



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA

**VALIDAÇÃO DIAGNÓSTICA DO IMUNOENSAIO ENZIMÁTICO E DO ENSAIO DE
FLUXO LATERAL NA DETECÇÃO ANTIGÊNICA DE *Histoplasma capsulatum*
EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS: ESTUDO EM CENTRO DE
REFERÊNCIA NO BRASIL**

Charles Karel Martins Santos
Maria Clara Ramos Miranda
Renata de Bastos Ascenço Soares

GOIÂNIA – GO

2026

Charles Karel Martins Santos

Maria Clara Ramos Miranda

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Graduação de Medicina da Escola de Ciências Médicas e da Vida, da Pontifícia Universidade Católica de Goiás como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Validação Diagnóstica do Imunoensaio Enzimático e do Ensaio de Fluxo Lateral na Detecção Antigênica de *Histoplasma capsulatum* em Pessoas Vivendo com HIV/AIDS: Estudo em Centro de Referência no Brasil

Banca Examinadora

MsC. Tarsila Viecei (UFCSPA) (Membro externo)

Prof.^a MsC. Cássia Silva de Miranda Godoy (PUC Goiás) (Membro interno)

Prof^a. Dra. Renata Bastos de Ascenço Soares (PUC Goiás) - Orientadora

RESUMO

A histoplasmose disseminada (HD) é uma infecção fúngica sistêmica de elevada morbimortalidade em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA), especialmente em imunossupressão avançada. Sua apresentação inespecífica e a sobreposição com outras infecções oportunistas dificultam o diagnóstico precoce. Métodos convencionais, como cultura e histopatologia, apresentam baixa sensibilidade e tempo prolongado para resultados. Nesse contexto, testes de detecção de antígeno urinário surgem como alternativa rápida e não invasiva. Este estudo avaliou o desempenho diagnóstico do ELISA IMMY e do MVD LFA para detecção de *Histoplasma capsulatum* em PVHA com suspeita de HD. Trata-se de um estudo retrospectivo de acurácia diagnóstica realizado em centro de referência no Brasil, entre janeiro e dezembro de 2025, envolvendo pacientes hospitalizados com suspeita de infecção oportunista. O padrão de referência foi definido por casos de histoplasmose comprovada ou provável, estabelecidos com base em critérios clínico-laboratoriais, microbiológicos, histopatológicos e/ou sorológicos. Foram triadas 300 amostras, das quais 214 foram incluídas na análise final, sendo 29 classificados como histoplasmose comprovada ou provável e 185 como sem histoplasmose. O ELISA IMMY apresentou excelente desempenho diagnóstico, com sensibilidade de 96,6%, especificidade de 96,2% e área sob a curva (AUC) de 0,98. O valor preditivo positivo (VPP) foi de 80,0% e o valor preditivo negativo (VPN) de 99,4%. O ponto de corte ótimo do ELISA, determinado pela curva ROC com base no índice de Youden, foi de 1,055 ng/mL. O MVD LFA demonstrou sensibilidade de 96,6% e especificidade de 87,6%, com VPP de 54,9% e VPN de 99,4%, apresentando boa acurácia global, porém com menor especificidade em comparação ao ELISA. A antigenúria foi detectada em 13,08% da coorte, resultando em incremento de 16,9% na detecção de casos em comparação à cultura isolada. A mortalidade em 90 dias entre os pacientes com histoplasmose foi de 30%, e observou-se tendência de pior prognóstico associada a maiores concentrações de antígeno urinário em análise exploratória de sobrevida. Conclui-se que ambos os testes apresentaram elevado desempenho diagnóstico para detecção de histoplasmose em PVHA, com destaque para alta sensibilidade, elevado valor preditivo negativo e potencial impacto clínico na identificação precoce de casos em ambientes endêmicos, reforçando sua aplicabilidade como ferramentas complementares aos métodos diagnósticos tradicionais.

Palavras-chave: Histoplasmose; HIV/AIDS; Diagnóstico; Antígeno urinário.

ABSTRACT

Disseminated histoplasmosis (DH) is a systemic fungal infection associated with high morbidity and mortality among people living with HIV/AIDS (PLWHA), particularly in cases of advanced immunosuppression. Its nonspecific presentation and overlap with other opportunistic infections make early diagnosis challenging. Conventional methods, such as culture and histopathology, have low sensitivity and prolonged turnaround time. In this context, urinary antigen detection tests have emerged as a rapid and noninvasive alternative. This study evaluated the diagnostic performance of IMMY ELISA and MVD LFA for the detection of *Histoplasma capsulatum* in PLWHA with suspected DH. This was a retrospective diagnostic accuracy study conducted at a referral center in Brazil between January and December 2025, involving hospitalized patients with suspected opportunistic infections. The reference standard was defined by proven or probable histoplasmosis cases, established based on clinical-laboratory, microbiological, histopathological, and/or serological criteria. A total of 300 samples were screened, of which 214 were included in the final analysis, with 29 classified as proven or probable histoplasmosis and 185 as without histoplasmosis. IMMY ELISA demonstrated excellent diagnostic performance, with sensitivity of 96.6%, specificity of 96.2%, and area under the curve (AUC) of 0.98. The positive predictive value (PPV) was 80.0% and the negative predictive value (NPV) was 99.4%. The optimal ELISA cutoff, determined by ROC curve analysis based on the Youden index, was 1.055 ng/mL. MVD LFA showed sensitivity of 96.6% and specificity of 87.6%, with PPV of 54.9% and NPV of 99.4%, demonstrating good overall accuracy but lower specificity compared with ELISA. Antigenuria was detected in 13.08% of the cohort, resulting in a 16.9% increase in case detection compared with culture alone. Ninety-day mortality among patients with histoplasmosis was 30%, and an exploratory survival analysis suggested a trend toward worse prognosis associated with higher urinary antigen concentrations. In conclusion, both tests demonstrated high diagnostic performance for histoplasmosis detection in PLWHA, particularly regarding high sensitivity, elevated negative predictive value, and potential clinical impact on early case identification in endemic settings, reinforcing their applicability as complementary tools to traditional diagnostic methods.

Keywords: Histoplasmosis; HIV/AIDS; Diagnosis; Urinary antigen; .

LISTA DE TABELAS

Tabela 1A. Características demográficas e clínicas dos pacientes incluídos no estudo.

Tabela 1B. Características laboratoriais, clínicas e radiológicas dos pacientes incluídos no estudo.

Tabela 2. Desempenho diagnóstico do MVD LFA e ELISA IMMY na detecção de antígeno urinário.

Tabela 3. Métodos utilizados no diagnóstico de histoplasmose disseminada entre os pacientes incluídos no estudo.

Tabela 4. Comparação do desempenho diagnóstico do ELISA IMMY segundo diferentes pontos de corte.

Tabela 5. Discordâncias diagnósticas entre MVD LFA e ELISA IMMY na detecção de antígeno urinário.

Tabela 6. Características clínico-laboratoriais dos pacientes incluídos com resultados discordantes entre o ELISA IMMY e o padrão-ouro diagnóstico.

Tabela 7. Regressão logística univariada e multivariada dos fatores associados à histoplasmose comprovada/provável.

Tabela 8. Regressão logística univariada e multivariada dos fatores associados à positividade do ELISA IMMY e do MVD LFA.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de coleta, critérios de inclusão e exclusão para realização dos testes ELISA IMMY e MVD LFA.

Figura 2. Classificação das amostras e definição de casos e controles.

Figura 3. Fluxograma de seleção dos participantes do estudo.

Figura 4. Curvas ROC para o desempenho diagnóstico do ELISA IMMY na detecção de antígeno urinário de *Histoplasma capsulatum*.

Figura 5. Concentração de antígeno urinário de *Histoplasma capsulatum* entre diferentes categorias diagnósticas.

Figura 6. Curva de Kaplan–Meier para sobrevida em 90 dias segundo a concentração de antígeno urinário de *Histoplasma capsulatum* em pacientes com histoplasmose comprovada/provável.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

HD – Histoplasmoze Disseminada

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

PVHA – Pessoas Vivendo com HIV/AIDS

TB – Tuberculose

TARV – Terapia Antirretroviral

LT-CD4+ – Linfócitos T CD4+

AUC – Área Sob a Curva

ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

IMMY – Immuno-Mycologics

MVD – MiraVista Diagnostics

HR – Hazard Ratio

IC – Intervalo de Confiança

IQR – Intervalo Interquartil

LFA – Lateral flow assay

RVP – Razão de Verossimilhança Positiva

RVN – Razão de Verossimilhança Negativa

OR – Odds Ratio

ROC – Receiver Operating Characteristic

VPN – Valor Preditivo Negativo

VPP – Valor Preditivo Positivo

DP – Desvio Padrão

AST – Aspartato Aminotransferase

LDH – Lactato Desidrogenase

LSN – Limite Superior da Normalidade

PCR – Proteína C Reativa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. OBJETIVOS	11
2.1 Objetivo geral.....	11
2.2 Objetivos específicos	11
3. MÉTODOS	12
3.1 Critérios de Inclusão	12
3.2 Critérios de Exclusão	12
3.3 Coleta de Amostras	13
3.4 Extração de Dados	13
3.5 Testes Diagnósticos.....	13
3.6 Definição de Casos e Controles.....	14
3.7 Análise estatística	16
3.8 Declarações Éticas	17
4. RESULTADOS	17
4.1 Fluxo de inclusão dos pacientes	17
4.2 Características clínicas e demográficas da população do estudo.....	18
4.3 Desempenho diagnóstico dos testes de detecção de antígeno urinário	23
4.4 Acurácia diagnóstica da detecção de antígeno urinário com dois pontos de corte diagnósticos (0,2 e 1,055 ng/mL)	26
4.5 Resultados discordantes entre os testes de detecção de antígeno e o padrão de referência	27
4.6 Fatores associados à presença de histoplasmose comprovada/provável e à positividade dos testes	31
4.7 Análise de sobrevida.....	34
5. DISCUSSÃO	36
6. CONCLUSÃO	43
REFERÊNCIAS	44

1. INTRODUÇÃO

A histoplasmose é uma micose sistêmica causada pela inalação dos microconídios do fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, cuja manifestação inicial é predominantemente pulmonar [1–3]. É uma doença de distribuição mundial, com áreas de alta endemicidade localizadas nos vales dos rios Ohio e Mississippi nos Estados Unidos e em grande parte da América Latina. No Brasil, casos de histoplasmose são descritos em todo o país, especialmente nas regiões Centro-Oeste, Nordeste e Sudeste [4–7]. Em indivíduos imunocompetentes, a infecção geralmente apresenta evolução autolimitada; entretanto, em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA), especialmente na presença de imunossupressão avançada, pode evoluir para a forma disseminada da doença, caracterizada por curso clínico progressivo e elevada mortalidade [1,2]. Devido a esse grave impacto e à sua negligência global, o *Histoplasma* foi recentemente designado como um patógeno fúngico de alta prioridade pela Organização Mundial da Saúde (OMS) [8].

A identificação da Histoplasmose Disseminada (HD) nesse grupo representa um importante desafio clínico, uma vez que suas manifestações são inespecíficas e frequentemente se sobrepõem às de outras infecções oportunistas, dificultando o reconhecimento precoce da doença [9–11]. O espectro clínico engloba febre, perda ponderal, tosse e alterações gastrointestinais. Devido a esse mimetismo, a HD é reiteradamente confundida com a tuberculose (TB) disseminada, gerando um viés cognitivo na prática médica que frequentemente resulta na instituição de terapias empíricas voltadas apenas para TB. Essa complexidade diagnóstica agrava-se pela elevada taxa de coinfeção por TB e histoplasmose, que pode acometer de 8% a 38% dessa população. Diante desse cenário clínico complexo, a avaliação sintomatológica mostra-se insuficiente [1,10,11].

Tradicionalmente, o diagnóstico da HD é realizado por meio de cultura fúngica, microscopia histopatológica e testes sorológicos. Contudo, essas abordagens apresentam limitações importantes, especialmente em pacientes imunocomprometidos. A cultura e a histopatologia exigem infraestrutura laboratorial especializada, profissionais treinados e tempo prolongado para liberação dos resultados, que podem chegar a até seis semanas. Além disso, os testes sorológicos baseados na detecção de anticorpos apresentam sensibilidade reduzida em PVHA, comprometendo ainda mais o diagnóstico oportuno [1,10]. Como consequência,

muitos pacientes permanecem sem diagnóstico precoce, retardando o início do tratamento antifúngico adequado e contribuindo para o aumento da morbimortalidade associada à doença [7]. A prevalência de HD em PVHA varia significativamente conforme o método diagnóstico empregado. Em Goiás, estudos demonstram taxas de positividade de aproximadamente 4.4% quando utilizados apenas métodos diagnósticos convencionais, podendo alcançar até 40% em cenários que incorporam testes de detecção de antígeno [7,12].

Nesse contexto, os testes de detecção de antígeno urinário de *Histoplasma*, como o Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA) e o Ensaio de Fluxo Lateral (LFA), surgem como ferramentas diagnósticas promissoras, por serem capazes de fornecer resultados no mesmo dia [10,13]. Esses métodos apresentam vantagens relevantes, incluindo rapidez, caráter não invasivo, independência de cultivo fúngico e bom desempenho analítico, sendo particularmente úteis para o diagnóstico precoce da HD em PVHA [14–16]. A urgência de incorporar essas tecnologias à rotina tem ganhado destaque na discussão acadêmica. Em 2025, o Grupo de Trabalho de Histoplasmoses da *International Society for Human and Animal Mycology* (ISHAM) propôs a meta global "90-90-90" para o controle da doença até 2030. Inspirada no modelo bem-sucedido da ONU para o combate ao HIV/AIDS, essa estratégia estabelece que 90% dos pacientes sintomáticos sejam diagnosticados; que 90% dos diagnosticados recebam o tratamento adequado; e que se alcance 90% de sobrevivência entre os diagnosticados e tratados [13].

O alcance do primeiro pilar dessa iniciativa depende fundamentalmente da ampliação do acesso a diagnósticos baseados em antígenos, idealmente em formato *point-of-care*. Apesar do potencial clínico desses testes e dos avanços observados em outros países latino-americanos na implementação da antigenúria como estratégia diagnóstica, ainda são escassos os dados robustos sobre seu desempenho em populações brasileiras expostas a diferentes níveis de endemicidade [14–16]. A ausência de validações locais limita sua incorporação às rotinas assistenciais, especialmente nos serviços públicos de saúde. Dessa forma, torna-se fundamental a realização de estudos que avaliem, em contexto nacional, a acurácia e aplicabilidade dos testes de ELISA e LFA, a fim de subsidiar políticas públicas voltadas à ampliação do acesso ao diagnóstico precoce e ao tratamento oportuno da HD em pessoas vivendo com HIV/AIDS e à viabilização prática das novas metas de sobrevivência [13].

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a acurácia diagnóstica dos testes ELISA e LFA para detecção do antígeno urinário de *Histoplasma capsulatum* em PVHA internadas com suspeita de HD.

2.2 Objetivos específicos

- Determinar a sensibilidade, especificidade, valores preditivos, razões de verossimilhança e demais métricas de acurácia do ELISA e do LFA para o diagnóstico de HD;
- Identificar o ponto de corte ótimo do ELISA para maximização da acurácia diagnóstica por meio do índice de Youden;
- Avaliar a concordância diagnóstica entre o ELISA e o LFA;
- Analisar e descrever os resultados falso-negativos e falso-positivos observados nos testes de detecção de antígeno urinário;
- Investigar fatores clínicos, laboratoriais e radiológicos associados à HD e à positividade da antigenúria;
- Avaliar a associação entre a concentração de antígeno urinário de *Histoplasma capsulatum* e a mortalidade em 90 dias em pacientes com HD.

3. MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de validação diagnóstica que foi conduzido no Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT), centro de referência para HIV/AIDS em Goiás, Brasil, entre janeiro e dezembro de 2025.

3.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídas amostras de urina de pacientes adultos (≥ 18 anos) que preencheram os seguintes critérios:

- Diagnóstico confirmado de HIV/AIDS com imunossupressão avançada, definida por contagem de linfócitos T CD4+ (LT-CD4+) ≤ 200 células/mm³ ou diagnóstico de infecção oportunista associada.
- Suspeita clínica de HD, baseada em pelo menos dois dos seguintes critérios:
 - Febre prolongada;
 - Tosse/dispneia;
 - Perda de peso significativa ($>10\%$);
 - Diarreia crônica;
 - Hepatomegalia e/ou esplenomegalia;
 - Pancitopenia;
 - Padrão miliar na imagem torácica.

3.2 Critérios de Exclusão

- Amostras biológicas insuficientes em quantidade ou qualidade para realização dos testes diagnósticos;
- Evidência de degradação, contaminação ou armazenamento inadequado que comprometa a integridade analítica do material;
- Uso prévio de terapia antifúngica específica (Anfotericina B de qualquer formulação) por período superior a 72 horas antes da coleta da amostra;
- Diagnóstico confirmado e tratamento prévio de Histoplasmose nos 12 meses anteriores;
- Caso um dos testes indexados não tenha sido realizado;
- Pacientes sem dados suficientes para compor o padrão de referência;
- Paciente sem prontuário/dados disponíveis;
- Paciente ambulatorial;

- Paciente com idade inferior a 18 anos.

3.2 Coleta de Amostras

Foram utilizadas amostras de urina de pacientes triados para um estudo randomizado de fase III em andamento (NCT05814432). Todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito para o uso do material biológico e de seus dados clínicos. As coletas foram realizadas em frascos estéreis, sendo as amostras imediatamente refrigeradas após a coleta. Posteriormente, foram armazenadas a -80°C em freezers dedicados com monitoramento contínuo de temperatura até o momento da análise, garantindo a preservação da integridade do material biológico.

3.3 Obtenção de Dados Clínicos e Laboratoriais

Dados clínicos e demográficos foram retrospectivamente obtidos para todos os pacientes, incluindo apresentação clínica da doença, resultados laboratoriais e de imagem. Os dados foram coletados no Prontuário Eletrônico de Pacientes (PEP), a partir do software SoulMV. Os resultados laboratoriais referentes aos diagnósticos, exames e biomarcadores de cada paciente foram acessados no Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) e no Sistema de Informação Laboratorial Nepher do Laboratório Safe Diagnósticos. As características clínicas e terapêuticas associadas à infecção pelo HIV, como contagem de LT-CD4+/CD8+, carga viral do HIV e esquema de terapia antirretroviral (TARV), foram obtidas por meio do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL) e do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), via Sistema LAUDO.

3.4 Testes Diagnósticos

Os testes utilizados no estudo consistiram em dois métodos específicos para detecção de antígeno urinário de *Histoplasma*: o ELISA da Immuno-Mycologics, Inc. (IMMY; Norman, Oklahoma, EUA) e o LFA da MiraVista Diagnostics (Indianapolis, Indiana, EUA). Todos os kits utilizados encontravam-se dentro do prazo de validade estabelecido pelos fabricantes. O LFA é um teste imunocromatográfico que utiliza anticorpo policlonal de coelho direcionado contra o antígeno galactomanana de *H. capsulatum*. Os resultados positivos foram definidos pela presença simultânea de

duas linhas visíveis, correspondentes à linha de teste e à linha de controle. Resultados negativos foram definidos pela presença exclusiva da linha de controle. A ausência de linhas visíveis ou a presença isolada da linha de teste, sem a linha de controle, foi considerada resultado inválido.

O ELISA IMMY é um teste imunoenzimático quantitativo com faixa linear de detecção entre 0,2 e 20,0 ng/mL. Amostras sem detecção de antígeno de *Histoplasma* foram classificadas como negativas, enquanto amostras positivas foram reportadas de acordo com a concentração quantitativa de antígeno detectada. Todas as amostras de urina armazenadas foram submetidas simultaneamente aos testes, seguindo rigorosamente os protocolos recomendados pelos fabricantes. A interpretação dos resultados foi realizada por dois avaliadores independentes, sendo conduzida uma terceira avaliação cega nos casos de discordância.

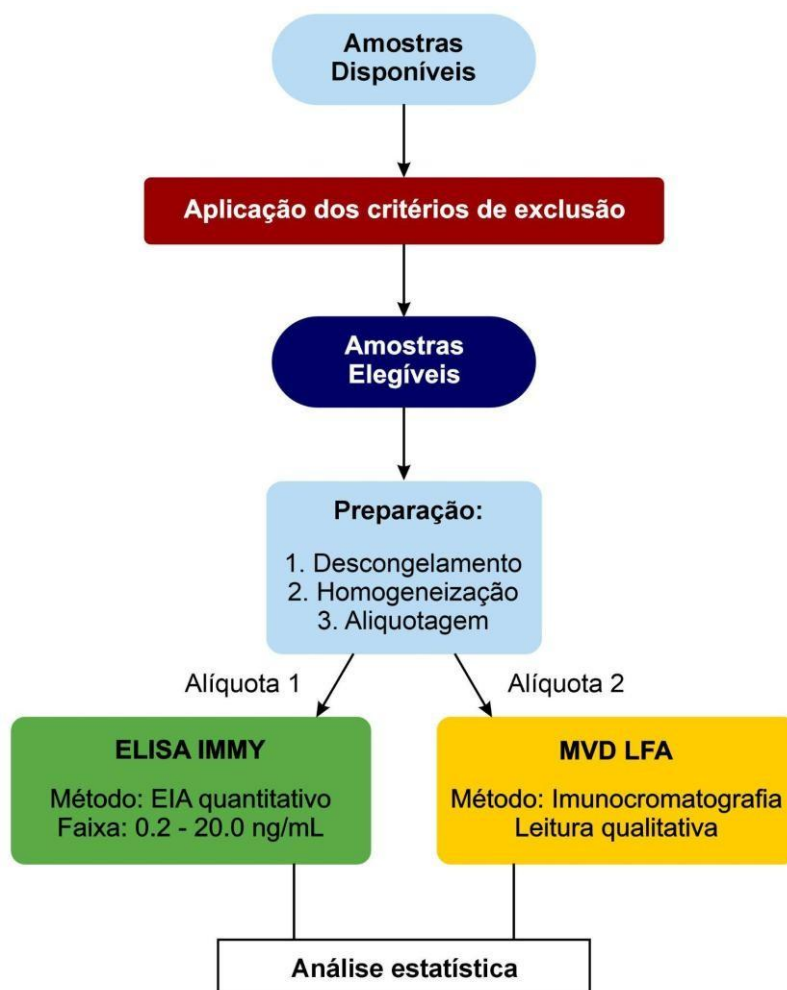


Figura 1. Fluxograma de coleta, critérios de inclusão e exclusão para realização dos testes ELISA e LFA. Produzido pelos autores.

Abreviações: ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; IMMY: Immuno-Mycologics; MVD: MiraVista Diagnostics; LFA: Lateral flow assay.

3.5 Definição de Casos e Controles

As amostras foram classificadas em três categorias: (1) histoplasmose comprovada, (2) histoplasmose provável e (3) ausência de histoplasmose. A histoplasmose comprovada foi definida pelo isolamento de *H. capsulatum* em cultura fúngica de sangue, medula óssea, lavado broncoalveolar, linfonodo ou outros tecidos, utilizando meios específicos (Sabouraud-Micosel), ou pela identificação do fungo em exame histopatológico/citopatológico com colorações especiais (Grocott ou Ácido Periódico-Schiff) em secreções respiratórias ou amostras de sítios extrapulmonares. A histoplasmose provável foi definida pela presença de suspeita clínica compatível, baseada em critérios clínicos e laboratoriais, associada à positividade para anticorpos anti-*Histoplasma* por imunodifusão ou fixação do complemento. O padrão de referência foi estabelecido pela combinação dos casos de histoplasmose comprovada e provável, em relação aos quais foi avaliado o desempenho dos testes diagnósticos. As amostras negativas para histoplasmose foram definidas como aquelas que não preencheram os critérios para histoplasmose comprovada ou provável, apresentando resultados negativos nos métodos diagnósticos de referência e ausência de evidências clínicas ou laboratoriais sugestivas da doença.

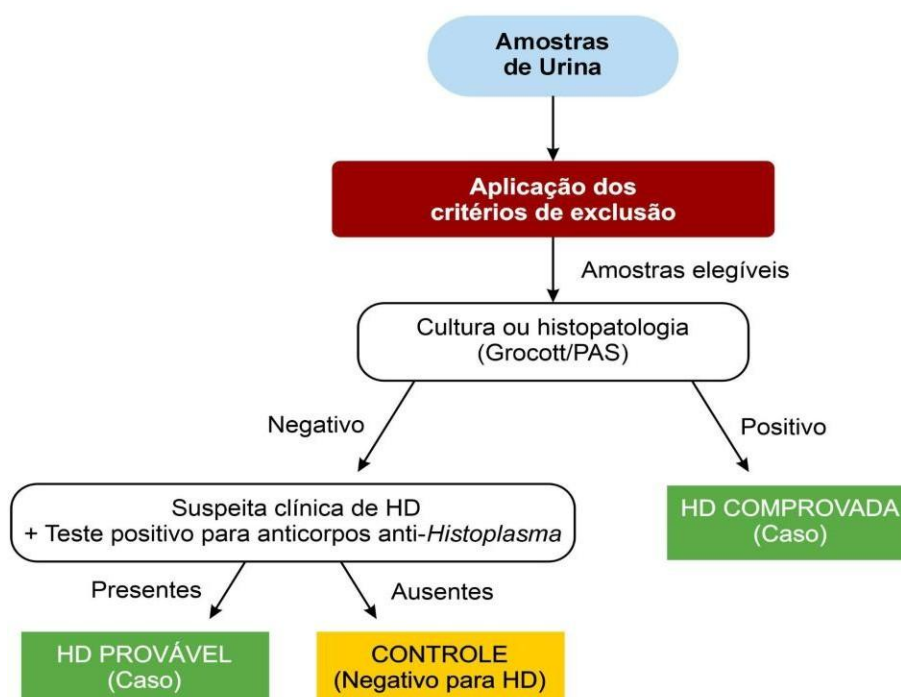


Figura 2. Classificação das amostras e definição de casos e controles. Produzido pelos autores.

Abreviações: PAS: Ácido periódico de Schiff; HD: Histoplasmose disseminada.

3.6 Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e relativas, enquanto as variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IQR). A normalidade das variáveis quantitativas foi avaliada por meio do teste de Shapiro–Wilk e, quando necessário, complementada por inspeção visual de histogramas e gráficos Q-Q plot.

O desempenho dos testes diagnósticos foi avaliado em comparação ao padrão de referência previamente definido, utilizando tabelas de contingência 2×2 . Foram calculadas sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), razão de verossimilhança positiva (RVP) e razão de verossimilhança negativa (RVN), todas acompanhadas de seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Adicionalmente, a acurácia diagnóstica foi avaliada por meio da construção de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) e do cálculo da área sob a curva (AUC), utilizada como medida sumária do desempenho discriminativo dos testes. O ponto de corte ótimo foi determinado pelo índice J de Youden, considerando a maximização conjunta da sensibilidade e da especificidade.

A concordância entre os testes foi avaliada pelo coeficiente kappa de Cohen, enquanto a comparação das frequências de resultados entre ELISA e LFA foi realizada pelo teste de McNemar. Gráficos do tipo boxplot foram construídos para comparar a concentração de antígeno urinário medida pelo ELISA entre diferentes grupos, utilizando-se o teste de Mann–Whitney ou o teste de Kruskal–Wallis, seguido de análise post hoc de Dunn com correção de Bonferroni para múltiplas comparações. Para explorar associações entre variáveis clínicas, presença de histoplasmoses e positividade da antigenúria, foram construídos modelos de regressão logística multivariada, com estimativa de odds ratios (OR) e respectivos IC 95%. A análise de sobrevida foi realizada pelo método de Kaplan–Meier para comparar a mortalidade em 90 dias de acordo com a concentração basal de antígeno entre pacientes com histoplasmoses comprovada ou provável. As curvas de sobrevida foram comparadas pelo teste de log-rank, e modelos de regressão de Cox foram utilizados para estimar hazard ratios (HR) e respectivos IC 95%.

Todas as análises estatísticas foram realizadas no software R 4.2.2 (R Core Team, 2023), adotando-se nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$).

3.7 Declarações Éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (CEP/HDT), sob o CAAE 67938323.0.1001.5345 e Parecer nº 6.017.102, em conformidade com as diretrizes da Resolução CNS nº 466/2012 e suas atualizações. Foram utilizadas apenas amostras de participantes que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), autorizando expressamente o armazenamento e o uso do material biológico e dos dados clínicos para fins de pesquisa. Todos os dados clínicos coletados foram totalmente anonimizados e codificados, de modo a garantir a confidencialidade e a privacidade dos participantes.

4. RESULTADOS

4.1 Fluxo de inclusão dos pacientes

Durante o período do estudo, foram coletadas 300 amostras de urina de PVHA internados com suspeita de infecção oportunista. Destas, 44 amostras foram identificadas como duplicadas e, portanto, excluídas da análise. Adicionalmente, 15 amostras foram excluídas por identificação insuficiente ou incompleta do paciente no rótulo, o que impossibilitou a vinculação com os dados clínicos correspondentes. Entre as 241 amostras restantes, 27 foram excluídas após aplicação dos critérios de elegibilidade. Assim, 214 pacientes únicos foram incluídos na análise final (Figura 3).

Entre os pacientes incluídos, 29 foram classificados como pertencentes ao grupo com histoplasmose. Destes, 25 casos foram considerados histoplasmose comprovada, com confirmação por cultura e/ou exame histopatológico ou citopatológico, enquanto 4 foram classificados como histoplasmose provável, com resultados micológicos e histopatológicos negativos, porém com critérios clínico-laboratoriais compatíveis. Os 185 pacientes restantes foram classificados como não histoplasmose (Figura 3).

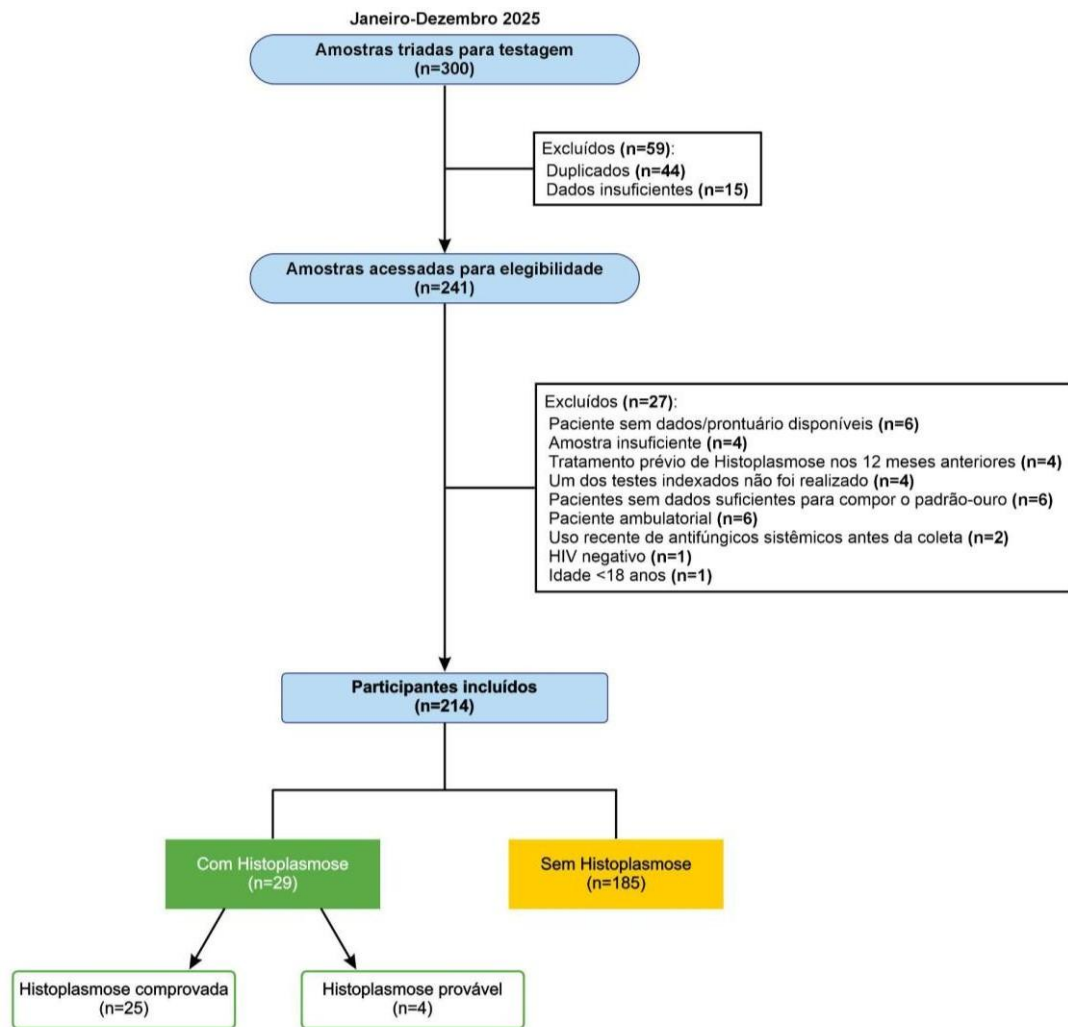


Figura 3. Fluxograma de seleção dos participantes do estudo. Produzido pelos autores

Abreviações: HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana.

4.2 Características clínicas e demográficas da população do estudo

A Tabela 1 apresenta as características gerais dos pacientes incluídos no estudo. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (77%), com idade mediana de 40 anos (IQR 32–47). Histórico de uso de drogas ilícitas, situação de rua e privação de liberdade foram observados em 30%, 8,1% e 0,5% dos pacientes, respectivamente. Na admissão hospitalar, 162 pacientes (76%) não estavam em uso de terapia antirretroviral (TARV), com diferença significativa entre os grupos com e sem histoplasmosse (93% vs. 73%; $p = 0,034$). Pacientes com abandono de tratamento e pacientes TARV-naïve representaram 32% e 44% dos casos totais, respectivamente.

A contagem de LT-CD4⁺ foi de 60 células/mm³ (IQR 19–161), com 94 pacientes (46%) apresentando LT-CD4⁺ < 50 células/mm³. A carga viral mediana foi de 449.500 cópias/mL (IQR 18.000–1.505.000) na coorte total. Pacientes com histoplasmose apresentaram menor contagem de LT-CD4⁺ em comparação aos pacientes sem histoplasmose (18 vs. 69 células/mm³; $p < 0,001$), além de maior carga viral (1.580.000 vs. 318.000 cópias/mL; $p < 0,001$). Adicionalmente, uma maior proporção de pacientes com histoplasmose apresentou LT-CD4⁺ < 50 células/mm³ (74% vs. 42%; $p = 0,022$).

As principais coinfeções foram tuberculose (28%) e candidíase oral/esofágica (19%). Pacientes sem infecção oportunista representaram 35% dos casos totais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à presença de coinfeções. A mortalidade em 90 dias foi de 20% (36/177) na coorte total, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem histoplasmose (30% vs. 19%; $p = 0,3$).

As principais manifestações clínicas entre os pacientes com histoplasmose foram febre (79%), perda ponderal (83%) e tosse (66%), seguidas por diarreia (39%) e lesões cutâneas (38%). Em menor frequência, observaram-se sudorese noturna (34%), linfadenopatia (34%), sintomas neurológicos (31%), esplenomegalia (28%), hepatomegalia (24%) e lesões orais (17%). Em comparação com os pacientes sem histoplasmose, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para a maioria das manifestações clínicas avaliadas. A exceção foi a perda ponderal, que ocorreu com maior frequência no grupo com histoplasmose (83% vs. 61%; $p = 0,043$).

Pacientes com histoplasmose apresentaram hemoglobina mediana de 10,90 g/dL (IQR 9,00–11,60). Em comparação aos pacientes sem histoplasmose, observaram-se menores contagens de leucócitos (3.875 vs. 5.445 células/mm³; $p = 0,002$) e plaquetas (148.000 vs. 197.500/mm³; $p = 0,004$), além de maior frequência de pancitopenia (28% vs. 11%; $p = 0,029$). Os pacientes com histoplasmose apresentaram níveis significativamente mais elevados de aspartato aminotransferase (AST) (92 vs. 34 U/L; $p < 0,001$), bilirrubina total (0,60 vs. 0,40 mg/dL; $p = 0,004$) e bilirrubina direta (0,35 vs. 0,20 mg/dL; $p = 0,001$). Os marcadores inflamatórios e de gravidade foram significativamente superiores no grupo com histoplasmose, incluindo proteína C reativa (PCR) (87 vs. 24 mg/L; $p <$

0,001), lactato desidrogenase (LDH) (551 vs. 221 U/L; $p < 0,001$) e ferritina (3.384 vs. 1.039 ng/mL; $p < 0,001$).

Os achados tomográficos foram semelhantes entre os grupos, sem diferenças estatisticamente significativas. Entre os pacientes com histoplasmose, os principais achados foram opacidades em vidro fosco (45%), consolidações (34%) e padrão micronodular difuso (24%). Adenopatia mediastinal e derrame pleural foram observados em 14% e 17% dos casos, respectivamente, enquanto cavitações e padrão de árvore em brotamento foram identificados em 10% e 6,9% dos pacientes, respectivamente.

Tabela 1A. Características demográficas e clínicas dos pacientes incluídos no estudo.

Variáveis ¹	Sem Histoplasmose (N = 185)	Com Histoplasmose (N = 29)	Total (N = 214)	P-valor ²
Características demográficas				
Idade (anos)	39 (32–47)	42 (34–48)	40 (32–47)	0.6
Sexo				0.6
Feminino	44 (24%)	5 (17%)	49 (23%)	
Masculino	141 (76%)	24 (83%)	165 (77%)	
Raça				0.071
Amarelo	3 (1.6%)	0 (0%)	3 (1.4%)	
Branco	6 (3.2%)	1 (3.4%)	7 (3.3%)	
Indígena	0 (0%)	1 (3.4%)	1 (0.5%)	
Negro	11 (5.9%)	0 (0%)	11 (5.1%)	
Pardo	165 (89%)	27 (93%)	192 (90%)	
Uso de drogas ilícitas	57 (31%)	7 (25%)	64 (30%)	0.3
Situação de rua	17 (9.3%)	0 (0%)	17 (8.1%)	0.2
Privação de liberdade	1 (0.5%)	0 (0%)	1 (0.5%)	>0.9
Características relacionadas ao HIV				
Virgem de TARV	76 (41%)	18 (62%)	94 (44%)	0.059
Em uso de TARV	50 (27%)	2 (6.9%)	52 (24%)	0.034
Adesão à TARV				0.072
Abandono	58 (32%)	9 (31%)	67 (32%)	
Adequada	22 (12%)	0 (0%)	22 (10%)	
Ainda não iniciou tratamento	76 (42%)	18 (62%)	94 (44%)	
Irregular	27 (15%)	2 (6.9%)	29 (14%)	
Contagem de CD4 (células/mm ³)	69 (23–176)	18 (12–60)	60 (19–161)	<0.001
Carga viral (cópias/mL)	318,000 (2,860–1,338,244)	1,580,000 (421,000–7,990,000)	449,500 (18,000–1,505,000)	<0.001
Carga viral (log10)	5.50 (3.46–6.13)	6.20 (5.62–6.90)	5.65 (4.25–6.18)	<0.001
Níveis de CD4 (células/cm ³)				0.022
<50	74 (42%)	20 (74%)	94 (46%)	
50–99	31 (18%)	4 (15%)	35 (17%)	
100–199	30 (17%)	1 (3.7%)	31 (15%)	
200–349	26 (15%)	2 (7.4%)	28 (14%)	
≥350	16 (9.0%)	0 (0%)	16 (7.8%)	
Co-infecções				
Tuberculose	51 (28%)	8 (28%)	59 (28%)	>0.9
Criptococose	6 (3.2%)	0 (0%)	6 (2.8%)	>0.9
Aspergilose	1 (0.5%)	0 (0%)	1 (0.5%)	>0.9
Pneumocistose	20 (11%)	7 (24%)	27 (13%)	0.087
Candidíase oral/esofágica	36 (19%)	4 (14%)	40 (19%)	0.6
Outras infecções	26 (14%)	0 (0%)	26 (12%)	0.065
Sem infecção oportunista	67 (36%)	7 (24%)	74 (35%)	0.3
Mortalidade em 90 dias				
Não	125 (81%)	16 (70%)	141 (80%)	0.3
Sim	29 (19%)	7 (30%)	36 (20%)	

Legenda: ¹Dados apresentados como mediana (IQR) para variáveis contínuas e n (%) para variáveis categóricas. ²Valores de p < 0.05 foram destacados em negrito. **Abreviações:** TARV: Terapia antirretroviral; IQR: intervalo interquartil.

Tabela 1B. Características laboratoriais, clínicas e radiológicas dos pacientes incluídos no estudo.

Variáveis ¹	Sem Histoplasmose (N = 185)	Com Histoplasmose (N = 29)	Total (N = 214)	P-valor ²
Sinais e sintomas				
Febre	109 (61%)	23 (79%)	132 (63%)	0.089
Perda de peso	106 (61%)	24 (83%)	130 (64%)	0.043
Diarreia	56 (32%)	11 (39%)	67 (33%)	0.6
Tosse	90 (51%)	19 (66%)	109 (53%)	0.2
Sudorese noturna	30 (17%)	10 (34%)	40 (20%)	0.056
Dispneia	61 (34%)	9 (31%)	70 (34%)	0.9
Hepatomegalia	25 (14%)	7 (24%)	32 (16%)	0.3
Esplenomegalia	25 (14%)	8 (28%)	33 (16%)	0.13
Linfadenopatia	50 (28%)	10 (34%)	60 (29%)	0.7
Lesões cutâneas	63 (36%)	11 (38%)	74 (36%)	>0.9
Lesões orais	36 (20%)	5 (17%)	41 (20%)	0.9
Sintomas neurológicos	67 (38%)	9 (31%)	76 (37%)	0.6
Exames laboratoriais				
Pancitopenia	20 (11%)	8 (28%)	28 (13%)	0.029
Hemoglobina (g/dL)	11.25 (9.55–13.00)	10.90 (9.00–11.60)	11.20 (9.50–12.90)	0.15
Leucócitos (células/mm ³)	5,445 (3,831–8,002)	3,875 (2,590–5,310)	5,226 (3,631–7,643)	0.002
Plaquetas (células/mm ³)	197,500 (125,000–273,000)	148,000 (79,000–177,000)	187,000 (116,000–259,000)	0.004
AST (U/L)	34 (22–59)	92 (42–180)	38 (23–70)	<0.001
ALT (U/L)	28 (18–45)	38 (21–81)	28 (18–47)	0.073
Bilirrubina total (mg/dL)	0.40 (0.30–0.54)	0.60 (0.35–0.80)	0.41 (0.30–0.60)	0.004
Bilirrubina direta (mg/dL)	0.20 (0.15–0.27)	0.35 (0.18–0.53)	0.21 (0.15–0.34)	0.001
Bilirrubina indireta (mg/dL)	0.17 (0.12–0.30)	0.24 (0.14–0.36)	0.18 (0.13–0.32)	0.14
Creatinina (mg/dL)	0.82 (0.67–1.06)	1.00 (0.81–1.68)	0.84 (0.68–1.10)	0.004
PCR (mg/L)	24 (5–104)	87 (36–181)	30 (7–110)	<0.001
LDH (U/L)	221 (168–322)	551 (213–1,134)	230 (169–397)	<0.001
Ferritina (ng/mL)	1,039 (338–2,638)	3,384 (1,520–16,500)	1,238 (505–3,222)	<0.001
Tomografia de tórax				
Vidro fosco	65 (35%)	13 (45%)	78 (36%)	0.4
Consolidação	56 (30%)	10 (34%)	66 (31%)	0.8
Cavitação	16 (8.6%)	3 (10%)	19 (8.9%)	>0.9
Padrão micronodular	31 (17%)	7 (24%)	38 (18%)	0.5
Árvore em brotamento	12 (6.5%)	2 (6.9%)	14 (6.5%)	>0.9
Adenopatia mediastinal	12 (6.5%)	4 (14%)	16 (7.5%)	0.3
Derrame pleural	36 (19%)	5 (17%)	41 (19%)	>0.9
Sem achados significativos	6 (3.2%)	0 (0%)	6 (2.8%)	0.7

Legenda: ¹Dados apresentados como mediana (IQR) para variáveis contínuas e n (%) para variáveis categóricas. ²Valores de p < 0.05 foram destacados em negrito. **Abreviações:** PCR: proteína C reativa; LDH: lactato desidrogenase; AST: Aspartato aminotransferase; ALT: Alanina aminotransferase; IQR: intervalo interquartil.

REFERÊNCIAS

- [1] Organization WH. Guidelines for diagnosing and managing disseminated histoplasmosis among people living with HIV 2020.
- [2] Araújo AB, Papineni P. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2021;35:471–91. <https://doi.org/10.1016/J.IDC.2021.03.011>.
- [3] Queiroz-Telles F, Fahal AH, Falci DR, Caceres DH, Chiller T, Pasqualotto AC. Neglected endemic mycoses. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e367–77. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30306-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30306-7).
- [4] Colombo AL, Tobn A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol* 2011;49:785–98. <https://doi.org/10.3109/13693786.2011.577821>.
- [5] Thompson GR, Le T, Chindamporn A, Kauffman CA, Alastruey-Izquierdo A, Ampel NM, et al. Global guideline for the diagnosis and management of the endemic mycoses: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology. *Lancet Infect Dis* 2021;21:e364–e364. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00191-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00191-2).
- [6] Silva TC, Treméa CM, Zara ALSA, Mendonça AF, Godoy CSM, Costa CR, et al. Prevalence and lethality among patients with histoplasmosis and AIDS in the Midwest Region of Brazil. *Mycoses* 2017;60:59–65. <https://doi.org/10.1111/MYC.12551>,.
- [7] Falci DiR, Monteiro AA, Braz Caurio CF, 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 Infect Dis* 2019;6. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz073>.
- [8] WHO Fungal Priority Pathogens List to Guide Research, Development and Public Health Action. World Health Organization; 2022.
- [9] Caceres DH, Valdes A. Histoplasmosis and tuberculosis co-occurrence in people with advanced HIV. *Journal of Fungi* 2019;5. <https://doi.org/10.3390/jof5030073>.
- [10] Cáceres DH, Gómez BL, Tobón ÁM, Restrepo Á, Chiller T, Lindsley MD, et al. Tackling Histoplasmosis Infection in People Living with HIV from Latin America: From Diagnostic Strategy to Public Health Solutions. *Journal of Fungi* 2023;9. <https://doi.org/10.3390/jof9050558>.
- [11] Adenis AA, Valdes A, Cropet C, McCotter OZ, Derado G, Couppie P, et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2018;18:1150–9. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30354-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30354-2).

- [12] Silva TC, Treméa CM, Zara ALSA, Mendonça AF, Godoy CSM, Costa CR, et al. Prevalence and lethality among patients with histoplasmosis and <scp>AIDS</scp> in the Midwest Region of Brazil. *Mycoses* 2017;60:59–65. <https://doi.org/10.1111/myc.12551>.
- [13] Pasqualotto AC, Denning DW, Le T, Govender NP, Hagen F, Zancoppe-Oliveira RM, et al. New 2030 Global Targets for Histoplasmosis from International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM) 2025 Histoplasmosis Working Group. *Emerg Infect Dis* 2026;32. <https://doi.org/10.3201/eid3203.251165>.
- [14] Forno D, Samayoa B, Medina N, Arathoon E, Mejia CR, Gordillo R, et al. Diagnosis of fungal opportunistic infections in people living with HIV from Guatemala and El Salvador. *Mycoses* 2021;64:1563–70. <https://doi.org/10.1111/MYC.13368>.
- [15] Martínez-Gamboa A, Niembro-Ortega MD, Torres-González P, Santiago-Cruz J, Velázquez-Zavala NG, Rangel-Cordero A, et al. Diagnostic accuracy of antigen detection in urine and molecular assays testing in different clinical samples for the diagnosis of progressive disseminated histoplasmosis in patients living with HIV/AIDS: A prospective multicenter study in Mexico. *PLoS Negl Trop Dis* 2021;15:e0009215. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009215>.
- [16] Andreani M, Frola CE, Cáceres DH, Bozzano C, Diaz L, Cattani ME, et al. Rapid CD4 cell count determination and *Cryptococcus* and *Histoplasma* antigen detection in people living with HIV: Implementation of a package of care strategy in a pilot study, Argentina. *IJID Regions* 2024;12:100403. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2024.100403>.
- [17] Pasqualotto AC, Sued O, Reis N, Silva LR, Soares RBA, Godoy CSM, et al. Impact of the introduction of a package of care involving early detection of opportunistic infections, a prospective multicenter cohort study of people living with HIV/AIDS in Brazil. *The Lancet Regional Health - Americas* 2025;45:101085. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2025.101085>.
- [18] Aguilar G, Lopez G, Sued O, Medina N, Cáceres DH, Pereira J, et al. Implementation of a rapid diagnostic assay package for cryptococcosis, histoplasmosis and tuberculosis in people living with HIV in Paraguay. *BMC Infect Dis* 2024;24:406. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09257-5>.
- [19] Cáceres DH, Samayoa BE, Medina NG, Tobón AM, Guzmán BJ, Mercado D, et al. Multicenter Validation of Commercial Antigenuria Reagents To Diagnose Progressive Disseminated Histoplasmosis in People Living with HIV/AIDS in Two Latin American Countries. *J Clin Microbiol* 2018;56:e01959-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01959-17>.
- [20] Limper AH, Adenis A, Le T, Harrison TS. Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e334–43. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30303-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30303-1).
- [21] Hoyos Pulgarin JA, Alzate Piedrahita JA, Moreno Gómez GA, Sierra Palacio JF, Ordoñez KM, Arias Ramos D. Closing gaps in histoplasmosis: clinical characteristics and factors associated with probable/histoplasmosis in

- HIV/AIDS hospitalized patients, a retrospective cross-sectional study in two tertiary centers in Pereira, Colombia. *AIDS Res Ther* 2021;18:51. <https://doi.org/10.1186/s12981-021-00377-5>.
- [22] Nacher M, Adenis A, Blanchet D, Vantilcke V, Demar M, Basurko C, et al. Risk Factors for Disseminated Histoplasmosis in a Cohort of HIV-Infected Patients in French Guiana. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e2638. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002638>.
 - [23] Samayoa B, Roy M, Cleveland AA, Medina N, Lau-Bonilla D, Scheel CM, et al. High Mortality and Coinfection in a Prospective Cohort of Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome Patients with Histoplasmosis in Guatemala. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2017;97:42–8. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0009>.
 - [24] Caceres DH, Tobón AM, Cleveland AA, Scheel CM, Berbesi DY, Ochoa J, et al. Clinical and Laboratory Profile of Persons Living with Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome and Histoplasmosis from a Colombian Hospital. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2016;95:918–24. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0837>.
 - [25] Caceres DH, Tobón ÁM, Restrepo Á, Chiller T, Gómez BL. The important role of co-infections in patients with AIDS and progressive disseminated histoplasmosis (PDH): A cohort from Colombia. *Med Mycol Case Rep* 2018;19:41–4. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2017.07.004>.
 - [26] Blan B dos S, Poester VR, Basso RP, Benelli JL, Sanchotene KO, Caceres DH, et al. Optimization of a commercial *Histoplasma* galactomannan <scp>EIA</scp> test in a population from an endemic area of histoplasmosis in southern Brazil. *Mycoses* 2023;66:304–7. <https://doi.org/10.1111/myc.13554>.
 - [27] Abdallah W, Myint T, Larue R, Minderman M, Gunn S, Wheat LJ, et al. Diagnosis of Histoplasmosis Using the MVista Histoplasma Galactomannan Antigen Qualitative Lateral Flow-Based Immunoassay: A Multicenter Study. *Open Forum Infect Dis* 2021;8. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab454>.
 - [28] Caceres DH, Knuth M, Derado G, Lindsley MD. Diagnosis of progressive disseminated histoplasmosis in advanced HIV: A meta-analysis of assay analytical performance. *Journal of Fungi* 2019;5. <https://doi.org/10.3390/jof5030076>.
 - [29] Hoffmann ER, Daboit TC, Paskulin DD, Monteiro AA, Falci DR, Linhares T, et al. Disseminated histoplasmosis and <scp>AIDS</scp>: a prospective and multicentre study to evaluate the performance of different diagnostic tests. *Mycoses* 2016;60:20–4. <https://doi.org/10.1111/MYC.12536>.
 - [30] Caceres DH, Arauz AB, Flores C, Santiago E, Montoya S, Saenz C, et al. Implementation of rapid diagnostics assays for detection of histoplasmosis and cryptococcosis in central american people living with HIV. *Mycoses* 2021;64:1396. <https://doi.org/10.1111/MYC.13303>.
 - [31] Torres-González P, Niembro-Ortega MD, Martínez-Gamboa A, Ahumada-Topete VH, Andrade-Villanueva J, Araujo-Meléndez J, et al. 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 Negl Trop Dis* 2018;12:e0006872. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006872>.
- [32] Sekar P, Hale G, Gakuru J, Meya DB, Boulware DR, Ellis J, et al. Systematic Review of Prevalence of *Histoplasma* Antigenuria in Persons with HIV in Latin America and Africa. *Emerg Infect Dis* 2024;30. <https://doi.org/10.3201/eid3008.231710>.
 - [33] Cáceres DH, Gómez BL, Tobón AM, Chiller TM, Lindsley MD. Evaluation of a *Histoplasma* antigen lateral flow assay for the rapid diagnosis of progressive disseminated histoplasmosis in Colombian patients with AIDS. *Mycoses* 2020;63:139–44. <https://doi.org/10.1111/myc.13023>.
 - [34] Theel ES, Jespersen DJ, Harring J, Mandrekar J, Binnicker MJ. Evaluation of an Enzyme Immunoassay for Detection of *Histoplasma capsulatum* Antigen from Urine Specimens. *J Clin Microbiol* 2013;51:3555. <https://doi.org/10.1128/JCM.01868-13>.
 - [35] Detección del antígeno de histoplasma capsulatum en orina como predictor de gravedad en personas con infección avanzada por HIV n.d.
 - [36] Rajasingham R, Medina N, Mousquer GT, Cáceres DH, Jordan A, Nacher M, et al. Cost-effectiveness evaluation of routine histoplasmosis screening among people living with advanced HIV disease in Latin America and the Caribbean. *PLOS Global Public Health* 2023;3. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PGPH.0001861>,.