

Coinfecção entre HIV e *Histoplasma capsulatum*

Coinfection between HIV and *Histoplasma capsulatum*

Coinfección entre VIH e *Histoplasma capsulatum*

Recebido: 18/11/2021 | Revisado: 26/11/2021 | Aceito: 30/11/2021 | Publicado: 11/12/2021

Ellen Aparecida Guimarães Bezerra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4388-8850>
Universidade Estadual de Montes Claros, Brasil
E-mail: ellen.bezerra@yahoo.com.br

Maximino Alencar Bezerra Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4938-161X>
Faculdades Unidas do Norte de Minas, Brasil
E-mail: heymaxjr@yahoo.com.br

Daniell dos Santos Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9812-6896>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: daniell_biomedicina@yahoo.com.br

Renata de Bastos Ascenção Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1029-325X>
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil
E-mail: renatasuarezbastos@gmail.com

Alessandra Rejane Ericsson de Oliveira Xavier

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8558-4196>
Universidade Estadual de Montes Claros, Brasil
E-mail: ericsson_aerc@yahoo.com.br

Resumo

A histoplasmose é uma doença endêmica causada por *Histoplasma capsulatum*. A coinfecção entre HIV e *H. capsulatum* faz com que os pacientes estejam sob alto risco de desenvolver a forma disseminada da doença com alta letalidade. O objetivo deste estudo foi realizar um levantamento contendo as últimas descobertas ou pesquisas conduzidas nos últimos anos sobre a coinfecção. Trata-se de uma revisão integrativa, onde foram utilizadas as plataformas PubMed, SciELO e LILACS. Foram cruzados com o operador booleano OR e AND os descritores: “HIV”, “AIDS”, “Coinfection”, “*Histoplasma*” e “Histoplasmosis” em inglês, português e espanhol. Os critérios de inclusão foram: artigos na íntegra publicados entre 2016 a 2021. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, resenhas, anais de congresso, artigos de revisão, opinião ou reflexão, editoriais, artigos que não abordaram o tema e publicados fora do período de análise. Foram selecionados 25 artigos. Em relação à temática dos artigos, 68% são estudos sobre a prevalência/incidência da coinfecção, 20% tratam das manifestações clínicas, 8% são estudos de métodos diagnósticos e 4% tratam da diversidade genética de *Histoplasma* encontrada em pacientes HIV. Não houve nenhum estudo sobre tratamento da coinfecção. Quanto a origem, 68% dos artigos são de países da América Latina. Esta revisão possibilitou traçar um panorama sobre os últimos estudos publicados a respeito da coinfecção. Percebe-se a ausência de estudos com enfoque no tratamento e faz-se necessário intensificar pesquisas neste aspecto e realizar inquéritos sorológicos para determinar a prevalência real da Histoplasmose pois ainda é uma doença relacionada à AIDS amplamente subdiagnosticada.

Palavras-chave: Coinfecção; HIV; AIDS; *Histoplasma*; Histoplasmose.

Abstract

Histoplasmosis is an endemic disease caused by *Histoplasma capsulatum*. Co-infection between HIV and *H. capsulatum* puts patients at high risk of developing the disseminated form of the disease with high lethality. The aim of this study was to conduct a survey containing the latest findings or research conducted in recent years on coinfection. This is an integrative review, using the platforms PubMed, SciELO and LILACS. The following descriptors were crossed with the Boolean OR and AND operator: “HIV”, “AIDS”, “Coinfection”, “*Histoplasma*” and “Histoplasmosis” in English, Portuguese and Spanish. Inclusion criteria were: full articles published between 2016 to 2021. Exclusion criteria were: duplicate articles, summaries, conference proceedings, reviews, opinion or reflection articles, editorials, articles that did not address the topic and published outside the period of analysis. 25 articles were selected. Regarding the theme of the articles, 68% are studies on the prevalence/incidence of coinfection, 20% deal with clinical manifestations, 8% are studies of diagnostic methods and 4% deal with the genetic diversity of *Histoplasma* found in HIV patients. There have been no studies on the treatment of co-infection. As for the origin, 68% of the articles are from Latin American countries. This review made it possible to draw an overview of the latest

published studies on coinfection. The absence of studies focusing on treatment is perceived and it is necessary to intensify research in this aspect and to carry out serological surveys to determine the real prevalence of Histoplasmosis, as it is still a largely underdiagnosed AIDS-related disease.

Keywords: Coinfection; HIV; AIDS; *Histoplasma*; Histoplasmosis.

Resumen

La histoplasmosis es una enfermedad endémica causada por *Histoplasma capsulatum*. La coinfección entre el VIH y *H. capsulatum* pone a los pacientes en alto riesgo de desarrollar la forma diseminada de la enfermedad con alta letalidad. El objetivo de este estudio fue realizar una encuesta con los últimos hallazgos o investigaciones realizadas en los últimos años sobre coinfección. Se trata de una revisión integradora, donde se utilizaron las plataformas PubMed, SciELO y LILACS. Los siguientes descriptores fueron cruzados con el operador booleano OR y AND: “VIH”, “SIDA”, “Coinfección”, “*Histoplasma*” e “Histoplasmosis” en inglés, portugués y español. Los criterios de inclusión fueron: artículos completos publicados entre 2016 y 2021. Los criterios de exclusión fueron: artículos duplicados, resúmenes, actas de congresos, artículos de revisiones, opinión o reflexión, editoriales, artículos que no abordaron el tema y publicados fuera del período de análisis. Se seleccionaron 25 artículos. En cuanto a la temática de los artículos, el 68% son estudios sobre la prevalencia / incidencia de coinfección, el 20% tratan sobre manifestaciones clínicas, el 8% son estudios sobre métodos de diagnóstico y el 4% tratan sobre la diversidad genética de *Histoplasma* encontrado en pacientes con VIH. No se han realizado estudios sobre el tratamiento de la coinfección. En cuanto al origen, el 68% de los artículos son de países latinoamericanos. Esta revisión permitió hacer un resumen de los últimos estudios publicados sobre coinfección. Se percibe la falta de estudios centrados en el tratamiento y es necesario intensificar la investigación en este aspecto y realizar estudios serológicos para determinar la prevalencia real de Histoplasmosis, ya que todavía es una enfermedad relacionada con el SIDA en gran medida infradiagnosticada.

Palabras clave: Coinfección; VIH; SIDA; *Histoplasma*; Histoplasmosis.

1. Introdução

A Histoplasmosose é uma doença sistêmica causada por *Histoplasma capsulatum*, um fungo que se aloja em solos contaminados com excremento de pássaros e morcegos (Anot, Sharma, Gupta, & Kaur, 2020). Os nutrientes provenientes das fezes acoplados a condições ambientais de temperatura, umidade e pH favoráveis, compõem o nicho ecológico de *H. capsulatum*. As principais fontes de infecção para o fungo são grutas, galinheiros, árvores ocas, porões de casas, sótãos, construções antigas ou inacabadas e áreas rurais (Ferreira et al., 2017; Anot et al., 2020).

H. capsulatum foi primeiramente descrito em 1906, pelo médico americano Samuel Taylor Darling. Hoje tem distribuição mundial e é endêmica em certas regiões do Estados Unidos (particularmente nos vales dos rios Mississippi e Ohio), México, América Central e do Sul, Sudeste Asiático, Índia, China, Austrália, partes de Europa (particularmente Itália) e África (Choi, Nikoomanesh, Uppal, & Wang, 2019; Hatakeyama et al., 2019). Histoplasmosose pode ser causada por várias espécies crípticas aninhadas dentro do Complexo de *Histoplasma capsulatum*. Pelo menos 11 espécies filogenéticas são reconhecidas e a maioria da diversidade é encontrada na América Latina (Damasceno et al., 2019).

Histoplasma capsulatum é termicamente ascomiceto dimórfico, exibindo a forma filamentosa (miceliana) com temperatura entre 20°C a 30°C e a forma leveduriforme em temperatura próxima de 37°C (Carreto-Binaghi et al., 2019; Kuate, Ekeng, Kwizera, Mandengue, & Bongomin, 2021). Esse patógeno possui duas variedades distintas: *H. capsulatum* var. *capsulatum* (a variante mais comum em todo o mundo) e *H. capsulatum* var. *duboisii* (a variante africana). Ambas são indistinguíveis em sua forma miceliana, mas diferem na forma leveduriforme (Hatakeyama, Okamoto, Ogura, Sugita, & Nagi, 2019).

Histoplasma pode causar doença em humanos e em diferentes hospedeiros animais, como morcegos, gatos domésticos e vários mamíferos selvagens. (Damasceno et al., 2019). A infecção ocorre por inalação de propágulos miceliais em aerossol, principalmente microconídios e pequenos fragmentos de hifas, que se tornam leveduras no trato respiratório do hospedeiro. A transmissão da doença também pode ser por meio de transplante de órgãos (Anot et al., 2020; Kuate et al., 2021).

Duas preocupações principais são destacadas em relação às infecções fúngicas: o aumento das taxas de fungos multirresistentes e o forte potencial para colonizar o hospedeiro e participar de infecções polimicrobianas, principalmente com bactérias (Joao, Bujdaková, & Jordao, 2020). O *H. capsulatum* apresenta diversos fatores de virulência que favorecem a adesão fúngica, colonização, disseminação e habilidade para sobreviver a ambientes desfavoráveis driblando os mecanismos de defesa do sistema imunológico do hospedeiro. Um dos principais fatores de virulência de *H. capsulatum* é o dimorfismo, um aspecto considerável na patogênese da doença, visto que a forma filamentosa é a que garante a infecção e a forma leveduriforme a que parasita o homem causando a doença (Carreto-Binaghi et al., 2019; Kuate et al., 2021).

H. capsulatum pode ser considerado um patógeno primário porque infecta pessoas saudáveis, embora também mostre um comportamento oportunista em indivíduos imunocomprometidos. O fungo tem o pulmão como porta de entrada e a doença pode se apresentar em apenas um sítio ou na forma disseminada (Carreto-Binaghi et al., 2019).

Sua gravidade varia com a intensidade da exposição (dependendo do tamanho do inóculo envolvido na infecção) e o estado imunológico do hospedeiro. Nos indivíduos imunocompetentes, as apresentações variam de infecções assintomáticas ou doença pulmonar leve para baixa intensidade exposições, a infecções pulmonares graves para pesadas exposições. Porém a histoplasmose, na maioria dos casos, trata-se de uma infecção autolimitada em pacientes imunocompetentes (Choi et al., 2019; Nacher et al., 2021a).

Entre pacientes com linfomas, transplantados renais, cardíacos e hepáticos, pacientes em uso de altas doses de corticosteroides, pacientes imunossuprimidos e, particularmente, doentes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) podem desenvolver a infecção progressivamente e disseminar para outros órgãos causando síndromes inespecíficas. Vários órgãos, como pulmões, trato gastrointestinal, ossos, medula, sistema nervoso central, fígado ou nódulos linfáticos podem, assim, estar envolvido no mesmo paciente. Quadros graves de histoplasmose disseminada (HD), podem ser resultantes da recrudescência de infecções latentes e, menos frequentemente, de reexposições ao microrganismo em áreas hiperendêmicas, já que indivíduos expostos a *H. capsulatum* não possuem imunidade à reinfeção (Kuate et al., 2021; Nacher et al., 2021a).

Pacientes infectados com o vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em estágio avançado da AIDS, como aqueles com contagem de linfócitos T CD4 <200 células / μ L, estão sob risco importante de desenvolvimento da forma disseminada da Histoplasmose, com alta letalidade, a menos que seja diagnosticada e tratada em tempo hábil, isso porque o HIV é responsável por infectar componentes do sistema imunológico, como células TCD4+, células dendríticas e macrófagos, levando a imunodepressão do sistema de defesa do organismo (Male, Brostoff, Roth, & Roitt, 2014; Anot et al., 2020).

Globalmente, existem 37 milhões de pessoas com HIV e nos últimos anos, tem sido relatado um aumento da histoplasmose disseminada, principalmente associada a pacientes com AIDS nas Américas (Damasceno et al., 2019; UNAIDS, 2021). Entre os pacientes com HIV, histoplasmose disseminada tem sido a infecção definidora de AIDS mais frequente e a primeira causa de morte, a mortalidade se aproxima de 50%, especialmente naqueles com manifestações graves (Samayoa et al., 2017; Nacher et al., 2021b).

Em pacientes HIV com histoplasmose disseminada, as manifestações clínicas são inespecíficas e semelhantes aos produzidos por outras doenças infecciosas disseminadas. Os sintomas incluem mal-estar, febre, anorexia e perda de peso; exame físico frequentemente mostra hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, palidez e petéquias e, em alguns pacientes, ulcerações e / ou nódulos na pele. Essas semelhanças, muitas vezes, atrasa o diagnóstico e tratamento (Samayoa et al., 2017; Nacher et al., 2021a).

As dificuldades no controle da Histoplasmose nestes pacientes incluem sua semelhança com quadros de tuberculose (TB) e outras doenças, a baixa suspeita diagnóstica, além da limitação de ferramentas diagnósticas e de acesso ao melhor tratamento principalmente em países em desenvolvimento. A histoplasmose é uma doença negligenciada em muitos países,

particularmente na América Latina, incluindo o Brasil onde a epidemiologia real da doença é desconhecida e subestimada (Torres-González et al., 2018; Anot et al., 2020).

Dada à pertinência do assunto, quando se trata de saúde pública, torna-se necessário um levantamento da evidência científica da literatura contendo as últimas descobertas e pesquisas conduzidas nos últimos anos sobre a associação entre HIV e *Histoplasma capsulatum*. Portanto, este estudo tem como finalidade realizar uma síntese integrativa sobre a coinfeção entre HIV e *Histoplasma capsulatum* a partir da busca e análise de estudos disponíveis nas bases de dados científicas.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa, cuja finalidade foi reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre um delimitado tema ou questão, de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento acerca do tema investigado. Este tipo de estudo é definido como um método de revisão mais amplo, permitindo inclusão de literatura teórica com estudos de diferentes abordagens metodológicas [quantitativas e qualitativas] (Fortunato, Furtado, Hirabae, & Oliveira, 2013; Alencar, Marques, Leal, & Vieira, 2014).

Para execução da pesquisa utilizou-se metodologia empregada por outros autores como: Ferreira, Rocha, Lopes, Santos e Miranda (2014), Graner e Cerqueira, (2019), Silva et al. (2021), Versiani et al. (2021).

Para elaboração da presente revisão, foram utilizadas as seguintes etapas: formulação da questão de pesquisa; estabelecimento dos critérios de inclusão e obtenção dos artigos que constituíram a amostra; definição das informações a serem extraídas dos estudos; avaliação dos artigos com interpretação dos resultados e apresentação da revisão integrativa. Para atender esses passos, identificou-se o tema e elaborou-se a pergunta central da presente pesquisa: Quais descobertas ou pesquisas relacionadas a associação entre HIV e *Histoplasma capsulatum* foram conduzidas nos últimos anos?

A segunda etapa constituiu-se na busca dos artigos, esta ocorreu em pares em agosto de 2021. Foram utilizadas três bases de dados: PubMed, site de buscas mantido pela Biblioteca Nacional de Medicina (NLM®) dos Estados Unidos; *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Literatura Latino-Americana e de Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Para a busca dos artigos selecionados foram utilizadas estratégias respeitando as especificidades de cada base de dados. Foram cruzados com o operador booleano OR e AND os descritores em Ciências da Saúde (DeCS) na língua inglesa: “HIV”, “AIDS”, “Coinfection”, “Histoplasma” e “Histoplasmosis” e seus correspondentes em português e espanhol. Para garantir o controle de vocabulário e identificação de palavras correspondentes, utilizou-se o *Medical Subject Heading Terms* (*Mesh Terms*).

Os artigos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: presença dos descritores escolhidos no título do trabalho ou inseridos no resumo; artigos na íntegra, produções com idioma em português, inglês ou espanhol, publicados entre janeiro de 2016 a agosto de 2021. Este período amostral foi selecionado em virtude da conter as informações mais recentes sobre a temática.

Os critérios de exclusão foram artigos repetidos, artigos não acessíveis em texto completo, resenhas, anais de congresso, artigos de revisão, opinião ou reflexão, editoriais, artigos que não abordassem diretamente o tema deste estudo e artigos publicados fora do período de análise.

Para exclusão das duplicatas, cada referência foi importada para o *Software EndNote*, através do qual foram excluídas as repetições entre as bases de dados. Após isto, as referências foram transferidas para o Microsoft Office Excel® 2016, verificando novamente as duplicações.

Para a avaliação dos artigos foi elaborado um instrumento de coleta de dados composto por: base de dados, ano de publicação, origem do artigo, título do artigo, autores, objetivo, resultados, considerações.

A primeira etapa da avaliação das referências incluídas constou da leitura dos títulos dos artigos, seguido da leitura dos resumos, e por último a leitura na íntegra dos estudos. Em todas as etapas, a leitura e a análise dos artigos foram realizadas por dois pesquisadores independentes para evitar vieses de seleção, obtendo-se concordância entre revisores. Eventuais discordâncias foram discutidas e avaliadas conjuntamente para se estabelecer um consenso.

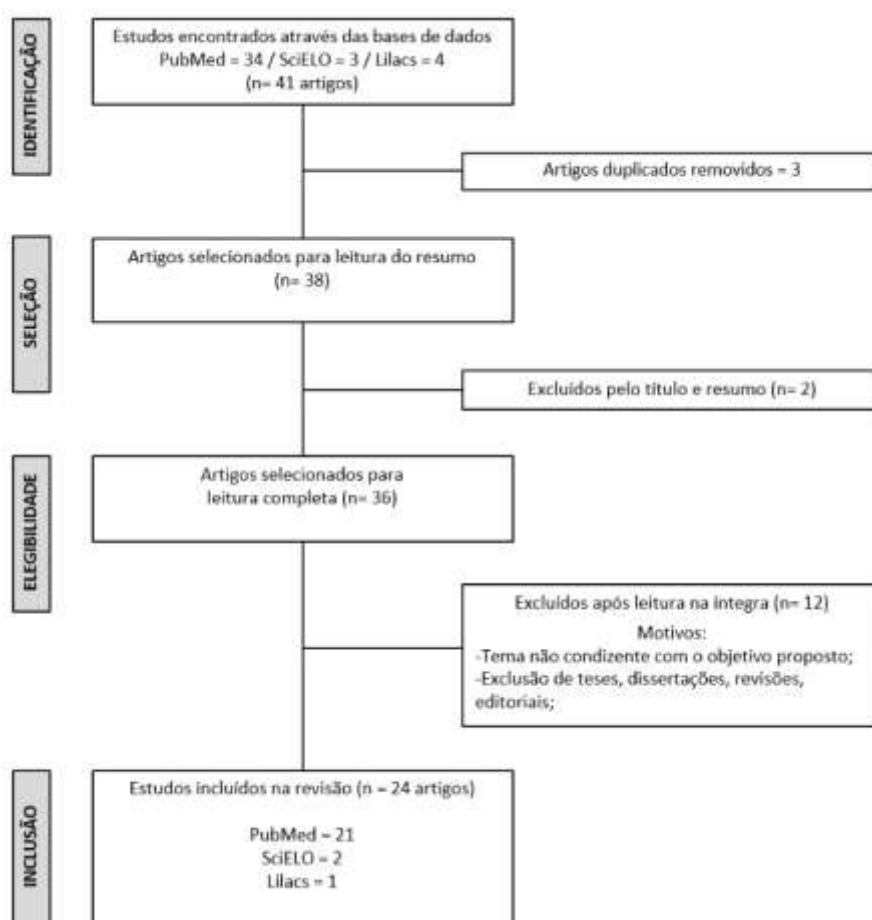
Os achados foram apresentados na forma de quadros e na linguagem descritiva.

3. Resultados e Discussão

Na busca realizada nas bases de dados foram identificados o total de 41 estudos, sendo 34 localizados no PubMed, 3 na SciELO e 4 na LILACS. Destes, 3 estudos estavam duplicados e foram excluídos totalizando 38 estudos. Após leitura dos títulos e resumos foram selecionados 36 estudos e após leitura na íntegra dos artigos, permaneceram 24 estudos, compondo assim, a amostra final de artigos nesta revisão integrativa de acordo com os critérios de elegibilidade.

A figura 1 mostra o processo de seleção de artigos de acordo com o fluxograma PRISMA (Lima et al., 2021).

Figura 1 - Busca e seleção de estudos para inclusão na revisão.



Fonte: Autores (2021).

A partir da análise dos textos selecionados, apresenta-se no Quadro 1 a síntese dos artigos incluídos na presente revisão integrativa. No quadro pode-se verificar os artigos selecionados para este estudo, a base de dados onde o artigo foi publicado, os títulos dos artigos, autores, ano de publicação, país de origem e considerações/temática das pesquisas.

Quadro 1 – Distribuição dos estudos segundo base de dados, título dos artigos, autores, ano de publicação, país de origem e considerações/temática (2016-2021).

Base de dados	Título	Autores	Ano de Publicação	País de Origem	Considerações/temática
PubMed	<i>Histoplasma capsulatum</i> and <i>Pneumocystis jirovecii</i> coinfection in hospitalized HIV and non-HIV patients from a tertiary care hospital in Mexico	Carreto-Binaghi et al.	2019	México	O estudo observou a frequência de Coinfecção de <i>H. capsulatum</i> e <i>P. jirovecii</i> , em pacientes com HIV e sem HIV em amostras de lavado broncoalveolar em hospital no México.
PubMed	Gastrointestinal disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients: A descriptive and comparative study	Nacher et al.	2021	França	Estudo em pacientes com HIV onde descreveu a frequência e as manifestações gastrointestinais na histoplasmose na Guiana Francesa, e comparou pacientes com histoplasmose disseminada com ou sem envolvimento gastrointestinal.
PubMed	HIV-Associated Disseminated Histoplasmosis and Rare Adrenal Involvement: Evidence of Absence or Absence of Evidence	Nacher et al.	2021	França	Na Guiana Francesa, a histoplasmose disseminada é a principal infecção oportunista em pacientes com HIV. O objetivo do estudo foi determinar em pacientes com histoplasmose e HIV a frequência de insuficiência adrenal.
PubMed	Diagnostic accuracy cohort study and clinical value of the <i>Histoplasma</i> urine antigen (ALPHA <i>Histoplasma</i> EIA) for disseminated histoplasmosis among HIV infected patients: A multicenter study.	Torres-González et al.	2018	México	Trata-se de estudo de coorte de precisão diagnóstica do antígeno de <i>Histoplasma</i> (IMMY ALPHA <i>Histoplasma</i> EIA) que está presente na urina e foi considerado um bom método diagnóstico.
PubMed	<i>Histoplasma</i> and Cytomegalovirus Coinfection of the Gastrointestinal Tract in a Patient with AIDS: A Case Report and Review of the Literature	Gonzales Zamora et al.	2017	EUA	Traz relato de caso de paciente com coinfecção por <i>Histoplasma</i> e citomegalovírus no trato gastrointestinal em um paciente com AIDS. Os autores informaram ser o quinto caso desta coinfecção encontrado na literatura inglesa.
PubMed	Novel clinical and dual infection by <i>Histoplasma capsulatum</i> genotypes in HIV patients from Northeastern, Brazil	Damasceno et al.	2019	Brasil	A pesquisa traz como resultado o encontro de dois genótipos de <i>Histoplasma capsulatum</i> em pacientes com HIV no Nordeste do Brasil. Diferenças nos fenótipos ou aspectos clínicos não foram observados.
PubMed	Histoplasmosis among HIV-Infected Patients in Japan: a Case Report and Literature Review	Hatakeyama et al.	2019	Japão	Relatou um caso de histoplasmose disseminada em um homem japonês infectado com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) que frequentemente viajava para países onde a histoplasmose era endêmica. Trata-se do nono relato de caso de coinfecção com <i>Histoplasma</i> e HIV no Japão e o segundo envolvendo um paciente japonês.
PubMed	Histoplasmosis disseminada y síndrome hemofagocítico en pacientes VIH: serie de casos en un hospital peruano [Disseminated histoplasmosis and haemophagocytic syndrome in HIV patients: A case series in a Peruvian hospital]	Montenegro-Idrogo et al.	2020	Peru	Descreveu as características epidemiológicas, clínicas, analíticas e microbiológicas, bem como avaliou a presença de síndrome hemofagocítica, em pacientes com histoplasmose disseminada e HIV.
PubMed	Disseminated histoplasmosis and tuberculosis: dual infection in a non-endemic region	Anot et al.	2020	Índia	Relatou um caso de histoplasmose disseminada com tuberculose disseminada em um paciente detectado acidentalmente com HIV e que apresentou febre e erupção cutânea.
PubMed	COVID-19-Associated Histoplasmosis in an AIDS Patient.	Basso et al.	2021	Brasil	Descreveu o primeiro relato de caso brasileiro de histoplasmose associada a COVID-19 em um paciente infectado pelo HIV.

PubMed	High Mortality and Coinfection in a Prospective Cohort of Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome Patients with Histoplasmosis in Guatemala	Samayoa et al.	2017	Guatemala	Estudo de coorte com pacientes HIV e histoplasmore na Guatemala onde verificou-se alta mortalidade desta coinfeção.
PubMed	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Patient with Disseminated Histoplasmosis and HIV-A Case Report from Argentina and Literature Review	Messina et al.	2020	Argentina	Relato de caso argentino de COVID-19 em um paciente com histoplasmore disseminada e HIV. Destacou a importância do diagnóstico rápido nesta infecção.
PubMed	Multicenter Validation of Commercial Antigenuria Reagents To Diagnose Progressive Disseminated Histoplasmosis in People Living with HIV/AIDS in Two Latin American Countries	Cáceres et al.	2018	Colômbia	O objetivo do estudo foi validar um método de diagnóstico comercial (Immuno-Mycologics [IMMY], Norman, OK, EUA) simples e rápido para verificar a presença de <i>Histoplasma</i> em pessoas que vivem com HIV / AIDS.
PubMed	The Diagnostic Laboratory Hub: A New Health Care System Reveals the Incidence and Mortality of Tuberculosis, Histoplasmosis, and Cryptococcosis of PWH in Guatemala	Samayoa et al.	2019	Guatemala	O trabalho descreveu a atuação de um centro laboratorial de diagnóstico na Guatemala que fornece diversos diagnósticos de infecção oportunista como a histoplasmore em pessoas com HIV. O estudo mostrou que as infecções oportunistas foram o principal fator de risco para morte prematura por novas infecções pelo HIV.
PubMed	Disseminated histoplasmosis in AIDS patients: an urban disease. Experience in a metropolis in the middle east of Brasil	Ferreira et al.	2017	Brasil	Análise da incidência urbana de histoplasmore em pacientes com AIDS na região metropolitana de Goiânia. O estudo relatou o quadro clínico e epidemiológico desta coinfeção durante um período de 10 anos.
PubMed	<i>Histoplasma capsulatum</i> and <i>Mycobacterium avium</i> co-infection in an immunocompromised patient: Case report and literature review	Basso et al.	2020	Brasil	O estudo relatou um caso de coinfeção fúngica (<i>Histoplasma</i>) e micobacteriana (<i>Mycobacterium avium</i>) em paciente com AIDS com sinais respiratórios inespecíficos internado no hospital do sul do Brasil. Discutiu o amplo espectro de doenças que compartilham os mesmos sinais e sintomas clínicos em pacientes imunossuprimidos.
PubMed	Clinical and Laboratory Profile of Persons Living with Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome and Histoplasmosis from a Colombian Hospital	Caceres et al.	2016	Colômbia	Estudo conduzido durante 3 anos no Hospital La Maria em Medellín para obter um perfil clínico e laboratorial associado com histoplasmore em pacientes com HIV que poderia permitir precocemente a suspeita da doença, reduzindo o tempo de diagnóstico e a alta taxa de mortalidade da doença.
PubMed	Characteristics of Invasive Fungal Infections among HIV Individuals from an Indigenous Origin in Mexico	Aranda-Audelo et al.	2018	México	Análise das características clínicas encontradas em infecções fúngicas invasivas entre indivíduos HIV em uma população indígena mexicana. Descreveu a epidemiologia, as características clínicas, taxa de mortalidade e fatores associados à morte.
PubMed	The important role of co-infections in patients with AIDS and progressive disseminated histoplasmosis (PDH): A cohort from Colombia	Caceres et al.	2018	Colômbia	Estudo transversal observacional de pacientes com histoplasmore e HIV no Hospital La Maria em Medellín. O estudo verificou quais outras coinfeções costumam acontecer nestes pacientes. As coinfeções presentes nestes pacientes foram definidas com base em critérios clínicos, radiológicos e microbiológicos.
PubMed	Progressive disseminated histoplasmosis with concomitant disseminated nontuberculous mycobacterial infection in a patient with AIDS from a nonendemic region (California)	Choi et al.	2019	EUA	Apresentou caso de paciente com AIDS, histoplasmore disseminada e infecção micobacteriana não tuberculosa disseminada que vive em uma área não endêmica. O estudo destacou que infecções oportunistas, embora bem estudadas na população com AIDS, continuam a ter apresentações surpreendentes.
PubMed	Lesiones faciales y hepatitis aguda en paciente infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana procedente de Paraguay	Sánchez et al.	2017	Espanha	Relato de caso de paciente com HIV, lesões faciais e hepatite aguda no Paraguai.

SciELO	Coinfección pulmonar por <i>Rhodococcus equi</i> e Histoplasmosis en paciente con SIDA	Lambaré et al.	2016	Paraguai	Relato de caso de coinfección pulmonar por <i>Rhodococcus equi</i> e histoplasmosis em paciente com AIDS.
SciELO	Coinfección <i>Leishmania infantum</i> , VIH e <i>Histoplasma capsulatum</i> : manifestaciones dermatológicas	Chena et al.	2016	Paraguai	Exibiu relato de caso de coinfección por <i>Leishmania infantum</i> , HIV e <i>Histoplasma capsulatum</i> associado com lesões cutâneas.
LILACS	Histoplasmosis diseminada e infección por VIH: serie de casos en un hospital peruano	Pérez-Lazo et al.	2017	Peru	Descreve desfechos clínicos, epidemiológicos e clínicos em pacientes com infecção pelo HIV com diagnóstico de histoplasmosis disseminada (HD) no Hospital Guillermo Almenara Irigoyen Nacional em Lima.

Fonte: Autores (2021).

Dos 24 artigos publicados sobre o assunto em questão, percebeu-se nesta revisão que três (12,5%) dos artigos selecionados são do ano de 2016; cinco (20,8%) do ano de 2017; quatro (16,7%) artigos do ano de 2018; cinco (20,8%) artigos do ano de 2019; quatro (16,7%) do ano de 2020 e três (12,5%) em 2021.

Em relação à temática dos artigos, dezesseis (66,7%) são estudos sobre a prevalência/incidência da coinfeção HIV e *Histoplasma capsulatum*, cinco (20,8%) tratam das manifestações clínicas, dois (8,3%) são estudos de validação de métodos diagnósticos e um (4,2%) trata da diversidade genética de *Histoplasma* encontrada em pacientes HIV. Não houve nenhum estudo sobre tratamento da coinfeção.

Quanto aos países de origem onde a pesquisa foi realizada, os estudos tiveram a seguinte distribuição: quatro (16,7%) estudos do Brasil, três (12,5%) da Colômbia, três (12,5%) do México, dois (8,3%) dos Estados Unidos, dois (8,3%) da França, dois (8,3%) da Guatemala, dois (8,3%) do Paraguai, dois (8,3%) do Peru e com apenas um estudo (4,2%) em cada país estão: Argentina, Espanha, Índia e Japão. Pela análise percebe-se que a maioria dos estudos foram realizados da América Latina representando 70,8% dos artigos, região onde a histoplasmosis é subnotificada e a doença é negligenciada (Torres-González et al., 2018).

Epidemiologia no Brasil e no mundo

Embora a histoplasmosis ocorra globalmente, esta micose é mais frequentemente vista nas Américas e algumas regiões da Ásia e da África (Joao et al., 2020). No continente americano, ocorrem cerca de 15.000 novas infecções e 9.000 mortes entre pessoas que vivem com HIV (Perez et al., 2021). Histoplasmosis é uma infecção endêmica e oportunista em pacientes com HIV, e mesmo durante a era pós-terapia antirretroviral combinada (cART) a morbidade e a mortalidade continua a ser um problema de saúde pública em certas áreas, atingindo uma mortalidade entre 19 e 39%, principalmente na forma clínica de histoplasmosis disseminada (Caceres et al., 2016; Pérez-Lazo, Maquera-Afaray, Mejia, & Castillo, 2017).

Apesar da alta incidência de infecção por *Histoplasma* em humanos ser relatada principalmente em áreas tropicais e subtropicais das Américas, o verdadeiro alcance da doença é provavelmente maior, visto que esta micose já foi encontrada no Canadá e no deserto da Patagônia na Argentina. O Brasil apresenta uma das maiores incidências de histoplasmosis na América Latina e o estado do Ceará tem uma das maiores taxas de mortalidade por histoplasmosis do mundo, onde a taxa de mortalidade varia entre 33-42% (Damasceno et al., 2019; Montenegro-Idrogo et al., 2020).

De acordo com Damasceno et al. (2019), variações genéticas podem existir no *Histoplasma* e determinar maior infectividade em alguns indivíduos, além disso o paciente com HIV pode ser coinfestado por dois ou mais genótipos que podem ter impacto significativo na progressão da doença. O estudo dos mesmos autores em 2019 identificou no Brasil dois genótipos de *Histoplasma* denominados “população Nordeste BR1” e “população Nordeste BR2”. No entanto, as diferenças nos fenótipos ou aspectos clínicos não foram observadas no estudo.

Em muitos estados brasileiros, além do Ceará há altas taxas de histoplasmose em pacientes com AIDS, e em muitos casos os pacientes relatam viver em áreas urbanas sem quaisquer fatores de risco aparentes para histoplasmose. É provável que vários pacientes adquiram a micose em áreas urbanas das cidades (Ferreira et al., 2017). O fenômeno da urbanização, especialmente quando é mal planejado como em muitas cidades, causa várias mudanças importantes no ambiente. O habitat natural de muitas espécies são perdidas, incluindo aquelas para pássaros e morcegos que tem que se reajustar ao ambiente urbano para sobreviver. Isso contribui para o surgimento e disseminação de várias doenças nas áreas urbanas como a histoplasmose (Negri, Negri, & Angeoletto, 2019).

Estudo retrospectivo de Ferreira et al. (2017) realizado no Brasil, entre janeiro de 2003 e Julho de 2014, para pacientes com AIDS e histoplasmose que moravam em Goiânia foi conduzido para avaliar a incidência de histoplasmose. No estudo a coinfeção com HIV e histoplasmose disseminada foi associada a altas taxas de mortalidade (53%) no hospital de referência para doenças infecciosas. Os principais sintomas envolveram o sistema respiratório, gastrointestinal e cutâneo e a distribuição de casos incluiu áreas urbanas sem quaisquer fatores de risco aparentes para histoplasmose.

A histoplasmose é ocasionalmente encontrada em países não endêmicos devido a viagens internacionais e migrações frequentes, bem como um aumento no número de anfitriões vulneráveis, como pacientes com imunodeficiências (Cardoso et al., 2020). No Japão, por exemplo, a histoplasmose é considerada rara, o estudo de Hatakeyama et al. (2019) neste país exhibe um relato de caso de histoplasmose disseminada em homem japonês infectado com HIV que frequentemente viajava para países onde a histoplasmose era endêmica. Os autores discutem que o caso enfatiza a importância de observar os detalhes não apenas da atual residência dos pacientes, mas também sua residência anterior e viagens.

Coinfeção HIV, *Histoplasma capsulatum* e outros microrganismos oportunistas

Uma infecção oportunista ocorre quando há deficiência do sistema imune inato ou adaptativo e assim organismos não estritamente patogênicos infectam um hospedeiro. Histoplasmose disseminada progressiva (HDP) geralmente ocorre nos pacientes imunocomprometidos, especialmente na população HIV, devido a falha na imunidade mediada por células. Essas infecções são importantes causa de morbimortalidade em indivíduos imunocomprometidos. O tipo e gravidade do defeito imunológico determina o perfil do potencial agente etiológico e a infecção oportunista (Joao et al., 2020; Kuate et al., 2021).

A coinfeção entre HIV e *Histoplasma capsulatum* pode ser explicada pelo imunocomprometimento causado pelo vírus, o que torna os pacientes mais suscetíveis à infecções concomitantes (Carreto-Binaghi et al., 2019). Na presente pesquisa, identificou-se vários estudos na América Latina a respeito da prevalência da coinfeção entre HIV e *H. Capsulatum*, foi encontrado as seguintes porcentagens: 61% em população indígena no México (Aranda-Audelo, Rivera-Martínez & Corzo-León, 2018), 19% em hospital do México (Carreto-Binaghi et al., 2019) e 38,4% na Guatemala (Samayoa et al., 2017). Além disso, um estudo retrospectivo descritivo de Pérez-Lazo et al. (2017) reportou uma série de casos no Peru desta coinfeção, em 59,3% a HD foi a doença definidora de AIDS.

Além disso, uma infecção pode causar o estabelecimento de outras infecções. Indivíduos imunossuprimidos podem ter múltiplas infecções oportunistas coexistindo (Anot et al., 2020; Basso et al., 2020).

Em estudo de coorte de Caceres, Tobón, Restrepo, Chiller e Gómez (2018) em indivíduos HIV tendo histoplasmose disseminada, mais da metade apresentava uma doença infecciosa oportunista adicional o que contribui para uma significativa morbidade e mortalidade. Neste estudo, 78% tiveram uma infecção oportunista, 17% tiveram duas e 4% tiveram três infecções oportunistas adicionais.

São vários os estudos que encontraram além da infecção de HIV e *Histoplasma* mais infecções oportunistas, como: *Pneumocystis jirovecii* (Carreto-Binaghi et al., 2019), *Rhodococcus equi* (Lambaré, Benítez, Taboada, Samaniego, & Sanabria,

2016), *Mycobacterium avium* (Basso et al., 2020), infecção micobacteriana (Samayoa et al., 2017), infecção micobacteriana não tuberculosas disseminada (Choi et al., 2019).

Em concordância com o exposto, o estudo de Samayoa et al. (2019) em Guatemala observou 12 coinfeções (5 histoplasmose e criptococose, 4 histoplasmose e TB, 2 criptococose e TB, e 1 TB e micobactérias não tuberculosas-MNT).

O estudo de Messina et al. (2020) traz relato de caso argentino de coinfeção grave por histoplasmose e infecções por COVID-19 em um paciente com HIV em Buenos Aires na Argentina e o estudo de Basso et al. (2021) traz a mesma coinfeção no estado do Rio Grande do Sul no Brasil.

A maioria dos relatórios associando infecções fúngicas ao Covid-19 até então eram de invasão por aspergilose (Neufeld (2020)). Assim, a histoplasmose deve ser incluída como uma possibilidade de diagnóstico em coinfeções fúngicas oportunistas em pacientes com AIDS e COVID-19, principalmente em áreas endêmicas.

É importante que os médicos considerem e investiguem um amplo espectro de doenças que podem ocorrer como coinfeções e que compartilham os mesmos sinais e sintomas clínicos em pacientes imunossuprimidos (Basso et al., 2020). Devido a grande frequência da coinfeção de HIV, Histoplasmose e Tuberculose o próximo tópico dará maior ênfase a esta coinfeção oportunista.

HIV, Histoplasmose e Tuberculose

Estima-se que a coinfeção com tuberculose (TB) pode ocorrer entre 8% a 15% das pessoas infectadas com HIV e afligidos com histoplasmose (Agudelo et al., 2012).

Estudo de Anot et al. (2020) descreve um caso de histoplasmose disseminada com tuberculose disseminada em paciente HIV e os autores discutem que Histoplasmose e TB compartilham várias manifestações incluindo febre, perda de peso, suores noturnos, fadiga, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia que pode torna-se absolutamente impossível atribuí-lo clinicamente a uma das doenças. Avaliação histopatológica, tanto para elementos fúngicos quanto para organismos ácido resistentes e confirmação microbiológica, é o meio de maior sucesso para estabelecer qualquer duplo diagnóstico.

É recomendável que o diagnóstico de TB deve ser considerado primeiro quando ambas as infecções ocorrem simultaneamente e a histoplasmose deve ser avaliada mais detalhadamente quando o paciente tem resposta insatisfatória aos agentes antituberculares. Apesar da escassez de notificações, deve-se suspeitar de infecção dupla, especialmente quando as características clínicas são incomuns ou a resposta ao tratamento é insatisfatório (Agudelo et al., 2012).

A co-ocorrência de formas disseminadas de tuberculose e histoplasmose em pacientes em tratamento recente para HIV tem implicações importantes para o diagnóstico e tratamento, especialmente no contexto de interações medicamentosas (Anot et al., 2020).

Casos de coinfeção de HIV, tuberculose e Histoplasmose são prevalentes na região Subsaariana da África (SSA) e este tema é apresentado na revisão de Kuate et al. (2021). Os autores discutem que nesta região a histoplasmose é comumente diagnosticado erroneamente como tuberculose pulmonar. Isso também se deve, em parte, à falta de equipes clínicas e laboratoriais treinadas para fazer um diagnóstico definitivo de histoplasmose. Existe um baixo índice de suspeita clínica de histoplasmose, e os casos são principalmente descobertos acidentalmente e documentados através de relatos e séries de casos. Da mesma forma, o alto custo e a falta de diagnóstico de fungos na maioria dos países da SSA torna difícil fazer um diagnóstico (Oladele et al., 2020; Mandengue, Ekeng, & Oladele, 2021).

Um fato intrigante observado no estudo de Samayoa et al. (2017) com pacientes HIV foi que os pacientes coinfectados com *Histoplasma* e *Mycobacterium* tiveram melhores taxas de sobrevivência do que aqueles infectados com *Histoplasma* apenas. Os autores relatam que uma possível explicação para este achado pode ser que *M. tuberculosis* regula a produção de várias citocinas. A hipótese é que em pacientes com HIV coinfectados com *M. tuberculosis* e *Histoplasma*, o *M.*

tuberculosis ativo e seus efeitos no aumento da produção de TNF- α e IFN- γ atuam como um mecanismo semiprotetor contra histoplasmose, um mecanismo que está ausente em pacientes com HIV infectados apenas com *Histoplasma* (Walzl, Ronacher, Hanekom, Scriba, & Zumla, 2011; Samayoa et al., 2017). Maiores estudos são necessários para testar esta hipótese.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas decorrentes da infecção por *Histoplasma* podem ser diversas, dependendo do estado imunológico do paciente (Torres-González et al., 2018; Choi et al., 2019).

No paciente com HIV ocorre uma desregulação da resposta imune que gera um estado pró-inflamatório dependente da imunidade inata, além da depleção das células NK. Quando ocorre a expressão imunológica excessiva de um agente oportunista em um estágio avançado de infecção pelo HIV começa a ocorrer um quadro clínico oligossintomático; A progressão inflamatória sistêmica diante da persistência do agente infeccioso permite a subsequente progressão para disfunção orgânica múltipla comumente chamada de histoplasmose disseminada progressiva [HDP] (Deodhar et al, 2013; Montenegro-Idrogo et al., 2020).

HDP é geralmente visto em pacientes com AIDS com contagens absolutas de linfócitos T CD4 entre 150–200 células/uL (Kuate et al., 2021). A HDP apresenta sinais e sintomas inespecíficos: febres, suores noturnos, perda de peso, tosse, dispneia, fadiga, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e, com menos frequência, pele, gastrointestinal, e manifestações do sistema nervoso central. Outras alterações laboratoriais (embora não específicos) incluem: pancitopenia, ferritina e desidrogenase láctica elevadas e alterações dos testes de função hepática (Caceres et al., 2016; Choi et al., 2019; Anot et al., 2020).

Caceres et al. (2016) conduziram pesquisa no Hospital La María in Medellín (Colômbia) que teve por finalidade obter um perfil clínico e laboratorial de pessoas que vivem com o vírus HIV com histoplasmose disseminada. Durante 3 anos foram identificados 89 pacientes com HIV hospitalizados com sintomas sugestivos de histoplasmose disseminada, dos quais 51% tiveram a histoplasmose confirmada e no estudo foi observado que uma grande proporção (84%) dos pacientes com HDP tinham sintomas gastrointestinais.

Em concordância, o estudo de Gonzales Zamora e Espinoza (2017) traz relato de caso de paciente com coinfeção por HIV, *Histoplasma* e citomegalovírus gerando problemas gastrointestinais no paciente e o estudo de Nacher et al. (2021b) que realizou retrospectiva multicêntrica na Guiana Francesa, região ultramarina da França, onde evidenciou que 70% dos pacientes com histoplasmose disseminada tiveram uma manifestação gastrointestinal. Outros relatórios indicam frequências menores (variando de 2% a 46% (Caceres et al., 2016).

A disseminação generalizada do fungo no organismos nesses pacientes pode afetar qualquer sistema orgânico, incluindo o sistema gastrointestinal, que pode estar envolvido em até 12% dos caso. Os sintomas relatados com mais frequência em pacientes com HIV com histoplasmose gastrointestinal incluem febre, diarreia (principalmente aquosa), perda de peso e dor no abdômen (Gonzales Zamora & Espinoza, 2017).

Manifestações gastrointestinais aparecem mais frequentemente em populações sul-americanas. Isso pode representar apenas associações aleatórias, mas pode-se discutir diferenças na microbiota, patógenos gastrointestinais endêmicos ou práticas culturais de alimentação que de alguma forma modulam o risco de localizações gastrointestinais. Focos inflamatórios podem atrair monócitos / macrófagos infectados que, portanto, trazem o fungo para o tubo digestivo rico em estruturas imunológicas (Nacher et al., 2021b).

Os autores (Nacher et al., 2021b) destacam como é importante que os médicos em áreas endêmicas suspeitem de histoplasmose disseminada e prescrevam endoscopias ao encontrar problemas gastrointestinais em pacientes com HIV avançado. Um diagnóstico de *H. capsulatum* através do auxílio da endoscopia, pode ser firmado mais rápido e isto pode

explicar o resultado encontrado no estudo, onde os pacientes com manifestações gastrointestinais tiveram menor gravidade e letalidade do que naqueles sem sintomas gastrointestinais.

Nacher et al. (2021a) estudaram 349 casos de histoplasmose disseminada em pacientes HIV para verificar se a histoplasmose adrenal e a insuficiência adrenal primária são manifestações características de pacientes com histoplasmose e HIV, nesta pesquisa foi observado que apenas 0,85% apresentaram insuficiência adrenal e que a imunossupressão das glândulas supra-renais não representam um nicho particular para a proliferação do *Histoplasma*.

Outra manifestação que ocorre nos pacientes coinfectados é a síndrome hemofagocítica (SHF) e essa costuma estar associada a alta mortalidade (Castelli, Rosenthal, Bender Ignacio, Chu, 2015). O diagnóstico de SHF implica na inclusão em pelo menos cinco de oito critérios estabelecidos por Henter et al. publicados na diretriz do HLH 2004 (Henter et al., 2007). Em estudo retrospectivo de série de casos dos autores Montenegro-Idrogo et al. (2020) 62,5% dos pacientes cumpriam os critérios diagnósticos de SHF e as apresentações clínicas mais frequentes foram síndrome linfoproliferativa e consumptiva, comprometimento respiratório e citopenia.

Outra apresentação que é observada na coinfeção cursando com histoplasmose disseminada é a presença de lesões cutâneas. Em geral são inespecíficas e geralmente surgem após a disseminação de um foco primário de doença. Ocorre em 4-11% dos casos como resultado de invasão cutânea secundária devido à disseminação hematogênica do fungo. As lesões são polimórficas e começam como máculas ou pápulas, e posteriormente aumentam em número e tamanho, causando nódulos e às vezes úlceras, localizadas na face ou generalizadas (Chena et al., 2016; Ahuja, Bhardwaj, & Agarwal, 2021).

No estudo de Chena et al. (2016) e de Sánchez, Reus, Rivero e de Paz (2017) são relatados casos de lesões cutâneas em pacientes de origem latino-americana. Lesões de pele são referidas como raras em pacientes diagnosticados nos Estados Unidos, ocorrendo em menos de 10% dos casos. Por outro lado, entre os casos latino-americanos, as lesões cutâneas são relatadas em 38% a 85% dos pacientes com histoplasmose e AIDS. Acredita-se que seja devido a diferenças moleculares em cepas de *H. capsulatum* prevalentes nos Estados Unidos e na América do Sul, sugerindo um tropismo fúngico de pele em cepas sul-americanas (Marques, Silveiras, Camargo, & Marques, 2013; Caceres et al., 2016).

As lesões cutâneas da histoplasmose não são diagnósticas por si mesmas em pacientes imunossuprimidos, como muitas outras doenças infecciosas e não infecciosas que compartilham um padrão morfológico semelhante como leishmaniose tegumentar, esporotricose, sífilis, paracoccidiomicose e tuberculose. No entanto, percebe-se a importância das lesões cutâneas como indício de doença sistêmica e da imunossupressão subjacente, o que também pode auxiliar no diagnóstico precoce da histoplasmose e permitir tratamento específico imediato (Chena et al., 2016).

Métodos de diagnóstico

O diagnóstico diferencial da histoplasmose é fundamental, já que a forma disseminada apresenta sintomas inespecíficos que somados a um histórico de exposição incerto, pode criar desafios diagnósticos (Cáceres et al., 2018; Basso et al., 2021)

Existem testes para detecção do fungo com base em métodos de cultura, métodos sorológicos, histopatológicos, microscopia, métodos de detecção de antígeno e métodos moleculares (Hatakeyama et al., 2019; Kuate et al., 2021). Cultura de amostras de sangue, espécimes respiratórios, tecido da pele, mucosa oral, medula óssea, linfonodos, fígado e, muito frequentemente, o sistema gastrointestinal, são examinados e cultivados a fim de identificar *H. capsulatum* (Caceres et al., 2016; Nacher et al., 2021b).

O fungo causador é de crescimento lento e requer biossegurança avançada para seu manuseio. Se houver suspeita de histoplasmose, os médicos devem informar o laboratório que as culturas devem ser incubadas por 6 semanas (Torres-González et al., 2018; Hatakeyama et al., 2019; Samayoa et al., 2019).

Métodos laboratoriais convencionais usados para o diagnóstico de histoplasmose, como cultura e análise histopatológica, apresentam baixa sensibilidade (50%) e testes de anticorpos também têm uma sensibilidade fraca (30 a 70%) em pessoas imunocomprometidas. Testes moleculares têm sido desenvolvidos por diferentes grupos e laboratórios de referência e têm mostrado resultados promissores, no entanto nenhum desses testes é comercialmente disponível e eles precisam de validação mais extensa, a fim de serem usados de forma mais ampla (Hage, Azar, Bahr, Loyd, & Wheat, 2015; Cáceres et al., 2018).

O antígeno de urina *Histoplasma* (HUAg) tem sido o método preferido para diagnosticar histoplasmose disseminada em pacientes com HIV. Este ensaio usa urina, uma amostra clínica facilmente obtida e a metodologia utilizada é o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) que pode ser realizado em menos de 3 horas e é uma técnica robusta, altamente reproduzível e reduz significativamente o tempo para o diagnóstico de HDP (Pérez-Lazo et al., 2017; Torres-González et al., 2018; Samayoa et al., 2019). Na literatura são citados 3 ensaios desenvolvidos.

O primeiro ensaio citado é o MVista-HUAg (Miravista Diagnostics, Indianapolis, IN, EUA) que provou ser altamente sensível (95%), mas este teste é oferecido como um serviço por um laboratório privado nos Estados Unidos e não tem sido amplamente disponível na maioria dos países latino-americanos (Cáceres et al., 2018; Torres-González et al., 2018).

O segundo ELISA disponível comercialmente foi aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) em 2007, é o IMMY ALPHA *Histoplasma* (Immuno-Mycologics-IMMY, Norman, OK, EUA) também produzido pelos Estados Unidos. Mas relatórios anteriores demonstraram um baixo desempenho analítico para este kit (44% sensibilidade). Esse foi aprovado para uso clínico no local e, portanto, útil para regiões fora dos Estados Unidos (Falci, Hoffmann, Paskulin, & Pasqualotto, 2017; Cáceres et al., 2018).

O estudo de coorte de precisão diagnóstica de Torres-González et al. (2018) avaliou este kit entre pacientes HIV com suspeita de histoplasmose e encontraram uma alta especificidade, mas também foi encontrada baixa sensibilidade (ou seja, um resultado positivo de antígeno de *Histoplasma* na urina é quase inequívoco, mas um resultado negativo não exclui o HDP). Assim o teste pode ser útil para iniciar antifúngicos precoces, mas uma abordagem baseada em cultura é necessária, uma vez que as coinfeções são frequentes e um resultado negativo não exclui HDP (Torres-González et al., 2018).

O terceiro ELISA citado foi objeto de pesquisa dos autores Cáceres et al. (2018) que realizaram estudo com objetivo de validar o kit que se trata de um antígeno comercial de *Histoplasma* (Histoplasma Galactomannan - HGM) em uma técnica de ELISA sanduíche de anticorpo monoclonal único, desenvolvido também pela IMMY (Immuno-Mycologics, Norman, OK, EUA). A pesquisa foi realizado em dois países Guatemala e Colômbia com pessoas que vivem com HIV / AIDS. A sensibilidade foi 98% e a especificidade foi de 97%. O teste mostrou um alto desempenho com resultados reprodutíveis sugerindo que pode ser usado para detectar HDP em indivíduos HIV. Dessa forma, este ELISA demonstra ser uma boa escolha de teste para diagnóstico da HDP.

Além disso, nos testes de antígeno em ELISA podem ser utilizadas além de amostras de urina, materiais biológicos, como soro e fluido de lavagem brônquica alveolar. Tanto a antigenúria quanto a antigenemia têm sensibilidade e um valor diagnóstico semelhante na histoplasmose (Pérez-Lazo et al., 2017). O fabricante recomenda que este teste não seja a única ferramenta de diagnóstico porque pode haver reação cruzada com blastomicose, paracoccidiodomicose, peniciliose, esporotricose, coccidiodomicose (menos comum) e aspergilose (rara). Além disso, pode ser usado para monitorar a resposta ao tratamento antifúngico (Falci et al., 2017).

A detecção do antígeno urinário para *Histoplasma* em casos de HD deve ser realizada concomitantemente à cultura ou à biópsia, por ser um método mais rápido, com alta sensibilidade e especificidade (Montenegro-Idrogo et al., 2020).

Testes complementares usando análise microscópica do buffy coat, análise histopatológica, cultura e detecção de anticorpos ou DNA devem ser utilizados em pacientes com formas clínicas de histoplasmose diferentes da doença disseminada (Perez et al., 2021).

A detecção rápida da HD em pacientes HIV torna-se essencial já que permite reduzir as taxas de mortalidade devido ao diagnóstico tardio (Oladele et al., 2018; Basso et al., 2020; Baker, Kosmidis, Rozaliyani, Wahyuningsih, & Denning, 2020; Perez et al., 2021).

Em alguns países em desenvolvimento, existe acesso limitado a ensaios de diagnóstico específicos como nos países da África Subsaariana e assim muitos pacientes morrem nestes países sem o diagnóstico da histoplasmose pois os métodos diagnósticos não estão disponíveis (Kuate et al., 2021; Perez et al., 2021). Há uma necessidade urgente de colocar em prática técnicas simples de diagnóstico rápido para histoplasmose nos países da África Subsaariana, onde a doença ainda é subdiagnosticada (Hatakeyama et al., 2019).

É necessário que todos os países tenham acesso prioritário para diagnósticos *in vitro* de alta qualidade para a detecção rápida de antígenos de *Histoplasma*. A implementação desta recomendação pressupõe a tomada de medidas adequadas para garantir disponibilidade de teste de antígeno em serviços de saúde que gerenciam a AIDS avançada (Bongomin et al., 2019; Perez et al., 2021).

Desafios no tratamento da coinfeção

O tratamento antifúngico dependerá da rapidez com que o diagnóstico presuntivo é feito ou o diagnóstico definitivo é alcançado, pois a escolha de qual medicação administrar depende da severidade dos sintomas, imunossupressão do paciente e da disseminação da doença (Montenegro-Idrogo et al., 2020).

Acesso ao antifúngico ideal é de grande importância. Medicamentos antifúngicos ideais para o tratamento de pessoas com histoplasmose são a anfotericina B convencional ou lipossomal e o itraconazol e estes fazem parte da Lista Modelo de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde [OMS] (Mandengue, Ekeng, & Oladele, 2021; WHO, 2021).

A maioria dos casos de histoplasmose não são tratados devido a falha em fazer um diagnóstico, ou são empiricamente tratada como tuberculose com baciloscopia negativa. Além disso, o custo do tratamento da histoplasmose ainda é alto, mesmo com um diagnóstico correto, itraconazol e anfotericina B, não são prontamente disponíveis em muitos países como os do continente africano (Kuate et al., 2021).

Entre as intervenções a considerar para a melhoria do acesso aos medicamentos antifúngicos está a redução do preço dos medicamentos, produção de genéricos e registro nacional de todos os antifúngicos. Além disso, educação em saúde apropriada para provedores de apoio, supervisão e orientação política em nível nacional sobre o gerenciamento de histoplasmose entre pessoas vivendo com HIV (Develoux, Amona, & Hennequin, 2021; Perez et al., 2021).

4. Considerações Finais

Esta revisão possibilitou traçar um panorama sobre os últimos estudos publicados a respeito da coinfeção entre HIV e *Histoplasma capsulatum*. Percebe-se a ausência de estudos com enfoque no tratamento da histoplasmose e faz-se necessário intensificar esforços para o desenvolvimento de pesquisas que colaborem neste aspecto.

A alta mortalidade em pacientes com HIV e Histoplasmose ocorre muitas vezes pela gravidade da doença, mas também por fatores como dificuldade de suspeita clínica, diagnóstico tardio devido à falta de laboratórios implantados, diagnóstico de infecção por HIV tardia, início tardio de tratamento antifúngico ou a não disponibilidade de medicamentos.

É necessário que os países em desenvolvimento construam capacidade local para o diagnóstico micológico para que os pacientes sejam gerenciados de forma adequada, e para melhorar o índice de suspeita clínica e a capacidade de diagnóstico.

Com o estudo foi possível perceber como a histoplasmose pulmonar em indivíduos com HIV pode ser diagnosticada erroneamente e confundida com outras doenças como a tuberculose e que apesar de ser considerado como tendo uma epidemiologia predominantemente rural, muitos pacientes relatam residir em áreas urbanas. Isso sugere a necessidade de estudos ambientais para avaliação da contaminação ambiental e possíveis fatores de risco locais para infecção por *H. capsulatum*.

Recomenda-se ainda mais inquéritos sorológicos para determinar a prevalência real desta infecção, já que a Histoplasmose é uma doença relacionada à AIDS ainda amplamente subdiagnosticada.

Referências

- Agudelo, C. A., Restrepo, C. A., Molina, D. A., Tobón, A. M., Kauffman, C. A., Murillo, C., & Restrepo, A. (2012). Tuberculosis and histoplasmosis co-infection in AIDS patients. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 87(6), 1094.
- Alencar, D. L. D., Marques, A. P. D. O., Leal, M. C. C., & Vieira, J. D. C. M. (2014). Fatores que interferem na sexualidade de idosos: uma revisão integrativa. *Ciência & Saúde Coletiva*, 19, 3533-3542.
- Ahuja, A., Bhardwaj, M., & Agarwal, P. (2021). Cutaneous Histoplasmosis in HIV Seronegative Patients: A Clinicopathological Analysis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 1(6). Advance online publication. <https://doi.org/10.1159/000513399>
- Anot, K., Sharma, S., Gupta, M., & Kaur, D. (2020). Disseminated histoplasmosis and tuberculosis: dual infection in a non-endemic region. *BMJ case reports*, 13(8), e235531. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-235531>
- Aranda-Audelo, M., Rivera-Martínez, N. E., & Corzo-León, D. E. (2018). Characteristics of Invasive Fungal Infections among HIV Individuals from an Indigenous Origin in Mexico. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 4(3), 109. <https://doi.org/10.3390/jof4030109>
- Baker, J., Kosmidis, C., Rozaliyani, A., Wahyuningsih, R., & Denning, D. W. (2020). Chronic Pulmonary Histoplasmosis-A Scoping Literature Review. *Open forum infectious diseases*, 7(5), ofaa119. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa119>
- Basso, R. P., Poester, V. R., Benelli, J. L., Stevens, D. A., Zogbi, H. E., Vasconcellos, I., Pasqualotto, A. C., & Xavier, M. O. (2021). COVID-19-Associated Histoplasmosis in an AIDS Patient. *Mycopathologia*, 186(1), 109–112. <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00505-1>
- Basso, R. P., Poester, V. R., Silveira, J. M., Vieira, R. S., Mota, L., Klafke, G. B., Müller, J. N. et al (2020). *Histoplasma capsulatum* and *Mycobacterium avium* co-infection in an immunocompromised patient: Case report and literature review. *Medical mycology case reports*, 28, 29–32. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2020.04.001>
- Bongomin, F., Govender, N. P., Chakrabarti, A., Robert-Gangneux, F., Boulware, D. R., Zafar, A., Oladele, R. O. et al. (2019). Essential in vitro diagnostics for advanced HIV and serious fungal diseases: international experts' consensus recommendations. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 38(9), 1581–1584. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03600-4>
- Cáceres, D. H., Samayoa, B. E., Medina, N. G., Tobón, A. M., Guzmán, B. J., Mercado, D., Restrepo, A., et al. (2018). Multicenter Validation of Commercial Antigenuria Reagents To Diagnose Progressive Disseminated Histoplasmosis in People Living with HIV/AIDS in Two Latin American Countries. *Journal of clinical microbiology*, 56(6), e01959-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01959-17>
- Caceres, D. H., Tobón, A. M., Cleveland, A. A., Scheel, C. M., Berbesi, D. Y., Ochoa, J., Restrepo, A., et al. (2016). Clinical and Laboratory Profile of Persons Living with Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome and Histoplasmosis from a Colombian Hospital. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 95(4), 918–924. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0837>
- Caceres, D. H., Tobón, Á. M., Restrepo, Á., Chiller, T., & Gómez, B. L. (2018). The important role of co-infections in patients with AIDS and progressive disseminated histoplasmosis (PDH): A cohort from Colombia. *Medical mycology case reports*, 19, 41–44. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2017.07.004>
- Cardoso, D. M., Madeira, P. A., Lima, I. M., Loubach, M. B. S., De Loyola, V. P. C. M., & Leite, P. M. (2020) Relato de experiência de um minicurso sobre doenças de impacto à saúde do viajante: Uma Abordagem Interdisciplinar. *Movimento humano, saúde e desempenho* 2, 1-388.
- Carreto-Binaghi, L. E., Morales-Villarreal, F. R., García-de la Torre, G., Vite-Garín, T., Ramirez, J. A., Aliouat, E. M., Martínez-Orozco, J. A., & Taylor, M. L. (2019). Histoplasma capsulatum and Pneumocystis jirovecii coinfection in hospitalized HIV and non-HIV patients from a tertiary care hospital in Mexico. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 86, 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.06.010>
- Castelli AA, Rosenthal DG, Bender Ignacio R, Chu HY. (2015). Hemophagocyticlymphohistiocytosis secondary to human immunodeficiency virus-associated histoplasmosis. *Open Forum Infect Dis*.2.
- Chena, L., Nara, E., Canese, A., Aguilar, G., Araujo, P., Taboada, A., ... & Russomando, G. (2016). Coinfección Leishmania infantum, VIH e Histoplasma capsulatum: manifestaciones dermatológicas. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 14(3).

- Choi, J., Nikoomeanesh, K., Uppal, J., & Wang, S. (2019). Progressive disseminated histoplasmosis with concomitant disseminated nontuberculous mycobacterial infection in a patient with AIDS from a nonendemic region (California). *BMC pulmonary medicine*, 19(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0808-8>
- Damasceno, L. S., Teixeira, M. M., Barker, B. M., Almeida, M. A., Muniz, M. M., Pizzini, C. V., Mesquita, J. et al. (2019). Novel clinical and dual infection by *Histoplasma capsulatum* genotypes in HIV patients from Northeastern, Brazil. *Scientific reports*, 9(1), 11789. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48111-6>
- Deodhar, D., Frenzen, F., Rupali, P., David, D., Promila, M., Ramya, I., & Seshadri, M. S. (2013). Disseminated histoplasmosis: a comparative study of the clinical features and outcome among immunocompromised and immunocompetent patients. *The National medical journal of India*, 26(4), 214–215.
- Develoux, M., Amona, F. M., & Hennequin, C. (2021). Histoplasmosis Caused by *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*: A Comprehensive Review of Cases From 1993 to 2019. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(3), e543–e549. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1304>
- Falci, D. R., Hoffmann, E. R., Paskulin, D. D., & Pasqualotto, A. C. (2017). Progressive disseminated histoplasmosis: a systematic review on the performance of non-culture-based diagnostic tests. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 21(1), 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.09.012>
- Ferreira, B. S., Araújo Filho, J. A., Pereira, N.M., Godoy, L.M., Lamounier, B.B, Nunes, E.D., & Rosa, L.E. (2017). Disseminated histoplasmosis in AIDS patients: an urban disease. Experience in a metropolis in the middle east of Brasil. *Le infezioni in medicina*, 25(3), 258–262.
- Ferreira, V. F., Rocha, G. O. R. D., Lopes, M. M. B., Santos, M. S. D., & Miranda, S. A. D. (2014). Educação em saúde e cidadania: revisão integrativa. *Trabalho, educação e saúde*, 12, 363-378.
- Fortunato, J. G., Furtado, M. S., de Assis Hirabae, L. F., & Oliveira, J. A. (2013). Escalas de dor no paciente crítico: uma revisão integrativa. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, 12(3).
- Gonzales Zamora, J. A., & Espinoza, L. A. (2017). Histoplasma and Cytomegalovirus Coinfection of the Gastrointestinal Tract in a Patient with AIDS: A Case Report and Review of the Literature. *Diseases (Basel, Switzerland)*, 5(4), 30. <https://doi.org/10.3390/diseases5040030>
- Graner, K. M., & Cerqueira, A. T. D. A. R. (2019). Revisão integrativa: sofrimento psíquico em estudantes universitários e fatores associados. *Ciência & Saúde Coletiva*, 24, 1327-1346.
- Hage, C. A., Azar, M. M., Bahr, N., Loyd, J., & Wheat, L. J. (2015). Histoplasmosis: Up-to-Date Evidence-Based Approach to Diagnosis and Management. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 36(5), 729–745. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562899>
- Hatakeyama, S., Okamoto, K., Ogura, K., Sugita, C., & Nagi, M. (2019). Histoplasmosis among HIV-Infected Patients in Japan: a Case Report and Literature Review. *Japanese journal of infectious diseases*, 72(5), 330–333. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2018.354>
- Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. (2007) HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lympho-histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 48(124).
- Joao, I., Bujdaková, H., & Jordao, L. (2020). Opportunist Coinfections by Nontuberculous Mycobacteria and Fungi in Immunocompromised Patients. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 9(11), 771. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9110771>
- Kuate, M., Ekeng, B. E., Kwizera, R., Mandengue, C., & Bongomin, F. (2021). Histoplasmosis overlapping with HIV and tuberculosis in sub-Saharan Africa: challenges and research priorities. *Therapeutic advances in infectious disease*, 8. <https://doi.org/10.1177/20499361211008675>
- Lambaré, Juan Manuel, Benítez, Gustavo, Taboada, Aurelia, Samaniego, Stela, & Sanabria, Gabriela. (2016). Coinfección pulmonar por *Rhodococcus equi* e Histoplasmosis en paciente con SIDA. *Revista del Instituto de Medicina Tropical*, 11(2), 33-35. <https://dx.doi.org/10.18004/imt/201611233-35>
- Lima, R. B. W. e ., Silva, M. dos S., Silva, J. G. R. da ., Leite, J. V. C. ., Suassuna, F. C. M. ., & Barbosa, J. da S. (2021). Photodynamic therapy in endodontic treatment: An integrative review . *Research, Society and Development*, 10(9), e48610918142. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i9.18142>
- Male, D., Brostoff, J., Roth, D. B., & Roitt, I. M. (2014). *Imunologia*. Elsevier Brasil.
- Mandengue, C. E., Ekeng, B. E., & Oladele, R. O. (2021). Disseminated histoplasmosis; a threat in advanced HIV disease population in sub-Saharan Africa?. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 115-144.
- Marques, S. A., Silveiras, M. R., Camargo, R. M., & Marques, M. E. (2013). Cutaneous histoplasmosis disclosing an HIV-infection. *Anais brasileiros de dermatologia*, 88(3), 420–423. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20131812>
- Messina, F. A., Marin, E., Caceres, D. H., Romero, M., Depardo, R., Priarone, M. M., Rey, L., Vázquez, M., Verweij, P. E., Chiller, T. M., & Santiso, G. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Patient with Disseminated Histoplasmosis and HIV-A Case Report from Argentina and Literature Review. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 6(4), 275. <https://doi.org/10.3390/jof6040275>
- Montenegro-Idrogo, J. J., Chiappe-Gonzalez, A., Vargas-Gonzales, R., Arévalo, J., Ñavincopa, M., & Ticona, E. (2020). Histoplasmosis diseminada y síndrome hemofagocítico en pacientes VIH: serie de casos en un hospital peruano. *Revista iberoamericana de micología*, 37(1), 28–33. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2019.09.002>
- Nacher, M., Alsibai, K. D., Valdes, A., Abboud, P., Adenis, A., Blaizot, R., Blanchet, D., et al. (2021a). HIV-Associated Disseminated Histoplasmosis and Rare Adrenal Involvement: Evidence of Absence or Absence of Evidence. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 619459. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.619459>
- Nacher, M., Valdes, A., Adenis, A., Blaizot, R., Abboud, P., Demar, M., Djossou, F. et al. (2021b). Gastrointestinal disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients: A descriptive and comparative study. *PLoS neglected tropical diseases*, 15(1), e0009050. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009050>

Negri, I. C. O., Negri, S. S., & Angeoletto, F. (2019). As cidades médias brasileiras precisam ser mais amigáveis aos morcegos, principalmente nos hotspots de biodiversidade. *Terr@ Plural*, 13(3), 446-460.

Neufeld, P. M. (2020). A COVID-19 e o diagnóstico da aspergilose pulmonar invasiva. *RBAC*, 52(2), 173-85.

Oladele, R. O., Toriello, C., Ogunsola, F. T., Ayanlowo, O. O., Foden, P., Fayemiwo, A. S., Osaigbovo, I. I. et al (2018). Prior subclinical histoplasmosis revealed in Nigeria using histoplasmin skin testing. *PLoS one*, 13(5), e0196224. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196224>

Oladele, R., Otu, A. A., Olubamwo, O., Makanjuola, O. B., Ochang, E. A., Ejembi, J., Irurhe, N. et al. (2020). Evaluation of knowledge and awareness of invasive fungal infections amongst resident doctors in Nigeria. *The Pan African medical journal*, 36, 297. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.297.23279>

Perez, F., Caceres, D. H., Ford, N., Ravasi, G., Gomez, B. L., Pasqualotto, A. C., Hine, P. et al (2021). Summary of Guidelines for Managing Histoplasmosis among People Living with HIV. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 7(2), 134. <https://doi.org/10.3390/jof7020134>

Pérez-Lazo, G., Maquera-Afaray, J., Mejia, C. R., & Castillo, R. (2017). Histoplasmosis diseminada e infección por VIH: serie de casos en un hospital peruano. *Revista chilena de infectología*, 34(4), 365–369. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182017000400365>

Samayoa, B., Aguirre, L., Bonilla, O., Medina, N., Lau-Bonilla, D., Mercado, D., Moller, A. et al. (2019). The Diagnostic Laboratory Hub: A New Health Care System Reveals the Incidence and Mortality of Tuberculosis, Histoplasmosis, and Cryptococcosis of PWH in Guatemala. *Open forum infectious diseases*, 7(1), ofz534. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz534>

Samayoa, B., Roy, M., Cleveland, A. A., Medina, N., Lau-Bonilla, D., Scheel, C. M., Gomez, B. L. et al. (2017). High Mortality and Coinfection in a Prospective Cohort of Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome Patients with Histoplasmosis in Guatemala. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 97(1), 42–48. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0009>

Sánchez, G., Reus, S., Rivero, E., & de Paz, F. (2017). Lesiones faciales y hepatitis aguda en paciente infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana procedente de Paraguay [Facial lesions and acute hepatitis in an Human Immunodeficiency Virus infected patient from Paraguay]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 35(1), 52–53. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.04.005>

Silva, M. L. L. dos S., Santos, L. R. ., Pereira, B. M. de C. ., Veiga, A. V. M. ., Mass , D. W. ., Attem, M. S. ., & Santos, L. M. de S. A. dos . (2021). Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on the mental health of pregnant and postpartum women: an integrative review. *Research, Society and Development*, 10(10), e484101019186. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i10.19186>

Torres-González, P., Niembro-Ortega, M. D., Martínez-Gamboa, A., Ahumada-Topete, V. H., Andrade-Villanueva, J., Araujo-Meléndez, J., Chaparro-Sánchez, A. et al. (2018). Diagnostic accuracy cohort study and clinical value of the Histoplasma urine antigen (ALPHA Histoplasma EIA) for disseminated histoplasmosis among HIV infected patients: A multicenter study. *PLoS neglected tropical diseases*, 12(11), e0006872. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006872>

Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS [UNAIDS] (2021) Recuperado em 18 setembro, 2021, de <https://unaids.org.br/estatisticas/>

Versiani, M. S., Pereira, N. G., Barbosa, F. S., Leite, L. R. P., de Sousa Xavier, M. A., Bragança, C. R. S., ... & de Oliveira Xavier, A. R. E. (2021). Artigo revisão integrativa: genômica e proteômica SARS-COV-2. *Brazilian Journal of Development*, 7(2), 17156-17170.

Walzl, G., Ronacher, K., Hanekom, W., Scriba, T. J., & Zumla, A. (2011). Immunological biomarkers of tuberculosis. *Nature reviews. Immunology*, 11(5), 343–354. <https://doi.org/10.1038/nri2960>

World Health Organization [WHO] (2021). WHO Model List of Essential Medicines. Recuperado em 18 setembro, 2021, de <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>