

A adesão ao tratamento como fator prognóstico da histoplasmose em paciente com aids

Adherence to treatment as a prognostic factor for histoplasmosis in a patient with AIDS



Maisa Haddad Martins Mendes^{1*}

Catharina Aiello Barros¹

Eduardo Couto Silva¹

Georges Esper Kallás¹

Rafael Reis Scalese¹

Nelson Ribeiro Filho²

¹Centro Universitário FMABC, Medicina - Santo André - São Paulo - Brasil

²Centro Universitário FMABC, Infectologia - Santo André - São Paulo - Brasil



Submetido: 26 Agosto 2022

Aceito: 13 Junho 2023

Publicado: 11 Agosto 2023

***Autor para correspondência:**

Maisa Haddad Martins Mendes

E-mail: maisa.1297@hotmail.com

RESUMO

O manejo clínico da histoplasmose baseia-se no reconhecimento dos fatores de risco, no seu diagnóstico precoce e na adesão adequada ao tratamento, visto que embora possa ser uma doença potencialmente grave, é curável. O objetivo desse estudo é relatar um caso de histoplasmose em um paciente com aids, o qual evoluiu com repercussões clínicas desfavoráveis devido à má adesão ao tratamento e à falta de seguimento ambulatorial eficaz após várias hospitalizações.

Descritores: Histoplasmose; Síndrome de imunodeficiência adquirida; Cooperação e adesão ao tratamento; Relato de Caso.

ABSTRACT

The clinical management of histoplasmosis is dependent on the recognition of risk factors, their early diagnosis, and adequate adherence to treatment. Although histoplasmosis is a potentially serious disease, it is curable. The aim of this study was to report a case of histoplasmosis in a patient with AIDS, which progressed with unfavorable clinical repercussions due to poor adherence to treatment and lack of effective outpatient follow-up after several hospitalizations.

Headings: Histoplasmosis; Acquired immunodeficiency syndrome; Cooperation and adherence to treatment; Case Report.

INTRODUÇÃO

A histoplasmose é uma doença fúngica causada pela inalação de esporos do *Histoplasma capsulatum*¹. Possui distribuição global, mas a sua incidência no Brasil é imprecisa, pois apenas as hospitalizações precisam ser notificadas ao Ministério da Saúde, além de haver dificuldades no diagnóstico^{2,3}. A maioria dos infectados apresentam um quadro assintomático ou autolimitado e 0.05% das infecções evoluem para quadros graves⁴. Embora rara, a forma disseminada cursa com uma doença granulomatosa sistêmica cuja evolução, dependendo da intensidade da exposição, da imunidade do hospedeiro e do retardo no diagnóstico, pode ser fatal^{1,3}. Por outro lado, a própria infecção fúngica também pode provocar ou agravar o estado imunológico de base dos infectados, o que torna imperioso o seu diagnóstico precoce para o direcionamento de uma terapêutica adequada visando a melhor sobrevida dos pacientes^{5,6}.

O objetivo desse estudo é relatar o caso de um paciente com aids e histoplasmose que, embora potencialmente curável, evoluiu

DOI: 10.5935/2764-734X.e20230617

desfavoravelmente em consequência da falta de adesão e seguimento aos tratamentos propostos, permitindo recidivas e facilitando outras infecções secundárias concomitantes.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino de 38 anos, branco, mecânico, natural e procedente de São Paulo, com segundo grau incompleto de escolaridade. Tabagista de 19 maços/ano, ex-etilista e usuário de drogas ilícitas, diagnosticado com HIV há 10 anos, atualmente em uso irregular da terapia antirretroviral (TARV). Costuma frequentar pesqueiros na margem da Rodovia Anhanguera, no Estado de São Paulo. A queixa principal era “feridas na pele”. Quanto ao seu histórico, refere que em abril de 2019 havia sido internado pela primeira vez devido a lesões cutâneas, diagnosticadas por meio de biópsia cutânea como sendo histoplasmose (trouxe laudo anatomopatológico descrevendo “processo inflamatório crônico leve, supurativo, com esboço granulomatoso associado a células fúngicas compatíveis com *Histoplasma capsulatum*”). Não apresentava sintomas respiratórios associados e referiu ter recebido tratamento com “antibiótico na veia” (possivelmente anfotericina B), porém se evadiu.

Em meio a outros documentos apresentados pelo paciente constava um relatório médico de julho de 2019 (de outro serviço), documentando uma internação curta onde, de fato, foi prescrita anfotericina B e RIPE (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol) – o paciente esclareceu que aquela “foi a terceira vez que recebeu o diagnóstico de tuberculose, mas que nunca tratou”. Não havia detalhes sobre como foi estabelecido este novo diagnóstico de tuberculose, sendo que “o esquema de TARV foi mudado para efavirenz em substituição ao dolutegravir”. Neste relatório constava ainda contagem de linfócitos TCD4+ (LTCD4) de 1 cél./

mm³ e carga viral (CV) de 532.535 cópias/ml. “Devido ao iminente risco de nova evasão hospitalar, optou-se por alta precoce” daquele serviço “com itraconazol 400mg/dia”.

Em outubro de 2019, o paciente procurou outro hospital (o terceiro) por piora das lesões cutâneas há cerca de 40 dias, sendo que havia reduzido “por conta própria” a dose diária de itraconazol para 200mg/dia. Do relatório desta terceira internação constava LTCD4+ de 2,6cél./mm³ e CV de 81.100 cópias/ml, sendo retomado o tratamento com anfotericina B durante 14 dias. Como apresentou “melhora gradativa e evidente das lesões”, recebeu alta com itraconazol 400mg/dia, além da TARV e do esquema para tuberculose já em fase de manutenção (com rifampicina e isoniazida).

Procurou outro pronto-socorro em janeiro de 2020 (quarto serviço hospitalar diferente) por nova piora das lesões cutâneas (documentadas na Figura 1), as quais se apresentavam como úlceras rasas, de formato irregular, recoberta por crostas, localizadas em asa do nariz, septo nasal e ao redor das narinas, ambas as pernas e braços. Nesta ocasião referiu pela primeira vez sentir dor intensa nas lesões da pele, além de inapetência e perda ponderal de cerca de 10kg em 15 dias. Novamente negava febre e sintomas respiratórios. Reiniciou-se novo tratamento com anfotericina B lipossomal (50mg/dia), substituída após duas semanas por itraconazol (dose de ataque de 200mg três vezes ao dia, por três dias, seguida de 200mg duas vezes ao dia). Novos exames constataram LTCD4+ de 1,97cél./mm³ e CV de 36.500 cópias/ml, bem como anemia com hemoglobina de 6,9g/dL – foram transfundidos dois concentrados de hemácias. Recebeu alta hospitalar depois de 30 dias frente à melhora das lesões e da dor, mantendo-se a TARV, o esquema duplo para a tuberculose e o itraconazol 400mg/dia, com agendamento para retornar no mês seguinte a fim de realizar mielograma. Coletou esse exame em



Figura 1. Lesões cutâneas de aspecto ulcerado e crostoso em membro inferior, superior e face, respectivamente (janeiro de 2020).

fevereiro de 2020 (cujo laudo evidenciou hemodiluição, sem evidências de infiltração medular), no entanto, não retornou às demais consultas ambulatoriais programadas.

Voltou somente quatro meses depois (em junho de 2020) a este mesmo pronto-socorro com as lesões de pele novamente ulceradas e dolorosas, além de apresentar redução da acuidade visual bilateral (há dois meses) e disfagia há sete dias, conseguindo ingerir apenas dieta pastosa. Submetido à fundoscopia, foi diagnosticada citomegalovirose oftálmica (visualizadas lesões hemorrágicas difusas e áreas de palidez na retina), para o que lhe foi prescrito tratamento com ganciclovir endovenoso, 5mg/kg a cada 12 horas. Por ocasião desta nova internação, apresentava LTCD4+ de 4cél./mm³ e CV de 447 cópias/ml. Submetido à endoscopia digestiva alta, o exame evidenciou pangastrite enantematosa moderada e esofagite erosiva distal grau B, sugerindo candidíase esofágica. Embora não referisse queixas respiratórias, também foi realizada tomografia computadorizada (TC) de tórax (Figura 2) que revelou lesões nodulares bilaterais, esparsas e não calcificadas, algumas circundadas por discreto infiltrado em vidro fosco, sendo a maior com diâmetro de 1,9cm no lobo inferior esquerdo; não havia linfadenopatia mediastinal. Estes achados foram considerados como compatíveis com infecção fúngica, optando-se desta vez pela prescrição de fluconazol. Durante a internação apresentou cólicas abdominais e diarreia aquosa, evoluindo depois com picos febris intermitentes, hipotensão, bradicardia, taquipneia,

tremor de extremidades e confusão mental. Recebeu antibioticoterapia com vancomicina e meropenem, bem como anfotericina B lipossomal (50mg/dia) foi introduzida em substituição ao fluconazol, o qual estava no seu 6º dia de prescrição. Todavia, o quadro clínico se agravou por instabilidade hemodinâmica e necessidade de drogas vasoativas, além de piora do padrão respiratório - decidiu-se por priorizar cuidados paliativos proporcionais, vindo ele a falecer no 15º dia desta última internação. A sequência cronológica dos tratamentos, das recidivas e do desfecho do caso está resumida na Tabela 1.

DISCUSSÃO

Na América Latina, a histoplasmose também está presente na Argentina, Colômbia, Venezuela, Panamá e Guiana Francesa. É a doença mais associada a pacientes com HIV na Guiana Francesa e na Colômbia, onde 70% dos pacientes possuem a coinfeção⁷. No Brasil, é considerada endêmica das regiões Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul, principalmente em áreas rurais com animais silvestres^{2,3}. No estado do Rio de Janeiro, a exposição chega a 90% da população².

A aspiração pulmonar de esporos do fungo *Histoplasma capsulatum*, caso resistam às defesas do hospedeiro, propicia ambiente favorável para seu crescimento e reprodução, inclusive dentro de células fagocíticas, as quais podem propiciar sua disseminação para os linfonodos e outros órgãos⁸.

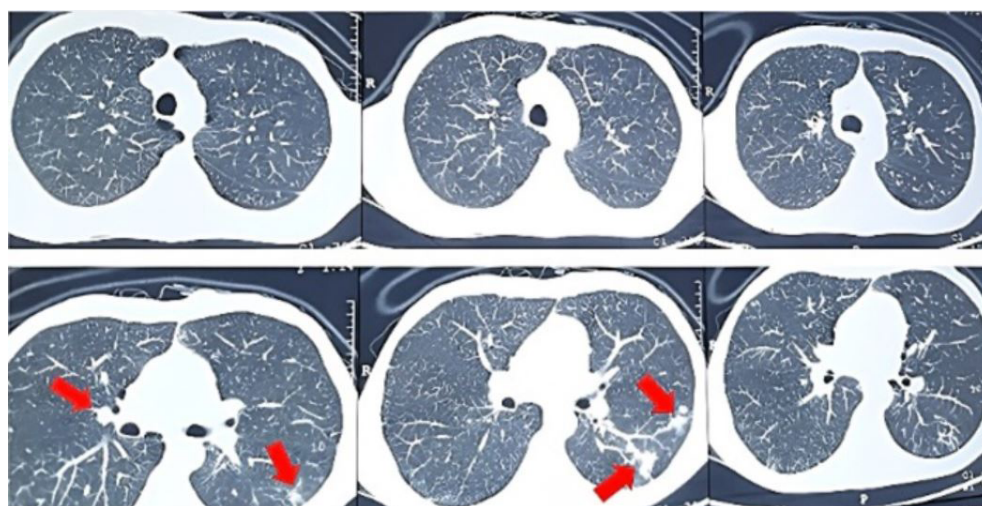


Figura 2. Imagens de tomografia computadorizada de tórax (junho de 2020) apresentando lesões nodulares bilaterais, esparsas e não calcificadas (setas vermelhas), interpretadas como infecção fúngica.

Tabela 1. Cronologia das internações, exames, tratamentos e desfecho do caso relatado.

	1ª INTERNAÇÃO: ABRIL DE 2019	2ª INTERNAÇÃO: JULHO DE 2019	3ª INTERNAÇÃO: OUTUBRO DE 2019	4ª INTERNAÇÃO: JANEIRO DE 2020	5ª INTERNAÇÃO: JUNHO DE 2020
TEMPO DE HOSPITALIZAÇÃO	Menos de uma semana	Menos de uma semana	14 dias	30 dias	15 dias
QUEIXA PRINCIPAL	Úlceras cutâneas	Úlceras cutâneas	Úlceras cutâneas	Úlceras dolorosas e perda ponderal	Amaurose e disfagia
LTCD4+	Não disponível	1,0cél./mm ³	2,6cél./mm ³	1,9cél./mm ³	4,1cél./mm ³
CARGA VIRAL PARA HIV	Não disponível	532.535 cópias/ml	81.100 cópias/ml	36.500 cópias/ml	447 cópias/ml
DEMAIS EXAMES RELEVANTES	Biópsia da pele: diagnóstico de histoplasmose	Diagnóstico de tuberculose pulmonar	-	Hemoglobina: 6,9g/dL	Fundoscopia: CMV oftálmica TC de tórax: nódulos bilaterais Endoscopia: candidíase
TRATAMENTO DURANTE A INTERNAÇÃO	Anfotericina B (incompleto)	Anfotericina B (incompleto) Iniciado RIPE	Anfotericina B (14 dias)	Anfotericina B (14 dias) + Itraconazol Hemotransfusão	Fluconazol seguido de Anfotericina B Antibióticoterapia de amplo espectro + Ganciclovir
PRESCRIÇÃO PARA ALTA	Evadiu-se	Itraconazol RIPE TARV	Itraconazol R+I TARV	Itraconazol R+I TARV	Óbito

Legenda: LTCD4 = Linfócitos TCD4; Cél. = Células; CMV = Citomegalovirose; TC = Tomografia computadorizada; TARV = Terapia antirretroviral; RIPE = Rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol; R+I = Rifampicina + isoniazida.

O principal fator de risco é a exposição ao solo contaminado, como na construção civil, na mineração, em pesqueiros (caso do paciente aqui relatado) ou em atividades de ecoturismo em cavernas⁹. O risco de progressão para suas formas mais graves aumenta em idosos e imunossuprimidos, o que se associa ao aumento de casos de doença disseminada observados desde a década de 1980^{2,9}. A prevalência de histoplasmose disseminada em pacientes imunossuprimidos é ao menos 10 vezes maior do que em pacientes imunocompetentes: a infecção é mais grave e há grande prevalência de doenças concomitantes, especialmente em pacientes soropositivos para o HIV¹⁰.

Em comparação com os quadros clínicos descritos na literatura, o nosso paciente apresentou apenas alguns dos sintomas mais frequentemente associados à histoplasmose, a saber: perda ponderal, inapetência, febre, dor abdominal e diarreia^{4,11}. Outros achados comuns não se fizeram presentes, tais como hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, mialgia ou artralgia, nem alterações laboratoriais como pancitopenia e aumento de desidrogenase láctica. As manifestações cutâneas não são específicas, porém são notavelmente mais comuns em países da América Latina - incluindo o Brasil - em comparação com os EUA^{2,11,12}. Quanto às manifestações gastrointestinais, é bem possível que as apresentadas pelo nosso paciente tenham sido decorrentes da disseminação hematogênica do fungo⁴, mas não podemos descartar a hipótese de outras etiologias ou coinfeções, como a

tuberculose ou a própria citomegalovirose diagnosticada na última internação. O padrão miliar em imagens de tórax na histoplasmose costuma ser mais frequente do que os nódulos apresentados na Figura 2^{4,11,12}, o que também justifica nosso paciente não ter apresentado queixa respiratória até a sua fase final (cuja dispneia deve ter sido consequência de infecção pulmonar secundária).

Sabe-se que muitos casos de histoplasmose são diagnosticados somente após o óbito, evidenciando a falta da suspeita diagnóstica diante de um quadro clínico altamente inespecífico², o que faz com que seu diagnóstico definitivo seja dependente de exames histológicos e laboratoriais direcionados⁷.

Neste paciente, a doença foi confirmada através da biópsia de lesão cutânea realizada já no primeiro atendimento, sendo este um dos métodos padrão-ouro para o seu diagnóstico² - não houve revisão desta biópsia pelo fato dos demais serviços a considerarem como confiável e coerente com a clínica. Na análise histopatológica, entretanto, é importante fazer o diferencial entre o *Histoplasma capsulatum* e outros agentes morfológicamente semelhantes, especialmente *Candida glabrata*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, *Leishmania* spp, *Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma gondii* e *Trypanosoma cruzi*⁷.

Outra técnica diagnóstica possível é o exame microscópico das amostras biológicas como fluidos, linfonodos, medula óssea, fígado ou qualquer foco infeccioso^{4,11}, bem como a sua sementeira em meio de

cultura apropriado (em especial o ágar Sabouraud), incluindo fragmentos de biópsias cutâneas (o que não foi realizado nesse caso). A cultura costuma ser positiva em 75 a 85% dos casos da doença disseminada⁴.

Alguns métodos diagnósticos menos invasivos e mais rápidos também podem ser utilizados, como a detecção de anticorpos e de antígenos plasmáticos². A pesquisa de antígenos pode ser particularmente útil em pacientes HIV positivos devido às baixas taxas de soroconversão², porém não está amplamente disponível¹². Na forma disseminada, sua detecção na urina é mais sensível do que a detecção de antígenos no sangue, estando presente em 90% dos pacientes analisados. As técnicas de biologia molecular através da reação em cadeia da polimerase (PCR) mostram-se promissoras¹².

Dada a alta mortalidade, o tratamento é indicado a todos os pacientes com a doença¹³ e envolve uma fase de indução e outra de manutenção¹⁴. Para pacientes hospitalizados com quadros graves, imunossupressão intensa, instabilidade clínica, sepse, pancitopenia ou febre alta, inicia-se a indução com anfotericina B devido à sua maior capacidade de erradicação da fungemia. Nos pacientes com sintomas leves a moderados, sem envolvimento do sistema nervoso central, itraconazol é a droga de escolha^{14,15}. O fluconazol possui efeito *in vitro* menor que o itraconazol, além de menor redução da mortalidade e maiores chances de recidivas¹⁶. No presente relato, o fluconazol foi a droga inicialmente prescrita na última internação em junho de 2020, medicamento que não deveria ser a primeira escolha. Em um estudo prospectivo multicêntrico, aberto e não randomizado de 49 pacientes com HIV e histoplasmose leve ou moderadamente grave, mais de um quarto deles teve progressão da doença após a terapia de indução com fluconazol, enquanto aproximadamente um terço teve recidiva após a manutenção com doses diárias desta mesma medicação. Além disso, foi observado o desenvolvimento de resistência ao antifúngico durante a terapia com fluconazol¹⁷.

As diretrizes americanas recomendam iniciar o tratamento de quadros graves com anfotericina B lipossomal, trocando para itraconazol após uma a duas semanas^{13,18}, conforme posologia prescrita para o nosso paciente em outubro de 2019. Para quadros leves a moderados, um estudo multicêntrico evidenciou a resolução dos sintomas clínicos em 85% dos casos após 12 semanas de terapia apenas com itraconazol¹⁴. O tempo preconizado como ideal do tratamento, entretanto, é de um ano¹⁶. Ressalta-se a importância do seguimento ambulatorial dos doentes, dentre outros garantindo a boa adesão aos medicamentos, o que evidentemente

não aconteceu com o paciente deste relato e certamente contribuiu para o desfecho desfavorável.

Quanto à profilaxia antifúngica para a prevenção da infecção primária pelo *H. capsulatum*, não há evidências de sua eficácia¹³.

Por último, vale lembrar que a coinfeção por histoplasmose e tuberculose pulmonar é relativamente frequente, embora nesse caso o diagnóstico de ambas não tenha sido realizado concomitantemente (a bem da verdade, desconhecemos se o diagnóstico de tuberculose foi, de fato, confirmado). As duas doenças possuem quadro clínico semelhante e ambos os agentes permanecem latentes no organismo, permitindo a reativação de focos etiológicos viáveis após anos¹¹. Uma revisão sistemática de casos publicados no Brasil constatou coinfeção pelo *Mycobacterium tuberculosis* em 10,37% dos pacientes diagnosticados com histoplasmose².

CONCLUSÃO

O manejo da histoplasmose baseia-se no seu diagnóstico precoce e na adesão adequada ao tratamento, visto que se trata de uma doença potencialmente grave, porém curável. Esse relato nos ilustra um caso onde, além da epidemiologia evidente, o diagnóstico foi estabelecido de imediato e de forma adequada, reforçado por cada novo atendimento médico que indicou internação hospitalar para tratamento sistêmico. A falta de seguimento ambulatorial agravada pela descontrolada má adesão ao tratamento, entretanto, permitiu o desfecho desfavorável desta infecção num paciente imunossuprimido, aprendizado que nos alerta para a necessária priorização dos cuidados pós-alta hospitalar.

"Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License, os quais permitem seu uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer mídia, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas."

REFERÊNCIAS

1. Fortaleza SCB, Lopes SKA, Bandeira TJ, Nogueira TNAG, Holanda MA. Histoplasmose disseminada aguda em indivíduo imunocompetente. J Bras Pneumol. 2004;30(3):270-3.
2. Almeida MA, Almeida-Silva F, Guimarães AJ, Almeida-Paes R, Zancopé-Oliveira RM. The occurrence of histoplasmosis in Brazil: a systematic review. Int J Infect Dis. 2019;86:147-56.

3. Simms A, Kobayashi T, Endelman L, Sekar P. Disseminated histoplasmosis presenting as bilateral lower extremity paresis. *Int J Infect Dis.* 2020;95:265-7.
4. Marsilla MM, Khairunisa AA, Azyani Y, Petrick P. Disseminated histoplasmosis mimicking an acute appendicitis. *Malays J Pathol.* 2019;41(2):223-7.
5. Shahani L. Disseminated histoplasmosis mimicking relapsed chronic lymphocytic leukaemia. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018:1-4.
6. Ferguson-Paul K, Park C, Childress S, Arnold S, Ault B, Bagga B. Disseminated histoplasmosis in pediatric kidney transplant recipients — a report of six cases and review of the literature. *Pediatr Transplant.* 2018;22(7):e13274. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ptr.13274>
7. Azar MM, Loyd JL, Relich RF, Wheat LJ, Hage CA. Current concepts in the epidemiology, diagnosis, and management of histoplasmosis syndromes. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020;41(1):13-30.
8. Mittal J, Ponce MG, Gendlina I, Nosanchuk JD. *Histoplasma capsulatum*: mechanisms for pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2019;422:157-91.
9. Azar MM, Hage CA. Clinical perspectives in the diagnosis and management of histoplasmosis. *Clin Chest Med.* 2017;38(3):403-15.
10. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(1):207-27.
11. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(1):115-32.
12. Falci DR, Monteiro AA, Caurio CFB, Magalhães TCO, Xavier MO, Basso RP, et al. Histoplasmosis, an underdiagnosed disease affecting people living with HIV/AIDS in Brazil: results of a multicenter prospective cohort study using both classical mycology tests and histoplasma urine antigen detection. *Open Forum Infectious Diseases* [Internet]. 2019;6(4):ofz073. Available from: <https://academic.oup.com/ofid/article/6/4/ofz073/5319214>
13. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2007;45(7):807-25.
14. Wheat J, Hafner R, Korzun AH, Limjoco MT, Spencer P, Larsen RA, et al. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trial Group. *Am J Med.* 1995;98(4):336-42.
15. Dismukes WE, Bradsher Junior RW, Cloud GC, Kauffman CA, Chapman SW, George RB, et al. Itraconazole therapy for blastomycosis and histoplasmosis. NIAID Mycoses Study Group. *Am J Med.* 1992;93(5):489-97.
16. Ferreira MS, Borges AS. Histoplasmose. *Rev Soc Brasil Med Trop.* 2009;42(2):192-8.
17. Wheat LJ, Connolly P, Smedema M, Brizendine E, Hafner R; AIDS Clinical Trials Group and the Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Emergence of resistance to fluconazole as a cause of failure during treatment of histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency disease syndrome. *Clin Infect Dis.* 2001;33(11):1910-3.
18. Wheat J. Histoplasmosis. Experience during outbreaks in Indianapolis and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1997;76(5):339-54.