



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

RAFAELA VIEIRA CAMPOS
GUILHERME CARVALHO SIQUEIRA

**DOENÇA FÚNGICA NEGLIGENCIADA: HISTÓRIA DA HISTOPLASMOSE EM
UNIDADE DE REFERÊNCIA EM INFECTOLOGIA DO ESTADO DE GOIÁS, UM
RECORTE DE 2017 A 2022**

GOIÂNIA - GOIÁS

2023

RAFAELA VIEIRA CAMPOS
GUILHERME CARVALHO SIQUEIRA

**DOENÇA FÚNGICA NEGLIGENCIADA: HISTÓRIA DA HISTOPLASMOSE EM
UNIDADE DE REFERÊNCIA EM INFECTOLOGIA DO ESTADO DE GOIÁS, UM
RECORTE DE 2017 A 2022**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Escola de Ciências Médicas e da Vida, da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, na Faculdade de Medicina, como requisito para obtenção do diploma em Medicina.

Orientadora: Ms. Cássia Silva de Miranda Godoy

Coorientadora: Dra. Renata de Bastos Ascenço Soares

GOIÂNIA - GOIÁS

2023

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	4
2. OBJETIVOS	6
3. METODOLOGIA	7
4. RESULTADOS	8
5. DISCUSSÃO	12
6. CONCLUSÃO	15
REFERÊNCIAS	16

1. INTRODUÇÃO

A Histoplasmose é uma infecção fúngica muito frequente no Estado de Goiás. No entanto, ainda é bastante negligenciada, trazendo desafios diagnósticos, terapêuticos e de saúde pública (ARAÚZ; PAPINENI, 2021). A infecção é ocasionada pelo *Histoplasma capsulatum*, um fungo dimórfico e geofílico que, no ambiente, se encontra principalmente sob a forma filamentar e nos mamíferos infectados, na forma de levedura. Infestações em seres humanos acontecem por duas formas predominantes: *Histoplasma capsulatum var. capsulatum*, amplamente encontrada nas Américas, e *Histoplasma capsulatum var. duboisii*, variedade praticamente exclusiva do oeste africano (PAIXÃO, 2020; ARAÚZ; PAPINENI, 2021).

Há, ainda, uma estreita relação do fungo com o ambiente quente, úmido, de solo ácido, com altos teores de compostos nitrogenados e fosfatos. Isso faz com que Goiás seja um dos epicentros do território nacional, sendo uma doença endêmica nesse estado (ALMEIDA et al., 2019; PAIXÃO, 2020). Diante disso, é possível entender a epidemiologia mundial da Histoplasmose, sendo mais concentrada nas Américas, onde a prevalência de infecção pode ser maior que 30%, uma vez que condições ambientais específicas são necessárias para sua propagação (COLOMBO et al., 2011; BARROS, WHEAT, HAGE, 2023). Apesar de casos serem reportados na África, Ásia e nas Américas, um estudo genético das variedades do *Histoplasma* mostra que o alto número de casos severos e sua concentração no Brasil se deve a genomas exclusivos do país, que além de exclusivos possuem uma grande variedade genômica (RODRIGUES et al., 2020).

Tem apresentação clínica variável e comportamento oportunista em pacientes imunodeprimidos, especialmente em pessoas vivendo com HIV (PVHIV), com doença avançada (CD4+ < 200 células). A forma progressiva disseminada é a que mais acomete pacientes imunocomprometidos e pode infectar todos os órgãos do indivíduo, o que gera sintomas de febre, fadiga, mal-estar, anorexia, perda de peso e sintomas respiratórios. No exame físico são percebidas linfadenopatias, hepatomegalia, esplenomegalia, petéquias e palidez, assim como lesões de pele e mucosa oral, como úlceras, nódulos ou pápulas, que são manifestações mais comuns na América Latina por diagnósticos tardios (KAUFFMAN, 2007; COLOMBO et al., 2011; MYINT, 2020). Casos mais graves podem cursar com sepse e quadros de hipotensão, coagulação

intravascular generalizada, insuficiência renal e desconforto respiratório agudo (KAUFFMAN, 2007).

O diagnóstico padrão-ouro acontece pelo cultivo do fungo em ágar Sabouraud e/ou Mycosel de tecidos e fluidos corporais, porém possuem as desvantagens de tempo prolongado para a cultura, cresce em cerca de 2 a 3 semanas, mas pode levar até 8 semanas, sensibilidade limitada e dificuldade de identificação microscópica (FALCI et al. 2017; TOSCANINI; NUSBLAT; CUESTAS, 2021).

O advento dos métodos de detecção de antigenemia e antigenúria transformou o diagnóstico de Histoplasmose aguda e disseminada. A detecção de antígenos fornece um meio de diagnóstico rápido e não invasivo que também é altamente sensível. Assim, a utilização de testes rápidos como o *Lateral Flow Assay*, que apresenta sensibilidade de até 96% e especificidade de até 90%, podem oferecer vantagens quanto ao diagnóstico rápido da doença sem necessidade de grande infraestrutura laboratorial, mas como fator limitante reações cruzadas com outras micoses, particularmente paracoccidiodomicose. Quando os testes de antígeno de urina e soro são combinados, a sensibilidade de detecção excede 80% na Histoplasmose pulmonar aguda e 90% na Histoplasmose disseminada (FERREIRA, 2015; HAGE et al., 2015; PAIXÃO, 2020).

A terapia recomendada depende da apresentação clínica da micose, com itraconazol e anfotericina B sendo os antifúngicos de escolha, efetivos contra a Histoplasmose. Os guidelines recomendam uma terapia de indução com anfotericina B lipossomal por duas semanas, seguido de tratamento de manutenção com itraconazol por 12 meses (MCKINSEY, 2021).

Entretanto, nas formas graves, a Anfotericina B desoxicolato, principal droga disponível no Brasil, possui elevada toxicidade renal e incrementa a morbiletalidade dos pacientes acometidos. O Itraconazol é usado em pacientes com quadro clínico leve a moderado ou como profilaxia secundária após tratamento com anfotericina B. Estudos apoiam o uso da formulação lipossomal da Anfotericina B em dose única como tratamento introdutório, que se mostra menos nefrotóxica que a formulação desoxicolato (KANG et al., 2023; PASQUAOTTO et al., 2023).

O Brasil, em especial o Estado de Goiás, tem se destacado nos últimos anos com relação ao diagnóstico comprovado da Histoplasmose, principalmente em pacientes com AIDS avançada.

O presente estudo busca retratar o comportamento hiper endêmico da Histoplasmose no Estado de Goiás, descrevendo as características clínico-epidemiológicas, os recursos diagnósticos, as medidas terapêuticas, a evolução e o

prognóstico dessa micose na população acometida, sob a visão de uma única unidade hospitalar de referência (120 leitos) em doenças infectocontagiosas do Estado.

2. OBJETIVOS

Produzir levantamento de dados para enfatizar a história da Histoplasrose no Estado de Goiás, com base em diagnósticos realizados em unidade de referência em infectologia, Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT).

Para isso, descrever os aspectos demográficos, clínico-epidemiológicos e laboratoriais da Histoplasrose em Goiás, diagnosticados e tratados no HDT, no período de 2017 a 2022, comparando o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes de Histoplasrose de pacientes vivendo com HIV/AIDS (PVHIV-AIDS) com indivíduos não HIV e avaliando a terapêutica utilizada, evolução clínica e desfechos dos pacientes selecionados e a sua sobrevida dos pacientes analisados.

3. METODOLOGIA

O estudo será uma pesquisa retrospectiva descritiva, conduzida em um único centro de referência, o HDT, a fim de caracterizar pacientes com Histoplasmose nos últimos 6 anos.

A população deste estudo é constituída por pacientes dos quais foram identificadas amostras para cultura diagnóstica positiva para *Histoplasma capsulatum* realizadas no Laboratório Estadual de Saúde Pública LACEN-GO. Outros métodos laboratoriais foram coletados a partir do sistema Safe Diagnósticos e do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL). As informações clínicas dos pacientes foram coletadas nos prontuários do Setor de Arquivo do HDT, do Sistema Soul MV de gerenciamento estadual e do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (SISCEL), no período de 2017 a 2022.

Ter resultados dos exames que apresentarem resultados de culturas positivas para Histoplasmose ou outros exames diagnósticos no período de 2017 a 2022. Os critérios de exclusão são pacientes com diagnóstico negativo para a micose supracitada proposta neste estudo, população indígena, menores de idade e pacientes com dados incompletos no período analisado.

As variáveis coletadas para análise dos casos de Histoplasmose positivos são: gênero, idade, procedência, naturalidade, data de admissão, amostra biológica analisada, metodologia diagnóstica, coinfeção com HIV (linfócitos T CD4+ e carga viral na no diagnóstico do HIV e na atual admissão), outras coinfeções, opções terapêuticas (antifúngicos utilizados), duração de tratamento, se houve reação adversa ao tratamento e desfechos (alta, óbito ou evasão hospitalar).

O projeto foi iniciado em concordância à aprovação do Conselho de Ética em Pesquisa do Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad, sob os CAAE 09015419.2.2005.0034 e 56007216.9.2009.0034.

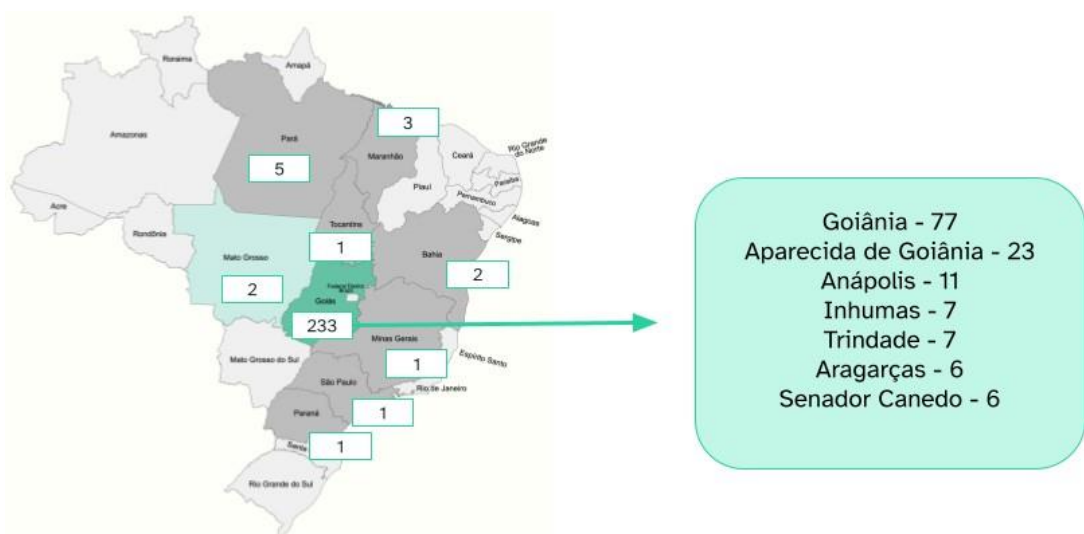
4. RESULTADOS

Foram analisados 251 prontuários de pacientes com Histoplasmose no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2022. Dois pacientes foram excluídos da análise por falta de dados nos prontuários durante o período estudado. Assim, 92,7% (231) foram diagnosticados com Histoplasmose disseminada, 5,6% (14) com Histoplasmose pulmonar, 0,8% (2) com Histoplasmose cutânea, 0,4% (1) com Neurohistoplasmose e 0,4% (1) com Histoplasmose intestinal.

Dos selecionados, 75,5% (188) eram do sexo masculino e 24,5% (61) do sexo feminino. A idade média ao diagnóstico foi de $39,89 \pm 11,71$ anos, com mínimo de 19 e máximo de 80 anos. Quanto as faixas etárias, em ordem crescente foram: de 71 a 80 anos (5), de 18 a 20 anos (6), de 61 a 70 anos (8), de 51 a 60 anos (28), de 21 a 30 anos (44), de 41 a 50 anos (75), de 31 a 40 anos (83).

A procedência dos pacientes mostrou maioria vinda da região Centro-Oeste (94,3%), com 233 referentes ao Estado de Goiás e 2 ao Estado do Mato Grosso. Os demais casos se relacionam com as regiões Norte (3,6%), Nordeste (0,8%), Sudeste (0,8%) e Sul (0,4%).

Figura 1: Estados de procedência dos pacientes com Histoplasmose e principais Municípios goianos relacionados aos casos



Do total, 244 (98%) pacientes também tinham HIV/AIDS, dos quais 32% (78) possuíam o diagnóstico prévio à Histoplasmose e 68% (166) abriram diagnóstico de HIV/AIDS com a Histoplasmose. Nas PVHIV-AIDS, no diagnóstico de Histoplasmose a média de linfócitos T CD4+ foi de 39 células/ μ L e a de carga viral foi de 1031408 cópias/mL. Desses, 58,6% (143) não estavam em uso de terapia antirretroviral, 30,7% (75) haviam abandonado o tratamento e 10,6% (26) referiam estar em tratamento regular no diagnóstico de Histoplasmose.

Tabela 1: Relação entre HIV/AIDS com os pacientes com Histoplasmose

Variáveis	Valor
Não HIV/AIDS	5
HIV/AIDS	244
Diagnóstico prévio	78
Diagnóstico recente	166
CD4+ prévio, média	85 células/ μ L
Carga viral prévia, média	874.843 cópias/mL
CD4+ no diagnóstico, média	39 células/ μ L
Carga viral no diagnóstico, média	1.031.408 cópias/mL

Quanto ao método diagnóstico, dos 243 pacientes que realizaram hemocultura, 178 (73,2%) apresentaram resultados positivos, com período médio para o resultado de 18 dias. Os negativos tiveram o diagnóstico confirmado por antígenúria (26), antigenemia (22), sorologia (9), cultura de líquido (3) e outras culturas, como de linfonodo, lesões de pele, medula óssea e aspirado traqueal (24).

Tabela 2: Métodos diagnósticos utilizados e relação com resultados positivos

Método diagnóstico	Valor
Hemocultura	243
Positivos	178 (73,2%)
Antigenúria	82
Positivos	67 (81,7%)
Antigenemia	24
Positivos	16 (66,7%)
Sorologia	189
Positivos	64 (33,9%)
Cultura de líquido	91
Positivos	14 (15,4%)
Outras culturas	107
Positivos	65 (60,7%)

Dos casos analisados, 124 pacientes apresentaram alguma coinfeção ou doença oportunista, com destaque para Citomegalovírus (29 casos), *Candida* sp. (25 casos), *Mycobacterium tuberculosis* (16 casos), Pneumonia (15 casos), Micobactéria Não Tuberculínica (13 casos), Criptococose (11 casos) e Toxoplasmose (8 casos), ~~que foram os mais prevalentes.~~

Quanto à terapia utilizada, 14% (35 casos) não usaram nenhuma terapia antifúngica, 27,1% (58 casos) utilizaram a Anfotericina B Desoxicolato (AmB D) seguida de Itraconazol (ITZ), com duração média de 184 dias de tratamento, 24,7% (53 casos) AmB D sozinha com média de 11 dias de tratamento. Os demais esquemas mais utilizados foram Anfotericina B Lipossomal seguida de ITZ (18,2%, 39 casos), monoterapia com Fluconazol (7%, 15 casos) e monoterapia com ITZ (5,6%, 12 casos).

Tabela 3: Terapias utilizadas no tratamento da Histoplasmosose

Antifúngicos utilizados	Quantos usaram
AmB D + ITZ	58
AmB D	53
AmB L + ITZ	39
Nenhum	35
FLZ	15
ITZ	12
AmB L	7
AmB D + ITZ + FLZ	7
AmB D + FLZ	6
AmB D + AmB L + ITZ	6
FLZ + ITZ	3
ABCL	2
AmB D + ABCL	2
AmB D + ABCL + ITZ	1
AmB D + AmB L	1
AmB L + FLZ	1
AmB L + ITZ + FLZ	1

Durante o tratamento antifúngico, 43% (n = 92) dos pacientes apresentaram efeitos colaterais. Entre esses, 22,9% (n = 49) apresentaram toxicidade renal, 5,1% (n = 11) hepatotoxicidade e 15% (n = 32) outros efeitos adversos. Quanto aos pacientes que foram tratados com a combinação mais utilizada, de Anfotericina B desoxicolato com Itracanazol, 53,4% (n = 31) tiveram problemas de toxicidade.

O total de pacientes que evoluíram ao óbito foi de 32,5% (n = 81), com tempo global médio da internação até o óbito de 33 dias, com mínimo de 1 e máximo de 239 dias. Dos pacientes que vieram a óbito, 24,7% (n = 20) não receberam tratamento antifúngico para a Histoplasmosose, dos quais 17 pacientes tiveram o diagnóstico definido após o óbito, sendo o diagnóstico tardio o principal responsável pelo não tratamento. Quanto aos pacientes sobreviventes, 64,6% (n = 161) receberam alta hospitalar, com tempo global médio de 47 dias, e 2,4% (n=6) evadiram, sem registro de atendimento posterior.

5. DISCUSSÃO

O estudo em questão se propõe a analisar casos de Histoplasmosose diagnosticados em um centro de referência em infectologia na cidade de Goiânia, o Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT), de janeiro de 2017 até dezembro de 2022. Essa instituição é considerada um centro de Ensino, Pesquisa e Extensão Universitária de complexidade técnica em nível terciário e integra o Sistema Único de Saúde como uma unidade especializada, atendendo como prioridade as doenças infecciosas, infectocontagiosas e dermatológicas. O hospital é referência para todo o estado de Goiás como unidade de assistência hospitalar em regime de internação.

No Brasil, há uma tendência de apresentação tardia dos PVHIV/AIDS aos serviços de saúde, com 28% e 17% das pessoas diagnosticadas com HIV apresentaram primeiro CD4 inferior a 200 células/mm³ e 100 células/mm³, respectivamente, em 2021 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Esse dado vai de acordo com 68% terem recebido o diagnóstico de HIV junto ao de Histoplasmosose, ou seja, a Histoplasmosose é uma infecção preditora de HIV/AIDS (GUTIERREZ et al., 2005).

Outro achado importante foi a existência de coinfeções oportunistas em 124 pacientes (53,7%), sendo a mais encontrada a infecção por citomegalovírus 29 pacientes (11,5%), o que pode ser encontrado na literatura por Terra et al., 2000, na qual os pacientes que apresentavam uma contagem de células T CD4+ menor que 100 células por milímetro cúbico apresentaram maior incidência de doença por CMV chegando até mesmo a desenvolver a doença em 40% dos casos.

Outras coinfeções, como pelo *Mycobacterium tuberculosis*, causam graves focos infecciosos em pacientes imunossuprimidos, dificultando o diagnóstico preciso e levando a óbito precoce. Em dois estudos brasileiros, Tuberculose (TB) e Histoplasmosose foram encontradas concomitantes em proporções semelhantes com a do atual estudo. Em um estudo multicêntrico das cinco regiões do Brasil a TB foi diagnosticada em 15,4% dos pacientes com Histoplasmosose (FALCI et al., 2019), enquanto em uma coorte do Centro-Oeste brasileiro, 26% apresentaram essa coinfeção (BOIGUES et al., 2018).

Além disso, os métodos diagnósticos clássicos se mostram pouco efetivos em questão de tempo de análise, pouco sensíveis e exigem habilidades e instalações de micologia médica (COUPPIÉ et al., 2019), como mostrou a atual pesquisa com pacientes que tiveram o diagnóstico concluído após o óbito e sem a chance de um tratamento adequado. A antigenúria, como mostrado no estudo multicêntrico, é uma ferramenta exemplar para a agilização dos diagnósticos, com bom custo-benefício, rapidez e capaz de alterar os desfechos dos pacientes (FALCI et al., 2019). Assim, é necessário disponibilizar urgentemente outras técnicas que proporcionem resultados mais rápidos, sensíveis e específicos.

Quanto a terapia antifúngica, a Anfotericina B ainda é a principal escolha de início de tratamento para casos moderados a graves. Estudo multicêntrico randomizado utilizando dose única de Anfotericina B Lipossomal de ataque em pacientes com Histoplasmose disseminada demonstrou a eficácia do fármaco com relativa baixa nefrotoxicidade, de acordo com a escala de KDIGO, (PASQUALOTTO et al., 2023), tendo em vista que 12% dos pacientes que usaram a dose única alta apresentaram lesão renal aguda. Somado a essa baixa percentagem, assim como no presente estudo, a nefrotoxicidade foi o principal efeito colateral do uso de Anfotericina B Lipossomal.

Apesar disso, a Anfotericina B Desoxicolato foi a principal formulação utilizada, mesmo em associação com outros medicamentos como o Itraconazol, e com duração de tratamento variável, com pacientes que não aderiram ao tempo correto, gerando grande variabilidade nos dias de uso da terapia. É recomendada terapia inicial com Anfotericina B lipossomal por 14 dias seguida de terapia de manutenção de longo prazo com Itraconazol, que deve ser administrada por um período mínimo de 12 meses (365 dias) (MCKINSEY, 2021), porém a média de dias de tratamento avaliada foi de 184 dias, bem menor que o esperado. Assim, necessita-se de um consenso quanto a melhor terapêutica.

Um estudo utilizando a prevalência de reações positivas para histoplasmina e a incidência de HIV na América Latina levou a uma estimativa de 1,1 a 6,7 mil mortes anuais que poderiam ser atribuídas à Histoplasmose (ADENIS et al., 2018). Em estudo realizado no mesmo centro de referência e com dados de 2003 a 2014 demonstrou que 53% de pacientes com AIDS e Histoplasmose vieram a óbito (FERREIRA et al., 2017). Os dados do presente estudo mostram alta associação da Histoplasmose com a mortalidade de pacientes com HIV, com 32,5% de óbitos entre os pacientes.

As principais limitações do estudo foram seu caráter retrospectivo, o que acarreta perda de informações nos prontuários e diminuição da amostra, além de pacientes não darem continuação no seguimento ambulatorial, dificultando o acompanhamento do desfecho desses casos.

6. CONCLUSÃO

A Histoplasmoze é doença hiper endêmica no Estado de Goiás, comprometendo principalmente as PVHIV-AIDS. Nesse grupo de pacientes, comporta-se como micose sistêmica oportunista definidora da AIDS, que frequentemente se apresenta de forma disseminada e progressiva. Condição esta que estabeleceu a notificação compulsória das Micoses Endêmicas no Estado de Goiás desde 2013, devendo ser uma medida a se estender aos demais Estados da Federação.

Ainda assim, há uma necessidade imperativa de desenvolver a capacitação para o diagnóstico precoce da Histoplasmoze, garantir um tratamento mais seguro e eficaz, a fim de reduzir a mortalidade e as sequelas para os pacientes comprometidos. Não menos importante, é que dados epidemiológicos relevantes para a PVHIV-AIDS como os apresentados nesse estudo, venham a impactar nas decisões políticas e econômicas para a saúde de outros pacientes, imunodeprimidos ou não, subdiagnosticados para a Histoplasmoze.

REFERÊNCIAS

ADENIS, A. A.; AZNAR, C.; COUPPIÉ, P. Histoplasmosis in HIV-Infected Patients : A Review of New Developments and Remaining Gaps. *Curr Trop Med Rep*, v. 1, p. 119–128, 2014.

ALMEIDA, M. DE A. et al. The occurrence of histoplasmosis in Brazil: A systematic review. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 86, p. 147–156, 2019. ARAÚZ, A. B.; PAPANENI, P. Histoplasmosis. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 35, n. 2, p. 471–491, 2021.

BOIGUES, B.C.S.; PANIAGO, A.M.M.; LIMA, G.M.E.; NUNES, M.O.; UEHARA, S.N.O. Clinical outcomes and risk factors for death from disseminated histoplasmosis in patients with AIDS who visited a high-complexity hospital in Campo Grande, MS, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2018, 51, 155–161 CAVASSIN, F. B. et al. P485 Hiv-positive, solid organ transplant (SOT), and non-Hiv-positive/non-transplant (NHNT) associated with cryptococcosis in Brazil: First national multicenter cohort study. *Medical Mycology*, v. 60, n. 1, p. 291-292, 2022. COLOMBO, A. L. et al. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Medical Mycology*, v. 49, p. 785–798, 2011.

DARLING, S. T. The Morphology Of The Parasite (*Histoplasma Capsulatum*) And The Lesions Of Histoplasmosis, A Fatal Disease Of Tropical America. *J Exp Med.* v. 11, n. 4, p. 515-531, 1909.

DE PAUW, BEN. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*, v.46, n.12, p. 1813-1821, 2008.

FALCI, D. R. et al. Progressive disseminated histoplasmosis: a systematic review on the performance of non-culture-based diagnostic tests. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 21, n. 1, p. 7–11, 2017.

FALCI, D. R. et al. Histoplasmosis , An Underdiagnosed Disease Affecting People Living With HIV / AIDS in Brazil : Results of a Multicenter Prospective Cohort Study Using Both Classical Mycology Tests and *Histoplasma* Urine Antigen Detection. *Open Forum Infectious Diseases*, 2019.

FERREIRA, B. S. Histoplasmose disseminada em pacientes com AIDS: características clínico-epidemiológicas e análise espacial em hospital de referência de uma metrópole do centro-oeste brasileiro. 91 f. Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2015.

FERREIRA, B. S., ARAÚJO FILHO, J. A., PEREIRA, N.M., GODOY, L.M., LAMOUNIER, B.B, NUNES, E.D., & ROSA, L.E. Disseminated histoplasmosis in AIDS patients: an urban disease. Experience in a metropolis in the middle east of Brasil. *Le infezioni in medicina*, 25(3), 258–262, 2017.

GUTIERREZ, M. E. et al. Disseminated Histoplasmosis in Patients with AIDS in Panama: A Review of 104 Cases. *Clinical Infectious Diseases*, v. 40, n. 8, p. 1199–1202, 15 abr. 2005.

HAGE, C. A.; AZAR, M. M.; BAHR, N.; LOYD, J.; WHEAT, L. J. Histoplasmosis: Up-to-Date Evidence-Based Approach to Diagnosis and Management. *Semin Respir Crit Care Med*, v. 36, p. 729–745, 2015.

KAUFFMAN, C. A. Histoplasmosis: A clinical and laboratory update. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 20, n. 1, p. 115–132, 2007.

KAUFFMAN, C. A. Histoplasmosis. *Clin Chest Med*. v. 30, p. 217-225, 2009. MCKINSEY, D. S. Treatment and Prevention of Histoplasmosis in Adults Living with HIV. *Journal of Fungi*, v. 7, n. 429, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE; DEPARTAMENTO DE DOENÇAS DE CONDIÇÕES CRÔNICAS E INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS. Relatório de Monitoramento Clínico do HIV, 2021.

MURRAY, M.; HINE, P. Treating progressive disseminated histoplasmosis in people living with HIV (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v.4, 2020.

MYINT, T. et al. HIV-Associated Histoplasmosis : Current Perspectives. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, v. 12, p. 113–125, 2020.

NACHER, M. et al. Disseminated Histoplasmosis : Fighting a neglected killer of patients with advanced HIV disease in Latin America. *PLoS Pathog*, v. 16, n. 5, p.e1008449, 2020.

PAIXÃO, A. G. HISTOPLASMOSE NO INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS/FIOCRUZ NO PERÍODO DE 2000 A 2018: FATORES DE RISCO ASSOCIADOS EM PACIENTES INFECTADOS E NÃO INFECTADOS POR HIV. [s.l.] Fundação Oswaldo Cruz, 2021.

PASQUALOTTO, A.C., DALLA LANA, D., GODOY, C.S.M., LEITÃO, T.D.M.J.S., BAY, M.B., DAMASCENO, L.S., SOARES, R.B.A., KIST, R., SILVA, L.R., WILTGEN, D., MELO, M., GUIMARÃES, T.F., GUIMARÃES, M.R., VECHI, H.T., DE MESQUITA, J.R.L., MONTEIRO, G.R.G., ADENIS, A., BAHR, N.C., SPEC, A., BOULWARE, D.R., ISRAELSKI, D., CHILLER, T., FALCI, D.R. Single High-dose of Liposomal Amphotericin B in HIV/AIDS-related Disseminated Histoplasmosis: a Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2023

RODRIGUES, A. M. et al. The global epidemiology of emerging *Histoplasma* species in recent years. *Studies in Mycology*, v. 97, p. 100095, 2020.

SILVA, K. O. G. et al. Occurrence of isolated *Histoplasma capsulatum* in the period from 2016 to 2019 in a State Public Health Laboratory in the Midwest of Brazil. *Research, Society and Development, [S. l.]*, v. 9, n. 10, p. e5549108959, 2020. TERRA, A. P. S. et al. Monitoramento de pacientes com AIDS para o desenvolvimento de doença por citomegalovirus (CMV) usando-se PCR multiplex. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 33, p. 583–589, 1 dez.2000.

TOSCANINI, M. A.; NUSBLAT, A. D.; CUESTAS, M. L. Diagnosis of histoplasmosis: current status and perspectives. *Applied Microbiology and Biotechnology*, v. 105, p. 1837-1859, 2021.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. *Tratado de Infectologia*. 5ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2015.

WHEAT, L. J.; FREIFELD, A. G.; KLEIMAN, M. B.; BADDLEY, J. W.; MCKINSEY, D. S.; LOYD, J. E.; KAUFFMAN, C. A. *Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America*. *Clinical Infectious Diseases*, v. 45, n. 7, p. 807– 825.

BARROS N, Wheat JL, Hage C. Pulmonary Histoplasmosis: A Clinical Update. *J Fungi (Basel)*. 2023 Feb 10;9(2):236. doi: 10.3390/jof9020236. PMID: 36836350; PMCID: PMC9964986.

KANG H, Uy JP, Ho CC, Blunt HB, Riblet NB, Pasqualotto AC, Murphy RA. Safety of Single High-Dose Liposomal Amphotericin B for Induction Treatment of Cryptococcal Meningitis and Histoplasmosis in People With HIV: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Sep 20;10(10):ofad472. doi: 10.1093/ofid/ofad472. PMID: 37808894; PMCID: PMC10551850.