

Um raro caso de cura de Histoplasmose disseminada em paciente com imunossupressão grave

A rare case of cure of disseminated Histoplasmosis in a patient with severe immunosuppression

DOI:10.34119/bjhrv6n6-209

Recebimento dos originais: 20/10/2023

Aceitação para publicação: 22/11/2023

Thiago Brito de Castro

Residência Médica em Infectologia

Instituição: Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT - HVD)

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25, Dom Pedro, Manaus – AM, CEP: 69040-000

E-mail: thiagobritomed@gmail.com

Dessana Francis Chehuan Melo

Mestranda em Doenças Tropicais

Instituição: Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT - HVD)

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25, Dom Pedro, Manaus – AM, CEP: 69040-000

E-mail: dessanachehuan@ufam.edu.br

Amanda França Silva Aguiar

Especialista em Infectologia

Instituição: Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT - HVD)

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25, Dom Pedro, Manaus – AM, CEP: 69040-000

E-mail: amandinhafranca@yahoo.com.br

Guilherme Augusto Pivoto João

Especialista em Infectologia e Medicina Intensiva

Instituição: Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT - HVD)

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25, Dom Pedro, Manaus – AM, CEP: 69040-000

E-mail: guilhermepivoto@hotmail.com

Tigran Francis Chehuan Melo

Especialista em Patologia

Instituição: Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT - HVD)

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25, Dom Pedro, Manaus – AM, CEP: 69040-000

E-mail: tigranchehuan@ufam.edu.br

Rosilene Viana de Andrade

Mestre em Doenças Tropicais

Instituição: Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT - HVD)

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25, Dom Pedro, Manaus – AM, CEP: 69040-000

E-mail: rosilene.dev@uol.com.br

Kátia Santana Cruz

Doutora em Biotecnologia e Biodiversidade

Instituição: Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT - HVD)

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25, Dom Pedro, Manaus – AM, CEP: 69040-000

E-mail: katia.cruz@fmt.am.gov.br

Bianca Leite Pereira

Graduada em Enfermagem

Instituição: Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT - HVD)

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25, Dom Pedro, Manaus – AM, CEP: 69040-000

E-mail: biaancaleite@hotmail.com

RESUMO

A Histoplasmose é uma micose sistêmica endêmica nas Américas, com alta morbidade e mortalidade. Em pacientes sem comprometimento do sistema imunológico, 99% dos casos são assintomáticos. Todavia, nos pacientes imunossuprimidos, o *Histoplasma capsulatum* pode causar doença disseminada progressiva com potencial risco à vida, sendo considerada uma doença definidora de Aids desde 1987. Devido às dificuldades para diagnosticar tal doença, muitos casos são identificados tardiamente, colaborando para desfechos desfavoráveis. O Brasil, como maior país da América Latina, enfrenta uma epidemia de HIV e, portanto, maior incidência de casos de Histoplasmose. Estima-se que 40% dos pacientes com Aids que apresentam síndrome febril têm a doença. O presente trabalho relata um raro caso de cura de um paciente com diagnóstico tardio de infecção pelo HIV, com imunossupressão avançada, apresentando uma infecção oportunista grave, com potencial risco à vida.

Palavras-chave: Histoplasmose, HIV, AIDS, cura, Brasil.

ABSTRACT

Histoplasmosis is a systemic mycosis endemic in the Americas, with high morbidity and mortality. In patients without compromised immune systems, 99% of cases are asymptomatic. However, in immunosuppressed patients, *Histoplasma capsulatum* can cause a progressive, potentially life-threatening disseminated disease, having been considered a defining AIDS disease since 1987. Due to the difficulties in diagnosing this disease, many cases are identified late, contributing to unfavorable results. Brazil, as the largest country in Latin America, faces an HIV epidemic and, therefore, a higher incidence of Histoplasmosis cases. It is estimated that 40% of AIDS patients who present with febrile syndrome have the disease. The present work reports a rare case of cure in a patient with a late diagnosis of HIV infection, with advanced immunosuppression, presenting a serious opportunistic infection, with potential risk to life.

Keywords: Histoplasmosis, HIV, AIDS, cure, Brazil.

1 INTRODUÇÃO

A Histoplasmose é uma micose sistêmica altamente endêmica nas Américas, causada pelo *Histoplasma capsulatum*, fungo dimórfico saprófita do solo¹. Em pacientes imunocompetentes, cerca de 99% dos casos podem ser assintomáticos. O primeiro estágio da infecção ocorre a partir da inalação de conídios transportados pelo ar. A partir de então, a

levedura multiplica-se, espalhando-se para os alvéolos adjacentes e linfonodos hilares e mediastinais².

A disseminação hematogênica é comum, porém costuma ser autolimitada. Todavia, no contexto da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), decorrente da infecção avançada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), o *H. capsulatum* causa doença disseminada progressiva com potencial risco à vida³. E, desde os primeiros anos da pandemia da Aids, a histoplasmose apresenta alta mortalidade, chegando a 70% em países subdesenvolvidos. Por isso, desde o ano 1987, a histoplasmose disseminada é considerada uma doença definidora de Aids⁴.

A histoplasmose geralmente é diagnosticada de maneira tardia na América Latina, muito provavelmente pela ampla falta de métodos diagnósticos que não sejam baseados em cultura, uma vez que o crescimento do fungo é lento⁵. O Brasil, sendo o maior país da região, com uma população de mais de 200 milhões, vem enfrentando uma epidemia de HIV com mais 1.000.000 de casos^{6,7}. No maior estudo de coorte prospectivo de pacientes com Aids e histoplasmose disseminada já realizado no Brasil, identificou-se que mais de 40% dos pacientes febris com HIV nas regiões centro-oeste e nordeste do país têm Histoplasmose⁸.

O presente trabalho relata um raro caso de cura de um paciente com diagnóstico tardio de infecção pelo HIV, com imunossupressão avançada (contagem de linfócitos CD4+ de apenas 4 células/ μ l), apresentando uma infecção oportunista grave, com potencial risco à vida: a Histoplasmose disseminada.

2 RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 33 anos, solteiro, autônomo, natural e procedente do município de Parintins, transferido para a Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMT-HVD) para investigação de síndrome respiratória associada a lesões cutâneas em forma de placas recobertas por escamas e crostas, disseminadas por todo o corpo, sobretudo na face e no couro cabeludo. Ele relata que as lesões se instalaram inicialmente na face, com progressão, em dois meses, para tórax, dorso e extremidades. Duas semanas antes da internação, ele evoluiu com diarreia líquida, perda ponderal (cerca de 18 Kg), hematomas difusos, epistaxe recorrente, astenia, dificuldade para deambular, tosse seca e desconforto respiratório, com eventual necessidade de suporte de oxigênio complementar, motivo pelo qual foi internado no município de origem.

Na admissão, o paciente apresentou-se em mau estado geral, prostrado, acamado, taquipneico (23 irpm) em uso de musculatura acessória, oximetria de pulso 92% mesmo em uso

de oxigênio suplementar sob cateter nasal, além de taquicárdico (133 bpm), hipocorado (++)/4+), icterico (++)/4+), acianótico, normotenso, desidratado (+++/4+) e febril (38,4°C). Expansibilidade torácica preservada, murmúrio vesicular com crepitações à ausculta pulmonar. Ritmo cardíaco regular em dois tempos, com bulhas normofonéticas, sem presença de sopros à ausculta cardíaca. Abdome plano, normotimpânico e normotenso, indolor à palpação superficial e profunda, com ruídos hidroaéreos presentes. Pele recoberta por placas eritemato-violáceas, de superfície crostrosa em face (Figura 1), couro cabeludo e tórax, além de pápulas disseminadas pelo tegumento de todo o corpo, algumas com descamação central. Ao exame neurológico, sem sinais de déficit focal, pupilas isocóricas e fotorreativas, Escala de Coma de Glasgow 15 pontos.

Figura 1: Paciente com lesões em placas eritemato-violáceas cobertas por escamas e crostas na face.



Fonte: imagem de elaboração própria dos autores.

Nos exames admissionais, o paciente apresentou testes positivos para o HIV, além de alterações laboratoriais importantes, como pancitopenia (anemia grave com hemoglobina de 5g/dL e hematócrito de 18g/dL; leucopenia de 3.850/mm³ e plaquetopenia severa de 29.290/mm³). Apresentou dosagens alarmantes de DHL (2.383 U/L), fosfatase alcalina (2.154

IU/L), gama GT (351 IU/L), AST (533 IU/L) e ALT (144 IU/L). Além disso, alteração de TAP/INR (17.1 segundos / 1.46), hiperbilirrubinemia (BT 6,22 mg/dL às custas de Bilirrubina direta 4,46 mg/dL), hipoalbumina (1,4 g/dL). Devido ao quadro dramático, o paciente necessitou de transfusões com concentrados de hemácias e plaquetas.

No segundo dia de internação, foram realizadas biópsia de pele e de medula óssea, coleta de escarro para pesquisa de BAAR e TRM-TB, contagens de carga viral e CD4, pesquisa de antígeno urinário para histoplasma, cultura de creme leucocitário e tomografia computadorizada de tórax. No dia seguinte, os resultados de BAAR e TRM-TB no escarro foram negativos, a tomografia de tórax evidenciou infiltrado pulmonar retículo-nodular difuso, e o antígeno urinário para histoplasma foi positivo (Figura 2); sendo iniciado tratamento com Anfotericina B Lipossomal.

Figura 2: Pesquisa de antígeno urinário para histoplasma positivo.

FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DO AMAZONAS - FMTAM
Av. Pedro Teixeira, Nº 25 - D. Pedro I, Manaus - AM - Tel.: (092) 2127-3555

LABORATÓRIO DE MICOLOGIA

Paciente:	Requisição:	Coleta: 21/03/2022
Prontuário:	Idade: 33 anos e 6 meses	
Procedência:	Leito:	
Solicitante:		
Cartão do SUS:		
Exame Cultura		
--		Amostra: (Urina)
--		
Pesquisa de antígeno urinário. Método: Elisa. Resultado: 38,89 unidades EIA - Positivo - Valor de referência: Positivo maior ou igual a 1 unidade EIA. Negativo menor que 1 unidade EIA.		
Observação:		

Fonte: imagem de elaboração própria dos autores.

Posteriormente, houve crescimento de *Histoplasma capsulatum* na cultura de creme leucocitário (Figura 3), mielocultura (Figura 4) e histopatológico de pele. Na coloração histoquímica do material de pele, o método de Grocott evidenciou a presença de estruturas parasitárias de formatos arredondados e ovais, organizadas em aglomerados e de coloração acastanhada, compatível com histoplasmas (Figura 5). Assim, confirmou-se o diagnóstico de Histoplasmose disseminada, uma doença definidora de Aids. O paciente apresentou contagem de linfócitos T CD4+ de apenas 4 células/ μ l (Figura 6). No oitavo dia de tratamento com anfotericina, foi introduzida a Terapia Antiretroviral (TARV) com Tenofovir + Lamivudina + Dolutegravir.

Após duas semanas de tratamento, apresentando melhora clínica e laboratorial, o paciente finalizou a fase de indução com Anfotericina B Lipossomal. Em seguida, iniciou a fase

de consolidação do tratamento, com uso oral de Itraconazol 200mg duas vezes ao dia. Devido a sua melhora progressiva, com remissão de grande parte das lesões, recebeu alta hospitalar após trinta e três dias de internação.

Figura 3: Cultura de creme leucocitário positiva para *Histoplasma capsulatum*.

FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DO AMAZONAS - FMTAM
Av. Pedro Teixeira, Nº 25 - D. Pedro I, Manaus - AM - Tel.: (092) 2127-3555

LABORATÓRIO DE MICOLOGIA

Paciente:	Requisição:	Coleta: 21/03/2022
Prontuário:	Idade: 33 anos e 6 meses	
Procedência:	Leito:	
Solicitante:		
Cartão do SUS:		

Exame Cultura

--

Amostra:
(Creme Leucocitário)

Fungos
Histoplasma capsulatum

Fonte: imagem de elaboração própria dos autores.

Figura 4: Mielocultura positiva para *Histoplasma capsulatum*.

FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DO AMAZONAS - FMTAM
Av. Pedro Teixeira, Nº 25 - D. Pedro I, Manaus - AM - Tel.: (092) 2127-3555

LABORATÓRIO DE MICOLOGIA

Paciente:	Requisição:	Coleta: 28/03/2022
Prontuário:	Idade: 33 anos e 6 meses	
Procedência:	Leito:	
Solicitante:		
Cartão do SUS:		

Exame Cultura

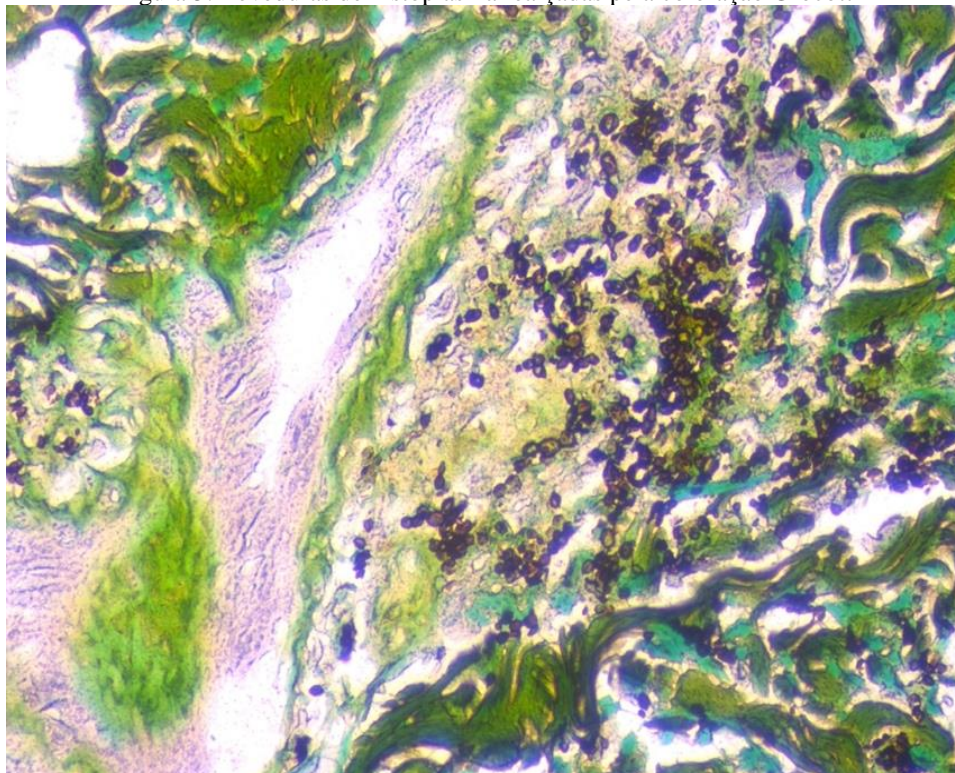
--

Amostra:
(Mielograma)

Fungos
Histoplasma capsulatum

Fonte: imagem de elaboração própria dos autores.

Figura 5: Leveduras de histoplasma realçadas pela coloração Grocott



Fonte: imagem de elaboração própria dos autores.

Figura 6: Contagem de Linfócitos T CD4+ com células/ μ l

FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DOUTOR HEITOR VIEIRA DOURADO (FMT-HVD)
Av. Pedro Teixeira, Nº 25 - D. Pedro I, Manaus - AM - Tel.: (092) 2127-3555
CNPJ 04.534.053/0001-43 | CNES 2013606

LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS

Paciente: Requisição: Data: 21/03/2022
Prontuário: Idade: 33 anos e 6 meses
Procedência: Leito:
Solicitante:
Cartão do SUS:
Justificativa:

Contagem de Linfócitos T CD4 / CD8

CD4:	CD8:	CD4/CD8:	CD45:	Técnica:
4 células/ μ l - (2.28%)	75 células/ μ l - (41.28%)	0.05523255813953488	181 células/ μ l	

Observações:

Data da realização: 25/03/2022 10:30

Fonte: imagem de elaboração própria dos autores.

Um ano após o quadro clínico descrito, o paciente mantém o acompanhamento ambulatorial na FMT-HVD. Atualmente, está na fase de manutenção do tratamento, em uso de Itraconazol 200mg/dia, com programação de finalizar o tratamento. Nos últimos exames laboratoriais, apresentou contagem de Linfócitos T CD4 de 172 células/ μ l e carga viral indetectável. Além disto, houve total resolução das alterações laboratoriais, como a anemia e

plaquetopenia graves. Clinicamente, ele segue sem apresentar recidivas das lesões da Histoplasmose (Figura 7).

Figura 7: Paciente, após um ano, sem lesões cutâneas.



Fonte: imagem de elaboração própria dos autores.

3 DISCUSSÃO

A Histoplasmose disseminada deve ser fortemente suspeitada diante de uma doença febril multissistêmica, sobretudo nas pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA), uma vez que ela se torna mais frequente do que a tuberculose em pacientes com contagens de Linfócitos CD4 abaixo de 50 células/ μl ⁷. Além disso, é de extrema importância realizar exames voltados ao diagnóstico desta doença potencialmente fatal, para que mais pacientes tenham a oportunidade de desfechos favoráveis, como no caso relatado.

No maior estudo de coorte prospectivo relacionado a PVHA com histoplasmose disseminada já realizado no Brasil, identificou-se que mais de 40% dos pacientes febris com HIV nas regiões centro-oeste e nordeste do país têm Histoplasmose. Na análise multivariada, a

contagem de células CD4+ foi abaixo de 50 células/ μ l. Foi observada também uma alta taxa (21,6%) de histoplasmose provável ou comprovada em PVHA febris internadas em hospitais brasileiros. Considerando que o Brasil é o maior país e também o mais populoso da América do Sul, esses dados têm impacto de grande relevância para a saúde pública nesta região⁸.

A infecção pelo *H. capsulatum* pode se manifestar, além do quadro pulmonar, com envolvimento do trato gastrointestinal, hepático, esplênico, tegumento e sistema nervoso central devido a invasão da medula óssea, como relatado neste caso. Entre os sintomas comuns descritos na literatura, muito dos quais relatados no presente caso, estão a perda ponderal de 7 a 15 kg (91%), astenia (90%), anorexia (80%), sudorese noturna (56%), dispneia (43%), lesões orais (43%), lesões cutâneas (39%) e diarreia (32%)^{8,9}. No caso relatado, o paciente apresentou toda essa sintomatologia. No exame físico, é possível identificar hepatoesplenomegalia. A presença de lesões em pele e mucosas (o principal sintoma apresentado no início deste caso) é sugestiva de doença disseminada, podendo se apresentar como pápulas, placas descamativas, nódulos, úlceras, púrpuras, descamação e ceratose¹⁰.

Os exames laboratoriais podem indicar a presença de pancitopenia secundária ao envolvimento da medula óssea, como ocorreu no caso relatado, confirmado por meio de mielocultura, levando à necessidade de transfusões sanguíneas¹¹. O acometimento hepático se traduz na elevação de transaminases e canaliculares, bem como elevação do nível sérico de bilirrubina às custas de bilirrubina direta. Os marcadores inespecíficos de inflamação estão comumente elevados, especialmente o DHL¹². Essas alterações laboratoriais também estavam presentes neste caso.

Quanto ao tratamento da Histoplasmose, o único ensaio clínico prospectivo duplo-cego randomizado que já foi realizado, mais de 82% dos pacientes responderam ao tratamento com Anfotericina B lipossomal, enquanto 56% responderam ao uso de Anfotericina desoxicolato. Além disso, a nefrotoxicidade foi expressivamente maior nos pacientes que trataram com a formulação convencional. Por isso, as entidades internacionais recomendam um curso de terapia de indução de duas semanas com anfotericina B lipossomal 3 mg/kg/dia, para doença grave¹³, como foi feito no caso relatado.

Os ensaios clínicos voltados ao tratamento de manutenção mostram 85% de cura nos pacientes tratados com Itraconazol 200 mg duas vezes ao dia durante 12 semanas e depois 200 mg diariamente durante, pelo menos, um ano. A terapia de manutenção a longo prazo reduziu a frequência de recaídas. Portanto, o esquema de tratamento recomendado pela maioria dos protocolos consiste em duas fases: indução com Anfotericina B lipossomal e subsequente

terapia de manutenção a longo prazo com Itraconazol¹⁴. Este esquema empregado no caso resultou em cura.

Diante da grande variedade de sinais e sintomas presentes no caso relatado, sobretudo na presença de um avançado comprometimento imunitário, além da infecção oportunista mais frequentemente identificada nas PVHA, isto é, a Tuberculose, é mandatório a investigação de outras doenças oportunistas¹⁵. Isto porque, apesar da gravidade do caso, o desfecho foi favorável graças ao diagnóstico oportuno e tratamento direcionado conforme os protocolos.

4 CONCLUSÃO

A histoplasmose deve ser fortemente considerada como diagnóstico diferencial em pacientes com comprometimento imunológico causado pelo HIV, principalmente frente a diagnósticos tardios, com baixa contagem de linfócitos T CD4.

O manejo adequado frente a um caso de Histoplasmose disseminada em um paciente com imunossupressão grave é um grande desafio. Saber usar os diferentes métodos diagnósticos disponíveis é crucial na corrida contra o tempo, uma vez que a progressão da doença é acelerada à medida que há piora da imunidade. No caso relatado, a presença de apenas quatro células de linfócitos T CD4+ tornou o cenário ainda mais dramático, com diminuição das chances de sobrevivência, mas o diagnóstico baseado na suspeição clínica associado à pesquisa antígeno urinário foi responsável por mudar o curso da doença, pois permitiu o início do tratamento adequado nos primeiros dias da internação hospitalar.

Estabeleceu-se, portanto, um raro caso de cura de uma infecção oportunista grave e potencialmente fatal. Com seguimento ambulatorial, é possível observar melhora do estado imunológico com o aumento do CD4. Um ano após a alta hospitalar, não há sinais de recidiva da doença e o paciente retomou suas atividades diárias, laborais e acadêmicas. Esse desfecho surpreendentemente favorável se deu graças a medidas de diagnóstico e tratamento precoces, devolvendo ao paciente a oportunidade de viver com qualidade e dignidade.

REFERÊNCIAS

- 1- Nacher, M.; Valdes, A.; Adenis, A.; Blaizot, R.; Abboud, P.; Demar, M.; Djossou, F.; Epelboin, L.; Misslin, C.; Ntab, B.; et al. Disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients: A description of 34 years of clinical and therapeutic practice. *J. Fungi*, 2020.
- 2- Queiroz-Telles F, Fahal AH, Falci DR, et al. Neglected endemic mycoses. *Lancet Infect Dis*. 2017.
- 3- Myint, T.; Leedy, N.; Cari, E.V.; Wheat, L.J. HIV-associated histoplasmosis: Current perspectives. *HIV AIDS*, 2020.
- 4- Queiroz-Telles F, Nucci M, Colombo AL, et al. Mycoses of implantation in Latin America: an overview of epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Mycol*. 2011.
- 5- Nacher, M., Couppié, P., Epelboin, L., Djossou, F., Demar, M., & Adenis, A. Disseminated Histoplasmosis: Fighting a neglected killer of patients with advanced HIV disease in Latin America. *PLOS Pathogens*, 2020.
- 6- Adenis AA, Valdes A, Cropet C, et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2018.
- 7- Pasqualotto AC, Quieroz-Telles F. Histoplasmosis dethrones tuberculosis in Latin America. *Lancet Infect Dis*. 2018.
- 8- Falci, D.R.; Monteiro, A.A.; Caurio, C.F.B.; Magalhães, T.C.O.; Xavier, M.O.; Basso, R.P.; Melo, M.; Schwarzbald, A.V.; Ferreira, P.R.A.; Vidal, J.E.; 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.
- 9- Sousa, J. de A., Costa, L. D. M. da, Sá, L. S. F. de, Faria, I. G., Moura, M. H. S., Sousa, N. G. de, Gondim, L. F., Oliveira, M. L. L. de, Machado, R. A., Esteves, P. C., Resende, N. M. P. de, Moreira, R. R., Coelho, V. de A., Lessa, A. C., Suzegan, I. M., Macedo, A. S., Silva, L. F. M. da, Piveta, C. K., Freitas, P. E. C. C. da S., Morais, G. B. de, Sampaio, G. A., & Vieira, A. C. de S. Histoplasmosse Pulmonar: Pulmonary Histoplasmosis. *Brazilian Journal of Health Review*, 2022.
- 10- McKinsey, D.S. Treatment and Prevention of Histoplasmosis in Adults Living with HIV. *J. Fungi* 2021, 7,429. <https://doi.org/10.3390/jof7060429>
- 11- Baddley JW, Sankara IR, Rodriquez JM, et al. Histoplasmosis in HIV-infected patients in a southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62:151.
- 12- Silva, M. T. G. da, Santana, F. F. de, Arraes, L. W. de M. S., Arraes, L. C. M., & Silva, M. M. de M. e. (2019). Histoplasmosse disseminada no paciente com síndrome da imunodeficiência humana adquirida / Disseminated histoplasmosis in patients with human immunodeficiency syndrome acquired. *Brazilian Journal of Health Review*, 2(3), 2042–2048.

- 13- Johnson, P.C.; Wheat, L.J.; Cloud, G.A.; Goldman, M.; Lancaster, D.; Bamberger, D.M.; Powderly, W.; Hafner, R.; Kauffman, C.A.; Dismukes, W.E. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann. Intern. Med.* 2002, 137, 105–109.
- 14- Santos, A. C., Guareschi, C. P., Cruvinel, D. R. V., Oliveira, N. A. C. de, Soares, S. de M. R., Braz, L. da S., Brandão, M. L. L., Gomes, J. B., Porto, J. M., Fonseca, D. de C., Filho, R. M. de O., Alves, R. P. P., Souza, J. F. de, Lima, L. C. F. de, & Loures, P. A. (Histoplasmose pulmonar: relato de caso/ Pulmonary histoplasmosis: case report. *Brazilian Journal of Health Review*, 2021.
- 15- de Castro, T. B., Melo, D. F. C., Soares, C. G. de S., Melo, T. F. C., Aguiar, A. F. S., de Andrade, R. V., & de Melo, F. A. Pneumonite por citomegalovírus como manifestação inicial da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida: relato de caso. *Brazilian Journal of Health Review*, 2023.