allograft. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 18, n. 9, p. 662–664, set. 1999.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 993, de 4 de setembro de 2000**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2000. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2000/prt0993_04_09_2000.html. Acesso em: 12 fev. 2025.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 1.271, de 6 de junho de 2014**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271_06_06_2014.html. Acesso em: 12 fev. 2025.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual Técnico para Diagnóstico da Infecção por HIV em Adultos e Crianças**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018a.

BRASIL, Ministério da Saúde. **História da aids**. [s.d.]. Disponível em: <https://antigo.aids.gov.br/pt-br/centrais-de-conteudos/historia-aids-linha-do-tempo>. Acesso em: 12 fev. 2025.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção por HIV em adultos**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018b.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Circuito rápido da aids avançada–fluxogramas [recurso eletrônico]**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção por HIV em adultos - Módulo 1: tratamento**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024a.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 5.201, de 15 de agosto de 2024**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2024b. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-5.201-de-15-de-agosto-de-2024-579010765>. Acesso em: 12 fev. 2025.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção por HIV em adultos - Módulo 2: coinfeções e infecções oportunistas**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024c.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Boletim epidemiológico HIV e aids 2024**. Ministério da Saúde, Brasília, DF, dez. 2024d.

BRETON, G. *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients with disseminated histoplasmosis. **AIDS**, v. 20, n. 1, p. 119–121, jan. 2006.

BRILHANTE, R. S. N. *et al.* Histoplasmosis in HIV-positive patients in Ceará, Brazil: clinical-laboratory aspects and *in vitro* antifungal susceptibility of *Histoplasma capsulatum* isolates. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 106, n. 8, p. 484–488, ago. 2012.

BULMER, A. C.; BULMER, G. S. Incidence of histoplasmin hypersensitivity in the Philippines. **Mycopathologia**, v. 149, n. 2, p. 69–71, fev. 2001.

CÁCERES, D. H. *et al.* Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay that detects *Histoplasma capsulatum* antigenuria in Colombian patients with AIDS for diagnosis and follow-up during therapy. **Clin Vaccine Immunol**, v. 21, n. 9, p. 1364–1368, set. 2014.

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

CÁCERES, D. H. *et al.* Multicenter validation of commercial antigenuria reagents to diagnose progressive disseminated histoplasmosis in people living with HIV/AIDS in two Latin American countries. **J Clin Microbiol**, v. 56, n. 6, p. e01959-17, jun. 2018b.

CÁCERES, D. H. *et al.* Diagnosis of progressive disseminated histoplasmosis in advanced HIV: a meta-analysis of assay analytical performance. **J Fungi (Basel)**, v. 5, n. 3, p. 76, ago. 2019.

CÁCERES, D. H.; VALDES, A. Histoplasmosis and tuberculosis co-occurrence in people with advanced HIV. **J Fungi (Basel)**, v. 5, n. 3, p. 73, ago. 2019.

CAMOUS, L. *et al.* Factors related to mortality in critically ill histoplasmosis: a multicenter retrospective study in Guadeloupe and French Guyana. **Ann Intensive Care**, v. 13, n. 1, p. 30, abr. 2023.

CASANOVA, S. *et al.* Pattern of glomerular involvement in human immunodeficiency virus-infected patients: an Italian study. **Am J Kidney Dis**, v. 26, n. 3, p. 446–453, set. 1995.

CASOTTI, J. A. S. *et al.* Disseminated histoplasmosis in HIV positive patients in Espírito Santo state, Brazil: a clinical-laboratory study of 12 cases (1999-2001). **Braz J Infect Dis**, v. 10, n. 5, p. 327–330, out. 2006.

CASTELLI, A. A. *et al.* Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to human immunodeficiency virus-associated histoplasmosis. **Open Forum Infect Dis**, v. 2, n. 4, p. ofv140, dez. 2015.

CAVALCANTE, M. G. *et al.* Monitoring renal function in HIV patients without kidney disease using endothelial biomarkers: a prospective pilot study. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 39, n. 9, p. 468–474, set. 2023.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Revision of the CDC surveillance case definition of acquired immunodeficiency syndrome. **MMWR Suppl**, v. 36, n. Suppl no. 1, p. 1–15, ago. 1987.

CEARÁ. Secretaria da Saúde. **Boletim epidemiológico HIV e aids**. Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, nov. 2024.

CHAKRAVARTY, L. *et al.* Lysine 58 and histidine 66 at the C-terminal alpha-helix of monocyte chemoattractant protein-1 are essential for glycosaminoglycan binding. **J Biol Chem**, v. 273, n. 45, p. 29641–29647, nov. 1998.

CHANDRA, H.; CHANDRA, S.; SHARMA, A. Histoplasmosis on bone marrow aspirate cytological examination associated with hemophagocytosis and pancytopenia in an AIDS patient. **Korean J Hematol**, v. 47, n. 1, p. 77–79, mar. 2012.

CHAUDHARY, S. R. *et al.* Trends in the outcomes of end-stage renal disease secondary to human immunodeficiency virus-associated nephropathy. **Nephrol Dial Transplant**, v. 30, n. 10, p. 1734–1740, out. 2015.

CHEMLAL, K.; ANDRIEU-BAUTRU, V.; COUVELARD, A. Hemophagocytic syndrome during *Histoplasma capsulatum* infection. **Haematologica**, v. 82, n. 6, p. 726, nov./dez. 1997.

CHERABIE, J. *et al.* Long-Term Mortality after *Histoplasma* Infection in People with HIV. **J Fungi (Basel)**, v. 7, n. 5, p. 369, maio 2021.

CHIMELLI, L. *et al.* Pathology of the central nervous system in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a report of 252 autopsy cases from Brazil. **Neuropathol Appl Neurobiol**, v. 18, n. 5, p. 478–488, out. 1992.

CHOI, A. I. *et al.* Long-term clinical consequences of acute kidney injury in the HIV-infected. **Kidney Int**, v. 78, n. 5, p. 478–485, set. 2010.

CHOI, M. J. *et al.* Brief report: trimethoprim-induced hyperkalemia in a patient with AIDS. **N Engl J Med**, v. 328, n. 10, p. 703–706, mar. 1993.

COELHO, I. C. B.; GADELHA, J. B.; CÂMARA, L. M. C. Estudo sobre a paracoccidioidomicose no Estado do Ceará: análise preliminar da paracoccidioidomicose-infecção, utilizando reações intradérmicas com paracoccidioidina e histoplasmina. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 19 (Suppl), p. 97–98, 1986.

COHEN, L. A. *et al.* Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway. **Blood**, v. 116, n. 9, p. 1574–1584, set. 2010.

COLOMBO, A. L. *et al.* Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. **Med Mycol**, v. 49, n. 8, p. 785–798, nov. 2011.

COMSTOCK, G. W. *et al.* Differences in the distribution of sensitivity to histoplasmin and isolations of *Histoplasma capsulatum*. **Am J Epidemiol**, v. 88, n. 2, p. 195–209, set. 1968.

COOK-MILLS, J. M.; MARCHESE, M. E.; ABDALA-VALENCIA, H. Vascular cell adhesion molecule-1 expression and signaling during disease: regulation by reactive oxygen species and antioxidants. **Antioxid Redox Signal**, v. 15, n. 6, p. 1607–1638, set. 2011.

COUPPIÉ, P. *et al.* Histoplasmosis and acquired immunodeficiency syndrome: a study of prognostic factors. **Clin Infect Dis**, v. 38, n. 1, p. 134–138, jan. 2004.

COUPPIÉ, P. *et al.* American histoplasmosis in developing countries with a special focus on patients with HIV: diagnosis, treatment, and prognosis. **Curr Opin Infect Dis**, v. 19, n. 5, p. 443–449, out. 2006.

CUELLAR-RODRIGUEZ, J. *et al.* Histoplasmosis in solid organ transplant recipients: 10 years of experience at a large transplant center in an endemic area. **Clin Infect Dis**, v. 49, n. 5, p. 710–716, set. 2009.

DA ROCHA-LIMA, H. Beitrag zur kenntnis der blastomykosen, lymphangitis epizootica und histoplasmosis. **Zentralbl. f. Bakt**, 1912.

D'AGATI, V.; APPEL, G. B. Renal pathology of human immunodeficiency virus infection. **Semin Nephrol**, v. 18, n. 4, p. 406–421, jul. 1998.

DAHER, E. F. *et al.* Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis in HIV patients from Brazil. **Trop Med Int Health**, v. 12, n. 9, p. 1108–1115, set. 2007.

DAMASCENO, L. S. *et al.* Disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients: determinants of relapse and mortality in a north-eastern area of Brazil. **Mycoses**, v. 57, n. 7, p. 406–413, jul. 2014.

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. **Sci Rep**, v. 11, n. 1, p. 3943, fev. 2021.

DARLING, S. T. A protozoön general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necroses in the liver, spleen and lymphnodes. **JAMA**, v. 46, n. 17, p. 1283, abr. 1906.

DARLING, S. T. Histoplasmosis: a fatal infectious disease resembling kala-azar found among natives of tropical America. **Arch Intern Med**, v. 2, n. 2, p. 107, set. 1908.

DARLING, S. T. The morphology of the parasite (*Histoplasma capsulatum*) and the lesions of histoplasmosis, a fatal disease of tropical america. **J Exp Med**, v. 11, n. 4, p. 515–531, jul. 1909.

DAUGAS, E. *et al.* Acute renal failure associated with immune restoration inflammatory syndrome. **Nat Clin Pract Nephrol**, v. 2, n. 10, p. 594–598; out. 2006.

DE BENEDETTI, F. *et al.* Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice: a model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. **Arthritis Rheum**, v. 54, n. 11, p. 3551–3563, nov. 2006.

DE LAVAISSIÈRE, M. *et al.* Reconstitution inflammatory syndrome related to histoplasmosis, with a hemophagocytic syndrome in HIV infection. **J Infect**, v. 58, n. 3, p. 245–247, mar. 2009.

DEMONBREUN, W. A. The cultivation and cultural characteristics of Darling's *Histoplasma capsulatum*. **Am J Trop Med Hyg**, v. 14, n. 2, p. 93–125, mar. 1934.

DIANA, N. E.; NAICKER, S. The changing landscape of HIV-associated kidney disease. **Nat Rev Nephrol**, v. 20, n. 5, p. 330–346, maio 2024.

DIAZ, R. S. Síndrome da imunodeficiência adquirida. *In*: SALOMÃO, R. (Ed.). **Infectologia** – Bases Clínicas e Tratamento. 2. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2023. p. 409–413.

DIÓGENES, M. J. N. *et al.* Reações à histoplasmina e paracoccidioidina na Serra de Pereiro (estado do Ceará-Brasil). **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 32, n. 2, p. 116–120, abr. 1990.

DODD, K.; TOMPKINS, E. H. A case of histoplasmosis of Darling in an infant. **Am J Trop Med Hyg**, v. s1-14, n. 2, p. 127–137, mar. 1934.

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. **Clin Infect Dis**, v. 71, n. 6, p. 1367–1376, set. 2020.

DONOVAN, C. The etiology of one of the hetero geneous fevers of India. **Br Med J**, v. 2, n. 2239, p. 1401–1401, nov. 1903.

DUARTE, D. B. *et al.* Renal function in hepatosplenic schistosomiasis--an assessment of renal tubular disorders. **PloS One**, v. 9, n. 12, p. e115197, 2014.

DUARTE, M. I. S. *et al.* HIV/AIDS. *In*: DUARTE, M. I. S. *et al.* (Eds.). **Doenças infecciosas**: visão integrada da patologia, da clínica e dos mecanismos patogênicos. 1. ed. Porto Alegre : ArtMed, 2024. p. 225–262.

DURAND, C. M. *et al.* Safety of kidney transplantation from donors with HIV. **N Engl J Med**, v. 391, n. 15, p. 1390–1401, out. 2024.

EKRIKPO, U. E. *et al.* Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: A systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 13, n. 4, p. e0195443, abr. 2018.

EKRIKPO, U. E. *et al.* Association of genetic polymorphisms of TGF- β 1, HMOX1, and APOL1 With CKD in Nigerian patients with and without HIV. **Am J Kidney Dis**, v. 76, n. 1, p. 100–108, jul. 2020.

ENGELMAN, A.; CHEREPANOV, P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. **Nat Rev Microbiol**, v. 10, n. 4, p. 279–90, mar. 2012.

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 Infect Dis**, v. 6, n. 4, abr. 2019.

FALCI, D. R.; DALLA LANA, D. F.; PASQUALOTTO, A. C. The era of histoplasmosis in Brazilian endemic mycoses. **Lancet Reg Health Am**, v. 3, p. 100037, nov. 2021.

FANALES-BELASIO, E. *et al.* HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. **Ann Ist Super Sanita**, v. 46, n. 1, p. 5–14, 2010.

FARDET, L. *et al.* Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. **Arthritis Rheumatol**, v. 66, n. 9, p. 2613–2620, set. 2014.

FAUCI, A. S.; FOLKERS, G. K.; LANE, H. C. Doenças causadas pelo vírus da imunodeficiência humana: Aids e distúrbios relacionados. *In*: LOSCALZO, J. *et al.* (Eds.). **Medicina Interna de Harrison**. 21. ed. Porto Alegre : AMGH, 2024. p. 1527–1596.

FERGUSON-PAUL, K. *et al.* Hemophagocytic lymphohistiocytosis and progressive disseminated histoplasmosis. **Emerg Infect Dis**, v. 22, n. 6, p. 1119–1121, jun. 2016.

FINE, D. M. *et al.* APOL1 risk variants predict histopathology and progression to ESRD in HIV-related kidney disease. **J Am Soc Nephrol**, v. 23, n. 2, p. 343–50, fev. 2012.

FISEHA, T.; GEBREWELD, A. Urinary markers of tubular injury in HIV-infected patients. **Biochem Res Int**, v. 2016, p. 1501785, jul. 2016.

FITCH, K. V. *et al.* Noncalcified coronary atherosclerotic plaque and immune activation in HIV-infected women. **J Infect Dis**, v. 208, n. 11, p. 1737–1746, dez. 2013.

FORTALEZA, S. C. B. *et al.* Histoplasmose disseminada aguda em indivíduo imunocompetente. **J Bras Pneumol**, v. 30, n. 3, p. 270–273, jun. 2004.

FRANCESCHINI, N. *et al.* Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. **Kidney Int**, v. 67, n. 4, p. 1526–1531, abr. 2005.

FRANÇOISE, U. *et al.* Development of a case fatality prognostic score for HIV-associated histoplasmosis. **Int J Infect Dis**, v. 132, p. 26–33, jul. 2023.

FRANKLIN, A. D. *et al.* A comparison of presentations and outcomes of histoplasmosis across patients with varying immune status. **Med Mycol**, p. myaa112, 13 jan. 2021.

FREIRE, M. *et al.* Hemophagocytic syndrome in a patient with HIV and histoplasmosis: a not so rare correlation. **Clinical Pathology**, v. 15, p. 2632010X221118059, jan. 2022.

FUKAYA, S. *et al.* Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. **Rheumatology (Oxford)**, v. 47, n. 11, p. 1686–1691, nov. 2008.

GAO, X. *et al.* [Clinical significance of serum calcium and albumin in patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis]. **Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi**, v. 38, n. 12, p. 1031–1035, dez. 2017.

GARS, E. *et al.* Bone marrow histomorphological criteria can accurately diagnose hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Haematologica**, v. 103, n. 10, p. 1635–1641, out. 2018.

GIL-BRUSOLA, A. *et al.* Histoplasmosis diseminada con síndrome hemofagocítico en un paciente con sida: descripción de un caso y revisión de la literatura española. **Rev Iberoam micol**, v. 24, n. 4, p. 312–316, dez. 2007.

GOODWIN, R. A. *et al.* Disseminated histoplasmosis: clinical and pathologic correlations. **Medicine (Baltimore)**, v. 59, n. 1, p. 1–33, jan. 1980.

GUERRA, B. T. *et al.* Histoplasmosis outbreaks in brazil: lessons to learn about preventing exposure. **Mycopathologia**, dez. 2019.

GUIMARÃES, A. J.; NOSANCHUK, J. D.; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M. Diagnosis of histoplasmosis. **Braz J Microbiol**, v. 37, n. 1, p. 1–13, mar. 2006.

GUIOT, H. M. *et al.* Ileal perforation and reactive hemophagocytic syndrome in a patient with disseminated histoplasmosis: the role of the real-time polymerase chain reaction in the diagnosis and successful treatment with amphotericin B lipid complex. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v. 57, n. 4, p. 429–433, abr. 2007.

GUTIERREZ, M. E. *et al.* Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: a review of 104 cases. **Clin Infect Dis**, v. 40, n. 8, p. 1199–1202, abr. 2005.

HAASE, M. *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute renal disease. **Curr Opin Hematol**, v. 18, n. 1, p. 11–18, jan. 2011.

HAGE, C. A. *et al.* Recognition, diagnosis, and treatment of histoplasmosis complicating tumor necrosis factor blocker therapy. **Clin Infect Dis**, v. 50, n. 1, p. 85–92, jan. 2010.

HAGE, C. A. *et al.* A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. **Clin Infect Dis**, v. 53, n. 5, p. 448–454, set. 2011.

HAGE, C. A.; WHEAT, L. J. Histoplasmose. *In*: LOSCALZO, J. *et al.* (Eds.). **Medicina Interna de Harrison**. 21. ed. Porto Alegre : AMGH, 2024. p. 1658–1660.

HAIJEH, R. A. Disseminated histoplasmosis in persons infected with human immunodeficiency virus. **Clin Infect Dis**, v. 21 Suppl 1, p. S108-110, ago. 1995.

HAIJEH, R. A. *et al.* Multicenter case-control study of risk factors for histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected persons. **Clin Infect Dis**, v. 32, n. 8, p. 1215–1220, abr. 2001.

HAO, G. *et al.* Clinical laboratory Analysis of EB virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. **Altern Ther Health Med**, v. 30, n. 5, p. 148–154, maio 2024.

HAYDEN, A. *et al.* Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: a systematic scoping review. **Blood Rev**, v. 30, n. 6, p. 411–420, nov. 2016.

HEMMERICH, S. *et al.* Identification of residues in the monocyte chemotactic protein-1 that contact the MCP-1 receptor, CCR2. **Biochemistry**, v. 38, n. 40, p. 13013–13025, out. 1999.

HENTER, J.-I. *et al.* HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Pediatr Blood Cancer**, v. 48, n. 2, p. 124–31, fev. 2007.

HERGET-ROSENTHAL, S. One step forward in the early detection of acute renal failure. **Lancet**, v. 365, n. 9466, p. 1205–6, abr. 2005.

HINES, M. R. *et al.* Consensus-based guidelines for the recognition, diagnosis, and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill children and adults. **Crit Care Med**, v. 50, n. 5, p. 860–872, maio 2022.

HOETTE, T. M. *et al.* Immune interference in *Mycobacterium tuberculosis* intracellular iron acquisition through siderocalin recognition of carboxymycobactins. **ACS Chem Biol**, v. 6, n. 12, p. 1327–1331, dez. 2011.

HOLMES, M. A. *et al.* Siderocalin (Lcn 2) also binds carboxymycobactins, potentially defending against mycobacterial infections through iron sequestration. **Structure**, v. 13, n. 1, p. 29–41, jan. 2005.

HORWATH, M. C.; FECHER, R. A.; DEEPE, G. S. *Histoplasma capsulatum*, lung infection and immunity. **Future Microbiol**, v. 10, n. 6, p. 967–975, abr. 2015.

HUANG, A. M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and disseminated histoplasmosis. **Blood**, v. 123, n. 16, p. 2449–2449, abr. 2014.

IBRAHIM, F. *et al.* Immunodeficiency and renal impairment are risk factors for HIV-associated acute renal failure. **AIDS**, v. 24, n. 14, p. 2239–44, set. 2010.

INKER, L. A. *et al.* Performance of creatinine and cystatin C GFR estimating equations in an HIV-positive population on antiretrovirals. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 61, n. 3, p. 302–9, nov. 2012.

INKER, L. A. *et al.* New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. **N Engl J Med**, v. 385, n. 19, p. 1737–1749, nov. 2021.

JABR, R. *et al.* Histoplasmosis-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review of the literature. **Can J Infect Dis Med Microbiol**, v. 2019, p. 1–8, out. 2019.

JARNAGIN, K. *et al.* Identification of surface residues of the monocyte chemotactic protein 1 that affect signaling through the receptor CCR2. **Biochemistry**, v. 38, n. 49, p. 16167–16177, dez. 1999.

JEHLE, A. W. *et al.* Acute renal failure on immune reconstitution in an HIV-positive patient with miliary tuberculosis. **Clin Infect Dis**, v. 38, n. 4, p. e32–35, fev. 2004.

JONES, P. G. *et al.* Disseminated histoplasmosis, invasive pulmonary aspergillosis, and other opportunistic infections in a homosexual patient with acquired immune deficiency syndrome. **Sex Transm Dis**, v. 10, n. 4, p. 202–204, out./dez. 1983.

JOTWANI, V. *et al.* Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals: traditional and HIV-related factors. **Am J Kidney Dis**, v. 59, n. 5, p. 628–635, maio 2012.

JOTWANI, V. *et al.* Association of urine α 1-microglobulin with kidney function decline and mortality in HIV-infected women. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 10, n. 1, p. 63–73, jan. 2015.

JOTWANI, V. *et al.* Association of HIV infection with biomarkers of kidney injury and fibrosis in the multicenter AIDS cohort study. **Antivir Ther**, v. 22, n. 5, p. 421–429, jan. 2017.

JOTWANI, V. *et al.* Pre-exposure prophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine and kidney tubular dysfunction in HIV-uninfected individuals. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 78, n. 2, p. 169–174, jun. 2018.

KALAYJIAN, R. C. *et al.* Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. **AIDS**, v. 26, n. 15, p. 1907–15, set. 2012.

KANG, S. *et al.* Targeting Interleukin-6 signaling in clinic. **Immunity**, v. 50, n. 4, p. 1007–1023, abr. 2019.

KASEMBELI, A. N. *et al.* APOL1 Risk variants are strongly associated with HIV-associated nephropathy in black South Africans. **J Am Soc Nephrol**, v. 26, n. 11, p. 2882–90, nov. 2015.

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

KATARIA, Y. P.; CAMPBELL, P. B.; BURLINGHAM, B. T. Acute pulmonary histoplasmosis presenting as adult respiratory distress syndrome: effect of therapy on clinical and laboratory features. **South Med J**, v. 74, n. 5, p. 534–537, 542, maio 1981.

KAUFFMAN, C. A. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. **Clin Microbiol Rev**, v. 20, n. 1, p. 115–132, jan. 2007.

KAUFFMAN, C. A. *et al.* Endemic fungal infections in solid organ and hematopoietic cell transplant recipients enrolled in the transplant-associated infection surveillance network (TRANSNET). **Transpl Infect Dis**, v. 16, n. 2, p. 213–224, abr. 2014.

KAUFFMAN, C. A. Pathogenesis and clinical manifestations of disseminated histoplasmosis. **UpToDate**. Wolters Kluwer, jan. 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-disseminated-histoplasmosis>. Acesso em: 12 fev. 2025.

KELLUM, J. A. *et al.* KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. **Kidney Int Suppl**, v.2, n.1, mar. 2012.

KIMMEL, P. L. *et al.* Brief report: idiopathic IgA nephropathy in patients with human immunodeficiency virus infection. **N Engl J Med**, v. 327, n. 10, p. 702–706, set. 1992.

KIMMEL, P. L. *et al.* HIV-associated immune-mediated renal disease. **Kidney Int**, v. 44, n. 6, p. 1327–1340, dez. 1993.

KODURI, P. R. *et al.* Reactive hemophagocytic syndrome: a new presentation of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. **Clin Infect Dis**, v. 21, n. 6, p. 1463–1465, dez. 1995.

KOPP, J. B. *et al.* APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. **J Am Soc Nephrol**, v. 22, n. 11, p. 2129–2137, nov. 2011.

KOTRLIK, J. W.; WILLIAMS, H. A.; JABOR, M. K. reporting and interpreting effect size in quantitative agricultural education research. **J Agric Educ**, v. 52, n. 1, p. 132–142, mar. 2011.

KROETZ, D. N.; DEEPE, G. S. The role of cytokines and chemokines in *Histoplasma capsulatum* infection. **Cytokine**, v. 58, n. 1, p. 112–117, abr. 2012.

KUDOSE, S. *et al.* The spectrum of kidney biopsy findings in HIV-infected patients in the modern era. **Kidney Int**, v. 97, n. 5, p. 1006–1016, maio 2020.

KUEHN, B. M. Severe fungal infections linked to drugs. **JAMA**, v. 300, n. 14, p. 1639, out. 2008.

KUEHN, E. W. *et al.* Hypocalcaemia in HIV infection and AIDS. **J Intern Med**, v. 245, n. 1, p. 69–73, jan. 1999.

KUMAR, N.; JAIN, S.; SINGH, Z. N. Disseminated histoplasmosis with reactive hemophagocytosis: aspiration cytology findings in two cases. **Diagn Cytopathol**, v. 23, n. 6, p. 422–424, dez. 2000.

LAI, M. *et al.* Ambulatory urine biomarkers associations with acute kidney injury and hospitalization in people with HIV. **AIDS**, v. 37, n. 15, p. 2339–2348, dez. 2023.

LAURINAVICIUS, A.; HURWITZ, S.; RENNKE, H. G. Collapsing glomerulopathy in HIV and non-HIV patients: A clinicopathological and follow-up study. **Kidney Int**, v. 56, n. 6, p. 2203–2213, dez. 1999.

LE JONCOUR, A. *et al.* Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with *Bartonella henselae* Infection in an HIV-infected patient. **Clin Infect Dis**, v. 62, n. 6, p. 804–806, mar. 2016.

LECATSAS, G. *et al.* Retrovirus-like particles in salivary glands, prostate and testes of AIDS patients. **Proc Soc Exp Biol Med**, v. 178, n. 4, p. 653–655, abr. 1985.

LEE, H. J. *et al.* Biological characterization of angiopoietin-3 and angiopoietin-4. **FASEB J**, v. 18, n. 11, p. 1200–1208, ago. 2004.

LEE, J.-H. *et al.* Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. **Arthritis Rheum**, v. 46, n. 10, p. 2565–2570, out. 2002.

LEFKOWITZ, E. J. *et al.* Virus taxonomy: the database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). **Nucleic Acids Res**, v. 46, n. D1, p. D708–D717, jan. 2018.

LEISHMAN, W. B. ON the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India. **Br Med J**, v. 1, n. 2213, p. 1252–1254, maio 1903.

LEITÃO, T. M. J. S. *et al.* Accuracy of buffy coat in the diagnosis of disseminated histoplasmosis in AIDS-patients in an endemic area of Brazil. **J Fungi (Basel)**, v. 5, n. 2, p. 47, jun. 2019.

LEITÃO, T. M. J. S. *et al.* Histoplasmosis in non-immunosuppressed patients from an endemic area in Northeastern Brazil. **Med Mycol**, v. 62, n. 7, p. myae059, jul. 2024.

LEMBAS, A. *et al.* VCAM-1 as a biomarker of endothelial function among HIV-infected patients receiving and not receiving antiretroviral therapy. **Viruses**, v. 14, n. 3, p. 578, mar. 2022.

LEPPÄNEN, V.-M. *et al.* Characterization of ANGPT2 mutations associated with primary lymphedema. **Sci Transl Med**, v. 12, n. 560, p. eaax8013, set. 2020.

- LEVEY, A. S. *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Ann Intern Med**, v. 150, n. 9, p. 604–612, maio 2009.
- LI, Y. *et al.* Incidence and risk factors for acute kidney injury in HIV infection. **Am J Nephrol**, v. 35, n. 4, p. 327–334, maio 2012.
- LI, Y. *et al.* TRIM65 E3 ligase targets VCAM-1 degradation to limit LPS-induced lung inflammation. **J Mol Cell Biol**, v. 12, n. 3, p. 190–201, abr. 2020.
- LI, Y. S. *et al.* The expression of monocyte chemotactic protein (MCP-1) in human vascular endothelium *in vitro* and *in vivo*. **Mol Cell Biochem**, v. 126, n. 1, p. 61–68, set. 1993.
- LIBÓRIO, A. B. *et al.* Endothelial glycocalyx damage is associated with leptospirosis acute kidney injury. **Am J Trop Med Hyg**, v. 92, n. 3, p. 611–616, mar. 2015.
- LIMAYE, A. P. *et al.* Transmission of *Histoplasma capsulatum* by organ transplantation. **N Engl J Med**, v. 343, n. 16, p. 1163–1166, out. 2000.
- LIU, J. W. *et al.* Acute disseminated histoplasmosis complicated with hypercalcaemia. **J Infect**, v. 39, n. 1, p. 88–90, jul. 1999.
- LIU, Y. *et al.* Role of MCP-1 as an inflammatory biomarker in nephropathy. **Front Immunol**, v. 14, jan. 2024.
- LUCAS, G. M. *et al.* Hepatitis C viremia and the risk of chronic kidney disease in HIV-infected individuals. **J Infect Dis**, v. 208, n. 8, p. 1240–1249, out. 2013.
- LUCKETT, K. *et al.* Histoplasmosis in patients with cell-mediated immunodeficiency: human immunodeficiency virus infection, organ transplantation, and tumor necrosis factor- α inhibition. **Open Forum Infect Dis**, v. 2, n. 1, p. ofu116, jan. 2015.
- EL-MALLAWANY, N. K.; CURRY, C. V.; ALLEN, C. E. Haemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein–Barr virus: a complex relationship with diverse origins, expression and outcomes. **Br J Haematol**, v. 196, n. 1, p. 31–44, jan. 2022.
- MAISONPIERRE, P. C. *et al.* Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts *in vivo* angiogenesis. **Science**, v. 277, n. 5322, p. 55–60, jul. 1997.
- MARCHESE, M. E.; BERDNIKOV, S.; COOK-MILLS, J. M. Distinct sites within the vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) cytoplasmic domain regulate VCAM-1 activation of calcium fluxes versus Rac1 during leukocyte transendothelial migration. **Biochemistry**, v. 51, n. 41, p. 8235–8246, out. 2012.
- MARTIN-BLONDEL, G. *et al.* Mycobacterial-immune reconstitution inflammatory syndrome: a cause of acute interstitial nephritis during HIV infection. **Nephrol Dial Transplant**, v. 26, n. 7, p. 2403–2406, jul. 2011.

MAUBON, D.; SIMON, S.; AZNAR, C. Histoplasmosis diagnosis using a polymerase chain reaction method. Application on human samples in French Guiana, South America. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v. 58, n. 4, p. 441–444, ago. 2007.

MAZA, P. K.; SUZUKI, E. *Histoplasma capsulatum*-induced cytokine secretion in lung epithelial cells is dependent on host integrins, Src-family kinase activation, and membrane raft recruitment. **Front Microbiol**, v. 7, p. 580, abr. 2016.

MCCLAIN, K. L.; ECKSTEIN, O. Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. **UpToDate**. Wolters Kluwer, maio 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis>. Acesso em: 15 fev. 2025.

MEDINA, N. *et al.* A Rapid screening program for histoplasmosis, tuberculosis, and cryptococcosis reduces mortality in HIV patients from Guatemala. **J Fungi (Basel)**, v. 7, n. 4, p. 268, abr. 2021.

MEDLINEPLUS. **NPHS1 gene**. Disponível em: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/nphs1/#resources>. Acesso em: 15 fev. 2025.

MELZANI, A. *et al.* Incidence and trends in immune reconstitution inflammatory syndrome associated with *Histoplasma capsulatum* among people living with human immunodeficiency virus: a 20-year case series and literature review. **Clin Infect Dis**, v. 70, n. 4, p. 643–652, fev. 2020.

MENESES, G. C. *et al.* Urinary monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) in leprosy patients: increased risk for kidney damage. **BMC Infect Dis**, v. 14, p. 451, ago. 2014.

MENESES, G. C. *et al.* Endothelial glycocalyx damage and renal dysfunction in HIV patients receiving combined antiretroviral therapy. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 33, n. 7, p. 703–710, jul. 2017.

MENESES, G. C. *et al.* Novel kidney injury biomarkers in tropical infections: a review of the literature. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 62, fev. 2020.

MENESES, G. C. *et al.* Endothelial biomarkers as predictors for haemodialysis need in severe leptospirosis patients (Weil's disease). **Trop Med Int Health**, v. 27, n. 8, p. 727–734, ago. 2022.

MILLER, L. E. Laboratory diagnosis of HIV infection. *In*: STEVENS, C. D. (Ed.). **Clinical immunology and serology: a laboratory perspective**. 3. ed. Philadelphia : F.A. Davis Company, 2010. p. 399–426.

MITTAL, J. *et al.* *Histoplasma capsulatum*: mechanisms for pathogenesis. **Curr Top Microbiol Immunol**, v. 422, p. 157–191, 2019.

MOCROFT, A. *et al.* Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. **AIDS**, v. 24, n. 11, p. 1667–78, jul. 2010.

MORA, D. J.; DOS SANTOS, C. T. B.; SILVA-VERGARA, M. L. Disseminated histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome patients in Uberaba, MG, Brazil. **Mycoses**, v. 51, n. 2, p. 136–140, mar. 2008.

MORI, K.; NAKAO, K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. **Kidney Int**, v. 71, n. 10, p. 967–970, maio 2007.

MUFARRIH, S.; LUSBY, H.; WATSON, P. Haemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to disseminated histoplasmosis in a patient with leprosy. **BMJ Case Rep**, v. 17, n. 9, p. e262041, set. 2024.

MUIRU, A. N. *et al.* Kidney disease risk factors associate with urine biomarkers concentrations in HIV-positive persons; a cross-sectional study. **BMC Nephrol**, v. 20, n. 1, p. 4, dez. 2019.

MUÑOZ, C. *et al.* Validation and clinical application of a molecular method for identification of *Histoplasma capsulatum* in human specimens in Colombia, South America. **Clin Vaccine Immunol**, v. 17, n. 1, p. 62–67, jan. 2010.

MURAOSA, Y. *et al.* Detection of *Histoplasma capsulatum* from clinical specimens by cycling probe-based real-time PCR and nested real-time PCR. **Med Mycol**, v. 54, n. 4, p. 433–438, maio 2016.

MURRAY, J. F.; MILLS, J. Pulmonary infectious complications of human immunodeficiency virus infection. Part II. **Am Rev Respir Dis**, v. 141, n. 6, p. 1582–1598, jun. 1990.

MURRAY, M.; HINE, P. Treating progressive disseminated histoplasmosis in people living with HIV. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 4, n. 4, p. CD013594, abr. 2020.

MYINT, T. *et al.* HIV-associated histoplasmosis: current perspectives. **HIV AIDS (Auckl)**, v. 12, p. 113–125, mar. 2020.

NACHER, M. *et al.* What is AIDS in the Amazon and the Guianas? Establishing the burden of disseminated histoplasmosis. **Am J Trop Med Hyg**, v. 84, n. 2, p. 239–240, fev. 2011.

NACHER, M. *et al.* Disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients in south america: a neglected killer continues on its rampage. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 7, n. 11, p. e2319, nov. 2013.

NACHER, M. *et al.* Risk factors for disseminated histoplasmosis in a cohort of HIV-infected patients in French Guiana. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 1, p. e2638, jan. 2014.

NACHER, M. *et al.* Disseminated histoplasmosis in HIV-Infected patients: a description of 34 years of clinical and therapeutic practice. **J Fungi (Basel)**, v. 6, n. 3, p. 164, set. 2020.

NACHER, M. *et al.* Disseminated histoplasmosis in persons living with HIV, France and overseas territories, 1992–2021. **Emerg Infect Dis**, v. 31, n. 7, jul. 2025.

NADKARNI, G. N. *et al.* The burden of dialysis-requiring acute kidney injury among hospitalized adults with HIV infection: A nationwide inpatient sample analysis. **AIDS**, v. 29, n. 9, p. 1061–1066, jun. 2015.

NAICKER, S. *et al.* Profiling biomarkers in HIV glomerular disease - potential for the non-invasive diagnosis of HIVAN? **Int J Nephrol Renovasc Dis**, v. 14, p. 427–440, dez. 2021.

NAKAHARA, H. *et al.* Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v. 48, n. 6, p. 1521–1529, jun. 2003.

NASR, S. H. *et al.* Granulomatous interstitial nephritis. **Am J Kidney Dis**, v. 41, n. 3, p. 714–719, mar. 2003.

NATARAJAN, M. *et al.* Pulmonary *Histoplasma* infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: case report and review of the literature. **Open Forum Infect Dis**, v. 4, n. 2, p. ofx041, mar. 2017.

NEGLECTED HISTOPLASMOSIS IN LATIN AMERICA GROUP. Disseminated histoplasmosis in Central and South America, the invisible elephant: the lethal blind spot of international health organizations. **AIDS**, v. 30, n. 2, p. 167–170, jan. 2016.

NELSON, M. R. *et al.* The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. **AIDS**, v. 21, n. 10, p. 1273–81, jun. 2007.

NEMETH, E. *et al.* IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. **J Clin Invest**, v. 113, n. 9, p. 1271–1276, maio 2004.

NGUYEN, D. *et al.* Hemophagocytic lymphohistiocytosis during HIV infection in Cayenne Hospital 2012-2015: first think histoplasmosis. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 10, p. 574584, set. 2020.

NIEDT, G. W.; SCHINELLA, R. A. Acquired immunodeficiency syndrome. Clinicopathologic study of 56 autopsies. **Arch Pathol Lab Med**, v. 109, n. 8, p. 727–734, ago. 1985.

NIETO-RÍOS, J. F. *et al.* Histoplasmosis in renal transplant patients in an endemic area at a reference hospital in Medellin, Colombia. **Transplant Proc**, v. 46, n. 9, p. 3004–3009, nov. 2014.

NIGHTINGALE, S. D. *et al.* Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. **South Med J**, v. 83, n. 6, p. 624–630, jun. 1990.

NOSANCHUK, J. D.; GACSER, A. *Histoplasma capsulatum* at the host-pathogen interface. **Microbes Infect**, v. 10, n. 9, p. 973–977, jul. 2008.

NUNES, Joslaine de Oliveira *et al.* The simultaneous occurrence of histoplasmosis and cryptococcal fungemia: a case report and review of the literature. **Mycopathologia**, v. 181, n. 11–12, p. 891–897, dez. 2016.

OHNO, H. *et al.* Application of nested PCR for diagnosis of histoplasmosis. **J Infect Chemother**, v. 19, n. 5, p. 999–1003, out. 2013.

OLADELE, R. O. *et al.* Histoplasmosis in Africa: an emerging or a neglected disease? **PLoS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 1, p. e0006046, jan. 2018.

PAAVOLA, C. D. *et al.* Monomeric monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) binds and activates the MCP-1 receptor CCR2B. **J Biol Chem**, v. 273, n. 50, p. 33157–33165, dez. 1998.

PAHO - Pan American Health Organization; WHO - World Health Organization. **Guidelines for diagnosing and managing disseminated histoplasmosis among people living with HIV**. Washington, D.C.: Pan American Health Organization, 2020.

PAN, H.-C. *et al.* Comparative accuracy of biomarkers for the prediction of hospital-acquired acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. **Crit Care**, v. 26, n. 1, p. 349, nov. 2022.

PARAGAS, N. *et al.* Urinary NGAL marks cystic disease in HIV-associated nephropathy. **J Am Soc Nephrol**, v. 20, n. 8, p. 1687–1692, ago. 2009.

PARAGAS, N. *et al.* The NGAL reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. **Nat Med**, v. 17, n. 2, p. 216–22, fev. 2011.

PASQUALOTTO, A. C. *et al.* The “Histoplasmosis Porto Alegre manifesto”—addressing disseminated histoplasmosis in AIDS. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 17, n. 1, p. e0010960, jan. 2023.

PASQUALOTTO, A. C. *et al.* Chest computed tomography findings of disseminated histoplasmosis in advanced HIV disease. **Mycoses**, v. 68, n. 3, p. e70046, mar. 2025.

PERALTA, C. *et al.* Urinary biomarkers of kidney injury are associated with all-cause mortality in the women’s interagency HIV study (WIHS). **HIV Med**, v. 15, n. 5, p. 291–300, maio 2014.

PETERS, L. *et al.* Hepatitis C virus viremia increases the incidence of chronic kidney disease in HIV-infected patients. **AIDS**, v. 26, n. 15, p. 1917–26, set. 2012.

PINHO, S. *et al.* VCAM1 confers innate immune tolerance on haematopoietic and leukaemic stem cells. **Nat Cell Biol**, v. 24, n. 3, p. 290–298, mar. 2022.

POST, F. A. *et al.* Predictors of renal outcome in HIV-associated nephropathy. **Clin Infect Dis**, v. 46, n. 8, p. 1282–9, abr. 2008.

- PRÍNCIPE, A. M.; CONVIT, J.; FÉLIX PIFANO, C. Resultados de las encuestas epidemiológicas sobre Histoplasmosis, Coccidioidomicosis y Tuberculosis, realizadas en algunas regiones de Venezuela. **Mycopathol Mycol Appl**, v. 15, n. 1, p. 11–52, ago. 1961.
- PUTOT, A. *et al.* HIV-associated disseminated histoplasmosis in western French Guiana, 2002–2012. **Mycoses**, v. 58, n. 3, p. 160–166, mar. 2015.
- PYARALI, F. F. *et al.* Excess mortality risk from sepsis in patients with HIV–A meta-analysis. **J Crit Care**, v. 59, p. 101–107, out. 2020.
- QUEIROZ-TELLES, F. *et al.* Neglected endemic mycoses. **Lancet Infect Dis**, v. 17, n. 11, p. e367–e377, nov. 2017.
- RAMOS, I. C. *et al.* Predictive factors for disseminated histoplasmosis in AIDS patients with fever admitted to a reference hospital in Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 51, n. 4, p. 479–484, ago. 2018.
- RAO, T. K. *et al.* Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. **N Engl J Med**, v. 310, n. 11, p. 669–73, mar. 1984.
- REDONDO, M. C. Disseminated histoplasmosis in Venezuelan AIDS patients. **Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)**, v. 4, n. 4, p. 300–303, jul. 1995.
- RICHER, S. M. *et al.* Improved diagnosis of acute pulmonary histoplasmosis by combining antigen and antibody detection. **Clin Infect Dis**, v. 62, n. 7, p. 896–902, abr. 2016.
- RIVIÈRE, S. *et al.* Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients. **Am J Med**, v. 127, n. 11, p. 1118–1125, nov. 2014.
- ROE, J. *et al.* HIV care and the incidence of acute renal failure. **Clin Infect Dis**, v. 47, n. 2, p. 242–9, jul. 2008.
- ROSS, A. C. *et al.* Relationship between inflammatory markers, endothelial activation markers, and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. **Clin Infect Dis**, v. 49, n. 7, p. 1119–1127, out. 2009.
- RYOM, L. *et al.* Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. **J Infect Dis**, v. 207, n. 9, p. 1359–69, maio 2013.
- RYOM, L. *et al.* Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons. **AIDS**, v. 28, n. 2, p. 187–99, jan. 2014.
- RYOM, L. *et al.* Use of contemporary protease inhibitors and risk of incident chronic kidney disease in persons with human immunodeficiency virus: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) Study. **J Infect Dis**, v. 220, n. 10, p. 1629–1634, out. 2019.

RYOM, L. *et al.* The impact of immunosuppression on chronic kidney disease in people living with human immunodeficiency virus: the D:A:D study. **J Infect Dis**, v. 223, n. 4, p. 632–637, fev. 2021.

SAHARINEN, P. *et al.* Angiopoietins assemble distinct Tie2 signalling complexes in endothelial cell-cell and cell-matrix contacts. **Nat Cell Biol**, v. 10, n. 5, p. 527–537, maio 2008.

SALUJA, S. *et al.* Disseminated histoplasmosis with reactive haemophagocytosis presenting as PUO in an immunocompetent host. **J Assoc Physicians India**, v. 53, p. 906–907, out. 2005.

SAMAYOA, B. *et al.* High mortality and coinfection in a prospective cohort of human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome patients with histoplasmosis in Guatemala. **Am J Trop Med Hyg**, v. 97, n. 1, p. 42–48, jul. 2017.

SCHERZER, R. *et al.* Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. **AIDS**, v. 26, n. 7, p. 867–75, abr. 2012.

SCHESTATSKY, P. *et al.* Isolated central nervous system histoplasmosis in immunocompetent hosts: A series of 11 cases. **Scand J Infect Dis**, v. 38, n. 1, p. 43–48, jan. 2006.

SCHMIDT, T. E. *et al.* Evolving epidemiology, improving diagnostic tests and their importance for the correct diagnosis of histoplasmosis. **J Fungi (Basel)**, v. 11, n. 3, p. 196, mar. 2025.

SCHWARZ, J.; BAUM, G. L. The history of histoplasmosis, 1906 to 1956. **N Engl J Med**, v. 256, n. 6, p. 253–258, fev. 1957.

SEKIGUCHI, W. K. *et al.* A multicentre study of amphotericin B treatment for histoplasmosis: assessing mortality rates and adverse events. **J Antimicrob Chemother**, v. 79, n. 10, p. 2598–2606, out. 2024.

SETHI, P. *et al.* Acute kidney injury, immune thrombocytopenic purpura, and the infection that binds them together: disseminated histoplasmosis. **J Investig Med High Impact Case Rep**, v. 5, n. 4, out. 2017.

SHELBURNE, S. A. *et al.* Unusual manifestations of disseminated histoplasmosis in patients responding to antiretroviral therapy. **Am J Med**, v. 118, n. 9, p. 1038–1041, set. 2005.

SHIELDS-CUTLER, R. R. *et al.* Human metabolome-derived cofactors are required for the antibacterial activity of siderocalin in urine. **J Biol Chem**, v. 291, n. 50, p. 25901–25910, dez. 2016.

SHLIPAK, M. G. *et al.* Urinary markers of kidney injury and kidney function decline in HIV-infected women. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 61, n. 5, p. 565–73, dez. 2012.

SILVA, Thaísa C. *et al.* Prevalence and lethality among patients with histoplasmosis and AIDS in the Midwest region of Brazil. **Mycoses**, v. 60, n. 1, p. 59–65, jan. 2017.

SILVA JUNIOR, G. B. *et al.* Acute kidney injury in AIDS: frequency, RIFLE classification and outcome. **Braz J Med Biol Res**, v. 43, n. 11, p. 1102–8, nov. 2010.

SILVA JUNIOR, G. B. D. *et al.* Kidney involvement in malaria: an update. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 59, n. 0, ago. 2017.

SMITH, D. K.; NEAL, J. J.; HOLMBERG, S. D. Unexplained opportunistic infections and CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection. An investigation of cases in the United States. The Centers for Disease Control Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia Task Force. **New Engl J Med**, v. 328, n. 6, p. 373–379, fev. 1993.

SMITH, E.; FRANZMANN, M.; MATHIESEN, L. R. Disseminated histoplasmosis in a Danish patient with AIDS. **Scand J Infect Dis**, v. 21, n. 5, p. 573–577, jan. 1989.

SMITH, J. A.; KAUFFMAN, C. A. Endemic fungal infections in patients receiving tumour necrosis factor-alpha inhibitor therapy. **Drugs**, v. 69, n. 11, p. 1403–1415, jul. 2009.

SOLÁ-DEL VALLE, D. A. *et al.* Urinary NGAL is a useful clinical biomarker of HIV-associated nephropathy. **Nephrol Dial Transplant**, v. 26, n. 7, p. 2387–2390, jul. 2011.

SOLER-GARCÍA, A. A. *et al.* A urinary biomarker profile for children with HIV-associated renal diseases. **Kidney Int**, v. 76, n. 2, p. 207–14, jul. 2009.

SONAVANE, A. D. *et al.* Disseminated histoplasmosis with haemophagocytic lymphohistiocytosis in an immunocompetent host. **J Clin Diagn Res**, v. 10, n. 3, mar. 2016.

STEVENS, P. E. *et al.* KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney Int**, v. 105, n. 4, p. S117–S314, abr. 2024.

STEVENSON, J.; TAYLOR, C. Posterior reversible encephalopathy syndrome in disseminated histoplasmosis and advanced HIV infection. **Int J STD AIDS**, v. 25, n. 8, p. 611–613, jul. 2014.

SUBEDEE, A.; VAN SICKELS, N. Hemophagocytic syndrome in the setting of AIDS and disseminated histoplasmosis: case report and a review of literature. **J Int Assoc Provid AIDS Care**, v. 14, n. 5, p. 391–397, set. 2015.

SUN, H.-Y. *et al.* Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an unusual initial presentation of acute hiv infection. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 37, n. 4, p. 1539–1540, dez. 2004.

SWANEPOEL, C. R. *et al.* Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. **Kidney Int**, v. 93, n. 3, p. 545–559, mar. 2018.

SWARTZENTRUBER, S. *et al.* Diagnosis of acute pulmonary histoplasmosis by antigen detection. **Clin Infect Dis**, v. 49, n. 12, p. 1878–1882, dez. 2009.

TAOOKA, Y. *et al.* The integrin $\alpha 9 \beta 1$ mediates adhesion to activated endothelial cells and transendothelial neutrophil migration through interaction with vascular cell adhesion molecule-1. **J Cell Biol**, v. 145, n. 2, p. 413–420, abr. 1999.

TAWAKOL, A. *et al.* Association of arterial and lymph node inflammation with distinct inflammatory pathways in human immunodeficiency virus infection. **JAMA Cardiol**, v. 2, n. 2, p. 163, fev. 2017.

TEMU, T. M. *et al.* Endothelial dysfunction is related to monocyte activation in antiretroviral-treated people with HIV and HIV-negative adults in Kenya. **Open Forum Infect Dis**, v. 7, n. 10, p. ofaa425, out. 2020.

THE UNIPROT CONSORTIUM *et al.* UniProt: the universal protein knowledgebase in 2025. **Nucleic Acids Res**, v. 53, n. D1, p. D609–D617, jan. 2025.

TÔRRES, P. P. B. F. *et al.* Angiopoietin-2 and endothelial damage associated with viral load in untreated people living with HIV. **Int J STD AIDS**, v. 36, n. 6, p. 498–505, fev. 2025.

TOSCANINI, M. A.; NUSBLAT, A. D.; CUESTAS, M. L. Diagnosis of histoplasmosis: current status and perspectives. **Appl Microbiol Biotechnol**, v. 105, n. 5, p. 1837–1859, mar. 2021.

TOWNSEND, J. L. *et al.* Histoplasmosis-Induced hemophagocytic syndrome: a case series and review of the literature. **Open Forum Infect Dis**, v. 2, n. 2, p. ofv055, 1 abr. 2015.

UNAIDS. **2024 global AIDS report — the urgency of now: AIDS at a crossroads**. Geneva, Switzerland: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2024. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2024/global-aids-update-2024>. Acesso em: 15 fev. 2025.

USMAN, M. *et al.* HIV infection presenting proliferation of CD8+ T lymphocyte and hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Int J STD AIDS**, v. 27, n. 5, p. 411–413, abr. 2016.

VAID, N.; PATEL, P. A case of haemophagocytic syndrome in HIV-associated disseminated histoplasmosis. **Acute Med**, v. 10, n. 3, p. 142–144, 2011.

VAN WOLFSWINKEL, M. E. *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) predicts the occurrence of malaria-induced acute kidney injury. **Malar J**, v. 15, n. 1, p. 464, set. 2016.

VELÁZQUEZ, H. *et al.* Renal mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. **Ann Intern Med**, v. 119, n. 4, p. 296–301, ago. 1993.

VERGIDIS, P. *et al.* Histoplasmosis complicating tumor necrosis factor- α blocker therapy: a retrospective analysis of 98 cases. **Clin Infect Dis**, v. 61, n. 3, p. 409–417, ago. 2015.

WALKER, P. J. *et al.* Recent changes to virus taxonomy ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2022). **Arch Virol**, v. 167, n. 11, p. 2429–2440, nov. 2022.

WALLIS, R. S. *et al.* Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. **Clin Infect Dis**, v. 38, n. 9, p. 1261–1265, maio 2004.

WATTS, J. M. *et al.* Architecture and secondary structure of an entire HIV-1 RNA genome. **Nature**, v. 460, n. 7256, p. 711–6, ago. 2009.

WEBER, M. *et al.* Deletion of the NH2-terminal residue converts monocyte chemotactic protein 1 from an activator of basophil mediator release to an eosinophil chemoattractant. **J Exp Med**, v. 183, n. 2, p. 681–685, fev. 1996.

WHEAT, J. *et al.* Central nervous system histoplasmosis: multicenter retrospective study on clinical features, diagnostic approach and outcome of treatment. **Medicine (Baltimore)**, v. 97, n. 13, p. e0245, mar. 2018.

WHEAT, L. J. *et al.* Risk factors for disseminated or fatal histoplasmosis. Analysis of a large urban outbreak. **Ann Intern Med**, v. 96, n. 2, p. 159–163, fev. 1982.

WHEAT, L. J. *et al.* Significance of *Histoplasma* antigen in the cerebrospinal fluid of patients with meningitis. **Arch Intern Med**, v. 149, n. 2, p. 302–304, fev. 1989.

WHEAT, L. J. *et al.* Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. **Medicine (Baltimore)**, v. 69, n. 6, p. 361–374, nov. 1990.

WHEAT, L. J. *et al.* Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. **Clin Infect Dis**, v. 30, n. 6, p. 877–81, jun. 2000.

WHEAT, L. J. *et al.* Elimination of false-positive *Histoplasma* antigenemia caused by human anti-rabbit antibodies in the second-generation *Histoplasma* antigen assay. **Transpl Infect Dis**, v. 8, n. 4, p. 219–221, dez. 2006.

WHO - World Health Organization. **Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2017.

WHO - World Health Organization. **Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2021.

- WIKMAN, P. *et al.* The significance of antiretroviral-associated acute kidney injury in a cohort of ambulatory human immunodeficiency virus-infected patients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 28, n. 8, p. 2073–81, ago. 2013.
- WINSTON, J. A. *et al.* Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. **N Engl J Med**, v. 344, n. 26, p. 1979–84, jun. 2001.
- WOLSK, E. *et al.* IL-6 selectively stimulates fat metabolism in human skeletal muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 299, n. 5, p. E832-840, nov. 2010.
- WOROBEY, M. *et al.* Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. **Nature**, v. 455, n. 7213, p. 661–4, out. 2008.
- WU, J.-R. *et al.* GDF15-mediated upregulation of ferroportin plays a key role in the development of hyperferritinemia in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Pediatr Blood Cancer**, v. 60, n. 6, p. 940–945, jun. 2013.
- WYATT, C.; FISHER, M.; KLOTMAN, P. **Kidney disease in patients with HIV. UpToDate.** Wolters Kluwer. set. 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/kidney-disease-in-patients-with-hiv>. Acesso em: 15 fev. 2025.
- WYATT, C. M. *et al.* Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. **AIDS**, v. 20, n. 4, p. 561–5, fev. 2006.
- WYATT, C. M.; KLOTMAN, P. E.; D'AGATI, V. D. HIV-associated nephropathy: clinical presentation, pathology, and epidemiology in the era of antiretroviral therapy. **Semin Nephrol**, v. 28, n. 6, p. 513–22, nov. 2008.
- WYNNE, J. W.; OLSEN, G. N. Acute histoplasmosis presenting as the adult respiratory distress syndrome. **Chest**, v. 66, n. 2, p. 158–161, ago. 1974.
- YACYSHYN, O. K. *et al.* Tyrosine phosphatase beta regulates angiopoietin-Tie2 signaling in human endothelial cells. **Angiogenesis**, v. 12, n. 1, p. 25–33, jan. 2009.
- YANG, J. *et al.* An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. **Mol Cell**, v. 10, n. 5, p. 1045–1056, nov. 2002.
- YOMBI, J. *et al.* Monitoring of kidney function in HIV -positive patients. **HIV Med**, v. 16, n. 8, p. 457–467, set. 2015.
- YOO, J. *et al.* Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome presenting as reversible acute kidney injury associated with Gram-negative bacterial infection in patients with newly diagnosed HIV infection. **Am J Kidney Dis**, v. 57, n. 5, p. 752–5, maio 2011.
- YUAN, H. T. *et al.* Angiopoietin 2 is a partial agonist/antagonist of Tie2 signaling in the endothelium. **Mol Cell Biol**, v. 29, n. 8, p. 2011–2022, abr. 2009.
- ZAFRANI, L. *et al.* Nephropathy associated with the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. **Kidney Int**, v. 72, n. 2, p. 219–24, jul. 2007.

ZHANG, W. R. *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate initiation and changes in urinary biomarker concentrations among HIV-infected men and women. **AIDS**, v. 33, n. 4, p. 723–733, mar. 2019.

ZHANG, Y. J.; RUTLEDGE, B. J.; ROLLINS, B. J. Structure/activity analysis of human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) by mutagenesis. Identification of a mutated protein that inhibits MCP-1-mediated monocyte chemotaxis. **J Biol Chem**, v. 269, n. 22, p. 15918–15924, jun. 1994.

ZOLLER, E. E. *et al.* Hemophagocytosis causes a consumptive anemia of inflammation. **J Exp Med**, v. 208, n. 6, p. 1203–1214, jun. 2011.

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO DE COLETA

QUESTIONÁRIO	
BIOMARCADORES X HISTOPLASMOSE DISSEMINADA EM PACIENTES COM HIV	
Data do preenchimento: ____/____/____ (dd/mm/aaaa)	Número do questionário:
Responsável pelo preenchimento:	
IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE	
Número do prontuário (HSJ):	Data da internação: ____/____/____ (dd/mm/aaaa)
Cor ou raça: <input type="checkbox"/> 1. Branca <input type="checkbox"/> 2. Preta <input type="checkbox"/> 3. Parda <input type="checkbox"/> 4. Amarela <input type="checkbox"/> 5. Indígena <input type="checkbox"/> 99. Ignorado	Sexo: <input type="checkbox"/> 1. Masculino <input type="checkbox"/> 2. Feminino
Data de nascimento: ____/____/____ (dd/mm/aaaa) Idade: _____ anos	Profissão atual: _____ Profissão(ões) anterior(es), se desempregado ou aposentado: _____
Exposição a risco específico de histoplasmose: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <i>(Se sim, marcar abaixo)</i> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> 1. Atividade rural <input type="checkbox"/> 2. Exposição a pássaros <input type="checkbox"/> 3. Cavernas </div> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> 4. Túnel <input type="checkbox"/> 5. Galinheiro <input type="checkbox"/> 6. Outros: _____ </div> </div>	
Grau de escolaridade: <input type="checkbox"/> 1. Pós-graduação <input type="checkbox"/> 2. Sup. completo <input type="checkbox"/> 3. Sup. Incompleto <input type="checkbox"/> 4. Médio completo <input type="checkbox"/> 5. Médio incompleto <input type="checkbox"/> 6. Fund. completo <input type="checkbox"/> 7. Fund. Incompleto <input type="checkbox"/> 8. Sem instrução. <input type="checkbox"/> 99. Ignorado	Naturalidade: _____ Procedência: _____ Procedência: <input type="checkbox"/> 1. Zona urbana <input type="checkbox"/> 2. Zona rural
Religião: <input type="checkbox"/> 1. Católica. <input type="checkbox"/> 2. Evangélica <input type="checkbox"/> 3. Espírita <input type="checkbox"/> 4. Sem religião <input type="checkbox"/> 5. Outra (especificar) _____ <input type="checkbox"/> 99. Ignorado	Estado civil: <input type="checkbox"/> 1. Solteiro <input type="checkbox"/> 2. Casado <input type="checkbox"/> 3. União estável <input type="checkbox"/> 4. Divorciado <input type="checkbox"/> 5. Viúvo(a) <input type="checkbox"/> 99. Ignorado
SOBRE A INFECÇÃO POR HIV	

Data do diagnóstico de HIV: ____/____/____ (dd/mm/aaaa) <input type="checkbox"/> Informação não obtida (I.N.O.)		Paciente vinha em uso de TARV (terapia antirretroviral) antes da internação? <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ignorado <i>(Se sim, preencher informações abaixo)</i>	
Se vinha em uso de TARV, preencher qual(is) antirretrovirais estava em uso (atual): <input type="checkbox"/> 1. Tenofovir (TDF) <input type="checkbox"/> 2. Lamivudina (3TC) <input type="checkbox"/> 3. Abacavir (ABC) <input type="checkbox"/> 4. Zidovudina (AZT) <input type="checkbox"/> 5. Efavirenz (EFZ) <input type="checkbox"/> 6. Nevirapina (NVP) <input type="checkbox"/> 7. Dolutegravir (DTG) <input type="checkbox"/> 8. Raltegravir (RAL) <input type="checkbox"/> 9. Atazanavir/ritonavir (ATV/r) <input type="checkbox"/> 10. Darunavir/ritonavir (DRV/r)			
Uso prévio de antirretrovirais com potencial nefrotoxicidade? <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ignorado <i>(Se sim, preencher qual)</i> <input type="checkbox"/> 1. Tenofovir (TDF) <input type="checkbox"/> 2. Atazanavir/ritonavir (ATV/r)			
Contagem de Linfócitos T CD4+: _____ células/mm ³ Contagem de Linfócitos T CD8+: _____ células/mm ³ Data de contagem do exame: ____/____/____ (dd/mm/aaaa)		Carga viral (CV) do HIV: _____ cópias/mL Data de contagem da CV: ____/____/____ (dd/mm/aaaa)	
Diagnóstico prévio de histoplasmose? <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ignorado <i>(Se sim, preencher data abaixo)</i> Data do diagnóstico prévio: ____/____/____ (dd/mm/aaaa)			
Doença oportunista prévia: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ignorado <i>(Se sim, descrever o ano da infecção prévia ao lado)</i>		<input type="checkbox"/> 1. TB. Se sim, quando? _____ <input type="checkbox"/> 2. Pneumocistose (PCP). Se sim, quando? _____ <input type="checkbox"/> 3. Criptococose. Se sim, quando? _____ <input type="checkbox"/> 4. Neurotoxoplasmose. Se sim, quando? _____ <input type="checkbox"/> 5. Complexo <i>Mycobacterium avium</i> . Se sim, quando? _____ <input type="checkbox"/> 6. CMV. Forma clínica: _____. Se sim, quando? _____ <input type="checkbox"/> 7. Linfoma SNC. Se sim, quando? _____ <input type="checkbox"/> 8. Candidíase. Forma clínica: _____. Se sim, quando? _____ <input type="checkbox"/> 9. Outra infecção (especificar) _____. Se sim, quando? _____	
COMORBIDADES E HÁBITOS POTENCIALMENTE NEFROTÓXICOS			
Paciente possui diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca (IC), nefrolitíase, doença renal crônica (DRC) e/ou collagenoses: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ignorado <i>(Se sim, preencher abaixo)</i>			

<input type="checkbox"/> 1. DM <input type="checkbox"/> 2. HAS <input type="checkbox"/> 3. IC <input type="checkbox"/> 4. Nefrolitíase <input type="checkbox"/> 5. DRC <input type="checkbox"/> 6. Colagenose (descrever) _____
Paciente fez uso prévio de drogas nefrotóxicas (exceto antirretrovirais): <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ignorado (<i>Se sim, preencher abaixo</i>)
<input type="checkbox"/> 1. Diurético (descrever) _____. Durante quanto tempo? _____
<input type="checkbox"/> 2. AINE (descrever) _____. Durante quanto tempo? _____
<input type="checkbox"/> 3. Outra (descrever) _____. Durante quanto tempo? _____
OUTRAS COMORBIDADES E HÁBITOS
Paciente possui outra(s) comorbidades(s) não infecciosa(s): <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ignorado (<i>Se sim, preencher abaixo</i>)
<input type="checkbox"/> 1. Dislipidemia <input type="checkbox"/> 2. Doença da tireoide (especificar) _____ <input type="checkbox"/> 3. Neoplasia (especificar) _____
<input type="checkbox"/> 4. Hepatopatia (especificar) _____ <input type="checkbox"/> 5. Pneumopatia (especificar) _____
<input type="checkbox"/> 6. Doença neurológica (especificar) _____ <input type="checkbox"/> 7. Cardiopatia (especificar) _____
<input type="checkbox"/> 8. Doença psiquiátrica (especificar) _____ <input type="checkbox"/> 9. Outra (descrever) _____
Paciente possui outra(s) doença(s) infecciosa(s) no momento da internação: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ignorado (<i>Se sim, preencher abaixo</i>)
<input type="checkbox"/> 1. Sífilis <input type="checkbox"/> 2. Hepatite B <input type="checkbox"/> 3. Hepatite C <input type="checkbox"/> 4. Leishmaniose visceral <input type="checkbox"/> 5. Hanseníase
<input type="checkbox"/> 6. Infecção oportunista (especificar) _____
<input type="checkbox"/> 7. Outra (especificar) _____
Consumo de álcool atual? <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ign. [descrever bebida(s), quantidade e tempo] _____
Tabagismo atual? <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ign. (descrever quantidade e tempo) _____
Consumo de outra(s) droga(s) atual? <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ignorado [descrever droga(s), quantidade e tempo] _____
Histórico prévio de uso de droga(s)? <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ignorado (<i>Se sim, preencher abaixo</i>)
<input type="checkbox"/> 1. Ex-etilista (especificar bebida, quantidade, tempo de uso e quando parou) _____
<input type="checkbox"/> 2. Ex-tabagista (especificar maços-ano e quando parou) _____
<input type="checkbox"/> 3. Ex-usuário de droga(s) [especificar droga(s), quantidade, tempo de uso e quando parou] _____

SINAIS E SINTOMAS RELACIONADOS À HISTOPLASMOSE DISSEMINADA	
Data do início dos sintomas: ____/____/____ (dd/mm/aaaa) <input type="checkbox"/> Informação não obtida (I.N.O.)	Tempo entre o início dos sintomas e a internação: ____ <input type="checkbox"/> mês(es) <input type="checkbox"/> dia(s) <input type="checkbox"/> I.N.O.
Febre ($T \geq 37,8^{\circ} \text{C}$): <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ign.	Sudorese noturna: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ign.
Calafrio(s): <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ign.	Fadiga: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ign.
Perda de peso: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ign. <i>(Se sim, preencher ao lado)</i>	Peso anterior: ____ kg; Peso atual: ____ kg Em quanto tempo? ____ <input type="checkbox"/> mês(es) <input type="checkbox"/> dia(s) <input type="checkbox"/> I.N.O.
Sintomas pulmonares: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ign. <i>(Se sim, preencher abaixo)</i> <input type="checkbox"/> 1. Dispneia <input type="checkbox"/> 2. Tosse seca <input type="checkbox"/> 3. Tosse produtiva <input type="checkbox"/> 4. Hemoptise <input type="checkbox"/> 5. Sibilância <input type="checkbox"/> 6. Dor torácica <input type="checkbox"/> 7. Outra _____ Descrição adicional de sintoma(s) respiratório(s) – qualidade, tempo, quantidade/intensidade:	Lesão oral: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ign. <i>(Se sim, preencher abaixo)</i> Localização: <input type="checkbox"/> 1. Tonsilas <input type="checkbox"/> 2. Faringe <input type="checkbox"/> 3. Língua <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 4. Sublingual <input type="checkbox"/> 5. Mucosa oral <input type="checkbox"/> 6. Laringe <input type="checkbox"/> 7. Palato <input type="checkbox"/> 8. Gengiva Tipo: <input type="checkbox"/> 1. Úlcera(s) <input type="checkbox"/> 2. Placa(s) <input type="checkbox"/> 3. Verrucosa(s) <input type="checkbox"/> 4. Pápula(s) <input type="checkbox"/> 5. Mácula(s) <input type="checkbox"/> 6. Outra (descrever) _____ Descrição adicional da(s) lesão(ões) oral(is):
Manifestações do TGI, incluindo achados de exames complementares: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ign. <i>(Se sim, preencher abaixo)</i> <input type="checkbox"/> 1. Diarreia <input type="checkbox"/> 2. Náusea <input type="checkbox"/> 3. Vômito <input type="checkbox"/> 4. Esplenomegalia <input type="checkbox"/> 5. Hepatomegalia <input type="checkbox"/> 6. Dor abdominal <input type="checkbox"/> 7. Sangramento <input type="checkbox"/> 8. Disfagia <input type="checkbox"/> 9. Icterícia <input type="checkbox"/> 10. Ulceração na mucosa	Linfonodos aumentados, incluindo achados de exames complementares: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ign. <i>(Se sim, preencher abaixo)</i> <input type="checkbox"/> 1. Hilar(es) <input type="checkbox"/> 2. Cervical(is) <input type="checkbox"/> 3. Axilar(es) <input type="checkbox"/> 4. Adenomegalia generalizada <input type="checkbox"/> 5. Outro(s) - especificar: _____

<input type="checkbox"/> 11. Placa(s) <input type="checkbox"/> 12. Pólipos <input type="checkbox"/> 13. Envolvimento do intestino grosso <input type="checkbox"/> 14. Outra _____ Descrição adicional das manifestações do TGI: 	Descrição adicional da linfadenopatia:
Lesões de pele: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ign. <i>(Se sim, preencher abaixo)</i> Característica: <input type="checkbox"/> 1. Rash <input type="checkbox"/> 2. Mácula(s) <input type="checkbox"/> 3. Pápula(s) <input type="checkbox"/> 4. Abscesso(s) <input type="checkbox"/> 5. Placa(s) <input type="checkbox"/> 6. Vesícula(s) <input type="checkbox"/> 7. Pústula(s) <input type="checkbox"/> 8. Nódulo(s) <input type="checkbox"/> 9. Úlcera(s) <input type="checkbox"/> 10. Crosta(s) <input type="checkbox"/> 11. Púrpura(s) <input type="checkbox"/> 12. Petéquia(s) <input type="checkbox"/> 13. Outra _____ Cor: <input type="checkbox"/> 1. Eritematosa(s) <input type="checkbox"/> 2. Violácea(s) <input type="checkbox"/> 3. Acastanhada(s) <input type="checkbox"/> 4. Outra _____ Descrição adicional da(s) lesão(ões) de pele – localização, quantidade: 	Manifestações neurológicas ou oculares, incluindo achados de exames complementares: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. <i>Ign. (Se sim, preencher abaixo)</i> Neurológico: <input type="checkbox"/> 1. Déficit focal <input type="checkbox"/> 2. Confusão mental <input type="checkbox"/> 3. Cefaleia <input type="checkbox"/> 4. Sinais de irritação meníngea <input type="checkbox"/> 5. Convulsões <input type="checkbox"/> 6. Hidrocefalia <input type="checkbox"/> 7. Hipertensão intracraniana <input type="checkbox"/> 8. Outra _____ Oftalmológico: <input type="checkbox"/> 1. Dor <input type="checkbox"/> 2. Redução da acuidade visual <input type="checkbox"/> 3. Olho vermelho <input type="checkbox"/> 4. Secreção ocular <input type="checkbox"/> 5. Outra _____ Descrição adicional das manifestações neurológicas e/ou oftalmológicas:
Alterações osteoarticulares: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ign. <i>(Se sim, preencher abaixo)</i> <input type="checkbox"/> 1. Artralgia <input type="checkbox"/> 2. Artrite <input type="checkbox"/> 3. Dor óssea <input type="checkbox"/> 4. Outra _____ Descrição adicional: _____ 	Alterações genitourinárias: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ign. <i>(Se sim, preencher abaixo)</i> <input type="checkbox"/> 1. Disúria <input type="checkbox"/> 2. Hematúria <input type="checkbox"/> 3. Secreção <input type="checkbox"/> 4. Lesão genital (descrever) _____ Descrição adicional: _____
Outros achados relevantes da anamnese ou do exame físico: _____	

DIAGNÓSTICO DA HISTOPLASMOSE DISSEMINADA			
Data do diagnóstico de histoplasmose: ____/____/____ (dd/mm/aaaa)			
Histoplasmose disseminada confirmada? <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não Se sim, como foi confirmada? <input type="checkbox"/> 1. Visualização de <i>H. capsulatum</i> (microscopia direta) <input type="checkbox"/> 2. Visualização de <i>H. capsulatum</i> (histopatológico) <input type="checkbox"/> 3. Isolamento de <i>H. capsulatum</i> em cultura Em que material <i>H. capsulatum</i> foi visualizado/isolado? <input type="checkbox"/> 1. Sangue <input type="checkbox"/> 2. Asp. medular <input type="checkbox"/> 3. Creme leucocitário <input type="checkbox"/> 4. Amostra respiratória (descrever) _____ <input type="checkbox"/> 5. Biópsia (descrever) _____ <input type="checkbox"/> 6. Outra (descrever) _____	Histoplasmose disseminada provável? <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <i>(Ver critérios abaixo para definição de histoplasmose disseminada provável para este estudo, marcando os que estiverem presentes. Obs.: necessário atender a todos)</i> <input type="checkbox"/> Paciente portador de HIV/aids com CD4 < 200 células/mm ³ <input type="checkbox"/> Evidência de exposição geográfica ou ocupacional em áreas endêmicas de <i>H. capsulatum</i> <input type="checkbox"/> Quadro clínico compatível com histoplasmose disseminada <input type="checkbox"/> Antígeno de <i>Histoplasma</i> detectado em sangue ou urina Se antígeno detectado, preencher: <input type="checkbox"/> 1. Sangue <input type="checkbox"/> 2. Urina Data do exame de antígeno: ____/____/____ (dd/mm/aaaa)		
EXAMES LABORATORIAIS			
Exame laboratorial	Antes do início da fase de indução do tratamento da histoplasmose disseminada	02 (duas) semanas após início do tratamento da histoplasmose disseminada	60 (sessenta) dias após início do tratamento da histoplasmose disseminada
Data(s) do(s) exame(s):			
Hemoglobina			
Hematócrito			
Leucócitos			
Neutrófilos – número (%)			
Bastões – número (%)			

Linfócitos – número (%)			
Eosinófilos – número (%)			
Plaquetas			
Proteína C reativa (PCR)			
Ureia			
Creatinina			
Sódio			
Potássio			
Cloro			
Cálcio (iônico ou total)			
Fósforo			
Magnésio			
Gasometria venosa			
AST / TGO			
ALT / TGP			
Colesterol total			
HDL			
LDL			
Triglicerídeos			
Glicemia de jejum			
Bilirrubinas totais			
Bilirrubina direta			
Bilirrubina indireta			
Proteínas totais			
Albumina			
Globulina			

Fosfatase alcalina			
LDH			
Ferritina			
TAP (INR)			
TTPA (relação paciente/controle)			
Sumário de urina (parâmetros abaixo)			
<i>Densidade</i>			
<i>pH</i>			
<i>Glicose</i>			
<i>Proteínas</i>			
<i>Hemoglobina</i>			
<i>Leucócitos</i>			
<i>Nitrato</i>			
<i>Esterase leucocitária</i>			
<i>Piócitos/campo</i>			
<i>Hemácias/campo</i>			
<i>Cristais</i>			
<i>Cilindros</i>			
<i>Outro(s) achado(s)</i>			
TRATAMENTO DA HISTOPLASMOSE DISSEMINADA			
Foram prescritos medicamentos antifúngicos? <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ign. <i>(Se sim, preencher abaixo)</i>			
Os medicamentos prescritos foram todos para tratamento de histoplasmose? <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 99. Ign. <i>(Se não, descrever)</i> _____			
Antifúngicos usados	Data que iniciou	Data da última dose	Quantidade da última dosagem (mg/d)

ANEXO 1 – PARECERES CONSUBSTANCIADOS DO CEP

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS DA
SECRETARIA DE SAÚDE DE
FORTALEZA - HSJ

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO DE BIOMARCADORES ENDOTELIAIS, INFLAMATÓRIOS E RENAIIS COM O PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM HIV E HISTOPLASMOSE DISSEMINADA

Pesquisador: MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 60380022.0.0000.5044

Instituição Proponente: Hospital São José de Doenças Infecciosas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E
TECNOLOGICO-CNPQ
FUNDAÇÃO CEARENSE DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E
TECNOLÓGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.968.774

Apresentação do Projeto:

A infecção pelo HIV está associada a várias formas de acometimento renal, como nefrotoxicidade, injúria renal aguda (IRA), doença renal crônica (DRC) e nefropatia associada ao HIV. A DRC ocorre quando anormalidades renais estruturais ou funcionais estão presentes por mais de três meses. A histoplasmoze é uma das infecções oportunistas mais frequentes em pacientes com aids de áreas endêmicas, sendo responsável por cinco a 15% das mortes nessa população, tendo a elevação da creatinina como fator de mau prognóstico. Vários tipos de nefropatia foram observados em pacientes com doenças tropicais, no entanto o diagnóstico é geralmente tardio. No intuito de abreviar a detecção de casos, houve um aumento nas pesquisas em novos biomarcadores renais precoces e específicos, como aqueles endoteliais e inflamatórios envolvidos em glomerulopatias severas. No entanto, poucos foram os estudos que avaliaram o papel dos novos biomarcadores em pacientes com histoplasmoze. O objetivo deste projeto é avaliar a relação de biomarcadores endoteliais, inflamatórios e renais com o prognóstico em pacientes internados no Hospital São José de D as (HSJ) com HIV e histoplasmoze disseminada. O estudo será prospectivo e observacional. O estudo será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HSJ. Os pacientes

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315
Bairro: Parquelândia **CEP:** 60.455-610
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3452-7880 **Fax:** (85)3101-2319 **E-mail:** cep.hsj@hsj.ce.gov.br

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS DA
SECRETARIA DE SAÚDE DE
FORTALEZA - HSJ



Continuação do Parecer: 5.968.774

terão seus dados clínico-laboratoriais e as dosagens de biomarcadores analisadas para investigar a relação desses com IRA e desfecho.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a correlação de biomarcadores endoteliais, inflamatórios e renais com as manifestações clínicas, alterações laboratoriais e prognóstico em pacientes com HIV e histoplasmose disseminada.

Objetivo Secundário:

- Conhecer o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com HIV e histoplasmose disseminada e sua relação com o prognóstico;
- Identificar as alterações laboratoriais mais comuns em pacientes com HIV e histoplasmose disseminada e sua relação com o prognóstico;
- Avaliar o papel dos novos biomarcadores renais no diagnóstico precoce das lesões renais em pacientes com HIV e histoplasmose disseminada;
- Verificar os níveis sistêmicos de biomarcadores endoteliais e inflamatórios em pacientes com HIV e histoplasmose disseminada e sua correlação com a evolução clínica e laboratorial e o prognóstico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos são mínimos considerando que trata-se de estudo observacional. Os exames a serem coletados (sangue e urina) já fazem parte da propedêutica de rotina da histoplasmose disseminada, bem como não haverá tratamento experimental diferente do padronizado pelas diretrizes de tratamento. É importante considerar que há um risco de vazamento de dados de pacientes, mas que será minimizado ao não utilizar dados de identificação como nome ou número de documentos.

Benefícios:

O estudo pretende avaliar se há relação de biomarcadores com o prognóstico de pacientes com HIV e histoplasmose disseminada. Como a histoplasmose é endêmica no estado e tem elevada morbimortalidade quando não tratada corretamente, os potenciais benefícios serão a possível identificação precoce de pacientes que evoluirão para injúria renal aguda e óbito, podendo realizar

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315
Bairro: Parquelândia **CEP:** 60.455-610
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3452-7880 **Fax:** (85)3101-2319 **E-mail:** cep.hsj@hsj.ce.gov.br

**HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS DA
SECRETARIA DE SAÚDE DE
FORTALEZA - HSJ**



Continuação do Parecer: 5.968.774

intervenções preventivas precoces.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A presente demanda versa sobre as respostas aos questionamentos apresentados pelo Comitê de Ética do HSJ conforme parecer datado de 29/01/2023.

Em sua manifestação, o pesquisador apresentou seus esclarecimentos, conforme carta de respostas, datado em 07/02/2023.

Após a manifestação do pesquisador, sugere-se a aprovação do projeto de pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos/documentos foram devidamente apresentados.

Recomendações:

Haja vista que o pesquisador apresentou resposta a todos os quesitos apresentados pelo Comitê de Ética, sugere-se a aprovação do presente projeto de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após deliberação do Comitê de Ética do HSJ, em 17/03/2023, o colegiado votou pela aprovação do presente projeto de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após deliberação do Comitê de Ética do HSJ, em 17/03/2023, o colegiado votou pela aprovação do presente projeto de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1960900.pdf	07/02/2023 09:15:47		Aceito
Outros	Respostas aos Comentários e Considerações sobre a Pesquisa.pdf	07/02/2023 09:15:27	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Outros	Projeto_Histo_HIV_HSJ_revisado_mat	19/01/2023	MATHEUS ALVES	Aceito

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315
Bairro: Parquelândia **CEP:** 60.455-610
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3452-7880 **Fax:** (85)3101-2319 **E-mail:** cep.hsj@hsj.ce.gov.br

**HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS DA
SECRETARIA DE SAÚDE DE
FORTALEZA - HSJ**



Continuação do Parecer: 5.968.774

Outros	heus_19_01_23.pdf	16:45:31	LIMA MOTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Histo_HIV_HSJ_revisado_math eus_19_01_23.docx	19/01/2023 16:45:01	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Outros	TERMO_ANUENCIA_LAB_HSJ.pdf	30/12/2022 10:06:19	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Outros	termo_fiel_depositario.pdf	23/11/2022 15:27:05	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_ CEP_5546079.pdf	23/11/2022 15:23:56	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_revisado.pdf	23/11/2022 15:16:01	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	17/06/2022 16:52:21	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Outros	Termo_Anuencia_Projeto.pdf	04/06/2022 16:56:12	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Outros	Avaliacao_Projeto.pdf	04/06/2022 16:54:17	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_DETALHADO.pdf	04/06/2022 16:51:39	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	04/06/2022 16:50:39	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 28 de Março de 2023

Assinado por:
PAULO GERMANO DE CARVALHO
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315
Bairro: Parquelândia **CEP:** 60.455-610
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3452-7880 **Fax:** (85)3101-2319 **E-mail:** cep.hsj@hsj.ce.gov.br

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS DA
SECRETARIA DE SAÚDE DE
FORTALEZA - HSJ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO DE BIOMARCADORES ENDOTELIAIS, INFLAMATÓRIOS E RENAIIS COM O PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM HIV E HISTOPLASMOSE DISSEMINADA

Pesquisador: MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 60380022.0.0000.5044

Instituição Proponente: Hospital São José de Doenças Infecciosas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E
TECNOLOGICO-CNPQ
FUNDAÇÃO CEARENSE DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E
TECNOLÓGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.981.786

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda com objetivo de dispensa de "Termo de consentimento livre e esclarecido" (TCLE) a fim de incluir no estudo dados retrospectivos da coorte.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a correlação de biomarcadores endoteliais, inflamatórios e renais com as manifestações clínicas, alterações laboratoriais e prognóstico em pacientes com HIV e histoplasmose disseminada.

Objetivo Secundário:

- Conhecer o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com HIV e histoplasmose disseminada e sua relação com o prognóstico;
- Identificar as alterações laboratoriais mais comuns em pacientes com HIV e histoplasmose disseminada e sua relação com o prognóstico;
- Avaliar o papel dos novos biomarcadores renais no diagnóstico precoce das lesões renais em pacientes com HIV e histoplasmose disseminada;

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315

Bairro: Parquelândia

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3194-6204

CEP: 60.455-610

E-mail: cep.hsj@hsj.ce.gov.br

**HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS DA
SECRETARIA DE SAÚDE DE
FORTALEZA - HSJ**



Continuação do Parecer: 6.981.786

- Verificar os níveis sistêmicos de biomarcadores endoteliais e inflamatórios em pacientes com HIV e histoplasmosse disseminada e sua correlação com a evolução clínica e laboratorial e o prognóstico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos:

Os riscos são mínimos considerando que trata-se de estudo observacional. Os exames a serem coletados (sangue e urina) já fazem parte da propedêutica de rotina da histoplasmosse disseminada, bem como não haverá tratamento experimental diferente do padronizado pelas diretrizes de tratamento. É importante considerar que há um risco de vazamento de dados de pacientes, mas que será minimizado ao não utilizar dados de identificação como nome ou número de documentos.

Benefícios:

O estudo pretende avaliar se há relação de biomarcadores com o prognóstico de pacientes com HIV e histoplasmosse disseminada. Como a histoplasmosse é endêmica no estado e tem elevada morbimortalidade se não tratada corretamente, os potenciais benefícios serão a possível identificação precoce de pacientes que evoluirão para injúria renal aguda e óbito, podendo realizar intervenções preventivas precoces.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Entendemos que atender o pedido de dispensa representa um incremento no quantitativo de participantes e dados, tornando a avaliação mais consistente e robusta; Aceitamos que as variáveis envolvidas devem ser utilizadas somente para atingir os objetivos definidos no projeto e norteado pelo mesmo desenho do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Parecer Favorável.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_23059	29/05/2024		Aceito

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315

Bairro: Parquelândia

CEP: 60.455-610

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3194-6204

E-mail: cep.hsj@hsj.ce.gov.br

**HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS DA
SECRETARIA DE SAÚDE DE
FORTALEZA - HSJ**



Continuação do Parecer: 6.981.786

Básicas do Projeto	44_E1.pdf	18:23:09		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DISPENSA_TCLE.pdf	29/05/2024 18:11:24	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_230594_E1.pdf	28/05/2024 20:22:57		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_230594_E1.pdf	18/03/2024 09:59:50		Aceito
Outros	RELATORIO_DE_PESQUISADOR.doc	18/03/2024 09:58:03	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Outros	RELATORIO_DE_PESQUISADOR.doc	18/03/2024 09:58:03	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Postado
Outros	Respostas aos Comentários e Considerações sobre a Pesquisa.pdf	07/02/2023 09:15:27	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Outros	Projeto_Histo_HIV_HSJ_revisado_math_eus_19_01_23.pdf	19/01/2023 16:45:31	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Histo_HIV_HSJ_revisado_math_eus_19_01_23.docx	19/01/2023 16:45:01	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Outros	TERMO_ANUENCIA_LAB_HSJ.pdf	30/12/2022 10:06:19	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Outros	termo_fiel_depositario.pdf	23/11/2022 15:27:05	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_5546079.pdf	23/11/2022 15:23:56	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_revisado.pdf	23/11/2022 15:16:01	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	17/06/2022 16:52:21	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Outros	Termo_Anuencia_Projeto.pdf	04/06/2022 16:56:12	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Outros	Avaliacao_Projeto.pdf	04/06/2022 16:54:17	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_DETALHADO.pdf	04/06/2022 16:51:39	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	04/06/2022 16:50:39	MATHEUS ALVES DE LIMA MOTA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315
Bairro: Parquelândia **CEP:** 60.455-610
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3194-6204 **E-mail:** cep.hsj@hsj.ce.gov.br

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS DA
SECRETARIA DE SAÚDE DE
FORTALEZA - HSJ



Continuação do Parecer: 6.981.786

Não

FORTALEZA, 03 de Agosto de 2024

Assinado por:
PAULO GERMANO DE CARVALHO
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315
Bairro: Parquelândia **CEP:** 60.455-610
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3194-6204 **E-mail:** cep.hsj@hsj.ce.gov.br