

Causas de óbito em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida, necropsiados na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas

Causes of death among patients with acquired immunodeficiency syndrome autopsied at the Tropical Medicine Foundation of Amazonas

Sílvia Leopoldina Santos de Souza¹, Pablo Vinícius Silveira Feitoza¹, José Ribamar de Araújo², Rosilene Viana de Andrade² e Luiz Carlos de Lima Ferreira¹

RESUMO

O objetivo deste estudo foi verificar em 129 pacientes com AIDS, necropsiados na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas de 1996 a 2003, as causas do óbito, observando o grau de concordância entre os diagnósticos necroscópicos com os diagnósticos clínicos. A doença mais freqüente que causou o óbito foi tuberculose 28%, seguida de pneumonia bacteriana 17%, histoplasmose 13%, toxoplasmose 10%, pneumocistose 8%, criptococose 5%, sepsse bacteriana 4% e 15% outras causas. A concordância entre o diagnóstico clínico *antemortem* e a necropsia foi de 51,9%. O principal órgão acometido foi o pulmão 82,2%. O tempo de sobrevivência após o diagnóstico laboratorial até o óbito variou entre um mês e 120 meses. A média de sobrevivência foi 15 dias e 56% morreram menos de um mês após o diagnóstico, 15 pacientes morreram na mesma data do diagnóstico. Esses resultados demonstram a importância da necropsia na causa *mortis* em pacientes com AIDS.

Palavras-chaves: Aids. Necropsia. Diagnóstico *antemortem*.

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the causes of death among 129 AIDS patients that were autopsied at the Tropical Medicine Foundation of Amazonas between 1996 and 2003. The degree of concordance between the autopsy diagnoses and the clinical diagnoses was observed. The disease that most frequently caused death was tuberculosis (28%), followed by bacterial pneumonia (17%), histoplasmosis (13%), toxoplasmosis (10%), pneumocystosis (8%), cryptococcosis (5%), bacterial sepsis (4%) and other causes (15%). The concordance between the clinical diagnosis before death and the autopsy was 51.9%. The main organ involved was the lungs (82.2%). The length of survival from the time of the laboratory diagnosis to death ranged from one month to 120 months. The mean length of survival was 15 days and 56% died less than one month after the diagnosis, while 15 patients died on the same day that they were diagnosed. These results show the importance of autopsies in elucidating the causes of death among AIDS patients.

Key-words: Aids. Autopsy. *Antemortem* diagnosis.

No Estado do Amazonas, o primeiro caso de AIDS foi diagnosticado no ano de 1996, na capital, Manaus. Até o ano de 2003, 749 pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana evoluíram a óbito. A maior concentração de casos de AIDS, no Amazonas, está na Cidade de Manaus contabilizando 2.132 registros, sendo que o total de notificações no estado, até março de 2005, foi de 2.413 casos¹⁰.

O estudo necroscópico é importante na AIDS devido ao grande número de comorbidades que os pacientes podem desenvolver e, muitas das vezes passarem despercebidos diagnósticos que, efetivamente, contribuem para o êxito letal. A necropsia possibilita o diagnóstico das doenças que não foram suspeitadas

ou elucidadas antes da morte. Por outro lado, com o diagnóstico pode-se avaliar a indicação dos anti-retrovirais, bem como das profilaxias para as doenças oportunistas, além de se conhecer a eficácia das drogas utilizadas. Foram feitos vários estudos baseados em necropsia nos pacientes acometidos pela AIDS causada pelo vírus da imunodeficiência humana. Os principais resultados foram: mais de 75% dos pacientes tinham infecções e neoplasias malignas que não foram diagnosticadas antes do óbito, ressaltando a importância da necropsia⁶.

As necropsias comprovam que houve mudanças nas causas de óbito desde o início da epidemia, principalmente a partir de 1996, ou seja, quando do lançamento da terapia anti-retroviral potente,

1. Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Manaus, AM. 2. Anatomia Patológica, Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Manaus, AM.

Endereço para correspondência: Dr. Luiz Carlos de Lima Ferreira. Pesquisa/FMTAM. Av. Pedro Teixeira 25, Dom Pedro, 69040-000 Manaus, AM.

e-mail: llufe@uol.com.br; dep@fntam.am.gov.br;

Recebido para publicação em: 29/08/2007

Aceito em: 13/06/2008

e que os principais achados foram a diminuição da prevalência do Sarcoma de Kaposi, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e alta prevalência de cirrose e arteriosclerose¹².

O objetivo deste estudo foi determinar as causas de morte em pacientes com AIDS, submetidos à necropsia no período de 1996 a 2003, na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM), destacando-se as doenças que levam a óbito estes pacientes, avaliando o grau de concordância entre o diagnóstico clínico e o diagnóstico na necropsia, e ainda, caracterizar os fatores sócio-demográficos.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo. Tendo como população de referência os pacientes com AIDS acompanhados na FMTAM desde janeiro de 1996 até dezembro de 2003, e como alvo do estudo os pacientes com AIDS que evoluíram a óbito e foram submetidos à necropsia na FMTAM no referido período.

Foram relacionados 145 pacientes com AIDS à necropsia. Porém, dentro dos critérios de inclusão, foram estudados 129 pacientes, sendo excluídas do estudo as necropsias realizadas 12 horas após o óbito: necropsias cujos tecidos estavam autolisados; necropsias cujas lâminas não puderam ser revisadas; pacientes cujas lâminas e fichas de necropsia não foram encontradas e pacientes cuja necropsia revelou-se inconclusiva.

A partir das informações contidas nos prontuários, foi preenchido um instrumento de coleta de dados do qual constam nome, idade, sexo, estado civil, procedência, local de residência, escolaridade, diagnóstico da infecção laboratorial por vírus da imunodeficiência humana e a causa *mortis*.

Os dados foram apresentados através das tabelas e gráficos nos quais foram calculados as frequências absolutas simples e relativas para os dados qualitativos e média, mediana e desvio-padrão (DP) para os dados quantitativos. Utilizou-se a concordância observada e índice Kappa para avaliar a concordância entre os resultados do diagnóstico clínico *antemortem* e da necropsia.

Na análise de comparação das médias, utilizou-se o teste T de Student com nível de significância de 5%.

O *software* utilizado na análise foi o Epi-Info 3.3 for Windows desenvolvido e distribuído pelo CDC.

O presente estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas com o protocolo nº 1406/2004 FMTAM.

RESULTADOS

Neste estudo, foram incluídos 129 pacientes submetidos ao exame de necropsia no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2003, na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas.

Em relação à procedência desses pacientes, a maioria (94%) é do Estado do Amazonas, e 6% oriundos de outros estados. No Estado do Amazonas, predominou o município de Manaus, com 76%.

O estado civil predominante foi o solteiro (63%), seguido por união estável (31,2%), viúvos (5%) e separados (0,8%).

A média da idade foi de 33,8, \pm 10,6 anos; a mediana foi de 32 anos, (1 ano e 4 meses a 64 anos). Houve um predomínio da faixa etária dos 30 aos 39 anos (41%). Nas mulheres, a faixa etária predominante foi de 20 a 29 anos, com 36,4%, e nos homens foi de 30 a 39 anos, com 52,1%. Em relação ao sexo houve um predomínio do sexo masculino, com 74,4%. A média de idade do sexo masculino foi 35,6 e no sexo feminino foi 30,4.

As causas mais frequentes do óbito foram tuberculose (28%), pneumonia bacteriana (17%), histoplasmose (13%), toxoplasmose (10%), pneumocistose pulmonar (8%), criptococose (5%), sepse bacteriana (4%), sarcoma de Kaposi, meningoencefalite viral, cirrose hepática e síndrome diarreica (2% cada) e leucemia linfocítica aguda, acidente vascular cerebral, meningite bacteriana, hepatite medicamentosa, linfoma, malária e pneumonia aspirativa com 1% cada (Tabela 1).

Neste estudo, 62 doenças não foram diagnosticadas na avaliação *antemortem*. As doenças foram pneumonia bacteriana (23%), histoplasmose (20%), tuberculose (19%), toxoplasmose (10%), pneumocistose pulmonar (6%), criptococose (5%), meningoencefalite viral (3%), sepse bacteriana, meningite bacteriana, sarcoma de Kaposi, cirrose hepática, acidente vascular cerebral, hepatite medicamentosa e linfoma (2%) cada (Tabela 2).

Observa-se, a seguir, a análise da validação entre o diagnóstico clínico e o diagnóstico na necropsia quanto às causas do óbito dos pacientes com AIDS, na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas no período de 1996 a 2003 (Tabela 3).

Tabela 1 - Distribuição das causas de óbito em pacientes com AIDS, necropsiados na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, no período de 1996 a 2003, Manaus, AM.

Resultado da necropsia	Número	Porcentagem
Tuberculose	36	28,0
Pneumonia bacteriana	22	17,0
Histoplasmose	17	13,0
Toxoplasmose	13	10,0
Pneumocistose pulmonar	11	9,0
Criptococose	7	5,0
Sepse bacteriana	6	5,0
Sarcoma de Kaposi	3	2,0
Meningoencefalite viral	3	2,0
Cirrose hepática	2	2,0
Síndrome diarreica	2	2,0
Outros	7	5,0
Total	129	100,0

Tabela 2 - Frequência de doenças não diagnosticadas na avaliação clínica ante-mortem em pacientes com AIDS, necropsiados na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, no período de 1996 a 2003, Manaus, AM.

Resultado da necropsia	Número	Porcentagem
Pneumonia bacteriana	15	25,0
Histoplasmose	13	21,0
Tuberculose	12	19,0
Toxoplasmose	6	10,0
Pneumocistose pulmonar	4	6,0
Criptococose	3	5,0
Meningoencefalite viral	2	3,0
Outros	7	11,0
Total	62	100,0

Tabela 3 - Teste de validação das causas do óbito detectada na necropsia em relação ao diagnóstico clínico de pacientes com AIDS, necropsiados na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, no período de 1996 a 2003, Manaus, AM.

Patologia	Diagnóstico na necropsia	Diagnóstico clínico	Concordância	VPP %	VPN %	Sensibilidade %	Especificidade %	Índice Kappa
Tuberculose	36	35	24	68,5	87,2	66,6	88,2	55,0
Pneumonia bacteriana	22	8	7	87,5	87,6	31,8	99,0	41,0
Histoplasmose	17	5	4	80,0	89,5	23,5	99,1	32,2
Toxoplasmose	13	27	7	25,9	94,1	53,8	82,7	24,6
Pneumocistose pulmonar	11	15	7	46,6	96,4	63,6	93,2	48,3
Criptococose	7	8	4	50,0	97,5	57,1	96,7	50,0
Sepse bacteriana	6	5	5	100,0	99,1	83,3	100,0	90,2

VPP: valor preditivo positivo, VPN: valor preditivo negativo.

As causas mortis foram divididas em doenças infecciosas (92%), neoplasias (4%), doenças crônico-degenerativas (2%), doenças causadas por medicamentos (1%) e doenças causadas por bronco-aspiração (1%). A sobrevivência dos pacientes estudados desde a data do diagnóstico variou entre menos de 1 mês e 120 meses, sendo que a maioria, 72 (56%) pacientes foi menos de um mês. Entre os que sobreviveram menos de um mês, estavam 15 pacientes em que a data do diagnóstico é a mesma data do óbito. A média de sobrevivência foi 7,39 meses, a mediana foi 15 dias e o desvio padrão foi de 16,39.

As principais associações na causa *mortis* foram relacionados a tuberculose e pneumonia bacteriana, pneumonia bacteriana e pneumonia por *Pneumocistis carinii*, histoplasmose e tuberculose, histoplasmose e toxoplasmose.

Não foi possível o cálculo do valor preditivo positivo e negativo geral, pois o diagnóstico de necropsia foi utilizado como padrão ouro em relação ao diagnóstico clínico para cada uma das patologias que foi causa iminente do óbito.

DISCUSSÃO

A necropsia é um importante parâmetro para elucidar as comorbidades que acompanham a AIDS.

Ao correlacionarmos o diagnóstico clínico *antemortem* e a necropsia, detectamos que houve 51,9% de concordância na causa do óbito nos 129 pacientes estudados. A doença em que houve maior concordância foi a tuberculose, em 24 pacientes. Hui⁶, comparando diagnósticos *antemortem*, com achados *postmortem*, encontrou *Pneumocistis jiroveci* como principal agente da morte em 7 pacientes, dado que coincidiu com o diagnóstico *antemortem*, porém, nos mesmos 7 pacientes foi encontrada, também, infecção por citomegalovírus. Contudo, esse agente não foi suspeitado na avaliação *antemortem*. A necropsia revelou, ainda, 1 linfoma primário do sistema nervoso, 1 pielonefrite por bactéria Gram-negativa e 1 aspergilose cutânea que não foram diagnosticadas na avaliação *antemortem*.

Semela cols¹⁷, na Suíça, estudando a causa da morte em achados de necropsia de 314 pacientes com AIDS no período de 1984 a 1995, encontraram como causas mais frequentes pneumonia bacteriana, com 52 (17%) pacientes, pneumonia por *Pneumocistis jiroveci* com 40 (13%) pacientes, linfoma com 34 (11%) pacientes, infecção por citomegalovírus com

33 (11%), e toxoplasmose com 30 (10%) pacientes. Comparando com os nossos achados, a prevalência de linfoma na Suíça foi mais elevada, e observa-se a ausência de tuberculose, que foi a doença mais encontrada no presente trabalho.

Morgello cols¹² estudando as causas do óbito nos três períodos de tratamento da AIDS encontraram como infecções mais (29%) comuns citomegalovírus e pneumonia por *Pneumocistis jiroveci* (22%). Observou-se, ainda, um aumento na frequência das doenças infecciosas como causa do óbito na necropsia destes pacientes durante as três eras terapêuticas, sobretudo na era highly active anti-retroviral, principalmente da hepatite C e infecções por estreptococos e estafilococos.

Masliah cols⁸, analisando as mudanças nos achados de autopsia em casos de AIDS durante 15 anos (1982 a 1998), observaram uma diminuição de pneumonia por *Pneumocistis jiroveci* de 28,6% para 7,6%. *Mycobacterium Avium Complex* de 21,4% para 0 (zero) e citomegalovírus de 71,4% para 0 (zero). Infecções bacterianas aumentaram de 50% para 61,5%; as infecções fúngicas permaneceram nos mesmos níveis de 0 (zero).

A doença que mais colaborou com o óbito em nossos pacientes foi a tuberculose, com 28%. Gutierrez e cols⁵, no Brasil, estudando 144 necropsias de pacientes com tuberculose, em que 100 pacientes tinham vírus da imunodeficiência humana positivo (casos de AIDS) e 44 pacientes tinham vírus da imunodeficiência humana negativo. A tuberculose disseminada foi à causa primária do óbito em 29% dos pacientes com AIDS e em 9% dos pacientes sem AIDS; a tuberculose localizada causou o óbito em 71% dos pacientes com AIDS e em 80% dos pacientes vírus da imunodeficiência humana negativo. A tuberculose é doença endêmica na Região Norte e, o Estado do Amazonas é o segundo estado com maior número de casos no país, ficando atrás somente do Estado do Rio de Janeiro⁹.

Lucas cols⁷ analisando, em 1994, na África, a correlação da tuberculose com a AIDS em 95 necropsias de pacientes com síndrome consuptiva, detectou que em aproximadamente metade destas a tuberculose foi o achado patológico predominante, e em 28 destes pacientes não havia história clínica para tuberculose antes da morte. Por isso, afirmou que a importância dessa doença como fator determinante na patogênese da AIDS tem sido subestimado. Em nosso estudo, encontramos dados semelhantes, pois a tuberculose foi a doença que mais contribuiu para o óbito, sendo constatado em 36 pacientes.

A pneumonia bacteriana foi responsável por 17% dos óbitos deste estudo e foi a segunda em frequência não diagnosticada. A frequência de pneumonia bacteriana em pessoas infectadas com vírus da imunodeficiência é 6 vezes maior que no resto da população, sendo, muitas vezes, a primeira manifestação do vírus da imunodeficiência humana, juntamente com bronquite⁴.

O diagnóstico de histoplasmose foi feito em 13% dos pacientes deste estudo e foi em frequência, junto com a tuberculose, uma das doenças menos diagnosticadas na avaliação clínica *antemortem*. Unis e cols¹⁸, no Rio Grande do Sul, estudando histoplasmose em uma população com ou sem AIDS, no período de 25 anos, encontraram nos pacientes com AIDS um predomínio no adulto jovem (21 a 57 anos); detectaram que foi instituída terapêutica empírica para tuberculose em 25,7% dos casos e o tempo decorrido dos primeiros sintomas até o diagnóstico foi maior que 1 mês em 55,7% dos pacientes, retardo decorrente da confusão com outras doenças granulomatosas, especialmente tuberculose, contribuindo com evolução desfavorável mesmo depois de instituída terapêutica antifúngica específica.

A toxoplasmose foi encontrada em 10% das necropsias e foi a 4ª doença menos diagnosticada na avaliação clínica *antemortem*. Câmara e cols³ analisando lesões neurológicas em 154 pacientes necropsiados com AIDS, nos quais havia história clínica neurológica, encontraram toxoplasmose em 60 (38,9%) casos.

A pneumocistose contribuiu com o óbito em 8% dos casos necropsiados. Segundo Boyton², os casos de pneumocistose estão em declínio nos países desenvolvidos após a introdução dos anti-retrovirais, haja vista que há uma relação estreita entre essa doença e os níveis de CD4. Apesar dos avanços a pneumocistose permanece como um dos patógenos que mais acometem pacientes que não estão recebendo anti-retrovirais ou que não estão respondendo ao esquema Highly Active Anti-retroviral e entre pessoas que desconhecem seu *status* sorológico para vírus da imunodeficiência humana².

Em um estudo de coorte feito na Suíça em 2003, avaliando a causa do óbito em autópsias entre pacientes com AIDS que estavam sendo tratados com anti-retrovirais, foi encontrado, associada à mortalidade, pneumonia bacteriana (17%), pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (13%). Outras doenças associadas ao óbito foram linfoma (11%), infecção por CMV (11%) e toxoplasmose (10%)¹³.

A criptococose foi considerada a causa do óbito em 5% dos pacientes estudados. Contudo, o índice kappa deu uma concordância regular. O Ministério da Saúde (2002) relata que de 1980 a abril de 2002 foram registrados 215.810 casos de AIDS e em 6% destes foi encontrada criptococose no momento do diagnóstico. Dados compatíveis com os resultados adquiridos neste estudo. Quando em apresentação extrapulmonar e relacionada com CD4 menor que 100, pode acometer órgãos como o pulmão e a pele, porém, geralmente, apresenta-se como meningite subaguda, com febre e cefaléia. Seu diagnóstico é relativamente fácil, as

hemoculturas são positivas em 50 a 70%, a cultura do líquido cefalorraquidiano em mais de 95%, pesquisa direta em nanquim em 60 a 80% e o antígeno criptocócico sérico no líquido cefalorraquidiano em mais de 95% dos casos¹.

A sepse bacteriana foi encontrada em 4% dos pacientes, havendo 100% de especificidade.

Morgello e cols¹², em trabalho semelhante por um período de 20 anos, encontraram maior acometimento do pulmão (89%), sistema nervoso central (64%), fígado (45%) e órgãos do trato digestivo (44%).

Sehonanda¹⁶ analisou 135 necropsias de pacientes com AIDS no período de 1982 a 1993 e observou que o pulmão foi o órgão mais atingido em 80,3% dos pacientes, seguido de linfonodos (33,3%), baço (28,6%), fígado (26,2%) e órgãos do trato gastro-intestinal (22%).

Os nossos achados coincidem com os dados de Morgello¹², Sehonanda e Masliah¹⁶. Os aspectos mais importantes observados neste estudo foram que a tuberculose foi a *causa-mortis* mais freqüente nos pacientes com AIDS estudados, a concordância entre necropsia e diagnóstico clínico *antimortem* foi regular, a pneumonia bacteriana foi em frequência a doença menos diagnosticada na avaliação clínica *antimortem*, o pulmão foi o órgão mais atingido nos pacientes necropsiados. O tempo de sobrevivência após o diagnóstico foi menor que 1 mês em 56% destes pacientes.

Concluimos que este estudo demonstra a importância da necropsia para elucidação da causa *mortis* e a necessidade da implementação de políticas de saúde pública que visem ao diagnóstico precoce da AIDS.

REFERÊNCIAS

1. Bartlett JG, Gallant JE Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV. Faculdade de Medicina John Hopkins, p. 59, 2004.
2. Boyton RJ Infectious Lung Complications in Patients with HIV/AIDS. Current Opinion in Pulmonary Medicine 11: 203-207, 2005.
3. Camara VD, Tavares W, Ribeiro M, Dumas M. Manifestações neurológicas de toxoplasmose em AIDS. Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis 15: 46-50, 2003.
4. Galt A Boissele PM. Imaging features of bacterial respiratory infections in AIDS. Current Opinion in Pulmonary Medicine 10: 183-188, 2004.
5. Gutierrez EB, Zanetta DMT, Saldiva PHN, Capelozzi VL. Autopsy-proven Determinants of Death in HIV-infected Patients Treated for Pulmonary Tuberculosis in São Paulo, Brasil. Pathology Research and Practice 198: 339-346, 2002.
6. Hui AN. Necropsy Findings in Acquired Immunodeficiency Syndrome: A Comparison of Premortem Diagnoses with Postmortem Diagnoses with Postmortem Findings. Human Pathology 15: 670-676, 1984.
7. Lucas SSB Contribution of tuberculosis to slim disease in Africa. British Medical Journal 308: 1531-1533, 1994.
8. Masliah EB, DeTeresa RMA, Mallory MEA, Hansen LA. Changes in Pathological Findings at Autopsy in AIDS cases for the last 15 years. AIDS 14: 69-74, 2000.
9. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Ano 1 nº 01 - 01ª a 26ª janeiro a junho de 2004. Coordenação Nacional de Doença Sexualmente Transmissível e AIDS, Brasília, 2004.
10. Ministério da Saúde. Guia de assistência HIV/AIDS. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Disponível em <http://www.aids.gov.br/assistencia/guiad3.htm, Brasília, 2004.

11. Ministério da Saúde. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. Programa Nacional de DST e AIDS, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, 2004.
12. Morgello S, Mahboob R, Yakoushina T. Autopsy Findings in a Human Immunodeficiency Virus-Infected Population Over 2 Decades- Influences of Gender, Ethnicity, Risk Factors, and time. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 126: 182-190, 2001.
13. Porter Pk, Babiker AG, Darbyshire JH. Determinants of Survival following HIV-1 Seroconversion after the introduction of HAART. *The Lancet* 362: 1267-1274, 2003.
14. Schechter M. II. Síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS). *In*: Schechter M, Marangoni DV (eds) *Doenças Infecciosas: conduta diagnóstica e terapêutica*. 2ª edição, Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 558-559, 1998.
15. Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Amazonas. Coordenação Nacional de Doença Sexualmente Transmissível e AIDS, Brasília 2004. Disponível em http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio_snvs_am_2ed.pdf. >, Brasília, acessado em 20.04.2005.
16. Sehonanda A. Changing Patterns of Autopsy Findings Among Persons With Acquired Immunodeficiency Syndrome in an Inner-city Population. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 240: 459-464, 1996.
17. Semela D, Glatz M, Hunziker D, Schmid U, Vernazza PL. Cause of death and autopsy findings in patients of the Swiss HIV Cohort Study. *Schweiz Med-Wochenschr* 11: 1726-1733, 2000.
18. Unis G, Oliveira FM, Severo LC, Histoplasmoze disseminada no Rio Grande do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 37: 483-468, 2004.