



Artigo/Article

Características clínico-evolutivas de 134 pacientes com histoplasmose disseminada associada a SIDA no Estado do Ceará

Clinical and evolutionary characteristics of 134 patients with disseminated histoplasmosis associated with AIDS in the State of Ceará

Lícia Borges Pontes¹, Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão², Gabrielle Gurgel Lima³, Emília Santiago Gerhard³ e Thyago Araújo Fernandes³

RESUMO

Introdução: Desde o início da epidemia de HIV no Ceará, histoplasmose disseminada tem sido detectada com frequência em pacientes com aids. **Métodos:** De modo a conhecer características clínico-laboratoriais, evolução e sobrevivência da co-infecção HD/AIDS, analisou-se retrospectivamente 134 prontuários casos de HD internados de 1999 a 2005 no hospital referência para HIV no Ceará. **Resultados:** Pacientes com HD apresentaram maior frequência de febre diária, tosse, perda de peso, hepatoesplenomegalia e insuficiência renal aguda. Diagnóstico foi dado por pesquisa e/ou cultura. À admissão, foram fatores de risco relacionados ao óbito de pacientes com HD: vômitos, dispnéia, insuficiência respiratória e IRA, hemoglobina ≤ 8 g/L, uréia ≥ 40 mg/dL e creatinina $\geq 1,5$ mg/dL. **Conclusões:** Pacientes com HD apresentaram caracteristicamente febre mais elevada, internamentos anteriores por infecção respiratória, mais complicações clínicas e como fatores independentes para óbito, anemia importante e elevação de uréia.

Palavras-chaves: Histoplasmose disseminada. AIDS. Ceará. Doença oportunista.

ABSTRACT

Introduction: Since the beginning of the HIV epidemic in Ceará, disseminated histoplasmosis (DH) has often been detected among AIDS patients. **Methods:** In order to investigate the clinical and laboratory characteristics, evolution and survival of cases of DH/AIDS coinfection, the medical records on 134 cases of DH admitted to a reference hospital in Ceará between 1999 and 2005 were analyzed. **Results:** Patients with DH presented higher frequency of daily fever, coughing, weight loss, enlarged liver and spleen and acute kidney failure. The diagnosis was made using investigation and/or cultures. At admission, the following were risk factors for death among DH patients: vomiting, dyspnea, respiratory failure, acute kidney failure, hemoglobin ≤ 8 g/l, urea ≥ 40 mg/dl and creatinine ≥ 1.5 mg/dl. **Conclusions:** Patients with DH characteristically presented higher fever, previous hospitalization due to respiratory infection and more clinical complications. Significant anemia and elevated urea were independent risk factors for death among DH patients.

Key-words: Disseminated histoplasmosis. AIDS. Ceará. Opportunistic disease.

1. Departamento de Infectologia, Hospital São José de Doenças Infecciosas, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, CE. 2. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP. 3. Departamento de Medicina, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, CE

Endereço para correspondência: Dr^a Gabrielle Gurgel Lima. UFCE. Rua Dr Gilberto Studart 1493/1701 Papicu, 60190-750 Fortaleza, CE.
Tel: 55 85 3234-2636
e-mail: gabi_gurgel@yahoo.com.br

Recebido para publicação em 29/10/2009

Aceito em 11/01/2010

INTRODUÇÃO

A histoplasmose disseminada (HD) é uma infecção oportunista definidora de AIDS em 22-85% dos pacientes de áreas endêmicas¹. Em 1994, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) definiu como casos graves de HD aqueles com um ou mais dos seguintes critérios: temperatura maior ou igual a 39°C, pressão arterial sistólica < 90 mmHg, $pO_2 < 70$ mmHg, perda de peso $> 5\%$ do peso corporal total, escore de Karnofsky < 70 , hemoglobina < 10 g/dL, contagem de neutrófilos < 1000 células/mm³, contagem de plaquetas < 100.000 células/mm³, aspartato aminotransferase (AST) $> 2,5$ vezes o normal, bilirrubina ou creatinina $>$ duas vezes o normal, albumina $< 3,5$ g/dL, coagulopatia, disfunção de outro órgão ou meningite associada².

A histoplasmose apresenta incidência desconhecida no Brasil. Segundo dados da coordenação municipal de Doença Sexualmente Transmissível/AIDS de Fortaleza, HD tem sido nos anos recentes a segunda infecção sistêmica mais notificada em pacientes com AIDS. De 1983 a 2006, foram notificados 6.466 casos de AIDS em Fortaleza e 182 casos de histoplasmose disseminada³.

Estudando os fatores de risco para morte de pacientes de hospitais referência do Ceará, em 2006, Daher cols encontraram que, para análise univariada, diarreia, manifestações neurológicas, hemoglobina $< 8,0$ g/dL, uréia > 2 vezes o limite superior de normalidade (LSN), creatinina $> 1,5$ mg/dL e AST $> 2,5$ vezes LSN foram fatores associados a um aumento no risco de morte⁴. Na análise multivariada, baixos níveis de hemoglobina, níveis elevados de AST, insuficiência renal aguda e insuficiência respiratória foram fatores de risco independentes para morte em pacientes com AIDS e HD⁴. Este foi o primeiro estudo de fatores de risco para morte realizado no Brasil.

Esse estudo se propõe a conhecer como os pacientes evoluem ao longo dos anos e determinar

qual período é crítico para sua abordagem clínica, no intuito de reduzir a elevada mortalidade ainda associada a essa patologia. Através de acompanhamento clínico pretendemos analisar a ainda o uso de profilaxia secundária, recaídas de HD e óbito.

MÉTODOS

Este estudo analisou retrospectivamente os prontuários médicos de pacientes com AIDS com diagnóstico de HD internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas do Ceará entre os anos de 1999 e 2005.

Foram estudados pacientes com AIDS segundo definição do Ministério da Saúde do Brasil², com idade mínima de 18 anos, de ambos os sexos, que realizaram pesquisa e/ou cultura para fungo de creme leucocitário, medula óssea, sangue ou tecidos sólidos durante internamento no HSJ no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2005.

Os casos de HD foram definidos como pacientes com AIDS internados no HSJ com o primeiro episódio de HD no período do estudo, confirmados por pesquisa direta e/ou culturas de fungo positivas por *Histoplasma capsulatum*.

Foram pesquisados os arquivos do laboratório do HSJ e registros do laboratório central (LACEN) para identificação de pacientes nos quais foram realizadas pesquisa direta e ou cultura de material biológico para fungo. Os prontuários foram consultados no SAME (Serviço de Arquivos Médicos e Estatística) e uma ficha semi-estruturada preenchida contendo dados sociodemográficos, clínicos, laboratoriais e evolutivos dos pacientes. As informações foram obtidas até dois anos do internamento e a coleta de dados foi encerrada em maio de 2008, sempre levando em consideração a data do comparecimento à última consulta.

Um banco de dados foi construído com as variáveis coletadas através do questionário. Os programas Excel e Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc. Chicago, IL) foram utilizados para todas as análises paramétricas e não-paramétricas. Para a análise de homogeneidade e de associação em tabelas de contingência, foi utilizado o teste exato de Fisher. O Teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para testar a normalidade na distribuição das variáveis contínuas. Quando à distribuição, não era significativamente diferente da distribuição normal, foi usado o teste T-Student e no caso contrário foi utilizado o teste de Mann Whitney.

Para a análise de fatores de risco no contexto multidimensional, foi usada a regressão logística. Para estimar a sobrevida dos pacientes foi utilizado o teste de Kaplan-Meier. Os resultados foram considerados significantes para um valor de $p < 0,05$. Razão de prevalência (*odds ratio*) e intervalo de confiança de 95% também foram calculados.

Ética

O projeto foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa do HSJ, segundo os requisitos da resolução CNS 196/96 e suas complementares que regulamentam pesquisa em seres humanos.

RESULTADOS

No período de 1999 a 2005, foram diagnosticados 191 casos de HD e AIDS no HSJ. Destes, 134 foram incluídos no estudo. A média de idade foi de 35,8 anos (desvio padrão = 9,781). O critério de definição de AIDS mais frequente nos pacientes foi CDC modificado (61,9%), seguido do Caracas (29,9%). Em relação ao tempo entre a

serologia para HIV e o diagnóstico de AIDS, a maioria dos doentes tinham menos que 30 dias de intervalo.

Cinquenta e dois (40,3%) pacientes tiveram internamentos anteriores por HIV ($p=0,254$); destes, 48% tiveram até 60 dias entre a internação anterior e a atual. Vinte e seis (50%) pacientes tiveram internamento anterior por infecção respiratória não tuberculosa.

A maioria dos pacientes teve início dos sintomas até trinta dias antes do internamento. Febre, tosse, perda de peso, diarreia, vômitos, hepatomegalia, esplenomegalia, presença de lesões de pele sugestivas de histoplasmose, icterícia e insuficiência renal aguda foram condições, à admissão, significativamente mais presentes.

Na **Tabela 1**, estão os principais exames laboratoriais dos pacientes à admissão, separados por ponto de corte. Observa-se que a análise de prevalência mostrou diferença para níveis de hemoglobina

TABELA 1 - Exames laboratoriais à admissão de pacientes com HD separados por ponto de corte (HSJ, 1999-2005).

Achados laboratoriais	HD	%	OR (IC 95%)
Hemoglobina g/L			1,963 (1,133-3,402)
≤8	50	40,7	
>8	73	59,3	
Leucócitos céls/mm ³			2,410 (1,432-4,058)
<3.500	68	52,7	
≥3.500	61	47,3	
Plaquetas céls/mm ³			6,413 (3,478-11,824)
≤100.000	66	55,9	
>100.000	52	44,1	
Creatinina mg/dL			1,992 (1,030-3,855)
≥1,5	34	26,2	
<1,5	96	73,8	
Uréia mg/dL			2,506 (1,448-4,337)
≥40	64	50,4	
<40	63	49,6	
LDH UI/L			15,019 (7,458-30,247)
≥2xLSN	83	74,8	
<2xLSN	28	25,2	
AST UI/L			8,375 (3,863-18,155)
≥3xLSN	55	55,6	
<3xLSN	44	44,4	
ALT UI/L			5,858 (1,665-20,612)
≥3xLSN	19	19,2	
<3xLSN	80	80,8	
TAP %			2,715 (1,185-6,223)
<70	32	68,1	
≥70	15	31,9	
FA UI/L			5,958 (1,793-19,805)
≥300	22	47,8	
<300	24	52,2	
Albumina, g/dL			---
<3,0	26	59,1	
≥3,0	18	40,9	
CD4 +			2,15 (1,119-4,13)
≤100	61	74,4	
>100	21	25,6	

LDH: lactato desidrogenase, AST: aspartato aminotransferase, ALT: alanina aminotransferase, TAP: tempo de ativação da protrombina, FA: fosfatase alcalina, LSN: limite superior da normalidade. HD: histoplasmose disseminada, OR: *odds ratio*.

menores ou iguais a oito. Nota-se que a maioria dos doentes apresenta valores de $CD4 \leq 100$ cel/mm³.

Cento e onze pacientes realizaram estudo radiográfico do tórax. Destes, 80 apresentaram alguma anormalidade. Infiltrado intersticial foi a alteração mais presente (45%), seguida de infiltrado difuso (17,1%) e misto (13,3%). Derrame pleural também foi um achado presente.

O diagnóstico de HD por cultura foi feito em 66 pacientes e por biópsia em dois.

Insuficiência renal aguda, insuficiência respiratória e sepse foram as complicações mais frequentes ($p < 0,05$). Desfecho para óbito durante o internamento foi de 32,8% (Tabela 2). Dos pacientes que tiveram infecção respiratória não tuberculosa, em internação anterior, (33), 42,2% destes evoluíram para óbito na internação seguinte.

Foram fatores de risco relacionados ao óbito à admissão hospitalar: vômitos, dispnéia e dor pleurítica; dentre as complicações destacaram-se insuficiência respiratória e renal aguda, e dos exames laboratoriais a hemoglobina, uréia, creatinina, AST e LDH. Outros fatores de risco para óbito foram: admissão em unidade de terapia intensiva, sepse, médias altas de AST, uréia e creatinina e média baixa de hemoglobina à admissão e médias altas de LDH, uréia e creatinina à evolução (Tabela 3).

Foram testadas as variáveis com um nível de significância de 15% ($p < 0,15$) para o óbito num modelo de análise multivariada. Ao nível de significância de 10%, acurácia de 78%, sensibilidade de 70,8% e especificidade de 81%; foram fatores de risco independente para o óbito: hemoglobina < 8 mg/dL ($p = 0,0360$) e uréia ≥ 40 mg/dL ($p = 0,0096$) à admissão.

TABELA 2 - Eventos clínicos durante o internamento de pacientes (HSJ, 1999-2005).

Eventos clínicos*	HD (n ^o =134)		p
	n ^o	%	
Insuficiência respiratória aguda	70	56	0,000
Insuficiência respiratória	52	38,8	0,046
Sepse	29	21,6	0,044
Internamento em UTI	29	21,8	0,527
Óbito	44	32,8	0,213

*Desenvolvida durante a evolução, HD: histoplasmose disseminada.

TABELA 3 - Achados clínicos e laboratoriais na admissão hospitalar e óbito em pacientes com HD (HSJ, 1999-2005).

	Histoplasmose disseminada				p	OR	IC 95%
	óbito (n ^o =44)		não óbito (n ^o =90)				
	n ^o	%	n ^o	%			
Sintomas							
vômitos	27	61,4	35	39,8	0,026	2,405	1,145-5,051
dispnéia	25	58,1	29	32,2	0,008	2,921	1,380-6,185
dor pleurítica	9	20,5	7	8	0,049	2,976	1,026- 8,626
sangramento	10	23,3	9	10,3	0,065	---	---
Complicações							
IRA admissão	25	56,8	29	32,2	0,009	2,768	1,317- 5,815
Insuf. resp. adm.	14	31,8	1	1,1	0,000	41,533	5,238- 329,316
Laboratório							
hemoglobina ≤ 8	22	57,9	28	32,9	0,011	2,799	1,274-6,149
uréia ≥ 40	30	73,2	34	39,5	0,001	4,171	1,846-9,423
creatinina $\geq 1,5$	18	43,9	16	18	0,003	3,571	1,572-8,111
AST > 114	5	45,5	5	11,1	0,018	6,667	1,476-30,106
LDH > 920	8	61,5	6	15,8	0,003	8,533	2,068-35,209

LDH: lactato desidrogenase, AST: aspartato aminotransferase, IC: intervalo de confiança, HD: histoplasmose disseminada, OR: odds ratio. IRA: Insuficiência respiratória aguda.

A maioria dos pacientes foi tratada com anfotericina B (87,5%), com itraconazol (8,6%) e com fluconazol (2,3%). A maioria que recebeu alta hospitalar fez profilaxia secundária para HD (81%), com itraconazol oral (79,4%) e de forma regular (61,2%). Foi notada recaída por HD em 21,8% dos casos, durante todo período do estudo.

Durante o acompanhamento de dois anos, 52,2% dos pacientes foram a óbito. Dos que morreram no primeiro mês (41) o tempo médio de vida foi 0,291 mês (8,73 dias), com DP=0,235 (mínimo 0 e máximo 0,98 mês).

DISCUSSÃO

Na última década, a incidência da histoplasmose mais que duplicou entre os pacientes com AIDS no Ceará (Secretaria Municipal de Saúde). Foram 191 casos de HD e AIDS, além de 4.529 internamentos por AIDS de janeiro de 1999 a dezembro de 2005. Estudo retrospectivo realizado no Panamá, de janeiro de 1997 a dezembro de 2003, revelou 2379 internamentos por AIDS no período, e 184 tinham HD¹.

A maioria (61,9%) dos pacientes com HD teve seu diagnóstico de AIDS pelo critério CDC, o que denota um estado de imunossupressão muito avançado. HD é a primeira infecção oportunista em 22-85% dos pacientes com AIDS^{5-7,15}. Aproximadamente, 70% dos pacientes tiveram diagnóstico de HIV e AIDS quase que simultaneamente, com menos de 30 dias de intervalo entre a realização e confirmação da sorologia e o diagnóstico de AIDS.

Mais de um terço (38%) dos pacientes afirmou fazer uso de TARV no mês que precedeu o diagnóstico, mas somente 41,1% destes afirmaram fazer uso regular da medicação, mostrando um perfil de má adesão a TARV. No Panamá, de 1997 a 2003, dos 104 pacientes estudados, apenas 14 (13,5%) estavam em uso de terapia antiretroviral de alta potência (HAART) no momento do diagnóstico de HD¹.

Cinquenta e dois (40,3%) pacientes já tiveram internamento anterior por AIDS. Destes, 25 tiveram menos de 60 dias entre o internamento anterior e o do diagnóstico de HD, e 26 tiveram diagnóstico de infecção pulmonar não tuberculosa (pneumonia por *P. jiroveci* ou pneumonia adquirida na comunidade) neste internamento anterior. Isso sugere fortemente que esses pacientes podiam já ter HD e foram tratados parcialmente com sulfametoxazol-trimetoprim ou com antifúngicos sistêmicos para alguma micose associada⁸. Dos pacientes que tiveram infecção respiratória não tuberculosa em internação anterior, 42,4% foram a óbito na internação seguinte ($p=0,043$). Isso comprova como o atraso diagnóstico piora o prognóstico da doença.

Análise bivariada mostrou que os sinais e sintomas mais presentes à admissão foram febre, tosse, perda de peso, diarreia, vômitos, hepatoesplenomegalia, lesões de pele sugestivas de HD, insuficiência renal aguda e icterícia ($p < 0,05$). Estudo de 104 pacientes no Panamá evidenciou febre, sintomas respiratórios, perda de peso, diarreia, hepatomegalia e/ou esplenomegalia e lesões de pele¹.

Pacientes com HD tiveram médias mais baixas de leucócitos, plaquetas e contagem de células T CD4 ($p < 0,05$), tiveram também médias mais baixas de hematócrito e hemoglobina. Tiveram médias mais altas de creatinina, uréia, LDH, AST, ALT, fosfatase alcalina e CD4 ($p < 0,05$). Daher cols estudaram população semelhante em

dois hospitais de referência do Ceará, de janeiro de 1995 a janeiro de 2004, e encontraram maiores níveis de creatinina, uréia, LDH, AST, ALT, fosfatase alcalina, bilirrubinas direta e indireta; e níveis mais baixos de hematócrito, hemoglobina, plaquetas, proteínas totais e albumina entre os pacientes com HD⁹. Houve discordância entre hematócrito, hemoglobina, bilirrubinas, proteínas totais e albumina, que no presente estudo não tiveram suas médias com diferença estatística significativa.

Análise bivariada mostrou que pacientes com HD apresentaram com mais frequência níveis de hemoglobina menor ou igual a 8mg/dL ($p=0,02$), de leucócitos menor que 3.500 células/mm³ ($p=0,001$), de plaquetas menor ou igual a 100.000 células/mm³ ($p=0,000$), de creatinina maior ou igual a ($p=0,049$), de uréia maior ou igual a 40mg/dL ($p=0,001$), de LDH maior ou igual a duas vezes o LSN ($p=0,000$), de AST maior ou igual a três vezes o limite superior da normalidade ($p=0,000$), de ALT maior ou igual a três vezes o LSN ($p=0,002$), de tempo de protrombina ativado menor que 70% ($p=0,024$) e de fosfatase alcalina maior ou igual a 300UI/L ($p=0,003$). Estudo de 104 pacientes no Panamá evidenciou AST e ou ALT maior que três vezes o LSN (50%), LDH maior que três vezes o LSN (77%) e pancitopenia (36%)¹. Em nosso estudo, 74,4% dos pacientes com HD tiveram CD4 menor que 100 células/mm³. Contagem de células T CD4 é reconhecidamente menor em pacientes com HD do que naqueles com outras doenças oportunistas^{1,9,10}.

Dezesseite (21,8%) pacientes apresentaram recaída da doença em dois anos de acompanhamento. McKinsey cols, em 1999, publicou estudo randomizado duplo-cego comparando o uso de itraconazol como terapia de manutenção *versus* placebo, e encontrou que 19,5% dos pacientes em uso de itraconazol e 28,8% dos pacientes com uso de placebo apresentaram recidivas ($p=0,04$)¹¹. Em 2007, McKinsey cols publicaram que para a HD o tratamento seria com anfotericina B lipossomal por 2 semanas, seguido por itraconazol. A profilaxia seria com itraconazol (200mg por dia) nos pacientes com infecção pelo HIV com células CD4 < 150 células/mm³ em áreas específicas de endemicidade¹⁶.

Dez a 20% dos pacientes com HD e aids evoluem para sepse pelo próprio histoplasma. No presente estudo, 21,6% dos pacientes desenvolveram sepse. Em estudo retrospectivo no Ceará, de janeiro de 1995 a janeiro de 2004, Daher cols encontraram 9,7% de sepse. Outras complicações analisadas foram: insuficiência respiratória e IRA⁹. A IRA foi analisada em dois momentos, na admissão (40,3%) e evolução (56%). Havia uma presença maior de diarreia e vômitos à admissão, entre os pacientes com HD, o que poderia justificar IRA neste momento.

Neste trabalho, 44 pacientes foram a óbito precocemente, ainda no internamento, enquanto a mortalidade para todo o período do estudo foi de 64 (47,8%) casos. Em estudo retrospectivo de 25 anos na Guiana Francesa, a morte precoce (até 30 dias do início do tratamento) ocorreu em 17,5% (31/177) dos casos; pelo menos 30,7% (58/189) morreram em até seis meses após o início do tratamento¹⁰.

No presente estudo, foram incluídas num modelo de regressão logística multivariada todas as variáveis que à análise bivariada se mostraram significantes para desfecho óbito. Este trabalho mostrou com 78% de acurácia, 70,8% de sensibilidade e 81% de especificidade, a hemoglobina menor 8mg/dL e uréia ≥ 40 mg/dL à admissão como fatores de risco independentes para morte. Daher cols encontraram como fatores de risco independentes para óbito em pacientes com

HD e AIDS hemoglobina < 8g/dL, AST > 2,5 vezes LSN, IRA e insuficiência respiratória¹². Couppié cols encontraram dispnéia, plaquetas < 100.000/mm³ e LDH > 2 vezes LSN como fatores independentes relacionados a morte em pacientes com HD e AIDS em seu estudo¹³. Wheat cols encontraram que um valor de creatinina > 2,1mg/dL e albumina < 3,5g/dL foram associados com um risco aumentado de doença grave¹⁴.

Concluindo, os pacientes com HD apresentaram caracteristicamente febre mais elevada, internamentos anteriores por infecção respiratória não tuberculosa mais frequentes, mais complicações clínicas, tendo como fatores independentes para óbito hemoglobina menor ou igual a oito e elevação de uréia, além de terem a sua mortalidade significativamente maior durante o internamento por HD. Os pacientes com HD foram diagnosticados em fase avançada da infecção por HIV e, com frequência, através do adoecimento pela histoplasmose. Além disso, apresentaram recaída de 22%.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum tipo de conflito de interesse.

SUPORTE FINANCEIRO

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERÊNCIAS

- Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, Puga E, Talavera L. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: a review of 104 cases. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1199-1202.
- Centers for Disease Control and Prevention. Treating Opportunistic Infections Among HIV-Infected Adults and Adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Disease Society of America. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2004; 53[RR 15], 34-35.
- Holanda EM, Mesquita JRL, Pinheiro MZ, Ângelo MRF, Silva TMJ. Importância do creme leucocitário no diagnóstico da Histoplasmose Disseminada em pacientes com AIDS no Hospital São José (HSJ) - Ceará. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998; 31(supl I): 37-37.
- Daher EF, Barros FAS, Silva Jr GB, Takeda CFV, Mota RMS, Ferreira MT, et al. Risk Factors for Death in acquired immunodeficiency syndrome-associated Disseminated Histoplasmosis. *Amer J Trop Med Hyg* 2006; 74:600-603.
- Borges AS, Ferreira MS, Silvestre MT, Nishioka SA, Rocha A. Histoplasmosis in immunodepressed patients: study of 18 cases seen in Uberlândia, MG. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997; 30:119-124.
- Pietrobon D, Negro-Marquinez L, Kilstein J, Galindez J, Greca A, Battagliotti C. Disseminated histoplasmosis and AIDS in an Argentine hospital: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2004; 22:156-159.
- McKinsey DS, Spiegel RA, Hutwagner L, Stanford J, Driks MR, Brewer J, et al. Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1195-1203.
- Hajjeh RA, Pappas PG, Henderson H, Lancaster D, Bamberger DM, Skahan KJ, et al. Multicenter case-control study of risk factors for histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected persons. *Clin Infect Dis*, 2001, 32:1215-1220.
- Daher EF, Silva Jr GB, Barros FA, Takeda CF, Mota RM, Ferreira MT, et al. Clinical and Laboratory features of disseminated histoplasmosis in HIV patients from Brazil. *Trop Med Internat Health* 2007; 12:1108-1115.

10. Huber F, Nacher M, Aznar C, Pierre-Demar M, El Guedj M, Vaz T, et al. AIDS-related *Histoplasma capsulatum* var. *Capsulatum* infection: 25 years experience of French Guiana. *AIDS* 2008; 22:1047-1053.
11. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Pierce M, Black JR, Bamberger DM, et al, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clin Infect Dis* 1999, 28:1049-1056.
12. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin of North America*, 2003, 17:1-19.
13. Couppié P, Sobesky M, Aznar C, Bichat S, Clyti E, Bissuel F, et al. Histoplasmosis and acquired immunodeficiency syndrome: a study of prognostic factors. *Clin Infect Dis* 2004; 38:134-138.
14. Wheat LJ, Chetchotisakd P, Williams B, Connolly P, Shutt K, Hajjeh R. Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 877-881.
15. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Morb Mort Week Rep* 1993; 41 [RR 17], 1-19.
16. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2007; 45:807-825.