



**UFC**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE SAÚDE COMUNITÁRIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA**  
**MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA**

**ANTÔNIO MAURO BARROS ALMEIDA JÚNIOR**

**HISTOPLASMOSE DISSEMINADA EM PACIENTES PORTADORES DE  
HIV/AIDS: TRATAMENTO DE CONSOLIDAÇÃO EM HOSPITAL DE  
REFERÊNCIA DO CEARÁ**

**FORTALEZA**

**2020**

ANTÔNIO MAURO BARROS ALMEIDA JÚNIOR

HISTOPLASMOSE DISSEMINADA EM PACIENTES PORTADORES DE  
HIV/AIDS: TRATAMENTO DE CONSOLIDAÇÃO EM HOSPITAL DE  
REFERÊNCIA DO CEARÁ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia e Vigilância em Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão  
Coorientadora: Profa. Dra. Lisandra Serra Damasceno

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- A444h Almeida Júnior, Antônio Mauro Barros.  
Histoplasmose disseminada em pacientes portadores de HIV/Aids : tratamento de consolidação em hospital de referência do Ceará / Antônio Mauro Barros Almeida Júnior. – 2020.  
73 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, 2020.  
Orientação: Profa. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão.  
Coorientação: Profa. Dra. Lisandra Serra Damasceno.
1. Histoplasma. 2. Histoplasmose. 3. Itraconazol. I. Título.

CDD 610

---

ANTÔNIO MAURO BARROS ALMEIDA JÚNIOR

HISTOPLASMOSE DISSEMINADA EM PACIENTES PORTADORES DE  
HIV/AIDS: TRATAMENTO DE CONSOLIDAÇÃO EM HOSPITAL DE  
REFERÊNCIA DO CEARÁ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia e Vigilância em Saúde.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

PROFA. DRA. TEREZINHA DO MENINO JESUS SILVA LEITAO - UFC  
(ORIENTADORA)

---

PROFA. DRA. LISANDRA SERRA DAMASCENO – UFC  
(COORIENTADORA)

---

PROFA. DRA. MONICA CARDOSO FAÇANHA – UFC

---

PROFA. DRA. LARA GURGEL FERNANDES TÁVORA - UNIFOR

A Deus  
À minha família

## AGRADECIMENTOS

A Deus por me dar saúde, coragem e guiar meu caminho.

Ao meu pai (*in memoriam*), Antônio Mauro, maior exemplo de caráter, perseverança e otimismo.

À minha mãe, Maria de Jesus, pelo amor incondicional e à minha irmã, Alexandra, que me ajuda desde as tarefas do jardim de infância.

À minha namorada, Patrícia, por acreditar em mim e pelo melhor abraço.

À minha orientadora, Dra Terezinha, por todos os ensinamentos e por ter sido uma grande inspiração na faculdade, residência e agora no mestrado. À minha coorientadora, Lisandra, pela paciência, amizade e grande exemplo a ser seguido.

Agradeço à Dra Mônica e à Dra Lara por aceitarem fazer parte da minha banca e pelas sugestões e críticas construtivas.

Às estudantes, Marina, Sarah e Thaysa da Unichristus, que ajudaram na coleta de dados.

Ao Hospital São José, minha segunda casa. Agradecimento especial aos setores de microbiologia e serviço de arquivo médico.

*“On ne voit bien qu’avec le cœur. L’essentiel est  
invisible pour les yeux”*

“Só se vê bem com o coração. O essencial é  
invisível aos olhos”

(Antoine de Saint-Exupéry)

## RESUMO

Histoplasmose é uma doença fúngica causada por *Histoplasma capsulatum* e o Estado do Ceará no Nordeste do Brasil tem uma das maiores taxas do mundo de prevalência, recaída e morte de histoplasmose disseminada (HD) em pacientes com aids. Atualmente, o tratamento dessa micose em pacientes com HIV é realizado em três etapas: indução, consolidação e profilaxia secundária. A fase de consolidação caracteriza-se pelo uso do itraconazol como primeira escolha por um período fixo mínimo de 12 meses, na dose de 400mg por dia. Recentemente, um documento publicado pela Organização Mundial da Saúde recomendou a redução desse período para seis meses a depender de critérios definidos. O período de um ano é alvo de críticas, por dificultar a adesão dos pacientes e favorecer o abandono, além de aumentar o risco de interações medicamentosas e efeitos colaterais. O presente estudo visa investigar a adesão, a duração e as interações medicamentosas da fase de consolidação do tratamento da HD em pacientes com aids no Hospital São José (HSJ), referência em doenças infecciosas no estado do Ceará. A coleta de dados foi realizada por revisão de prontuários de pacientes coinfectados com HD/Aids no HSJ, de janeiro de 2010 a janeiro 2015. Foram incluídos no estudo 32 pacientes que continuaram o tratamento de consolidação e foram acompanhados no ambulatório do HSJ. A mediana de idade foi de 31,5 anos (IIQ= 26,5-38,5) e a maioria era do sexo masculino (87,5%); 25,9% das suspensões de antifúngicos por motivo conhecido (7/27) foram por abandono do próprio paciente. A mediana de tempo de uso de itraconazol naqueles que mantiveram dose de consolidação por até seis meses foi de apenas 100 dias (IIQ= 64 – 161) e para aqueles que usaram itraconazol por mais de 6 meses não alcançou um ano (341 dias, IIQ= 238 - 392;  $p= 0,09$ ). Em nenhum dos grupos houve óbito. Em 59,1% (13/22) o ITRNN permaneceu como componente da TARV em conjunto com a fase de consolidação do tratamento da HD. Neste grupo, foi relatada apenas uma recidiva, porém esta aconteceu em um paciente que não fazia uso regular de TARV. A interação entre itraconazol e ITRNN não se mostrou importante, e o surgimento de efeitos colaterais não foi um fator relevante para o abandono do tratamento de consolidação da HD. O fator relacionado à recidiva da HD no nosso trabalho foi a ausência de recuperação imunológica. O uso regular de TARV com recuperação imune revelou-se mais importante que longos períodos de consolidação para evitar recidivas de HD em pacientes com aids.

**Palavras-chave:** *Histoplasma*, Histoplasmose, HIV, AIDS, Itraconazol.

## ABSTRACT

Histoplasmosis is a fungal disease caused by *Histoplasma capsulatum*. The State of Ceará in Northeastern Brazil has one of the highest prevalence, relapse, and death rates in the world due to the disease in Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) patients. Currently, the treatment of this mycosis in HIV patients is carried out in three stages: induction, consolidation, and secondary prophylaxis. For consolidation therapy, itraconazole (400mg daily) as the first-choice drug is recommended for a minimum fixed period of 12 months. Recently, a document published by the World Health Organization recommended reducing such period to six months, depending on defined criteria. The one-year consolidation phase has been the target of criticism on account of hindering patient adherence and favoring abandonment, in addition to increasing the risk of drug interactions and adverse effects. The present study aimed to investigate adherence, duration and drug interactions in the consolidation phase of DH treatment in AIDS patients at the Hospital São José of Infectious Diseases (HSJ), a reference in infectious diseases in the State of Ceará. Data collection was conducted by reviewing the medical records of DH/AIDS patients treated at the HSJ, from January 2010 to January 2015. The study included 32 patients who continued consolidation therapy and were followed-up at the HSJ outpatient clinic. The median age was 31.5 years (IQR = 26.5-38.5) and the majority were male (87.5%). Among the antifungal treatment withdrawals for known reasons, 25.9% (7/27) were due to patient abandonment. The median duration of itraconazole use in those who maintained the consolidation dose for up to six months was only 100 days (IQR = 64 - 161) and for those who used itraconazole for more than six months, it did not reach one year (341 days, IQR = 238 - 392;  $p = 0.09$ ). No deaths were observed in either group. In 59.1% (13/22) of the patients, the non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) remained a component of highly active antiretroviral therapy (HAART), along with the consolidation phase of DH treatment. In this group, only one relapse was reported, although it occurred in a patient who did not use HAART regularly. The interaction between itraconazole and NNRTI was not significant and the appearance of adverse effects was not a relevant factor for the abandonment of DH consolidation treatment. The risk associated for relapse in DH/AIDS patients in the present study was the lack of immune recovery. The regular use of HAART, combined with immune recovery, showed to be more effective than long periods of consolidation to prevent relapses due to DH in AIDS patients.

**Keywords:** *Histoplasma*. Histoplasmosis. HIV. AIDS. Itraconazole.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: <i>Histoplasma capsulatum</i> – fatos históricos mais importantes .....	15
Figura 2: Distribuição geográfica da histoplasmose nas Américas .....	16
Figura 3: Distribuição geográfica do número de casos de histoplasmose relatados no Brasil (1939–2018) .....	17
Figura 4: <i>Histoplasma capsulatum</i> na forma miceliana (fase saprófita).....	21
Figura 5: Coloração de Giemsa mostrando formas intracelulares de leveduras de <i>Histoplasma capsulatum</i> .....	21
Figura 6: Ciclo de vida do <i>Histoplasma capsulatum</i> .....	22
Figura 7: Histoplasmose pulmonar aguda em paciente imunocompetente com exposição a morcegos em caverna .....	25
Figura 8: Máculas hiperemiadas em paciente portador de aids e histoplasmose disseminada .....	28
Figura 9: Lesão ulcerada em palato cujo histopatológico revelou <i>Histoplasma capsulatum</i> em paciente portador de aids .....	28
Figura 10: Radiografia de tórax com infiltrado reticulo-nodular difuso em paciente portador de aids e histoplasmose disseminada .....	28
Figura 11: Linha do tempo do tratamento da HD em pacientes com aids .....	32
Figura 12: Estrutura química do itraconazol .....	34

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 – Nível de linfócitos T CD4+ inicial e na suspensão do antifúngico, entre os pacientes que trocaram e mantiveram o efavirenz durante o seguimento ambulatorial dos pacientes coinfectados com HD/Aids na fase de consolidação do tratamento da HD, 2010-2015, Fortaleza/Ceará..... 46
- Gráfico 2 – Parâmetros de hemoglobina, leucócitos, plaquetas e TGO, entre os pacientes que usaram itraconazol por até seis meses e aqueles que usaram por mais de seis meses, durante o seguimento ambulatorial dos pacientes coinfectados com HD/Aids na fase de consolidação do tratamento da HD, 2010-2015, Fortaleza/Ceará ..... 47

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Interações medicamentosas dos azóis antifúngicos .....	36
Tabela 2	Correlação entre níveis séricos de itraconazol e uso concomitante de antirretrovirais .....	37
Tabela 3	Características clínicas dos pacientes com coinfeção HD/HIV acompanhados no ambulatório do HSJ durante o tratamento de consolidação da HD, 2010-2015, Fortaleza/Ceará .....	42
Tabela 4	Seguimento clínicos dos pacientes com coinfeção HD/HIV acompanhados no ambulatório do HSJ durante o tratamento de consolidação da HD , 2010-2015, Fortaleza/Ceará .....	45
Tabela 5	Contagem de Linfócitos T CD4+ e CV no momento da suspensão do AF, em pacientes com coinfeção HD/HIV acompanhados no ambulatório do HSJ durante o tratamento de consolidação da HD, 2010-2015, Fortaleza/Ceará .....	48

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	-	Antifúngico
CD4+	-	Grupamento de diferenciação 4, do Inglês: cluster of differentiation
CV	-	Carga viral
DST	-	Doença sexualmente transmissível
EFZ	-	Efavirenz
FC	-	Fixação de complemento
HD	-	Histoplasmose disseminada
HIV	-	Vírus da imunodeficiência humana, do Inglês: Human immunodeficiency vírus
HPA	-	Histoplasmose pulmonar aguda
HSJ	-	Hospital São José
ID	-	Imunodifusão
IDSA	-	Infectious Diseases Society of America
IIQ	-	Intervalo Interquartil
IO	-	Infecção oportunista
INI	-	Inibidor de integrase
IP	-	Inibidor de protease
ITRN	-	Inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN	-	Inibidor de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
MIC	-	Concentração inibitória mínima
OPAS	-	Organização Panamericana da Saúde
OMS	-	Organização Mundial da Saúde
PVHA	-	Pessoas vivendo com HIV/aids
TARV	-	Terapia antirretroviral

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
1.1. DEFINIÇÃO DE HISTOPLASMOSE .....	15
1.2. HISTÓRICO.....	15
1.3. EPIDEMIOLOGIA.....	16
1.3.1. Prevalência .....	16
1.3.2. Mortalidade .....	20
1.4. PATOGÊNESE.....	20
1.5. MORFOLOGIA DO FUNGO.....	22
1.6. CICLO DE VIDA.....	23
1.7. FORMAS CLÍNICAS .....	24
1.7.1. Infecção assintomática .....	24
1.7.2. Forma pulmonar aguda .....	24
1.7.3. Forma pulmonar crônica.....	26
1.7.4. Forma disseminada em pacientes portadores de aids.....	27
1.8. DIAGNÓSTICO.....	30
1.9. TRATAMENTO .....	32
1.9.1. Itraconazol.....	35
<b>2. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>39</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>40</b>
3.1 GERAL .....	40
3.2 ESPECÍFICOS .....	40
<b>4. METODOLOGIA .....</b>	<b>41</b>
4.1. DESENHO DO ESTUDO .....	41
4.2. INSTITUIÇÃO PARTICIPANTE.....	41
4.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS PACIENTES.....	41
4.4. COLETA DE DADOS.....	41
4.5. VARIÁVEIS INVESTIGADAS.....	42
4.6. ANÁLISE DE DADOS.....	42
4.7. TAMANHO DA AMOSTRA.....	42
4.8. ASPECTOS ÉTICOS .....	42
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>43</b>
5.1. PERFIL DA POPULAÇÃO .....	43
5.2. DADOS DA DOENÇA NO INTERNAMENTO .....	44
5.3. SEGUIMENTO CLÍNICO .....	44
5.4. PARÂMETROS IMUNOLÓGICOS E VIROLÓGICOS NO SEGUIMENTO CLÍNICO .....	48
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>50</b>
6.1. INTERRUÇÃO PRECOCE DA FASE DE CONSOLIDAÇÃO E RECIDIVAS .....	50
6.2. CONSEQUÊNCIAS DA INTERAÇÃO ENTRE ITRACONAZOL E ITRNN .....	53
6.3. EFEITOS COLATERAIS DO ITRACONAZOL E ALTERNATIVAS DE TRATAMENTO.....	55
<b>7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....</b>	<b>58</b>
<b>8. CONCLUSÃO.....</b>	<b>59</b>
<b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>60</b>
<b>10. APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE DADOS DO PACIENTE .....</b>	<b>69</b>
<b>11. ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....</b>	<b>74</b>

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Definição de Histoplasmose

Histoplasmose é uma micose sistêmica que ocorre após inalação de conídios do fungo *Histoplasma capsulatum*. A evolução clínica da histoplasmose é influenciada pelo estado imunitário, nutricional e idade do paciente, além da quantidade de partículas infectantes inalada. Infecção assintomática é, em geral, resultado da exposição de indivíduos aparentemente hígidos a um inóculo contendo poucos esporos do fungo. De outra maneira, a forte exposição leva a maioria dos pacientes, sem deficiência de sistema imune, à forma pulmonar aguda. As outras duas formas da doença, pulmonar crônica e disseminada, ocorrem em pacientes com fatores predisponentes (FOCACCIA *et al.*, 2009).

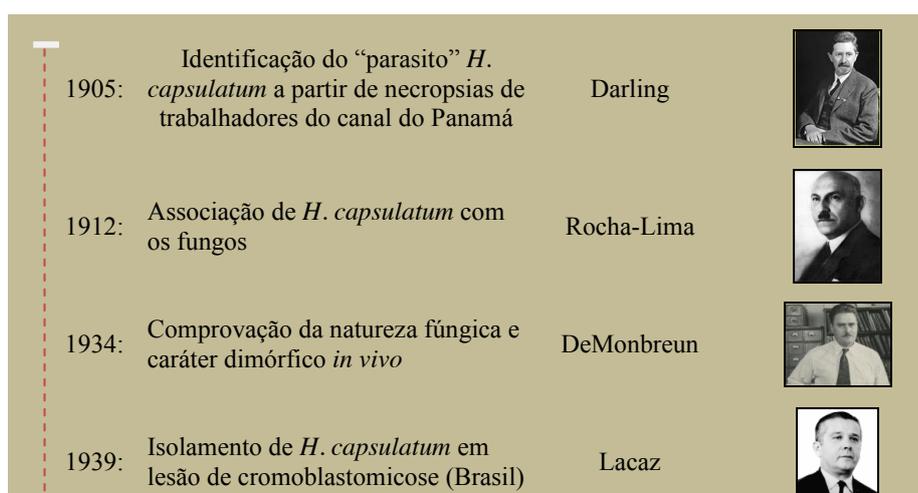
## 1.2. Histórico

A descoberta do fungo *H. capsulatum* foi realizada em 1905, por Samuel Taylor Darling, patologista americano, que trabalhou no Ancon Hospital no Panamá (DARLING, 1906;1909). Inicialmente, Darling acreditava que o fungo tratava-se de um novo protozoário intracelular encapsulado, após realizar necropsias de trabalhadores do canal do Panamá, quando verificou a presença de numerosos corpúsculos intracelulares envoltos por cápsulas em macrófagos do sistema reticulo-endotelial semelhantes a protozoários da espécie *Leishmania* spp., porém sem cinetoplasto (DARLING, 1906;1909).

Após sete anos da descrição do patógeno descoberto por Darling, o microbiologista brasileiro, Henrique da Rocha Lima, concluiu que *H. capsulatum* estava mais relacionado com fungos do que com protozoários (DA ROCHA-LIMA, 1912). Em 1933, Dodd e Tompkins, na reunião da Sociedade Americana de Medicina Tropical, relataram o encontro de estruturas ovais dentro de células mononucleares em esfregaço de sangue periférico e descreveram como um caso de histoplasmose diagnosticada em paciente vivo (DODD; TOMPKINS, 1934). De Monbreum confirmou a natureza fúngica e o caráter dimórfico do *H. capsulatum*, após cultivar o sangue do paciente de Dodd e Tompkins em Ágar Sangue de coelho a 10%, com uma temperatura de 37°C, onde houve o crescimento de leveduras. Concomitante a isso,

realizou cultivos em Ágar Sangue e Ágar Sabouraud com glicose à temperatura ambiente, observando o aparecimento de hifas de caráter cotonoso (DE MONBREUN, 1934).

No Brasil, o primeiro isolamento de *H. capsulatum* foi realizado por Almeida e Lacaz em 1939, a partir de um cultivo de fragmento de biópsia de uma lesão de cromoblastomicose (ALMEIDA; LACAZ, 1939). Os principais fatos históricos sobre o patógeno *H. capsulatum* estão resumidos na figura 1.



**Figura 1:** *Histoplasma capsulatum* – Fatos históricos mais importantes. Fonte adaptada: Damasceno, L. S. *Avaliação do perfil fenotípico e genotípico de isolados clínicos de Histoplasma capsulatum no Ceará, e sua relação com os aspectos clínico-epidemiológicos*. 2016. 224f. Tese de Doutorado - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.

Na década de 1980, com o surgimento da aids, vários casos de histoplasmose na forma disseminada, foram diagnosticados mundialmente. Em 1987 a histoplasmose extrapulmonar foi considerada como doença definidora de aids (CDC, 1987). No Brasil, casos de histoplasmose disseminada (HD) também passaram a ser identificados em pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) que apresentam grave imunossupressão, acompanhando o cenário mundial desta coinfeção (CHANG *et al.*, 2007).

### 1.3. Epidemiologia

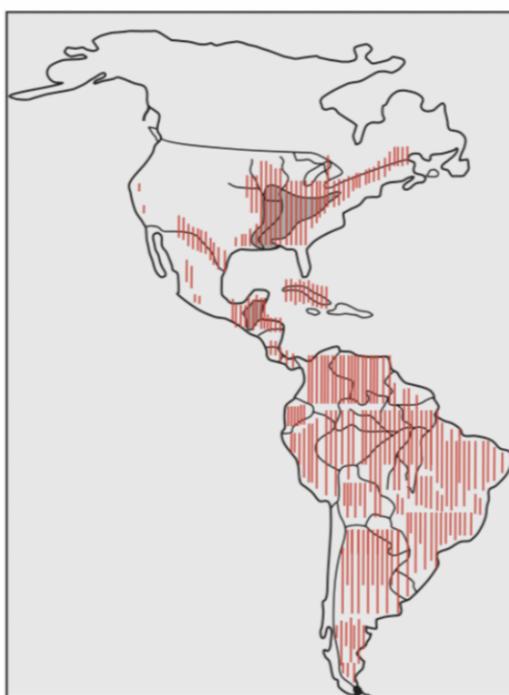
#### 1.3.1. Prevalência

A histoplasmose tem distribuição mundial e em humanos é causada por

uma espécie biológica com duas variedades: *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* e *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*. A primeira causa infecções pulmonares e disseminadas na metade Oriental dos Estados Unidos e na maioria da América Latina, enquanto a outra causa, predominantemente, lesões cutâneas e ósseas e é restrito às áreas tropicais da África (FOCACCIA *et al.*, 2009). Apesar de só existir uma espécie biológica do fungo, a grande variabilidade genética pôde ser demonstrada, corroborando com 13 espécies filogenéticas distribuídas mundialmente. No Brasil, predominam as espécies LAmA, LAmB, RJ e Nordeste, esta última especialmente, encontrada no Ceará (DAMASCENO *et al.*, 2019).

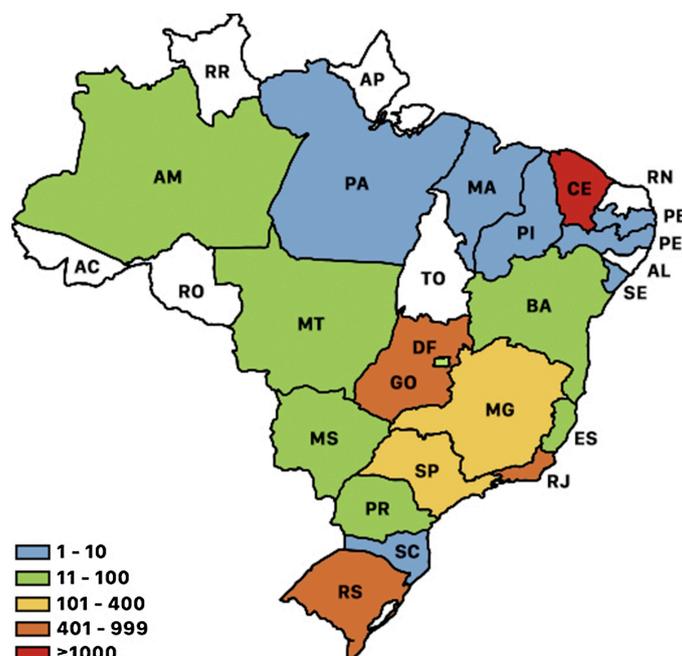
A área endêmica inclui os vales dos rios Ohio e Mississippi nos EUA, América Central e do Sul, e microfocos no leste dos Estados Unidos, Sul da Europa, África e sudeste da Ásia (Figura 2). É a micose sistêmica mais prevalente das Américas (BRILHANTE *et al.*, 2012). Em muitas regiões da América Latina, incluindo o Brasil, a histoplasmose é endêmica, sendo especialmente um problema para pacientes com aids (CAHN *et al.*, 2000).

Noventa e cinco por cento dos pacientes com aids e histoplasmose desenvolvem doença disseminada. A HD é uma infecção oportunista que geralmente ocorre quando a contagem de linfócitos T CD4 + é  $<150$  células / mm<sup>3</sup> (CDC, 2018).



**Figura 2:** Distribuição geográfica da histoplasmose nas Américas. Fonte: FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Histoplasmose. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 42, n. 2, p. 192-8, 2009.

Almeida *et al.* (2019) realizaram uma revisão sistemática e avaliaram 207 artigos sobre histoplasmose no Brasil. Observaram que a doença é endêmica em todas as regiões brasileiras, com destaque para as regiões Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul. Casos de histoplasmose humana foram notificados em 19 dos 26 estados brasileiros, bem como no Distrito Federal entre os anos de 1939 e 2018 (Figura 3).



**Figura 3:** Distribuição geográfica do número de casos de histoplasmose relatados no Brasil (1939–2018). Fonte: ALMEIDA, M. A.; ALMEIDA-SILVA, F.; GUIMARÃES, A. J. *et al.* The occurrence of histoplasmosis in Brazil: A systematic review. *Int J Infect Dis*, v. 86, p. 147-156, 2019.

Apesar do reconhecimento do Brasil como área endêmica para histoplasmose, onde a doença tem sido considerada a quarta causa de morte mais comum entre as micoses sistêmicas, a real incidência no país é desconhecida, uma vez que a doença não consta na lista de vigilância de notificação compulsória. Na verdade, apenas o número de pacientes com histoplasmose hospitalizados é informado ao Ministério da Saúde do Brasil e a frequência geral da doença só pode ser estimada com base em casos publicados (ALMEIDA *et al.*, 2019).

Histoplasmose é a segunda doença febril definidora de aids no município de Fortaleza, segundo a Coordenação Municipal de DST-Aids. Entre os períodos de 1983-1999 e 2000-2006, houve um aumento da frequência dessa patologia de 1,5% para 3,7% em PVHA (DAMASCENO, 2011).

No Estado do Ceará estudos realizados sobre a prevalência da infecção por *H. capsulatum* foram realizados em residentes de regiões serranas, e em de área rural, sendo observada positividade ao teste com histoplasmina em 23,6% - 61,5% em estudos realizados entre os anos de 1986 e 1990 (COELHO *et al.*, 1986; DIÓGENES *et al.*, 1990; FAÇANHA *et al.*, 1991). A maior prevalência encontrada foi na Serra do Pereiro (61,5%) que fica localizada ao sul do estado do Ceará em estudo realizado no ano de 1988 (DIÓGENES *et al.*, 1990).

Estudo de prevalência, realizado entre os anos de 2008 e 2009, sobre a infecção por *H. capsulatum* em 161 indivíduos HIV positivos, residentes em Fortaleza/Ceará (com linfócitos T CD4+ acima de 350cél/mm<sup>3</sup>), foi realizado através da intradermoreação à histoplasmina. Os resultados revelaram uma positividade a histoplasmina de cerca de 12% nesses pacientes (BEZERRA *et al.*, 2013). Estudo sobre a distribuição espacial dos casos de HD/Aids em indivíduos residentes em Fortaleza/Ceará no período de 1999 a 2007 identificou que a maior frequência dos casos desta coinfeção ocorreu em indivíduos que residiam em área com baixos índices de saneamento básico, e naqueles que habitavam uma região próxima a um parque ambiental, onde são realizadas atividades ecológicas (CORREIA *et al.*, 2016).

A coinfeção HD/Aids é endêmica no Estado do Ceará, que apresenta uma média de 19-38 casos diagnosticados a cada ano (DAHER *et al.*, 2006; PONTES *et al.*, 2010; BRILHANTE *et al.*, 2012; DAMASCENO *et al.*, 2013). Óbitos ocorrem em até 30% dos pacientes no período do internamento. Recorrência em estudo realizado no Ceará ocorreu em cerca de 23% dos pacientes (DAMASCENO *et al.*, 2013). O estudo de Almeida *et al.* (2019) evidenciou que o estado do Ceará apresentou o maior número de casos publicados de histoplasmose entre os estados do Brasil no período de 1939 a 2018.

A prevalência da histoplasmose em pacientes HIV febris internados em hospitais brasileiros foi de 21,6% entre os anos de 2016 e 2018, em um estudo multicêntrico recentemente publicado. Entretanto, em algumas cidades brasileiras foram encontradas prevalências bem mais elevadas como Fortaleza, Goiânia e Natal (> 40%). Isso ocorre, provavelmente porque o Brasil é um país continental que tem muitas disparidades em termos de clima, composição do solo e economia. Apesar desses números, as cidades do sul e sudeste, incluindo Porto Alegre e São Paulo, apresentaram taxas de prevalência abaixo de 10%. (FALCI *et al.*, 2019).

### **1.3.2. Mortalidade**

A histoplasmose é uma das infecções oportunistas fúngicas mais frequentes entre as pessoas que vivem com HIV nas Américas e pode ser responsável por 5 a 15% das mortes relacionadas à aids todos os anos nesta região (PAHO/WHO, 2020). A cada ano ocorrem até 15.600 casos novos e 4.500 mortes por HD entre PVHA nas Américas (PAHO/WHO, 2020).

Nos EUA a taxa de mortalidade das pessoas com aids e HD está entre 11-13%, sendo consideravelmente maior em países em desenvolvimento, variando entre 20% e 70% (RAMOS *et al.*, 2018; NACHER *et al.*, 2014; BOIGUES *et al.*, 2018; DAHER *et al.*, 2007).

Em estudo realizado na cidade de Uberaba (MG) envolvendo HD em pacientes com aids admitidos entre os anos de 1992 e 2005, a mortalidade descrita foi de 47,4%, sendo que 31,6% dos pacientes morreram antes do diagnóstico (MORA *et al.*, 2008). Em um estudo mais recente realizado em Goiânia (GO) foram analisados dados de prontuários médicos dos anos de 2000 a 2012 em um hospital terciário. A amostra do estudo consistiu em 275 pacientes com HD e aids confirmadas laboratorialmente. Os resultados mostraram uma letalidade global de 71,3% (SILVA *et al.*, 2017).

Prado *et al.* (2009) avaliaram as taxas de mortalidade atribuídas às micoses sistêmicas em pacientes com aids no Brasil, e encontraram a histoplasmose como a terceira micose mais comum (10,1%). Nesse mesmo estudo, o Ceará teve o maior número de óbitos por histoplasmose como causa primária. Brilhante *et al.* (2012) conduziram um estudo retrospectivo em 208 pacientes com HD/Aids durante um período de cinco anos no Ceará e identificaram uma mortalidade geral de 42,3%.

O diagnóstico e tratamento tardios da doença, muito provavelmente são os responsáveis por essa elevada mortalidade observada nos países em desenvolvimento (DAHER *et al.*, 2006).

### **1.4. Patogênese**

Relativamente poucos fungos são suficientemente virulentos para serem considerados patógenos primários. Patógenos primários são aqueles capazes de iniciar uma infecção em um hospedeiro normal, aparentemente imunocompetente. Eles são

capazes de colonizar o hospedeiro, encontrar um nicho microambiental adequado com substratos nutricionais suficientes, evitar ou subverter os mecanismos de defesa do hospedeiro, e então se multiplicar dentro do nicho microambiental (MURRAY *et al.*, 2014).

Entre os patógenos fúngicos primários conhecidos estão sete fungos ascomicetos, os quais são patógenos dimórficos endêmicos: *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*/*C. posadasii*, *Histoplasma capsulatum*/*H. duboisii* e *Paracoccidioides brasiliensis*/*P. lutzii*. Cada um desses microrganismos possui fatores de virulência que lhes permitem escapar ativamente das defesas do hospedeiro, que normalmente restringem o crescimento invasivo de outros microrganismos. Quando muitos conídios são inalados por humanos, mesmo os saudáveis e imunocompetentes, geralmente ocorrem infecção e colonização, invasão tecidual e disseminação sistêmica do patógeno. Como ocorre com a maioria dos patógenos microbianos primários, esses fungos podem também agir como patógenos oportunistas, uma vez que as formas mais graves de cada uma dessas micoses são vistas mais frequentemente em indivíduos com comprometimento das defesas imunes inata ou adquirida (HEITMAN *et al.*, 2006).

Os conídios inalados se convertem em leveduras, que ao serem fagocitadas pelos macrófagos, através de mecanismos de escape, sobrevivem e proliferam dentro do fagossomo. Algumas leveduras permanecem latentes dentro dos macrófagos, outras proliferam e destroem os macrófagos, liberando células-filhas (NEMECEK *et al.*, 2006).

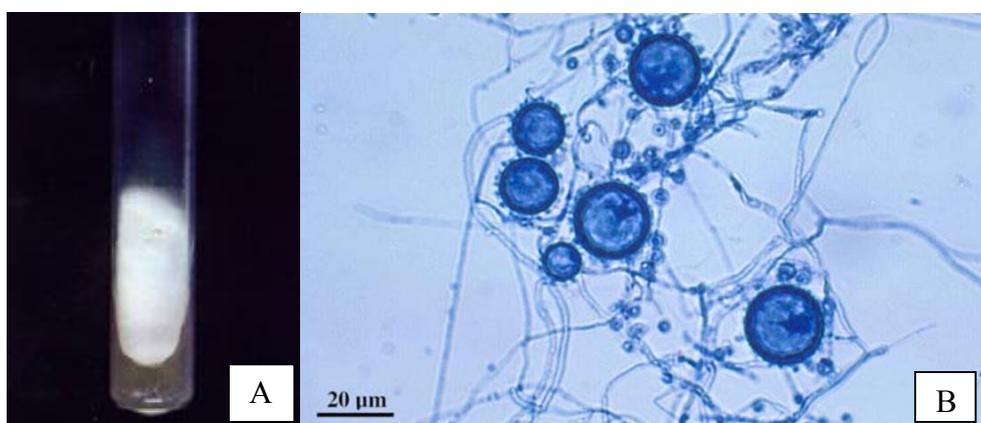
Os patógenos fúngicos exclusivamente oportunistas somente causam infecção quando ocorrem quebras nas barreiras protetoras da pele e membranas mucosas, ou quando falhas no sistema imune do hospedeiro permitem a penetração, colonização e reprodução (NEMECEK *et al.*, 2006).

Todos os patógenos fúngicos dimórficos primários são agentes de infecções respiratórias e nenhum deles é parasita obrigatório. Cada um tem uma fase saprofítica caracterizada por hifas, normalmente encontrados no solo ou em vegetais em decomposição. Da mesma maneira, a fase parasitária de cada fungo está adaptada ao crescimento a 37 °C e à reprodução assexuada no nicho ambiental alternativo da mucosa respiratória do hospedeiro. Essa habilidade de existir em formas morfor genéticas alternadas (dimorfismo) é uma das várias características especiais que permitem esses fungos competirem com as condições ambientais hostis do

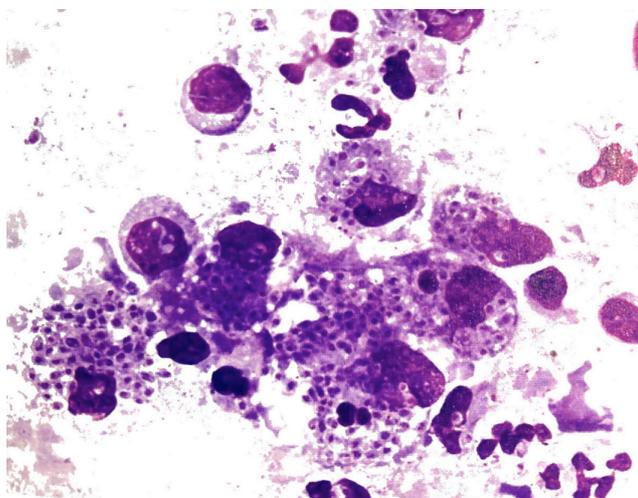
hospedeiro. (MURRAY *et al.*, 2014).

### 1.5. Morfologia do fungo

*H. capsulatum* existe em duas fases. A fase saprofítica é composta por hifas septadas, hialinas, com microconídios e macroconídios tuberculados. E a fase parasitária representada por pequenas leveduras intracelulares com brotamentos (Figuras 4 e 5). O habitat saprofítico é composto por solo enriquecido com fezes de aves e morcegos. O modo de infecção é através da inalação de conídios.



**Figura 4:** *Histoplasma capsulatum* na forma miceliana: (A) Aspecto macroscópico de cultura a 25 °C com colônias branca, cotonosa. (B) Microscopia em lâmina mostrando hifas hialinas, macro e microconídeos. Fonte: Pizzini, C. V. *Ferramentas proteômicas na identificação de novos alvos antigênicos na proteína M do Histoplasma capsulatum e aplicação em ensaios imunoenzimáticos*. 2013. 87f. Tese de Doutorado – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.

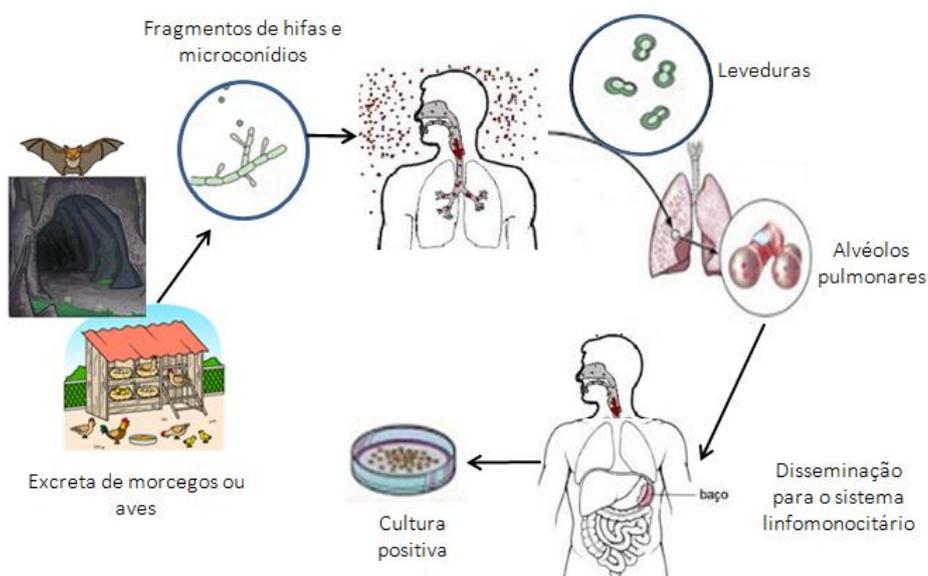


**Figura 5:** Coloração de Giemsa mostrando formas intracelulares de leveduras de *Histoplasma capsulatum*. Fonte: arquivo próprio.

## 1.6. Ciclo de vida

O habitat da forma filamentosas de *H. capsulatum* é o solo com alto conteúdo de nitrogênio, como aquele encontrado em áreas contaminadas com fezes de pássaros ou morcegos. Os surtos de histoplasmose têm sido associados a exposições a poleiro de aves, cavernas e construções deterioradas ou projetos de renovação urbana envolvendo escavação e demolição (FOCACCIA *et al.*, 2009).

A aerossolização dos microconídios no solo revolvido, com a subsequente inalação por pessoas expostas, é considerada a base para estes surtos. A via normal de infecção da histoplasmose é por inalação dos microconídios, que um após outro germinam em leveduras dentro do pulmão e podem permanecer localizados ou disseminados hematogenicamente ou pelo sistema linfático. Os microconídios são fagocitados rapidamente pelos macrófagos e neutrófilos pulmonares, onde ocorre a conversão para a forma parasitária - leveduras intracelulares (Figura 6).



**Figura 6:** Ciclo de vida do *Histoplasma capsulatum*. Fonte: Damasceno, L. S. *Avaliação do perfil fenotípico e genotípico de isolados clínicos de Histoplasma capsulatum no Ceará, e sua relação com os aspectos clínico-epidemiológicos*. 2016. 224f. Tese de Doutorado - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.

## **1.7. Formas clínicas**

### ***1.7.1. Infecção assintomática***

A infecção assintomática caracteriza a maioria das infecções humanas por *H. capsulatum*. Em áreas endêmicas a população é infectada e, provavelmente, reinfectada, múltiplas vezes, sem apresentar sintomatologia da doença. Nas apresentações disseminadas, se um habitante de área endêmica desenvolve a doença, é impossível assegurar se a infecção é primária ou provém de reativação de foco pré-existente. A constatação da infecção assintomática é dada pela conversão da reação intradérmica à histoplasmina de negativa, para positiva. Cerca de 25% dos casos, formam anticorpos que desaparecem após cura espontânea da infecção. São raros os achados radiológicos de pneumonite ou adenomegalias hilares; a minoria (<30%) forma, após meses, ou anos, nódulos calcificados nos pulmões, linfonodos ou baço (FOCACCIA *et al.*, 2009).

### ***1.7.2. Forma pulmonar aguda***

A histoplasnose pulmonar aguda ocorre por inalação maciça de conídios de *H. capsulatum* e a gravidade da infecção pode depender do tempo de exposição e da quantidade de conídios. A anamnese cuidadosa sobre possível exposição ao fungo é crucial para a hipótese diagnóstica correta; estudos de possíveis fontes de exposição, ambiental e animal, podem confirmar a origem da contaminação. As manifestações ocorrem em porcentagem mínima (< 10 %) de indivíduos que se infectam com *H. capsulatum* (FOCACCIA *et al.*, 2009).

Os indivíduos sintomáticos apresentam, após uma a três semanas da exposição, sinais e sintomas inespecíficos, como: febre, calafrios, cefaleia, mialgia, perda de apetite, tosse não produtiva e dor subesternal. Radiografias de tórax mostram infiltrados de aspecto micronodular, pneumonia unilateral ou bilateral; linfonodos, hilar e mediastinal aumentados são, frequentemente, observados (Figura 7). Em alguns casos, as imagens radiológicas são realizadas após a regressão do infiltrado pulmonar e, nestes casos, a linfadenopatia hilar é o achado primário. Os infiltrados tendem a regredir após muitos meses resultando em calcificações. Cerca de cinco a dez por cento dos pacientes apresentam artrite asséptica ou artralguas associadas a

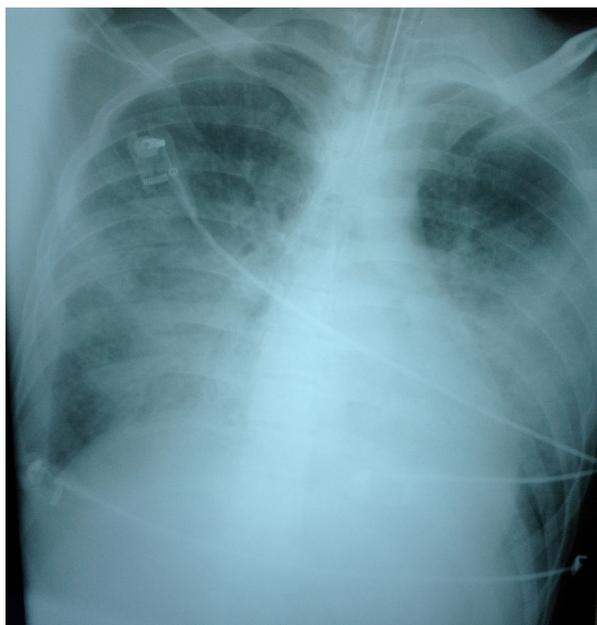
eritema multiforme ou nodoso (NEGRONI *et al.*, 2010).

As alterações dermatológicas são mais frequentes em mulheres jovens, fato atribuído à maior hipersensibilidade aos antígenos de *H. capsulatum*, sendo que o eritema nodoso é, notadamente, mais comum na América do Sul. Agentes anti-inflamatórios não esteroides podem ser usados nesta fase para alívio dos sintomas. A grande maioria dos casos recupera-se da doença, sem tratamento específico, com desaparecimento dos sintomas em até três semanas; alguns casos, porém, relatam fadiga e astenia que persistem por muitos meses (BADDLEY *et al.*, 2008).

Os casos que apresentam linfadenopatia hilar, artralgia e eritema nodoso devem ter diagnóstico diferencial de sarcoidose. No diagnóstico diferencial de histoplasmose pulmonar aguda deve constar, ainda: paracoccidiodomicose e pneumonias comunitárias atípicas, como as causadas por *Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.* e *Chlamidia spp.*

Formas graves de histoplasmose pulmonar aguda (HPA) podem suceder períodos longos de exposição, ou exposição maciça, aos conídios de *H. capsulatum*, em especial, em pacientes com deficiência de sistema imunocelular. Neste contexto, a infecção pulmonar progride com febre, tosse, dispneia marcante, broncoespasmos frequentes e dor torácica. As imagens radiológicas mostram infiltrados bilaterais difusos descritos, em geral, como reticulonodulares; coalescência de nódulos, às vezes é observada em áreas restritas dos pulmões. Síndrome de desconforto respiratório do adulto pode ocorrer dentro dos primeiros dias de doença; envolvimento pleural é raro, mas a presença de linfadenopatia hilar e mediastinal estão frequentemente presentes e podem levar a suspeita da doença. Quando da resolução da pneumonia, os nódulos remanescentes, com frequência, calcificam. Muitos pacientes se recuperam sem tratamento específico, mas os quadros graves sempre devem ser tratados para evitar complicações e abreviar tempo de cura (NEGRONI *et al.*, 2010).

A HPA era a forma sintomática mais frequentemente observada no mundo, até o surgimento da aids, quando a forma disseminada passou a predominar. Casos de HPA são observados principalmente em indivíduos que realizam atividades em locais abandonados, viveiros de aves, grutas ou cavernas habitadas por morcegos. (NEGRONI *et al.*, 2010; ZOLLNER *et al.*, 2010; CDC, 2018; ROCHA-SILVA *et al.*, 2014).



**Figura 7:** Histoplasmose pulmonar aguda em paciente imunocompetente com exposição a morcegos em caverna. Fonte: Arquivo próprio.

### ***1.7.3. Forma pulmonar crônica***

Esta forma lenta e progressiva da doença tem predileção por pacientes idosos ou de meia-idade. Este fato pode ser atribuído à forte associação entre enfisema pulmonar e histoplasmose cavitária crônica; é raro o encontro em pacientes sem história de doença pulmonar obstrutiva. A imagem radiológica típica, nestes pacientes, mostra infiltrados intersticiais nos segmentos apicais dos lobos superiores pulmonares, ou apenas no lobo direito, e com menor frequência somente no lobo esquerdo. Em cerca de 25% dos casos, as lesões são bilaterais. Um quadro de pneumonia segmentar inicial progride para fibrose e cavitação, com destruição significativa do tecido pulmonar (FOCACCIA *et al.*, 2009).

O achado característico da histoplasmose cavitária pulmonar crônica é a necrose contínua que aumenta o tamanho da cavidade, cuja parede atinge até três milímetros de espessura e que pode consumir o lobo por inteiro. Fibrose intersticial na porção inferior do lobo pode se desenvolver, possivelmente, pela dispersão de antígenos fúngicos nessa região. Espessamento da pleura adjacente a cavidade apical é comum (50 % dos casos), mas efusão pleural é rara (FERREIRA; BORGES, 2009).

O sintoma mais comum na histoplasmose cavitária crônica é a tosse produtiva, mas outros sintomas podem ocorrer como: febre, dor torácica, perda de peso, anorexia, astenia, sudorese noturna e dor pleurítica. Hemoptise é verificada em cerca de 30% dos casos; se em grande intensidade, sugere o desenvolvimento de aspergiloma dentro da lesão cavitária (FERREIRA; BORGES, 2009; MANDELL *et al.*, 2010).

Se a doença não for tratada, o óbito pode decorrer da insuficiência respiratória progressiva. Disseminação para outros órgãos, em geral, não ocorre nesta forma da doença. Diagnóstico diferencial de micobacterioses inclui as produzidas pelo complexo *Mycobacterium avium* e *M. kansasii*, além de outras micoses endêmicas, como paracoccidiodomicose. Sarcoidose também deve ser considerada no diagnóstico diferencial (MANDELL *et al.*, 2010).

#### ***1.7.4. Forma disseminada em pacientes portadores de aids***

A HD progressiva é uma doença grave entre os pacientes com aids. As manifestações clínicas comuns nesta população, incluem: febre, fadiga, perda de peso e sudorese noturna. Tosse, dor torácica e dispneia ocorrem aproximadamente em 50% dos pacientes (BADDLEY *et al.*, 2008). O exame físico pode mostrar hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. Lesões cutâneas e de mucosas também podem estar presentes (Figuras 8 e 9), o que depende de singularidades genéticas do fungo (MANDELL *et al.*, 2010).

Manifestações do sistema nervoso central (SNC) e gastrointestinais ocorrem em menor porcentagem, embora em uma série do Panamá, a diarreia tenha ocorrido em 50% dos pacientes (GUTIERREZ *et al.*, 2005). Pacientes com histoplasmose do SNC tipicamente apresentam febre, cefaleia, convulsões, déficits neurológicos focais e alterações no estado mental. A doença gastrointestinal geralmente se manifesta como diarreia, febre, dor abdominal e perda de peso (MANDELL *et al.*, 2010).

Aproximadamente 10% dos pacientes experimentam choque e falência múltipla de órgãos. A mortalidade pode chegar a 50% nos pacientes com aids, mesmo utilizando-se um tratamento adequado. Nos pacientes sem tratamento, a mortalidade chega a 100% (CDC, 2018).

Pacientes cuja contagem de linfócitos T CD4+ é  $> 300$  células / mm<sup>3</sup>, a

histoplasmose é frequentemente limitada ao trato respiratório e geralmente se manifesta com tosse, dor torácica pleurítica e febre (CDC, 2018).

Alterações laboratoriais se caracterizam por pancitopenia, aumento de transaminases, desidrogenase láctica e ferritina. Estudos no Brasil demonstraram que o LDH e o aumento das transaminases são excelentes biomarcadores para as formas disseminadas, devendo sempre serem realizados na suspeita clínica da micose (DAMASCENO *et al.*, 2013; FALCI *et al.*, 2019). As alterações radiográficas aparecem em 50% a 70% dos pacientes com doença disseminada. Os achados radiológicos mais comuns são infiltrados difuso intersticial ou reticulonodular, mas muitas vezes, o primeiro radiograma pode ser normal (WHEAT *et al.*, 1990). (Figura 10).

Os achados clínicos, laboratoriais e radiológicos iniciais são semelhantes a outras doenças comuns em pacientes com aids, como tuberculose e pneumocistose. Este fato torna fundamental um diagnóstico precoce e tratamento específico para evitar a alta mortalidade associada à doença disseminada. A HD pode ocorrer como primeira infecção oportunista associada à aids em mais de 70% dos pacientes de áreas endêmicas (PONTES *et al.*, 2010; DAMASCENO *et al.*, 2013).

A mortalidade tem variado nos diversos países. No Brasil, a mortalidade varia de 30-40% (CHANG *et al.*, 2007). O controle da doença e dos episódios de recidiva dependem de múltiplos fatores, como a adesão ao tratamento, o uso de terapia antirretroviral de alta eficácia (TARV), o manejo de interações e a biodisponibilidade das drogas. As recidivas eram extremamente comuns em pacientes com aids, antes do estabelecimento da TARV, e quando não eram realizadas as fases de consolidação e de manutenção do tratamento, ocorrendo em até 80% dos casos (NEGRONI *et al.*, 2004). O uso de itraconazol, como terapia de consolidação associado a TARV levou a uma redução significativa das recidivas (CDC 2018).

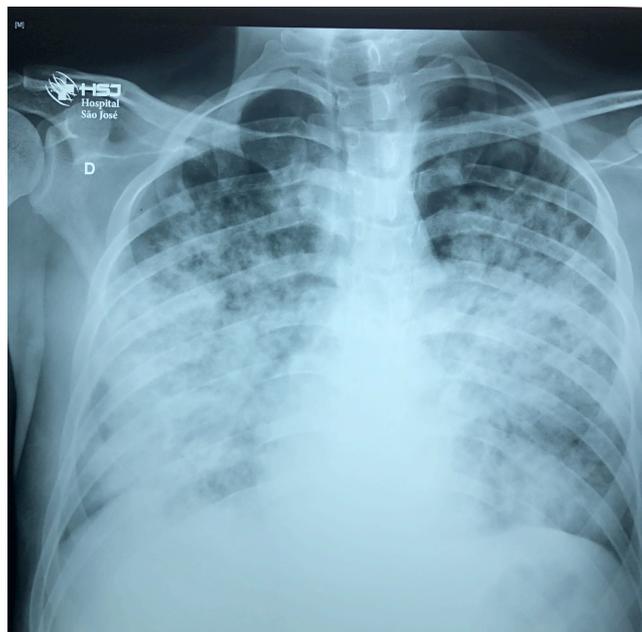
No estado do Ceará as recidivas ocorrem em aproximadamente 23% dos casos. Sabe-se que o principal fator para evitar as recidivas é a recuperação do status imunológico, em pacientes em uso de a TARV (DAMASCENO *et al.*, 2014).



**Figura 8:** Máculas hiperemiadas em paciente portador de aids e histoplasmose disseminada. Fonte: arquivo próprio.



**Figura 9:** Lesão ulcerada em palato cujo histopatológico revelou *Histoplasma capsulatum* em paciente portador de aids. Fonte: arquivo próprio.



**Figura 10:** Radiografia de tórax com infiltrado reticulo-nodular difuso em paciente portador de aids e histoplasmose disseminada. Fonte: arquivo próprio.

## 1.8. Diagnóstico

O diagnóstico definitivo baseia-se no isolamento e identificação de *H. capsulatum* por cultura ou por visualização direta dos fungos nas amostras clínicas; no entanto, são métodos demorados ou de baixa sensibilidade, respectivamente. Culturas de amostras de medula óssea, permanecem como “padrão-ouro” para o diagnóstico da HD, entretanto, as culturas podem levar de quatro a seis semanas para terem crescimento. Além disso, a obtenção destas amostras é por métodos invasivos (MANDELL *et al.*, 2010). Pesquisa direta do fungo através de colorações específicas de amostras do creme leucocitário apresenta baixa sensibilidade (30%), entretanto, a sensibilidade da cultura deste tipo de amostra se assemelha ao da medula óssea (75%), com especificidade de 100%, sendo um procedimento menos invasivo. O Ceará destaca-se por apresentar uma grande experiência com diagnóstico de HD utilizando amostras de creme leucocitário (LEITÃO *et al.*, 2019).

A microscopia direta, utilizando as colorações Wright, Giemsa ou May-Grünwald-Giemsa, é um método rápido e barato, mas a sensibilidade é muito baixa. Avaliação histopatológica requer um patologista e recursos tecnológicos. Além disso, a preparação dos tecidos pode levar a um atraso no diagnóstico (MURRAY *et al.*, 2014).

Os métodos de detecção de anticorpos oferecem alternativa rápida dentre as técnicas microbiológicas. Entretanto, essas metodologias ainda se baseiam na fixação do complemento (FC) e na imunodifusão (ID), que tem baixa sensibilidade para o diagnóstico da HD. A ID é frequentemente negativa na fase aguda da doença, devido ao tempo prolongado necessário para produzir quantidades detectáveis de anticorpos, e deve ser solicitado após 14 dias de doença. Estes ensaios são pouco úteis em pacientes imunocomprometidos, como os pacientes com aids, considerando que a produção de anticorpos é limitada nessa população. Consequentemente, a demora no início de um tratamento adequado resulta em aumento da morbidade e mortalidade (FERREIRA; BORGES, 2009; MANDELL *et al.*, 2010).

A detecção do antígeno polissacarídico de *H. capsulatum*, através do método de imunoensaio enzimático (ELISA) pode ser realizado em amostras de sangue ou urina de pacientes com HD. O método tem alta sensibilidade e especificidade em amostras de urina, 95% e 98% respectivamente (WHEAT *et al.*, 2016). Apesar disso, o teste de antígeno, atualmente, só se encontra disponível nos

EUA e em alguns países da América Latina como Colômbia e Guiana, e devido alto custo não está disponível para pacientes de outros países (FALCI *et al.*, 2019).

Para superar essas dificuldades, outros testes de detecção de antígenos foram desenvolvidos: um kit ELISA (imunoensaio enzimático de antígeno alfa de histoplasma; Immuno-Mycologics, Norman, Oklahoma) que utiliza anticorpos policlonais com sensibilidade variável (62% a 81%); um ELISA sanduíche com anticorpos policlonais do Centro de Controle e Prevenção de Doença (CDC) dos EUA, que tem alta sensibilidade (> 80%), mas não está comercialmente disponível; e mais recentemente, um ELISA sanduíche com anticorpo monoclonal único contra antígeno galactomanana de *H. capsulatum* (Immuno-Mycologics, Norman, Oklahoma) (SCHEEL *et al.*, 2009; THEEL *et al.*, 2015; ZHANG *et al.*, 2013). Este último teve um desempenho muito bom em um estudo recentemente realizado na América Latina, com sensibilidade e especificidade muito altas (ambos > 95%) (CACERES *et al.*, 2018a).

Falci *et al.* (2019) utilizaram para o diagnóstico de HD, em pacientes com HIV/Aids tanto os exames micológicos clássicos quanto o imunoensaio com anticorpo monoclonal previamente validado do laboratório Immuno-Mycologics (IMMY, Norman, Oklahoma) para a detecção do antígeno galactomanana de *H. capsulatum* na urina. A detecção do antígeno de *Histoplasma* na urina aumentou o diagnóstico de doença disseminada em 53,8% em comparação com métodos clássicos. Quando todos os pacientes com antígeno positivo foram considerados (n = 88), 74 (84,1%) foram devidamente investigados com métodos clássicos, e o diagnóstico foi confirmado localmente em 44 desses pacientes (59,5%).

Um método imunocromatográfico foi desenvolvido pelo laboratório MiraVista (Indianapolis, Indiana), pela metodologia do fluxo lateral, que é uma técnica simples de ser usada, e que pode ser realizado por laboratório com infraestrutura básica. Caceres *et al.* (2018b) avaliaram o teste de fluxo lateral para a detecção do antígeno de *Histoplasma* em 47 amostras de soro: 19 de pacientes com aids e HD comprovada por cultura e 28 de pacientes com outras infecções fúngicas e bacterianas, bem como pessoas saudáveis. A sensibilidade foi de 95% e a especificidade foi de 82%.

Com base nesses resultados, o teste imunocromatográfico por fluxo lateral é uma opção viável para o diagnóstico rápido de HD, e fornece resultados altamente sensíveis em menos de uma hora, sendo mais rápido e sensível para HD do que outros

testes imunológicos, como ELISA (três a cinco horas; > 90% de sensibilidade), ID e FC (dois dias; 65% de sensibilidade), testes microbiológicos convencionais, incluindo exame histopatológico (um a dois dias; sensibilidade de 75%) e cultura (duas a quatro semanas; sensibilidade de 80%) (CACERES *et al*, 2018b). Entretanto, mais estudos são necessários para validação deste teste mundialmente.

Liderado pelo GAFFI (Fundo de Ação Global para Infecções Fúngicas), que se concentra em garantir o acesso universal ao diagnóstico de infecções fúngicas graves até 2025, um workshop sobre diagnósticos essenciais para infecções oportunistas em pacientes com aids foi realizado em Kampala, Uganda, em 2018. O consenso de especialistas recomendou de forma muito forte, a pesquisa de antígeno de *Histoplasma* na urina ou no soro como modalidade diagnóstica em países de baixa e média renda que são endêmicos para esta micose (BONGOMIN *et al.*, 2019).

### **1.9. Tratamento**

O tratamento da HD em pacientes com aids é longo e envolve etapas com fármacos e posologias diferentes. A terapia é realizada com antifúngicos, e dependendo da gravidade, pode-se usar anfotericina B ou itraconazol. HD em pacientes com aids é uma doença grave, de diagnóstico difícil, com alta mortalidade e de controle trabalhoso mesmo com o tratamento adequado.

Nos últimos vinte anos o tratamento da HD apresentou mudanças importantes (Figura 10). Em 2000 e 2007, foram publicadas diretrizes para o tratamento da histoplomose pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA). Recentemente, uma nova diretriz internacional foi publicada pela Organização Panamericana da Saúde (PAHO) e pela Organização Mundial da Saúde (WHO) para diagnóstico e manejo de HD em PVHA. Esta diretriz revisou o tratamento da HD em PVHA.



**Figura 11:** Linha do tempo do tratamento da HD em pacientes com aids. Elaborado pelo autor.

Wheat *et al.* (2000), na diretriz da IDSA, sugere que a terapia seria dividida em uma fase inicial de 12 semanas para induzir a remissão da doença e, em seguida, uma fase de manutenção crônica para evitar recaídas. Seria necessária uma terapia de manutenção ao longo da vida para evitar a recorrência de HD em PVHA, pois a terapia de indução não é curativa. Para terapia de indução, a anfotericina B deoxicolato seria recomendada para pacientes graves e hospitalizados. A anfotericina B poderia ser substituída por itraconazol, 200 mg duas vezes ao dia (quando o paciente não precisasse mais de hospitalização ou terapia endovenosa), para completar um curso total de 12 semanas de terapia de indução. Itraconazol, 200 mg, três vezes ao dia por três dias e depois duas vezes ao dia por 12 semanas seria o tratamento de escolha para pacientes com sintomas leves ou moderados que não necessitam de hospitalização. Para a terapia de manutenção, o tratamento de escolha seria o itraconazol 200 mg ao dia por toda a vida.

Wheat *et al.* (2007) atualizaram as diretrizes da IDSA. Uma grande mudança em relação ao tempo de tratamento de consolidação foi sugerida para a forma disseminada em pacientes com aids, porém sem estudos referenciados em suas diretrizes que corroboraram esta mudança. Para doença moderada a grave, recomendava-se o uso de anfotericina B lipossomal por uma a duas semanas como fase de indução, seguida por itraconazol oral (200 mg três vezes ao dia por três dias e

depois 200 mg duas vezes ao dia) por um total de pelo menos 12 meses numa longa fase de consolidação. Para doença leve a moderada, recomendava-se itraconazol (200 mg três vezes ao dia por três dias e depois duas vezes ao dia) por pelo menos 12 meses. Em seguida iniciava-se uma fase de manutenção/profilaxia secundária com itraconazol 200mg por dia. Para considerar a descontinuação da terapia de manutenção, sugeriam os seguintes critérios: os pacientes deveriam ter recebido pelo menos um ano de terapia com itraconazol, resultados negativos em hemoculturas, nível sérico do antígeno urinário para *Histoplasma* < 2 ng / mL, e uma contagem de células T CD4+ > 150 células / mm<sup>3</sup> em uso regular de TARV. O protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) para manejo da infecção pelo HIV em adultos do Ministério da Saúde do Brasil (2018) mantém essa recomendação até hoje.

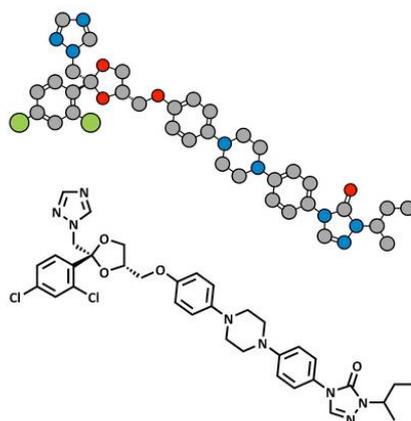
A diretriz atual da OPAS/OMS publicada em 2020 recomenda como terapia de consolidação itraconazol 200 mg duas vezes ao dia por 12 meses. Entretanto, esta diretriz considera que o tempo da terapia de consolidação pode ser diminuído desde que equilibrado o risco de recaída, interações medicamentosas e efeitos colaterais. Esquemas terapêuticos de consolidação de curta duração (três a seis meses) foram usadas com sucesso em pessoas recebendo TARV, com cargas virais suprimidas e clinicamente estáveis com recuperação imunológica. A redução da duração deve basear-se nas contagens de linfócitos T CD4+ > 200 células / mm<sup>3</sup> e resolução clínica de HD. Pessoas com interações medicamentosas são mais propensas a se beneficiar de cursos mais curtos de terapia de consolidação. Apesar disso, a recomendação para encurtar a terapia de manutenção é condicional, com evidências de muito baixa certeza (PAHO/WHO, 2020).

A revisão sistemática realizada pela diretriz da OPAS/OMS de 2020 buscou comparar a eficácia e a segurança da terapia de consolidação com 12 meses de itraconazol oral com durações mais curtas da mesma (PAHO/WHO, 2020). O único estudo citado nesta diretriz, a relatar evidências dessa comparação, foi um estudo de coorte retrospectivo que comparou um grupo em que a terapia de consolidação foi descontinuada (38 participantes) com um grupo em que a terapia de consolidação foi continuada (59 participantes) (MYNT *et al.*, 2014). Os autores da revisão consideraram o estudo como de alto risco de viés.

### 1.9.1. Itraconazol

Os azóis antifúngicos exercem ação fungicida por alterarem a permeabilidade da membrana citoplasmática dos fungos sensíveis, que passam a perder cátions, proteínas e outros elementos vitais, ocorrendo, por fim, o rompimento da membrana. Essa ação decorre de sua inibição seletiva da enzima 14- $\alpha$ -lanosterol demetilase, responsável pela conversão de lanosterol em ergosterol, dessa maneira inibindo a síntese de ergosterol da membrana fúngica. Essa enzima pertence ao sistema citocromo P450 (CYP51), que atua na síntese e degradação dos ácidos graxos e esteróides endógenos nas células animais, vegetais e seres unicelulares, e é codificada pelo gen ERG11 (NEGRONI *et al.*, 1993).

O itraconazol é um derivado triazólico (figura 12) antifúngico introduzido em 1983 para uso clínico, apresentando em sua fórmula química dois núcleos triazólicos, mas, diferentemente do fluconazol, contendo dois átomos de cloro (TAVARES, 2014).



**Figura 12:** Estrutura química do itraconazol. Fonte: TAVARES, W. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. 3<sup>a</sup> edição. São Paulo: Atheneu, 2014.

A biodisponibilidade do itraconazol apresentado em cápsulas após administração por via oral em jejum é de 40% e junto com os alimentos pode chegar a 100% (GRANT *et al.*, 1989). Antiácidos e betabloqueadores reduzem a absorção da droga. Liga-se às proteínas plasmáticas em 99% e deposita-se nos tecidos da pele, mucosas e no fígado (FEOLA; RAPP, 1997). Os efeitos adversos ocorrem em 5% a 8% dos pacientes, principalmente náuseas, tonturas, cefaleia e dor abdominal.

Raramente, pode causar elevação de transaminases séricas e leucopenia. Não deve ser administrado a gestantes, devido ao risco de causar lesões teratogênicas no concepto (TAVARES, 2014).

No Brasil, a única formulação disponível de itraconazol é sob a forma de cápsulas, que devem ser tomadas em ambiente de alta acidez gástrica, para maximizar a absorção, pois tem baixa biodisponibilidade. Cuidado especial deve ser tomado em pacientes que recebem antiácidos, bloqueadores H<sub>2</sub> ou inibidores da bomba de prótons, pois podem levar à diminuição da absorção. O uso concomitante do itraconazol com outros medicamentos pode resultar em sérias interações medicamentosas, com redução das concentrações adequadas do antifúngico para manter o tratamento eficaz (WHEAT *et al.*, 2007).

A diretriz da OPAS/OMS (2020) recomenda fortemente a otimização da terapia com itraconazol para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas com risco de vida, pois as concentrações sanguíneas variam amplamente em pacientes recebendo itraconazol. Os níveis séricos deveriam ser obtidos para garantir a absorção adequada, monitorar as mudanças na dosagem do itraconazol ou a adição de medicamentos em interação, determinar a causa da falha do tratamento e avaliar a aderência (OMS, 2020).

O itraconazol interage com a rifampicina e a fenitoína, as quais reduzem seus níveis plasmáticos, não devendo ser utilizado em pacientes em uso desses fármacos. Por outro lado, o itraconazol aumenta a concentração sérica da ciclosporina e, conseqüentemente, a sua toxicidade renal. Ademais, o itraconazol provoca aumento da concentração sérica de tolbutamida, aztemizol, terfenadina, midazolan e varfarina, podendo ocorrer efeitos tóxicos destas drogas, sendo recomendável realizar ajustes nas suas doses ou evitar o seu uso (TAVARES, 2014). A tabela 1 apresenta as principais interações medicamentosas dos azóis antifúngicos.

**Tabela 1:** Interações medicamentosas dos azóis antifúngicos.

Azóis Antifúngicos – Interações Medicamentosas					
PARÂMETROS	CETOCONAZOL	ITRACONAZOL	FLUCONAZOL	VORICONAZOL	POSACONAZOL
<b>↓ Absorção do Azol</b>					
Antiácidos	+	+	–	+	+
Bloqueador H <sub>2</sub>	+	+	–	+	+
<b>↓ Plasmática do Azol</b>					
Isoniazida	+	–	–	+	+
Fenitoína	+	+	–	+	+
Rifampicina	+	+	+	+	+
<b>↑ Plasmática de Outras Drogas</b>					
Ciclosporina	+	+	+	+	+
Digoxina	+	+	–	–	+
Fenitoína	+	+	+	+	+
Tobutamida	+	+	+	+	+
Terfenadina	+	+	+	+	+
Astemizol	+	+	–	+	+
Varfarina	+	+	+	+	+
Carbamazepina	+	+	+	+	+

Fonte: TAVARES, W. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. 3ª edição. São Paulo: Atheneu, 2014.

O itraconazol é metabolizado no fígado, principalmente através da enzima CYP 450 3A4. Vários antirretrovirais usam essa mesma via de metabolismo e alguns deles interagem com o itraconazol. A coadministração de inibidores de protease (IP's) e itraconazol reduz o metabolismo de ambos os medicamentos e pode aumentar seus níveis sanguíneos. A administração de saquinavir/ritonavir pode aumentar significativamente a concentração de itraconazol, e a dose deste antifúngico não deve exceder 200 mg/dia. No entanto, o itraconazol aumenta apenas ligeiramente a biodisponibilidade dos IP's. Os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN's) diminuem significativamente a concentração sanguínea de itraconazol, e podem levar ao fracasso da terapia antifúngica; ao contrário, esse antifúngico não parece modificar as concentrações desses antirretrovirais. Nenhuma interação do itraconazol foi encontrada com os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN's) e com o raltegravir (entre os inibidores de integrase - INI). Inibidores de coreceptor CCR5 e inibidores de fusão poderiam ser usados, mas ainda não há experiência suficiente para recomendar sua prescrição conjunta com itraconazol. Destes dois grupos, atenção especial deve ser dada ao Maraviroc, que é substrato do CYP 450 3A4 (NEGRONI *et al.*, 2017). A tabela 2 apresenta a correlação entre níveis séricos de itraconazol e o uso concomitante de

antirretrovirais.

**Tabela 2:** Correlação entre níveis séricos de itraconazol e uso concomitante de antirretrovirais.

	ITRN				ITRNN		INI		IP	
	TDF	3TC	ABC	AZT	EFZ	NVP	DTG	RAL	LPV/r	ATV/r
<b>NÍVEIS DE ITRACONAZOL</b>	-	-	-	-	↓	↓	-	-	↑	↑

ITRN: inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN: inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo; INI: inibidor de integrase; IP: inibidor de protease; TDF: tenofovir; 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; AZT: zidovudina; EFZ: efavirenz; NVP: nevirapina; DTG: dolutegravir; RAL: raltegravir; LPV/r: lopinavir/ritonavir; ATV/r: atazanavir/ritonavir

Fonte adaptada: PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION AND WORLD HEALTH ORGANIZATION (PAHO AND WHO). Guidelines for diagnosing and managing disseminated histoplasmosis among people living with hiv. 2020.

## 2. JUSTIFICATIVA

A HD é uma doença grave entre os pacientes com aids, que pode se apresentar como sepse e com disfunção múltipla de órgãos. A mortalidade é elevada nestes pacientes, mesmo utilizando-se um tratamento adequado.

Este fato torna fundamental avaliar e estudar o tratamento específico desta doença. É importante produzir dados em relação a sua efetividade para evitar a alta mortalidade e recidiva associada à HD. É importante também avaliar e documentar possíveis problemas que enfraqueçam a adesão ao tratamento e buscar formas de simplificar a posologia e diminuir a duração do mesmo de forma segura.

Estudos locais que avaliaram o seguimento clínico de pacientes portadores de aids e HD após a realização do tratamento de indução foram feitos, mas lacunas ainda existem com relação a fase de consolidação do tratamento, que geralmente é marcada pela alta hospitalar e pelo seguimento ambulatorial do paciente. Falhas de adesão de muitos pacientes são observadas devido a longa duração do tratamento, posologia em duas tomadas diárias, a associação com uso de antirretrovirais e outros medicamentos (profilaxias de infecções oportunistas, anticonvulsivantes, etc) e efeitos colaterais. Portanto a consciência da adesão é fundamental nesta fase.

É fato que a reconstituição imune é crucial no controle da HD em pacientes com HIV, o que pode ser obtido após seis meses de uso regular de terapia antirretroviral. Conforme sugerido na revisão do tratamento feita pela OMS em 2020, parece não ser necessário prolongar a terapia de consolidação para além dos seis meses, naqueles em controle adequado da infecção pelo HIV. De modo que, seria importante observar a evolução de pacientes que por razões diversas suspenderam o tratamento antifúngico antes de completar um ano de uso de itraconazol, fato observado no seguimento ambulatorial dos pacientes coinfectados.

É importante avaliar ainda o seguimento destes pacientes para documentar a magnitude do abandono da fase de consolidação e as consequências que advém dessa decisão, com relação principalmente a morbidade e mortalidade. Devido a elevada incidência, mortalidade e presença de coinfeções como tuberculose e leishmaniose, em pacientes com HD e aids no Estado do Ceará, faz-se necessário a identificação de fatores relacionados a um desfecho clínico desfavorável (recidivas e óbito), a fim de se propor estratégias para um seguimento ambulatorial mais adequado.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Caracterizar a evolução clínica de pacientes com aids durante o tratamento de consolidação para HD em hospital referência do Ceará.

#### **3.2 Específicos**

- Caracterizar o tratamento de consolidação e seguimento clínico-laboratorial dos pacientes com HD e aids;
- Avaliar a adesão e o tempo de uso do itraconazol durante o tratamento de consolidação;
- Avaliar a ocorrência de recidiva e a mortalidade em 24 meses, durante o tratamento de consolidação;
- Identificar fatores que possam contribuir para a mortalidade e recidiva dos pacientes do estudo;
- Descrever interações medicamentosas e efeitos colaterais do tratamento de consolidação da HD.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. Desenho do estudo**

O presente estudo trata-se de uma coorte retrospectiva, de pacientes com HD/Aids que foram acompanhados no Hospital São José (HSJ) durante o tratamento de consolidação de HD, de janeiro de 2010 a janeiro 2015. O tempo de seguimento foi de dois anos. Nesta coorte foram avaliados os grupos de pacientes em uso de itraconazol por até seis meses e por mais de seis meses durante a terapia de consolidação de HD. Os desfechos primários foram recidiva e mortalidade nestes pacientes.

### **4.2. Instituição participante**

As informações clínicas foram colhidas de prontuários de pacientes do HSJ, localizado na cidade de Fortaleza no estado do Ceará. O HSJ é um centro de referência para o tratamento de PVHA e tem uma capacidade de internamento de 120 leitos de enfermaria e 8 leitos de unidade de terapia intensiva (UTI). Possui um serviço ambulatorial para aids, tuberculose, hepatites, infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), leishmaniose e infecções fúngicas, esse último, para onde são encaminhados os pacientes após tratamento de indução por HD.

### **4.3. Critérios de inclusão e exclusão dos pacientes**

Foram incluídos no estudo, pacientes com mais de 18 anos, de ambos os sexos, com sorologia positiva para HIV, e diagnóstico confirmado de HD por pesquisas diretas ou culturas de material biológico, que iniciaram tratamento de consolidação da doença e que estavam em seguimento ambulatorial.

Foram excluídos os pacientes que não tiveram prontuário disponível para revisão ou aqueles em que não havia dados de seguimento da HD.

### **4.4. Coleta de dados**

Os pacientes foram identificados através dos registros do laboratório no

HSJ. Os dados foram coletados por meio da revisão de prontuário no Serviço de Arquivo e Estatística (SAME) do hospital de estudo.

#### **4.5. Variáveis investigadas**

Dados sócio-demográficos (sexo, idade, profissão e procedência) foram investigados, assim como informações clínicas (comorbidades, complicações, mortalidade e recidiva), e laboratoriais quanto ao diagnóstico da HD, contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral (CV) do HIV (Apêndice A). Adesão aos fármacos foi avaliada conforme registro da evolução médica. Recidiva foi definida como o retorno da doença durante o seguimento clínico do estudo.

#### **4.6. Análise de dados**

Os dados foram consolidados em um banco de dados no software Epi-Info 7.0, e as análises estatísticas foram realizadas através do software STATA 13.0. Dados categóricos foram avaliados através do teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Variáveis contínuas foram tratadas com teste de Man-Whitney. Foi considerado significativo um  $p$ -valor  $< 0,05$ .

#### **4.7. Tamanho da amostra**

Foi considerada para o estudo uma amostra por conveniência. Os pacientes foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão no período do estudo.

#### **4.8. Aspectos éticos**

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HSJ (CAAE: 11325519.0.0000.5044 – Anexo A). Os dados do prontuário médico do paciente foram coletados de forma que os indivíduos não puderam ser identificados diretamente, garantindo-se a confidencialidade dos sujeitos de pesquisa.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Perfil da população

No período de 2010 a 2015, foram identificados 277 pacientes com aids e HD. Foram excluídos, 81 pacientes que foram a óbito ainda no internamento; 35 pacientes não tiveram os prontuários localizados; 29 pacientes não realizaram acompanhamento ambulatorial no HSJ; e 100 pacientes não tiveram os prontuários disponíveis para a revisão. Com isso, foram incluídos no estudo 32 pacientes que receberam o tratamento de consolidação e foram acompanhados no ambulatório do HSJ (tabela 3).

A mediana de idade foi de 31,5 anos (IIQ= 26,5-38,5). Quanto ao sexo, observamos que a maioria era do sexo masculino (87,5%). A maioria dos pacientes eram procedentes da região metropolitana de Fortaleza (83,9%), destacando-se a citada cidade com 76,6% dos casos. As profissões dos pacientes foram diversas, mas em geral as mais frequentes foram as autônomas como, pintor, vigilante, mecânico e cabelereiro.

**Tabela 3:** Características clínicas dos pacientes com coinfeção HD/HIV acompanhados no ambulatório do HSJ durante o tratamento de consolidação da HD, 2010-2015, Fortaleza/Ceará

<b>População basal</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<b>Sexo (n=32)</b>		
Masculino	28	87,5
Feminino	4	12,5
<b>Método diagnóstico (n=32)</b>		
Exame direto	27	84,4
Cultura	4	12,4
Biópsia	1	3,2
<b>Amostra biológica para o diagnóstico (n=32)</b>		
Sangue	6	18,7
Medula óssea	3	9,4
Creme leucocitário	22	68,7
Outros	1	3,2
<b>1ª infecção oportunista (n=32)</b>		
Sim	24	75,0
Não	8	25,0
<b>TARV no internamento (n=32)</b>		
Sim	22	68,7
Não	10	31,3
<b>Outras IO no internamento (n=32)</b>		
Sim	12	37,5
Não	20	62,5

IO: infecções oportunistas; TARV: terapia antirretroviral.

## 5.2. Dados da doença no internamento

O método mais utilizado para o diagnóstico foi a pesquisa direta do fungo com coloração específica (84,4%), onde o principal material biológico usado para o diagnóstico foi o creme leucocitário (68,7%) (Tabela 3).

A HD foi a primeira infecção oportunista em 24 (75%) pacientes. Oito pacientes faziam uso de TARV previamente ao internamento e a mediana do tempo de diagnóstico de HIV destes pacientes foi de 6,7 anos (IIQ = 2,4-13,9). Os principais esquemas antirretrovirais usados previamente ao internamento eram esquemas com dois ITRN e um ITRNN (5/8), e dois ITRN e um IP (1/8). Em 2 pacientes não havia informações sobre a TARV em uso.

Vinte e dois pacientes iniciaram TARV no internamento. A mediana do tempo de início de TARV foi de 14 dias (IIQ = 10-26). Esquemas com dois ITRN e um ITRNN foram usados na maioria dos pacientes (17/22); três pacientes usavam dois ITRN e um IP; e um paciente usava três ITRN. Em um paciente não havia informação sobre o esquema de antirretroviral iniciado. Dois pacientes não faziam uso prévio e não iniciaram TARV no internamento. Os principais ITRN usados foram zidovudina, abacavir, tenofovir e didanosina, associados à lamivudina. Efavirenz (EFZ) foi iniciado em 16 pacientes, e um usou nevirapina. Quanto aos IPs, dois pacientes usaram lopinavir e um paciente atazanavir, associados ao ritonavir.

Quanto ao tempo de internamento, a mediana foi de 20 dias (IIQ = 15-33). Dos pacientes que utilizaram anfotericina B deoxicolato (n = 27), a mediana do tempo de uso foi de 13 dias (IIQ = 8-19). Apenas um paciente usou anfotericina B complexo lipídico durante o internamento e o tempo de uso foi 9 dias. Dos pacientes que usaram anfotericina B lipossomal (n = 4), a mediana do tempo de uso foi de 9 dias (IIQ = 7-10). Outras infecções oportunistas (IO's) foram observadas em 12 pacientes. Tuberculose (4/12), pneumocistose (3/12), citomegalovirose em trato gastrointestinal (2/12), candidíase esofágica (1/12), neurotoxoplasmose (1/12) e síndrome diarreia (1/12) foram as IO's encontradas.

## 5.3. Seguimento clínico

A mediana do tempo de seguimento total foi 857 dias (IIQ = 342 – 1744,5). Dos 32 pacientes, a maioria teve remissão da HD, após a suspensão do

antifúngico (Tabela 4). Quanto ao tempo de seguimento, verificou-se que a mediana do tempo de acompanhamento dos pacientes que suspenderam por conta própria foi 1.125 dias (IIQ= 151 - 1629), e 932 dias para aqueles que suspenderam por decisão médica (IIQ= 482 - 1831;  $p= 0,65$ ).

A mediana geral do tempo de antifúngico (anfotericina B e itraconazol) foi de 358 dias (IIQ = 215 – 529,5), sendo que naqueles que suspenderam por conta própria foi de 151 dias (IIQ= 101 – 398), e naqueles que suspenderam por ordem médica foi de 435 dias (IIQ= 310 – 553;  $p= 0,06$ ). Dos pacientes que usaram itraconazol por até seis meses a mediana do tempo de seguimento foi de 550 dias (IIQ = 151 – 1.506), e naqueles que usaram por mais de seis meses a mediana do tempo de seguimento foi de 1.317 dias (IIQ = 554 – 1888) ( $p = 0,07$ ).

Vinte e oito pacientes usaram itraconazol 400mg/dia, sendo que 11 deles por até seis meses e 17 usaram por mais de 6 meses. A mediana do tempo de uso itraconazol 400mg/dia foi de 230 dias (IIQ = 111,5 – 375,5). Naqueles que usaram itraconazol por até seis meses (11/28) a mediana foi de 100 dias (IIQ= 64 – 161), e de 341 dias (IIQ= 238 - 392;  $p= 0,09$ ) para aqueles que usaram itraconazol por mais de seis meses (17/28). A mediana do tempo de uso de itraconazol 200mg/dia utilizado para profilaxia secundária foi de 256 dias (IIQ = 180 – 371).

Cinco pacientes fizeram uso de anfotericina B deoxicolato com dose semanal, como terapia de consolidação. Três pacientes tinham tuberculose desde o internamento e um paciente foi diagnosticado com tuberculose no decorrer do seguimento clínico, sendo trocado o itraconazol 400mg/dia por anfotericina B deoxicolato uma vez por semana. Um paciente fez uso apenas de anfotericina B semanal por menos de três meses, abandonando o seguimento clínico. Este paciente reinternou por HD posteriormente.

Em relação à adesão à TARV, a maioria dos pacientes era bem aderente (Tabela 4). Entretanto, em 19 pacientes houve mudança na TARV durante o seguimento. Os motivos da mudança do esquema terapêutico foram interação medicamentosa (n=9), comodidade posológica (n=6), falha virológica (n=1), insuficiência renal (n=1), intolerância gastrointestinal (n=1) e outros efeitos colaterais (n=1).

**Tabela 4:** Seguimento clínicos dos pacientes com coinfeção HD/HIV acompanhados no ambulatório do HSJ durante o tratamento de consolidação da HD, 2010-2015, Fortaleza/Ceará.

<b>Seguimento clínico</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Mudança TARV no seguimento (n=32)</b>		
Sim	19	59,4
Não	13	40,6
<b>Adesão à TARV (n=32)</b>		
Sim	25	78,1
Não	7	21,9
<b>Uso de ITRA por até 6 meses (n=28)</b>		
Sim	11	30,3
Não	17	69,7
<b>Trocou ITRNN (n=22)</b>		
Sim	9	40,9
Não	13	59,1
<b>Suspensão do AF (n=32)</b>		
Sim	29	90,6
Não	3	9,4
<b>Motivo da suspensão do AF (n=27)</b>		
Conta própria	7	25,9
Médico	20	74,1
<b>Evolução (n=32)</b>		
Abandono de tratamento	2	6,2
Recidiva	1	3,2
Remissão/Alta do ambulatório	29	90,6

AF: antifúngico; ITRA: itraconazol; ITRNN: inibidor da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo; TARV: terapia antiretroviral.

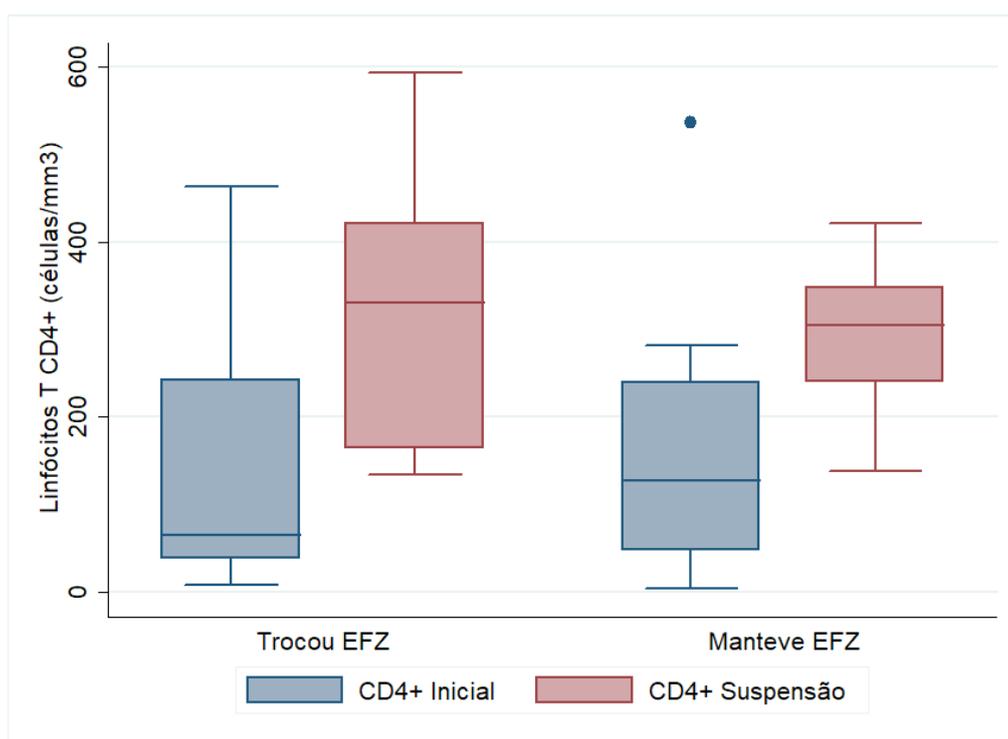
Dentre os pacientes que usaram itraconazol por até seis meses, 90,9% tiveram remissão da doença, e 9,1% abandonaram o tratamento; e daqueles que mantiveram itraconazol por mais de seis meses, 94,1% tiveram remissão da doença e 5,9% abandonaram o seguimento clínico ( $p = 1,00$ ).

Dos pacientes que usavam EFZ (n=21), em nove pacientes foi trocado o ITRNN por IP devido a interação medicamentosa com o itraconazol. A remissão da doença ocorreu em todos os pacientes que trocaram o EFZ, e naqueles que mantiveram o ITRNN, 76,9% tiveram remissão, 15,4% abandonaram o seguimento e 7,7% recidivaram ( $p = 0,49$ ). Em quatro pacientes a troca foi adiada até o paciente finalizar o tratamento para tuberculose pulmonar.

A recidiva da doença ocorreu em apenas um paciente que usava EFZ. Este paciente teve seu primeiro diagnóstico de HD em 2014, onde fez tratamento com anfotericina B lipossomal por 10 dias. No seguimento clínico, fazia uso de anfotericina B deoxicolato semanalmente, porém não aderiu aos tratamentos. Em 2015 reinternou com diagnóstico de HD, sendo tratado durante o internamento com

anfotericina B complexo lipídico por nove dias. A partir do último internamento, o paciente passou a fazer uso regular das medicações, obtendo remissão e alta do seguimento após 554 dias do início do tratamento antifúngico. A sobrevida foi de 100% aos 12 e 24 meses de seguimento ambulatorial.

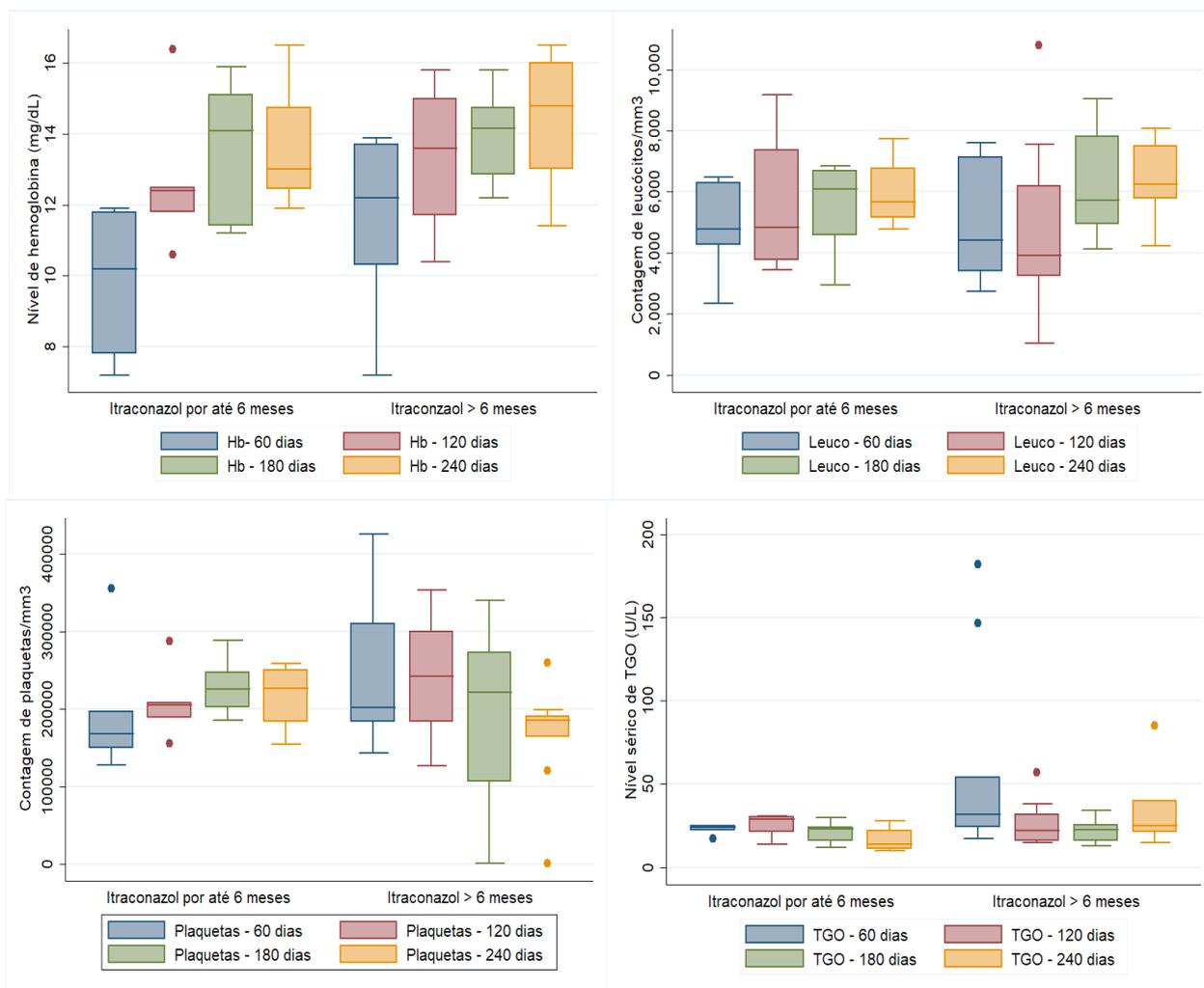
A mediana de linfócitos T CD4+ inicial e na suspensão do antifúngico foi semelhante naqueles que trocaram (n=9) e mantiveram (n=13) o EFZ (CD4+ inicial:  $p = 0,65$ ; CD4+ na suspensão:  $p = 0,65$ ) (Gráfico 1).



EFZ: Efavirenz.

**Gráfico 1:** Nível de linfócitos T CD4+ inicial e na suspensão do antifúngico, entre os pacientes que trocaram e mantiveram o efavirenz durante o seguimento ambulatorial dos pacientes coinfetados com HD/Aids na fase de consolidação do tratamento da HD, 2010-2015, Fortaleza/Ceará.

Em relação ao seguimento laboratorial, observamos que não houve diferença estatística no nível de hemoglobina, contagem de leucócitos, contagem de plaquetas e nível sérico de TGO (gráfico 2), durante o período de 60 dias, 120 dias, 180 dias e 240 dias, após o internamento, entre os pacientes que usaram itraconazol por até seis meses e aqueles que usaram por mais de seis meses ( $p > 0,05$ ).



Hb: hemoglobina; Leuco: leucócitos

**Gráfico 2:** Parâmetros de hemoglobina, leucócitos, plaquetas e TGO, entre os pacientes que usaram itraconazol por até seis meses e aqueles que usaram por mais de seis meses, durante o seguimento ambulatorial dos pacientes coinfectados com HD/Aids na fase de consolidação do tratamento da HD, 2010-2015, Fortaleza/Ceará.

#### 5.4. Parâmetros imunológicos e virológicos no seguimento clínico

Em relação à contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral do HIV aferidos no momento da suspensão do AF, observamos que não houve diferença entre os grupos da tabela 5.

**Tabela 5:** Contagem de Linfócitos T CD4+ e CV no momento da suspensão do AF, em pacientes com coinfeção HD/HIV acompanhados no ambulatório do HSJ durante o tratamento de consolidação da HD, 2010-2015, Fortaleza/Ceará.

	Mediana de CD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	<i>p</i> -valor	Mediana da CV (cópias/mm <sup>3</sup> )	<i>p</i> -valor
<b>Motivo da suspensão do AF</b>				
Conta própria	228 (IIQ=193-264)	0,50	0 (IIQ=0-138)	0,73
Ordem médica	335 (IIQ= 167-421)		0 (IIQ=0-72)	
<b>Uso de ITRA</b>				
Até 6 meses	217 (IIQ=163-331)	0,30	0 (IIQ=0-114)	0,35
> 6 meses	332 (IIQ=189-446)		0 (IIQ=0-199)	
<b>Troca do ITRNN</b>				
Sim	331(IIQ= 163-421)		0 (IIQ=0-81)	
Não	305 (IIQ= 239-348)	0,65	0 (IIQ=0-298)	0,67

AF: antifúngico; CV: carga viral do HIV; ITRA: itraconazol; ITRNN: inibidor da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo.

## 6. DISCUSSÃO

### 6.1. Interrupção precoce da fase de consolidação e recidivas

No presente estudo, pacientes que interromperam o uso de itraconazol antes de completar seis meses de terapia de consolidação e se mantiveram com CV indetectável e elevação de linfócitos T CD4+ não apresentaram recidiva de HD no período de seguimento de 550 dias. A diretriz da OPAS/OMS publicada em 2020 cita que apenas seis meses de terapia de consolidação podem ser considerados quando o paciente está clinicamente estável, recebendo terapia antirretroviral, com supressão da carga viral e com melhora do status imunológico (OMS, 2020).

Negróni *et al.* (2004) apresentou os dados clínicos de 21 pacientes com HD e aids, que conseguiram interromper a terapia de manutenção após terem obtido uma restauração parcial da imunidade pela administração de TARV. Esse grupo de pacientes era composto por 16 homens e cinco mulheres, com idade média de 38,5 anos. A maioria deles também tinha alguma doença concomitante (especialmente tuberculose e sarcoma de Kaposi). No momento do diagnóstico, 66,6% dos pacientes apresentavam contagens de células CD4+ abaixo de 50 células/ $\mu$ l e a carga viral média era de 278.385 cópias de RNA/ml. O tratamento inicial da HD foi com 400 mg/dia de itraconazol por via oral em 14 dos pacientes, enquanto os sete restantes foram tratados com anfotericina B deoxicolato por via intravenosa. Como terapia de manutenção, 18 pacientes receberam itraconazol por via oral (200 mg/dia) e os outros três foram tratados com 50 mg de anfotericina B deoxicolato por via intravenosa duas vezes por semana. Após TARV por um período médio de 16,7 meses, todos os pacientes tiveram contagens de células CD4 + acima de 150 células/ $\mu$ l, as cargas virais eram indetectáveis em 18 pacientes, e todos estavam clinicamente assintomáticos. Após a interrupção da terapia de manutenção, o seguimento clínico abrangeu uma média de 33,6 meses; 95% dos pacientes permaneceram clinicamente estáveis e não tiveram recidivas de histoplasmose. O tempo de uso da TARV, necessário para atingir o estado clínico e imunológico que possibilitou a interrupção da terapia de manutenção, variou de 10 meses a 32 meses.

Os dados fornecidos por Negróni *et al.* (2004), apesar do pequeno número de casos, indicam que longos períodos de terapia de consolidação ou manutenção para HD em pacientes com aids, podem ser interrompidos quando o paciente apresentar

reconstituição imune.

Sun *et al.* (2004), publicaram um relato de caso de um paciente de 33 anos, procedente da Tailândia, admitido em maio de 1997 com o diagnóstico de histoplasmose envolvendo a pele, pulmão, trato gastrointestinal, mesentério e retroperitônio. A infecção pelo HIV foi diagnosticada em 1990 e a TARV não havia sido iniciada até a sua hospitalização. A contagem de linfócitos TCD4+ no diagnóstico de histoplasmose era de 02 células/ $\mu$ l. Ele foi tratado com anfotericina B deoxicolato (dose total de 3.760 mg), seguido de itraconazol oral em uma dose diária de 400 mg. Após o início da TARV com 2 ITRN e 1 IP, a contagem de linfócitos TCD4 + aumentou para 150 células/ $\mu$ l. A carga viral do HIV permaneceu sempre indetectável. Por estar livre de sintomas por quase quatro anos, foi decidido descontinuar o itraconazol em março de 2001 e o paciente manteve o uso regular da TARV. Após o acompanhamento por 24 meses da descontinuação da terapia antifúngica de manutenção, o paciente permaneceu sem sintomas sugestivos de recidiva. Os autores concluíram que as recidivas da histoplasmose ocorrem, apesar da terapia antifúngica de manutenção, em pacientes infectados pelo HIV que não usam TARV regularmente, sendo sugerido que, para pacientes com aids que obtiverem uma boa resposta a TARV, a necessidade de uma longa terapia de manutenção para HD deve ser reavaliada.

Damasceno *et al.* (2014) publicaram um estudo que tinha por objetivo principal avaliar os fatores de risco associados à recidiva e à mortalidade após a alta hospitalar por HD em pacientes com aids no estado do Ceará, no Nordeste do Brasil. A população estudada foi uma coorte retrospectiva de pacientes com aids, que receberam alta hospitalar devido ao primeiro episódio de HD no período de 2002-2008, e foram acompanhados até 31 de dezembro de 2010. O estudo ocorreu com uma amostra de 145 pacientes. ITRN combinado com EFZ ou lopinavir/ritonavir foram usados por 53,6% e 26,8% dos participantes, respectivamente; os outros participantes usaram nevirapina (2,2%) ou outros inibidores da protease (17,4%). A adesão à TARV foi observada em 33,8% (49/145) dos pacientes. De acordo com este estudo, a não adesão à TARV foi o único fator de risco independente associado aos dois desfechos avaliados (recidivas e óbito) em pacientes com HD e aids nessa área endêmica do Brasil. Trinta pacientes (23,3%) apresentaram recidiva da histoplasmose em um tempo médio de 355 dias desde o primeiro episódio. Dos pacientes que recidivaram, 28 (93,3%) não aderiram à TARV. A não adesão à TARV, o uso

irregular do antifúngico, a ausência de recuperação da contagem de linfócitos T CD4+ e ter o diagnóstico de aids antes da HD foram todos associados à recidiva. Porém, o único fator de risco independente que foi significativamente associado à recidiva foi a não adesão à TARV. Estes resultados, associados ao tempo médio curto de terapia de indução/consolidação neste estudo (67 dias), sugerem o quanto a recuperação imune é superior a longos períodos de tratamento de consolidação em relação a taxa de recidiva de HD em pacientes com aids.

Em estudo mais recente, Negroni *et al.* (2017) publicaram outro artigo avaliando o seguimento de pacientes com aids durante o tratamento ambulatorial de consolidação e manutenção de HD em um hospital de Buenos Aires. Após a alta, os autores fizeram o seguimento clínico completo de 26 pacientes. Destes, 20 casos (76,9%) foram tratados com dois ITRN e um ITRNN; os seis pacientes restantes (23%) receberam dois ITRN e um IP. EFZ foi usado em 20 pacientes. Após a alta, os pacientes receberam a fase de consolidação do tratamento por apenas três meses, diferentemente das recomendações vigentes em 2017 da IDSA, a qual recomendava uma terapia de consolidação fixa de 12 meses.

Após esse período de três meses, os 26 pacientes acima, iniciaram a fase de manutenção com itraconazol na dose de 200 mg/dia (20 casos) ou anfotericina B quinzenal até apresentarem duas contagens de linfócitos T CD4+ superiores a 150 células/ $\mu$ l em um intervalo de três meses. Esta condição foi alcançada em 12 meses por 12 pacientes, em 18 meses em 13 casos, e um paciente precisou de 21 meses de manutenção. Todos tinham carga viral indetectável e estavam assintomáticos quando a profilaxia antifúngica foi descontinuada. No seguimento de controle desses pacientes, dois anos depois, observou-se que nenhum apresentou recidiva de histoplasmose, nenhum apresentou efeitos colaterais devido aos tratamentos estabelecidos que levariam a interrupção do tratamento, e todos estavam clinicamente saudáveis. Não houve casos de falência virológica. A fase de consolidação (400mg ao dia de itraconazol) por apenas três meses não levou a falha do tratamento, o que mais uma vez corroborou que o uso regular de TARV com consequente reconstituição imune é um fator mais importante para evitar recidivas do que uma longa fase de consolidação com doses mais altas de itraconazol.

No nosso estudo, 25,9% das suspensões de antifúngicos por motivo conhecido (7/27) foram por abandono do próprio paciente. Neste grupo, a mediana de tempo de tratamento de consolidação com AF foi de apenas 151 dias (IIQ= 101 –

398). Porém, a única recidiva encontrada foi em um paciente não aderente a TARV com diagnóstico de HD em 2014 e com recidiva em 2015. Ele apresentava contagem de linfócitos T CD4+ de 14 células/mm<sup>3</sup> e de 05 células/mm<sup>3</sup> respectivamente nessas datas, fazendo uso irregular de abacavir, lamivudina e EFZ. O uso irregular de TARV e o abandono da terapia AF foram os fatores envolvidos na recidiva. Os demais pacientes que interromperam o AF, mas que mantiveram o uso regular de TARV na maior parte do acompanhamento, não apresentaram recidiva. No momento que estes pacientes interromperam o AF por conta própria, eles apresentavam uma mediana de contagem de CD4+ acima de 150 células/mm<sup>3</sup> e CV indetectável, configurando o status de recuperação imune.

Os dados do presente estudo, apesar do pequeno número de pacientes, sugerem que o uso regular de TARV com recuperação imune é mais importante que longos períodos de consolidação para evitar recidivas de HD em pacientes com aids.

## **6.2. Consequências da interação entre itraconazol e ITRNN**

A queda dos níveis séricos de itraconazol evidenciada *in vitro* quando coadministrado com os ITRNNs, que são amplamente utilizados em países em desenvolvimento, é preocupante (PAHO/WHO, 2020). Entretanto, estudos recentes divergem quanto ao impacto da interação entre itraconazol e ITRNNs. Limper *et al.* (2017) destacam essa interação farmacocinética, mas sugerem que o significado clínico pode ser mínimo. A recidiva da HD é incomum em pacientes que iniciam a terapia antirretroviral com ITRNN. Nenhuma recidiva da doença foi observada em uma coorte de HD nos EUA com 32 pacientes (GOLDMAN *et al.*, 2004). A terapia com ITRNN foi iniciada com segurança nessa coorte e o tratamento com itraconazol foi interrompido em pacientes que tiveram uma resposta imunológica bem sucedida à TARV.

No estudo de Huet *et al.* (2008) o EFZ foi associado a uma redução de 20-50% nas concentrações plasmáticas de itraconazol, mas também foi associado a aumentos substanciais na concentração de seu metabólito ativo hidróxi-itraconazol, que tem atividade antifúngica semelhante. Nenhum estudo mostrou uma correlação entre as baixas concentrações de itraconazol no sangue e a resposta clínica ou recidiva.

Limper *et al.* (2017) concordam que o monitoramento sérico de doses

terapêuticas de itraconazol e o uso de TARV baseada em IP e INI são estratégias apropriadas. No entanto, relatam que a evidência é insuficiente para mudar a dose atual do itraconazol da fase de consolidação e manutenção do tratamento da HD em países com recursos limitados, onde tais antirretrovirais não são opções viáveis para a TARV de primeira linha, e o monitoramento sérico de drogas não está disponível. São necessários mais estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos bem planejados para avaliar a associação entre a exposição ao itraconazol e a resposta ao tratamento da HD.

Schwartz *et al.* (2017) alertam contra esta interpretação em sua publicação, e são contra o uso concomitante de itraconazol e ITRNN. Eles citam os resultados do artigo de Koo *et al.* (2007), nos quais as concentrações terapêuticas de itraconazol e a redução do antígeno urinário de *Histoplasma* foram alcançados apenas após a troca de EFZ por um IP, mesmo após a duplicação da dose diária de itraconazol. Koo *et al.* (2007) descreveram resultados farmacocinéticos e clínicos favoráveis apenas quando usaram doses mais altas de itraconazol em pacientes tratados com EFZ. Outro artigo citado foi o de Kaul *et al.* (2007) que relata que a administração de EFZ reduz as concentrações de itraconazol e hidróxi-itraconazol de forma semelhante em voluntários saudáveis, indo contra o estudo de Huet *et al.* (2008).

Devido à incapacidade de prever níveis séricos eficientes de itraconazol quando coadministrado com ITRNNs, e às consequências potencialmente graves da subdosagem em micoses endêmicas associadas ao HIV, Schwartz *et al.* (2017) sugerem que seu uso combinado deve ser evitado sem monitoramento terapêutico do itraconazol. Em caso de manter o itraconazol, recomendam o uso de antirretrovirais à base de IP ou de INI.

No estudo de Damasceno *et al.* (2014), EFZ compondo a TARV foi considerado fator de risco para mortalidade geral na análise multivariada, embora não tenha tido impacto na recidiva. Os autores sugerem que um estudo subsequente envolvendo mais recidivas precisa ser realizado para se ter certeza de que a ausência de significância não foi devido ao tamanho da amostra. Neste artigo, a adesão a TARV foi a variável mais importante que influenciou a condição de não haver recidiva.

Desde 2007, na última diretriz da IDSA para o tratamento de histoplasmose, são recomendadas dosagens do nível sérico de itraconazol para

garantir a exposição adequada ao medicamento; ainda assim, esse parâmetro não está disponível em muitas áreas endêmicas para histoplasmoze. Nenhum ensaio clínico com itraconazol em dose mais alta quando coadministrado com ITRNNs foi realizado, portanto, não há recomendações nas diretrizes internacionais para ajustes de dose.

No nosso estudo, 22 pacientes usavam ITRNN no esquema de TARV. Cinco deles já faziam esquema com EFZ no momento do diagnóstico, 16 iniciaram efavirenz na internação e um paciente iniciou nevirapina na internação. Em 59,1% (13/22), o ITRNN permaneceu como componente da TARV em conjunto com a fase de consolidação do tratamento da HD. Neste grupo, foi relatada apenas uma recidiva, porém esta aconteceu em um paciente que não fazia uso regular de TARV.

Importante ressaltar que quatro pacientes realizaram troca do ITRNN para IP de forma tardia, pois esta troca foi adiada somente após o paciente finalizar o esquema com tuberculostáticos para o tratamento da tuberculose pulmonar. Os quatro pacientes fizeram uso de anfotericina B semanal, durante o tratamento da tuberculose, mantendo boa adesão à TARV e com conseqüente recuperação imune. Este fato, apesar da pequena amostra de indivíduos com esta condição, nos mostra mais uma vez que o uso regular da TARV é mais relevante que o uso do itraconazol para evitar recidivas.

No nosso estudo, não foram identificados casos de recidiva em quem usava ITRNN de forma regular, mesmo em conjunto com itraconazol. Apesar do número pequeno de pacientes, a interação entre itraconazol e ITRNN não se mostrou importante. A mediana da contagem de linfócitos T CD4+ e CV no momento da suspensão do AF nos pacientes em que o ITRNN não foi modificado, demonstraram que houve plena recuperação imune e controle virológico do HIV, que foram fundamentais para evitar as recidivas. Portanto, em países onde os ITRNNs ainda são usados com frequência como primeira escolha de TARV, a interação com itraconazol durante o tratamento da HD não parece ser relevante.

### **6.3. Efeitos colaterais do itraconazol e alternativas de tratamento**

Existem poucos trabalhos na literatura sobre efeitos colaterais do itraconazol como tratamento de micoses sistêmicas. Lestner *et al.* (2009) realizaram um trabalho com 216 pacientes que receberam 100–400 mg/dia de itraconazol. Os

pacientes receberam profilaxia ou tratamento para aspergilose por pelo menos três semanas e ficaram sob monitoramento da concentração sérica de itraconazol durante o período de março de 2006 a janeiro de 2008. As cápsulas e a suspensão de itraconazol foram administradas de acordo com os protocolos de tratamento locais ou conforme as instruções do médico principal. Dos 99 pacientes que experimentaram eventos adversos, os mais frequentes foram retenção de líquidos (46 de 216 pacientes) e intolerância gastrointestinal (45 de 216 pacientes).

Dos 46 pacientes que apresentaram retenção de líquidos, 43 (93%) tiveram edema periférico e três (7%) apresentaram outras características clínicas sugestivas de insuficiência cardíaca congestiva (tolerância reduzida ao exercício e ortopneia). A intolerância gastrointestinal manifestou-se como náusea e/ou vômito em 32 (15%) dos 216 pacientes e como dor abdominal, flatulência e diarreia em 13 (6%) dos 216 pacientes. Para cinco pacientes (2%), a função hepática estava anormal, com um nível de bilirrubina maior que três vezes o limite superior da normalidade; para dois dos cinco pacientes, uma elevação associada no nível de fosfatase alcalina sérica foi maior que três vezes o limite superior da normalidade (LESTNER *et al.*, 2009).

Uma série de eventos adversos menos comuns também foram observados. Dezesesseis pacientes (7%) desenvolveram uma erupção cutânea maculopapular difusa não pruriginosa durante a terapia, que foi resolvida no período de duas a quatro semanas após a interrupção do itraconazol. Oito pacientes (4%) apresentaram cefaleia sem outros sinais ou sintomas neurológicos; 11 pacientes (5%) apresentaram neuropatia periférica que se manifestou como uma polineuropatia sensório-motora afetando as mãos e os pés. Tremor foi observado em oito pacientes (4%). Vinte e um pacientes (10%) apresentaram distúrbios do sono, com vigília frequente, sonolência diurna e humor baixo associado. Três pacientes relataram disgeusia (LESTNER *et al.*, 2009).

A cessação da terapia foi necessária para 72 dos 99 pacientes que apresentaram toxicidade. Os sinais e sintomas de toxicidade foram resolvidos com uma redução de 50% na dose para 20 pacientes e com uma redução de 75% na dose para sete pacientes. Embora a intolerância gastrointestinal tenha resolvido rapidamente quando a terapia com itraconazol foi interrompida ou quando a dosagem foi reduzida, a resolução da retenção de líquidos, neuropatia periférica e tremor foi diminuída e levou até seis meses para alguns pacientes. Quarenta e cinco pacientes cuja terapia com itraconazol foi interrompida receberam terapia antifúngica triazólica

alternativa sem recorrência de sintomas semelhantes. Vale ressaltar, que a grande quantidade e o tipo de efeitos colaterais relatados neste trabalho podem ter relação com o perfil de pacientes. Muitos eram pacientes do serviço de transplante e estavam em uso concomitante de imunossuppressores como corticosteroides (LESTNER *et al.*, 2009).

Pesquisar alternativas para o tratamento da HD seria uma opção para evitar possíveis efeitos colaterais e interações medicamentosas do itraconazol. Atualmente, está bem reconhecido que as equinocandinas apresentam baixa atividade antifúngica nas células da fase patogênica dos fungos dimórficos. As sulfonamidas em combinação com inibidores da di-hidrofolato redutase têm atividade contra leveduras de *Histoplasma*, mas precisam ser mais bem estudadas. A ciprofloxacina, em testes com leveduras de *Histoplasma*, obteve uma concentração inibitória mínima elevada (MIC) *in vitro* de 62,5-250 mg/mL. Os testes contra leveduras de *Histoplasma* utilizando medicamentos antituberculose tiveram MIC's elevados, evidenciando que esses compostos também não podem ser utilizados no tratamento da histoplasmose. Alguns IP's possuem atividade inibitória contra o *Histoplasma*. O saquinavir é ativo contra as leveduras com um MIC em torno de 0,4 mg/mL e o ritonavir, tem um MIC de 1,0 mg/mL contra a forma filamentosa, mas é sete vezes mais potente contra a forma leveduriforme. Este fato, apesar da necessidade de mais estudos, levanta a possibilidade de que o manejo do HIV por meio de IP's pudesse combater diretamente a infecção por fungos dimórficos. Mas, vale destacar, que os IP's atualmente disponíveis para o tratamento de PVHA, no Brasil, são o atazanavir e o darunavir, os quais não possuem estudos sobre a atividade *in vitro* em fungos dimórficos. Portanto, os patógenos fúngicos dimórficos exibem perfil de suscetibilidade confiável e bem estudado apenas para anfotericina B e drogas azólicas, não havendo alternativas de eficácia comprovada para o tratamento (GOUGHENOUR *et al.*, 2017).

No nosso estudo, nenhum paciente interrompeu o uso do itraconazol por efeitos colaterais. Todas as suspensões por motivo conhecido foram por abandono de tratamento (não relacionado a efeitos colaterais) ou por decisão médica. Apesar da nossa pequena amostra, o aparecimento de efeitos colaterais não parece ser um fator relevante para o abandono do tratamento de consolidação da HD. A pouca ocorrência de efeitos colaterais é importante em um cenário sem alternativas de tratamento bem estudadas.

## **7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Algumas limitações podem ser apontadas neste estudo. Por ser uma coorte retrospectiva, baseou-se em registros de prontuários, o que gerou dificuldade na coleta de dados. Além disso, com frequência verificou-se letras ilegíveis, falta de registros importantes sobre a terapêutica utilizada (tempo, dose) e prontuários incompletos.

Por conta da pandemia de COVID-19, 100 prontuários não estavam disponíveis para revisão no momento da coleta de dados, resultando em diminuição no número de pacientes incluídos no estudo.

## 8. CONCLUSÃO

✓ O grupo que usou itraconazol por mais de seis meses também apresentou mediana de tempo de consolidação menor que o tempo preconizado nas diretrizes internacionais e este fato não foi relevante para recidivas;

✓ A frequência de interrupção do AF pelo próprio paciente foi alta, mas os pacientes que mantiveram o uso regular da TARV não apresentaram recidiva;

✓ A recuperação imunológica e o controle da coinfeção HD/Aids ocorreu em todos os pacientes que aderiram regularmente à TARV, independentemente do tempo do uso do AF e do tipo de TARV;

✓ Apesar do pequeno número de pacientes, nossos dados corroboram que o uso regular de TARV com recuperação imune é mais importante do que longos períodos de consolidação para evitar recidivas de HD em pacientes com aids;

✓ O uso irregular da TARV e o abandono da terapia AF foi relacionado ao único caso de recidiva desta casuística;

✓ Não foram observados óbitos na presente casuística;

✓ A interação entre itraconazol e ITRNN não refletiu nos desfechos clínicos, parecendo não haver justificativa para troca de TARV ou dosagem sérica dos níveis de itraconazol;

✓ O surgimento de efeitos colaterais não foi um fator relevante para o abandono do tratamento de consolidação da HD.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, F.; LACAZ, C. S. Cogumelos do gênero *Histoplasma* isolados de lesões de cromomicose. Associação de fungos nas lesões. **Folia Clin Biol**, v. 11, p. 59-65, 1939.

ALMEIDA, M. A.; ALMEIDA-SILVA, F.; GUIMARÃES, A. J. *et al.* The occurrence of histoplasmosis in Brazil: A systematic review. **Int J Infect Dis**, v. 86, p. 147-156, 2019.

BADDLEY, J. W.; SANKARA, I. R.; RODRIQUEZ, J. M. *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. 151-6, 2008.

BEZERRA, F. S.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; BRILHANTE, R. S. N. *et al.* Histoplasmin survey in HIV-positive patients: results from an endemic area in Northeastern Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 55, n. 4, p. 261-5, 2013.

BOIGUES, B. C.; PANIAGO, A. M.; LIMA G. M.; *et al.* Clinical outcomes and risk factors for death from disseminated histoplasmosis in patients with AIDS who visited a high-complexity hospital in Campo Grande, MS, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 51, n. 8, p. 155–61, 2018.

BONGOMIN, F.; GOVENDER, N. P.; CHAKRABARTI, A. *et al.* Essential in vitro diagnostics for advanced HIV and serious fungal diseases: international experts' consensus recommendations. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 38, n. 9, p. 1581-1584, 2019.

BRILHANTE, R. S.; FECHINE, M. A.; MESQUITA, J. R. *et al.* Histoplasmosis in HIV- positive patients in Ceara, Brazil: clinical-laboratory aspects and in vitro antifungal susceptibility of *Histoplasma capsulatum* isolates. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 106, n. 8, p. 484-8, 2012.

CACERES, D. H.; SAMAYOA, B. E.; MEDINA, N. G. *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. p. 1959-87, 2018a.

CACERES, D.; MINDERMAN, M.; CHENEY, L. *et al.* Evaluation of a *Histoplasma* antigen Lateral Flow Assay for the rapid diagnosis of progressive disseminated histoplasmosis in AIDS patients. **Med. Mycol**, v. 56, s158, 2018b.

CAHN, P.; BELLOSO, W. H.; MURILLO, J. *et al.* AIDS in Latin America. **Infect Dis Clin North Am**, v. 14, n.1, p. 185-209, 2000

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. M12-M18, 2018

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 36 Suppl 1, p. 1S-15S, 1987.

CHANG, M. R.; TAIRA, C. L.; PANIAGO, A. M. *et al.* Study of 30 cases of histoplasmosis observed in the Mato Grosso do Sul State, Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 49, n. 1, p. 37-9, 2007.

COÊLHO, 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, n. Supl., p. 97-8, 1986.

CORREIA, F. G. S.; ALENCAR, C. H.; DAMASCENO, L. S. *et al.* Spatial distribution of disseminated histoplasmosis and AIDS co-infection in an endemic area of Northeastern Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 49, n. 2, p. 227-31, 2016.

DAHER, E. F.; BARROS, F. A. S.; SILVA JUNIOR, G. B. *et al.* Risk factors for death in acquired immunodeficiency syndrome-associated disseminated histoplasmosis. **Am J Trop Med Hyg**, v. 74, n. 4, p. 600-3, 2006.

DAHER, E. F.; SILVA JUNIOR, G. B.; BARROS F. A. *et al.* Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis in HIV patients from Brazil. **Trop Med Int Health**, v.12, p. 1108–15, 2007

DAMASCENO, L. S. *Morbimortalidade e sobrevida após o primeiro evento de histoplasmose disseminada em pacientes com AIDS atendidos em unidades de referência de Fortaleza/Ceará*. 2011. 108 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2011.

DAMASCENO, L. S.; RAMOS JUNIOR, A. N.; ALENCAR, C. H. *et al.* Disseminated histoplasmosis and aids: relapse and late mortality in endemic area in north-eastern Brazil. **Mycoses**, v. 56, n. 5, p. 520-6, 2013.

DAMASCENO, L. S.; RAMOS JUNIOR, A. N.; ALENCAR, C. H. *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. 406-13, 2014.

DAMASCENO, L. S. *Avaliação do perfil fenotípico e genotípico de isolados clínicos de Histoplasma capsulatum no Ceará, e sua relação com os aspectos clínico-epidemiológicos*. 2016. 224f. Tese de Doutorado - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.

DAMASCENO, L. S.; TEIXEIRA, M. M.; Barker, B. M. *et al.* Novel clinical and dual infection by *Histoplasma capsulatum* genotypes in HIV patients from Northeastern, Brazil. **Sci Rep**, v. 9, p. 1-12, 2019.

DARLING, S. T. A protozoan general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necrosis in the liver, spleen and lymph nodes. **J Am Med Assoc**, v. 46, p. 1283-5, 1906.

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. 515-31, 1909.

DA ROCHA-LIMA, H. Histoplasmosis und epizootische Lymphangitis. **Arch F Schiff's Tropen Hyg**, v. 16, p. 79-85, 1912.

DE MONBREUN, W. A. The cultivation and cultural characteristics of Darling's *Histoplasma capsulatum*. **Am J Trop Med**, v. 14, p. 93-125, 1934.

DIÓGENES, M. J.; GONÇALVES, H. M.; MAPURUNGA, A. C. *et al.* Reações à histoplasmina e paracoccidioidina na Serra de Pereiro (estado do Ceará-Brasil). **Rev Inst Med Trop São Paulo**, v. 32, p. 116-120, 1990.

DODD, K.; TOMPKINS, E. H. A case of histoplasmosis of Darling in an infant. **Am J Trop Med**, v. 14, p. 127-37, 1934

FAÇANHA, M. C.; CAFÉ, V. S.; WANKE, B. *et al.* Estudo soroepidemiológico de paracoccidioidomicose em Palmácia, Ceará. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 24, n. Supl 2, p. 28, 1991.

FALCI, D. R.; MONTEIRO, A. A.; CAURIO, C. F. B. *et al.* Histoplasmosis, An Underdiagnosed Disease Affecting People Living With HIV/AIDS in Brazil: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study Using Both Classical Mycology Tests and *Histoplasma* Urine Antigen Detection. **Open forum infectious disease**, v. 6, n. 4, p. 27-37, 2019.

FEOLA, D.; RAPP, R. P. Effect of food intake on the bioavailability of itraconazole. **Clin Infect Dis**, v. 25, p. 344-45, 1997.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Histoplasmosose. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 42, n. 2, p. 192-8, 2009.

FOCACCIA, R. *et al.* Tratado de Infectologia. 4<sup>a</sup> edição. São Paulo: Atheneu, 2009.

GOLDMAN M.; ZACKIN R.; FICHTENBAUM C. J. *et al.* Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. **Clin Infect Dis**, v. 38, p. 1485-89, 2004.

GOUGHENOUR, K. D.; RAPPLEYE, C. A. Antifungal therapeutics for dimorphic fungal pathogens. **Virulence**, v. 8, n. 2, p. 211-21, 2017.

GRANT, S. M; CLISSOLD, S.P. Itraconazole. A review. **Drugs**, v. 37, p. 310-44, 1989.

GUTIERREZ, M. E.; CANTON, A.; SOSA, N. *et al.* Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: a review of 104 cases. **Clin Infect Dis**, v. 40, n. 8, p. 1199-202, 2005.

HEITMAN, J.; FILLER, S. G. *et al.* Molecular principles of fungal pathogenesis. **Emerg Infect Dis**, v. 12, n. 10, p. 1626–1627, 2006.

HUET, E.; HADJI, C.; HULIN, A. *et al.* Therapeutic monitoring is necessary for the association itraconazole and efavirenz in a patient with AIDS and disseminated histoplasmosis. **AIDS**, v. 22, p. 1885-86, 2008.

KAUL, S.; JI, P.; DUDLEY, J. *et al.* Pharmacokinetic interaction between efavirenz and diltiazem or itraconazole after multiple-dose administration in adult healthy subjects. **14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Los Angeles, CA**; v. 561, p. 25-28, 2007.

KOO, H. L.; HAMILL, R. J.; ANDRADE, R. A. Drug-drug interaction between itraconazole and efavirenz in a patient with AIDS and disseminated histoplasmosis. **Clin Infect Dis**, v. 45, p. 77-79, 2007.

LEITÃO, T. M. J. S.; OLIVEIRA FILHO A. M. P.; SOUSA FILHO, J. E. P. *et al.* Accuracy of buffy coat in the diagnosis of disseminated histoplasmosis in AIDS-patients in an endemic area of brazil. **J Fungi**, v. 5, n. 2, p. 1-8, 2019.

LESTNER, J. M.; ROBERTS, S. A.; MOORE, C. B. *et al.* Toxicodynamics of itraconazole: implications for therapeutic drug monitoring. **Clin Infect Dis**, v. 49, p. 928-30, 2009.

LIMPER, A. H.; ADENIS, A.; LE, T. *et al.* Fungal infections in HIV/AIDS. **The lancet**, v. 17, p. 1-10, 2017.

MANDELL, G. L. *et al.* Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7<sup>a</sup> edição. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier, 2010.

MINISTERIO DA SAUDE DO BRASIL. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) para manejo da infecção pelo HIV em adultos. 2018.

MORA, D. J.; SANTOS, C. T. B.; SILVA-VERGARA, M. L. *et al.* Disseminated histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome patients in Uberaba, MG, Brazil. **Mycoses**, v. 51, n. 2, p. 136-140, 2008.

MURRAY, P. R. *et al.* Microbiologia Médica. 7<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

MYNT, T.; ANDERSON, A. M.; SANCHEZ, A. *et al.* Histoplasmosis in patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS): multicenter study of outcomes and factors associated with relapse. **Medicine (Baltimore)**, v.93, p.11-8, 2014.

NACHER, M.; ADENIS, A.; BLANCHET, D. *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, 2014.

NEGRONI, R.; ARECHAVALA, A. I. Itraconazole: pharmacokinetics and indications. **Arch Med Res**; v. 24, p. 387-93, 1993.

NEGRONI, R.; HELOU, S. H.; DANERI, G. L. *et al.* Interrupción da la profilaxis secundaria antifúngica em la histoplasmosis asociada al sida. **Rev Iberoam Micol**, v.

21, p. 75-78, 2004.

NEGRONI, R.; DURE, R.; ORTIZ NARETO, A. *et al.* Brote de histoplasmosis en la Escuela de Cadetes de la Base Aérea de Morón, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. **Rev Argent Microbiol**, v. 42, n. 4, p. 254-60, 2010.

NEGRONI, R.; MESSINA, F.; ARECHAVALA, A. *et al.* Eficacia del tratamiento y de la profilaxis antifúngica secundaria en la histoplasmosis asociada al sida. Experiencia del Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz, de la ciudad de Buenos Aires. **Rev. Iberoam. Micol.**, v. 34, n. 2, p. 94-98, 2017.

NEMECEK, J. C.; WUTHRIC, M.; KLEIN, B. S. *et al.* Global control of dimorphism and virulence in fungi. **Science**, v. 312, p. 583-588, 2006

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION AND WORLD HEALTH ORGANIZATION (PAHO AND WHO). Guidelines for diagnosing and managing disseminated histoplasmosis among people living with HIV. 2020.

PIZZINI, C. V. *Ferramentas proteômicas na identificação de novos alvos antigênicos na proteína M do Histoplasma capsulatum e aplicação em ensaios imunoenzimáticos.* 2013. 87f. Tese de Doutorado – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.

PONTES, L. B.; LEITAO, T. M. J. S.; LIMA, G. G. *et al.* Características clínico-evolutivas de 134 pacientes com histoplasmosse disseminada associada a SIDA no Estado do Ceará. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 43, n. 1, p. 27-31, 2010.

PRADO, M.; SILVA, M.B.; LAURENTI, R. *et al.* Mortality due to systemic mycosis as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 104, p. 513–21, 2009.

RAMOS, I. C.; SOARES, Y. C.; DAMASCENO L. S. *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, p. 479–84, 2018.

ROCHA-SILVA, F.; FIGUEIREDO, S. M.; SILVEIRA, T. T. *et al.* Histoplasmosis outbreak in Tamboril cave-Minas Gerais state, Brazil. **Med Mycol Case Rep**, v. 4, p. 1-4, 2014.

SCHEEL, C. M.; SAMAYOA, B.; HERRERA, A. *et al.* Development and evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay to detect *Histoplasma capsulatum* antigenuria in immunocompromised patients. **Clin Vaccine Immunol**, v. 16, n. 6, p. 852-8, 2009.

SCHWARTZ, I. S.; WASSERMAN, S. Itraconazole and antiretroviral therapy: strategies for empirical dosing. **The lancet**, v. 17, p.1122-3, 2017.

SILVA, T. C.; TREMÉA, C. M.; ZARA, A. L. *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, 2017.

SUN, H.; CHEN, M.; HSIEH, S. *et al.* Successful discontinuation of secondary prophylaxis for histoplasmosis after highly active antiretroviral therapy. **J Formos Med Assoc**, v. 103, n. 7, p. 546-8, 2004.

TAVARES, W. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. 3ª edição. São Paulo: Atheneu, 2014.

THEEL, E. S.; JESPERSEN, D. J.; HARRING, J. *et al.* Evaluation of an enzyme immunoassay for detection of *Histoplasma capsulatum* antigen from urine specimens. **J Clin Microbiol**, v. 51, n. 11, p. 3555-9, 2013.

WHEAT, L. J.; CONNOLLY-STRINGFIELD, P.; BAKER, R. L. *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. 61-374, 1990.

WHEAT, L. J.; SAROSI, G.; MCKINSEY, D. *et al.* Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 30, p.

688-695, 2000.

WHEAT, L. J.; FREIELD, A. G.; KLEIMAN, M. D. *et al.* Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis 2007. Update by the Infections Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, p. 807-825, 2007.

WHEAT, L. J.; AZAR, M. M.; BAHR, N. C. *et al.* Histoplasmosis. **Infect Dis Clin North Am**, v. 30, p. 207–27, 2016.

ZHANG, X.; GIBSON, B., JR.; DALY, T. M. Evaluation of commercially available reagents for diagnosis of histoplasmosis infection in immunocompromised patients. **J Clin Microbiol**, v. 51, n. 12, p. 4095-101, 2013.

ZOLLNER, M. S.; REZENDE, K. M.; BIRMAN, S. *et al.* Clinical and evolutionary characteristics of four patients with pulmonary histoplasmosis reported in the Paraiba Paulista Valley region. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 43, n. 5, p. 599-601, 2010.

## 10. APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE DADOS DO PACIENTE

<b>IDENTIFICAÇÃO</b>			
Ficha	Idade:	Sexo: ( ) 1-feminino 2-masculino	Nº Pront:
Ocupação:	Proced:	Naturalidade:	Data Int: __/__/__
Escolaridade:			Data Alt: __/__/__
<b>DADOS DA DOENÇA NO INTERNAMENTO</b>			
Diag: ( ) 1- exame direto 2- cultura 3- biópsia			
Material: ( ) 1-sangue 2- medula óssea 3- creme leucocitário 4- pele 5- outros			
Data Diag: __/__/__	1ª IO: ( ) 1- sim 2- não		Data diagnóstico de HIV: __/__/__
Já usava TARV: ( ) 1- sim 2- não	Esquema atual:  Data início: __/__/__	Esquemas anteriores:	
Outras IO no internamento: ( ) 1- sim 2- não	Qual (is):		
Comorbidades: ( ) 1- sim 2- não	Qual (is):		
<b>TRATAMENTO NO INTERNAMENTO</b>			
Iniciou TARV no internamento: ( ) 1- sim 2- não	Data início: __/__/__	Esquema:	
<b>Droga de Indução no internamento:</b>			
1-Anfotericina B desoxicolato Dose-dia: _____ mg	Data Início: __/__/__	Data término: __/__/__	
2-Anfotericina B compl lipídico Dose-dia: _____ mg	Data Início: __/__/__	Data término: __/__/__	
3-Anfotericina B liposomal Dose-dia: _____ mg	Data Início: __/__/__	Data término: __/__/__	
2- Itraconazol 400 mg/dia	Data Início: __/__/__	Data término: __/__/__	

2- Itraconazol 200 mg/dia	Data Início: ___/___/___	Data término: ___/___/___
3- Outros Dose-dia: _____ mg	Data Início: ___/___/___	Data término: ___/___/___

**ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL**

	1 <sup>a</sup> cons	2 <sup>a</sup> cons	3 <sup>a</sup> cons	4 <sup>a</sup> cons	5 <sup>a</sup> cons	6 <sup>a</sup> cons	7 <sup>a</sup> cons	8 <sup>a</sup> cons	9 <sup>a</sup> cons	10 <sup>a</sup> cons	11 <sup>a</sup> cons	12 <sup>a</sup> cons	13 <sup>a</sup> cons
<b>Data</b>													
Itracona zol 400mg/d ia													
Itracona zol 200mg/d ia													
Anfo B Deox 1x semana													
Flucona zol 400mg/d ia													
Flucona zol 200mg/d ia													
TDF													
AZT													
ABC													
3TC													
EFZ													
NVP													
LPV-R													
ATV-R													
DRV-R													
FAMP-													

R													
RAL													
DTG													
OUTRO S													
<b>SINTOMAS</b>													
Assinto mático													
Febre													
Hepato m													
Espleno m													
Diarreia													
Adenom													
Tosse													
Outros													
<b>ADESÃO</b>													
Antifúng icos regular													
Antifúng icos irregular													
TARV regular													
TARV irregular													
<b>OUTROS MEDICAMENTOS EM USO</b>													
Sulfa/ Trimetro prim													
Azitromi cina													
Isoniazi da													
RIPE													
Outros													


**EXAMES LABORATORIAIS**

<b>DATA</b>													
Hb													
Leuco													
Plaq													
TGO													
TGP													
LDH													
FA													
GGT													
Uréia													
Creatini na													
CD4													
CD8													
CV													

**EVOLUÇÃO CLÍNICA**

**Evolução: ( )**

1-Recidiva Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Material do diagnóstico: \_\_\_\_\_

2-Óbito Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Causa: \_\_\_\_\_

3-Remissão/ Alta do ambulatório de micoses Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**1. Houve suspensão do antifúngico? 1 Sim ( ) 2. Não ( ) Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Motivo:**

\_\_\_\_\_

**2. Houve mudança de TARV? 1 Sim ( ) 2. Não ( ) Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Motivo:**

\_\_\_\_\_

**3. Houve diagnóstico de outra IO durante o acompanhamento? 1 Sim ( ) 2. Não ( )**

**Data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ **Qual:** \_\_\_\_\_

**Data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ **Qual:** \_\_\_\_\_

**Data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ **Qual:** \_\_\_\_\_

**Data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ **Qual:** \_\_\_\_\_

**Outras internações:**

Diag: _____	Data: ___/___/___

TDF= tenofovir; AZT= zidovudina; ABC= abacvir; 3TC= lamivudina; EFZ=efavirenz;  
NVP=nevirapina; ATV-R=atazanavir-ritonavir; LPV-R= lopinavir-ritonavir; FAMP-R=  
fosamprenavir-ritonavir; DRV-R= darunavir-ritonavir; RAL= raltegravir; DTG= dolutegravir; Hb=  
Hemoglobina; Leuco= leucócitos totais; PlaQ= plaquetas; FA= fosfatase alcalina; GGT= gama-glutamil  
transferase IGN=ignorado;

Pesquisador: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## 11. ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE  
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ  
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** HISTOPLASMOSE DISSEMINADA EM PACIENTES PORTADORES DE HIV/AIDS:  
TRATAMENTO DE CONSOLIDAÇÃO EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO ESTADO  
DO CEARÁ

**Pesquisador:** ANTONIO MAURO BARROS ALMEIDA JUNIOR

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 11325519.0.0000.5044

**Instituição Proponente:** Hospital São José de Doenças Infecciosas - HSJ / Secretaria de Saúde

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.336.579

#### Apresentação do Projeto:

O presente estudo, através de uma coorte retrospectiva, pretende avaliar a adesão ao tratamento de consolidação da Histoplasmoze Disseminada (HD) em pacientes com aids internados em hospital referência para doenças infecciosas do Ceará, de janeiro de 2010 a janeiro 2015 e identificar os fatores associados aos desfechos clínicos.

Serão incluídos no estudo, pacientes com mais de 18 anos portadores do HIV, com diagnóstico confirmado de histoplasmoze disseminada por pesquisas diretas, histopatologia ou culturas, em uso de terapia antirretroviral (TARV) regular, que iniciaram tratamento com itraconazol como fase de consolidação da doença e em seguimento ambulatorial de no mínimo três anos.

Serão excluídos os pacientes que não tiveram prontuário disponível para revisão.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Caracterizar a evolução de pacientes com aids durante o tratamento de consolidação com itraconazol para histoplasmoze disseminada em hospital referência do Ceará

Objetivo Secundário:

**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:** melmedeiros@hotmail.com

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE  
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ  
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE



Continuação do Parecer: 3.336.579

- Avaliar a adesão e duração média de uso do itraconazol durante a consolidação do tratamento.
- Identificar a recidiva e mortalidade da histoplasmose disseminada em pacientes com HIV durante a consolidação do tratamento.
- Descrever interações medicamentosas e efeitos colaterais do tratamento de consolidação da histoplasmose disseminada.
- Identificar co-morbididades como Tuberculose e Leishmaniose associadas.
- Caracterizar os fatores de risco associados aos desfechos da doença.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Os riscos serão mínimos e estão relacionados apenas a quebra de sigilo acidental, porém os pesquisadores serão fiéis depositários das informações obtidas.

Benefícios:

O estudo proporcionará um melhor conhecimento a respeito da duração do tratamento da consolidação da histoplasmose e possivelmente permitirá a redução do tempo de terapia, diminuindo assim os eventos adversos relacionados às múltiplas interações medicamentosas.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de estudo relevante para a sociedade e comunidade acadêmica.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos foram apresentados e seguem as normas do CONEP.

**Recomendações:**

Sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências. Considerado APROVADO pelo CEP.

**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_DO_P	05/04/2019		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:** melmedeiros@hotmail.com

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE  
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ  
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE



Continuação do Parecer: 3.336.579

Básicas do Projeto	ETO_1330268.pdf	15:42:07		Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	05/04/2019 15:38:37	ANTONIO MAURO BARROS ALMEIDA JUNIOR	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.doc	05/04/2019 14:52:29	ANTONIO MAURO BARROS ALMEIDA JUNIOR	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMODECOMPROMISSO.pdf	05/04/2019 14:50:42	ANTONIO MAURO BARROS ALMEIDA JUNIOR	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	05/04/2019 14:49:53	ANTONIO MAURO BARROS ALMEIDA JUNIOR	Aceito
Outros	TERMODEFIELDEPOSITARIO.pdf	05/04/2019 14:49:07	ANTONIO MAURO BARROS ALMEIDA JUNIOR	Aceito
Outros	CARTEANUENCIA.pdf	05/04/2019 14:48:13	ANTONIO MAURO BARROS ALMEIDA JUNIOR	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FORTALEZA, 21 de Maio de 2019

---

**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:** melmedeiros@hotmail.com