



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**



**ANALYANNE NAJLA SILVA DE OLIVEIRA**

**HISTOPLASMOSE CLÁSSICA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**João Pessoa - PB  
Dezembro, 2017**

**ANALYANNE NAJLA SILVA DE OLIVEIRA**

## **HISTOPLASMOSECLÁSSICA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à banca examinadora do curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal da Paraíba como exigência parcial para obtenção do título de bacharel em farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Zélia Braz Vieira da Silva Pontes

**João Pessoa- PB**

**2017**

O48h Oliveira, Analyanne Najla Silva de.

Histoplasmose clássica: uma revisão bibliográfica / Analyanne Najla Silva de Oliveira. -- João Pessoa: [s.n.], 2017.

49f.; il.--

Orientadora: Zélia Braz Vieira da Silva Pontes.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Histoplasmose. 2. HIV. 3. AIDS. 4. Histoplasma capsulatum.

BS/CCS/UFPB

CDU: 616.98(043.2)

**ANALYANNE NAJLA SILVA DE OLIVEIRA**

**HISTOPLASMOSE CLÁSSICA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à banca examinadora do curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal da Paraíba como exigência parcial para obtenção do título de bacharel em farmácia.

Aprovado em: 05 / 12 / 2017

**BANCA EXAMINADORA**



---

Profa. Dra. Zélia Braz Vieira da Silva Pontes  
Orientadora - DCF/CCS/UFPB



---

Prof. Dr. Felipe Queiroga Sarmento Guerra  
AVALIADOR INTERNO - DCF/CCS/UFPB



---

Farmacêutico Dr. Julio Abrantes Pereira  
AVALIADOR INTERNO - DCF/CCS/UFPB

**João Pessoa – PB  
Dezembro, 2017**

Dedico este trabalho aos meus pais, **Maria do Socorro e Nivaldo**, por serem meu alicerce e me apoiarem em todos os momentos da minha vida, por permanecerem sempre me incentivando e não permitindo que eu desistisse mesmo diante de todas as dificuldades, e vibrando a cada passo dado e a cada vitória alcançada.

## AGRADECIMENTOS

À **Deus**, por nunca desistir de mim, por ter me sustentado e elevado a minha fé em todas as dificuldades, por ter me ensinado a cair e a levantar mais forte, aprendendo com meus erros, pelas inúmeras demonstrações de amor mesmo quando eu não mereci, pela saúde, proteção e bênçãos derramadas em minha vida que permitiram que eu chegasse à conclusão dessa etapa tão importante em minha vida.

A minha mãezinha do céu, **Maria**. Por ter passado à frente em todos os momentos da minha vida, rogando por mim e me protegendo com seu manto de amor.

Aos **meus pais**, Maria do Socorro e Nivaldo, minha base e exemplo, por nunca medirem esforços para a realização dos meus sonhos, por lutarem sempre ao meu lado acreditando que eu seria capaz, por toda dedicação, torcida e apoio a cada decisão tomada e, principalmente, pelo amor incondicional.

Aos **meus irmãos**, Anderson e Antônio Neto, que apesar dos desentendimentos, sempre demonstraram amor, apoio e confiança.

Ao **meu namorado**, Paulo Rubens, por não ter desistido e não ter deixado que a distância fosse um obstáculo durante esses 6 anos de relacionamento. Pela paciência em meus momentos de estresse, pela cumplicidade, carinho, pela ajuda nas traduções e pelas palavras de força e incentivo.

À **minha madrinha**, Creuza, por seu cuidado através de palavras de sabedoria e suas orações.

À **minha orientadora**, Zélia Braz, pela ajuda tão necessária, pela sua disponibilidade em me aceitar como orientanda mesmo com um prazo tão apertado, pela paciência, acessibilidade, orientação, conhecimentos transmitidos e, principalmente, pelo exemplo de profissional que trabalha com amor e encanta todos os seus alunos, e nos inspira na busca da excelência profissional.

À **banca examinadora**, pela disponibilidade de tempo para avaliação do meu trabalho e pelos conhecimentos transmitidos.

A todos os **professores da graduação**, por todo o aprendizado, peças fundamentais na minha formação.

Aos meus melhores amigos, **Dênis, Camila, Karol, Otávio, Jéssika, Jéssica, José Neto e Kelly** pelos conselhos, brincadeiras, pelo cuidado e preocupação, e por me apoiarem em todos os momentos, pela confiança depositada em mim e por nunca deixarem que os laços de amizade diminuíssem apesar da distância.

Aos meus irmãos que Cristo me presenteou, **minha família iluminados** e, em especial, **Jailma, Gerferson, Fafá, Amanda, Hiores, Ilzinha, Mychele, Thayanna, Laércio** pela preocupação, por cuidarem de mim, me fortalecerem com palavras de fé e orações.

À **Gildevan** que esteve comigo desde o início, por toda a ajuda, pela amizade, por me encorajar e acreditar em mim quando eu não conseguia, por ser um amigo tão presente e compartilhar das dificuldades da vida longe dos familiares.

Aos meus amigos, **Igor Elias e Mayara**, por fazerem sempre que eu tenha um pedacinho de casa aqui comigo. Sem vocês, com certeza, teria sido bem mais difícil esses anos distantes.

**“(...) Até aqui nos ajudou o Senhor.”**

**1 Samuel 7:12**

## RESUMO

A histoplasmose clássica é a denominação dada a uma infecção fúngica sistêmica causada pelo agente etiológico *Histoplasma capsulatum* Darling, doença que embora relatada em todos os continentes, é endêmica nas Américas e de ampla distribuição no Brasil. O seu caráter oportunista em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é de grande importância, por causar elevados índices de mortalidade entre esses pacientes. O fungo tem como característica o seu termodimorfismo e se desenvolve no solo contendo excrementos de aves e morcegos. A infecção ocorre através da inalação de conídios, forma infectante do fungo. Os conídios chegam aos pulmões na forma micelar, assumindo forma leveduriforme à 37°C. Os quadros clínicos podem variar, desde infecções assintomáticas até a forma disseminada grave que afeta principalmente pacientes com AIDS, considerados como grupo de risco. Por esse motivo a histoplasmose é considerada doença indicadora de AIDS. O diagnóstico laboratorial baseia-se na observação de estruturas fúngicas de parasitismo intracelular em fluidos ou tecidos, visualização e identificação do fungo através da cultura, além de detecção de anticorpos e antígenos específicos. O método molecular de Reação de Cadeia de Polimerase (PCR) pode representar uma alternativa importante no diagnóstico precoce desta micose. Para o tratamento das formas agudas, leves a moderadas é utilizado o itraconazol, enquanto que para formas disseminadas a droga de escolha é a anfotericina B. A terapia de manutenção pode ser feita com itraconazol. Esse estudo trata-se de uma revisão de literatura narrativa de informações contidas na literatura nacional e internacional com objetivo de realizar uma atualização acerca da taxonomia, epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e terapêutica da histoplasmose. O número crescente de casos de histoplasmose, aliado a variação de aspectos clínicos e a dificuldade de diagnóstico apontam uma preocupação, devido seu caráter oportunista. Monstram a importância da atualização sobre o tema e a necessidade da realização de novos estudos para aperfeiçoamento das técnicas de diagnóstico e descoberta de novas drogas.

**Palavras-chave:** histoplasmose; HIV; AIDS; *Histoplasma capsulatum*.

## ABSTRACT

The classic histoplasmosis is the name given to a systemic fungal infection caused by *Histoplasma capsulatum* Darling etiologic agent, disease although reported on every continent, is endemic in the Americas and wide distribution in Brazil. Your opportunist character in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is of great importance, for causing high rates of mortality among these patients. The fungus, which has as its main characteristic the thermodorphism and develops in the soil containing birds and bats excrements. Where the infection occurs through the inhalation of conidia, the infectious form of the fungus. The conidia reach the lungs in the micellar form, assuming its yeast form at 37 °C. The clinical condition can range from asymptomatic infections to the severe disseminated form that mainly affects patients with AIDS, there are considered a risk group. For this reason, the histoplasmosis is considered an AIDS-defining disease. The laboratory diagnosis is based on the observation of fungal structures intracellular parasitism in fluids or tissues, visualization and identification of the fungus through the culture, in addition to the detection of antibodies and specific antigens. The molecular method of Polymerase Chain Reaction (PCR) may represent an important alternative in the early diagnosis of this mycosis. For the treatment of acute, light to moderate forms, itraconazole is used, whereas the drug of choice is amphotericin B for disseminated forms. Maintenance therapy can be done with itraconazole. This study deals with a narrative literature review of information contained in national and international literature in order to perform an update on the clinical, taxonom, epidemiological, diagnosis and therapy histoplasmosis. The growing number of cases of histoplasmosis, combined with variation of clinical aspects and the difficulty of opportune diagnosis indicate a concern, due to its opportunist character. They emphasize the importance of updating on the subject and the necessity of carrying out new studies to improve the techniques of diagnosis and discovery of new drugs.

Keywords: histoplasmosis; histoplasmosis and HIV; histoplasmosis and AIDS; *Histoplasma capsulatum*

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1: Classificação dos grupos e subgrupos de amostras do estudo .....  | 22 |
| Figura 2: Ciclo biológico do <i>Histoplasma capsulatum</i> .....  | 24 |
| Figura 3: Distribuição geográfica da histoplasmose nas Américas .....   | 26 |
| Figura 4: Histoplasmose pulmonar aguda, presença de múltiplos nódulos pulmonares .....  | 31 |
| Figura 5: Histoplasmose miliar dos pulmões em paciente com AIDS .....   | 33 |
| Figura 6: Histoplasmose disseminada cutânea em paciente com AIDS .....  | 33 |
| Figura 7: Aspectos morfofisiológicos de <i>H. capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i> .....   | 36 |
| Figura 8: Aspecto histopatológico de amostra da medula óssea, mostrando <i>Histoplasma capsulatum</i> na forma leveduriforme (prata-metenamina) ..... | 36 |

## LISTA DE QUADROS

|  |    |
|--|----|
| Quadro 1: Microepidemias relatadas nos estados brasileiros .....   | 27 |
| Quadro 2: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Histoplasmoze em adultos portadores do vírus do HIV ..... | 40 |

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

CDC – Centro para Controle de Doenças

ELISA - Ensaio de Imunoabsorção Enzimática

HAART - Terapia Anti-retroviral Altamente Ativa

HE - Hematoxilina-eosina

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

MALDI-TOF - Ionização e Dessorção a Laser Assistida por Matriz

PCR - Reação de Cadeia Polimerase

## Sumário

|   |     |
|---|-----|
| 1. INTRODUÇÃO .....   | 14  |
| 2. OBJETIVOS .....  | 16  |
| 2.1 Objetivos Gerais .....                                    | 16  |
| 2.2 Objetivos Específicos .....                               | 16  |
| 3. METODOLOGIA.....   | 17  |
| 3.1 Tipo de Estudo .....                                      | 17  |
| 3.1.1 Seleção de fontes – 1ª etapa.....                       | 17  |
| 3.1.1 Coleta de Dados – 2ª fase .....                         | 177 |
| 3.1.2 Análise, interpretação e desenvolvimento – 3ª fase..... | 18  |
| 4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....                                | 19  |
| 4.1 Histórico.....  | 19  |
| 4.2 Etiologia .....   | 20  |
| 4.3 Patogenia .....   | 233 |
| 4.4 Aspectos Epidemiológicos.....                             | 255 |
| 4.5 Aspectos Clínicos .....                                   | 29  |
| 4.5.1 Histoplasrose no hospedeiro normal.....                 | 300 |
| 4.5.1.1 Infecção primária assintomática .....                 | 300 |
| 4.5.1.2 Infecção pulmonar aguda .....                         | 300 |
| 4.5.2 Histoplasrose pulmonar crônica .....                    | 311 |
| 4.5.3 Histoplasrose disseminada.....                          | 322 |
| 4.5.4 Doença mediada imunologicamente.....                    | 344 |
| 4.5.4.1 Mediastinite granulomatosa e fibrose mediastinal..... | 344 |
| 4.6 Diagnóstico.....  | 345 |
| 4.7 Aspectos Terapêuticos.....                                | 39  |
| 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....                                 | 422 |
| REFERÊNCIAS .....   | 433 |

## 1. INTRODUÇÃO

A histoplasmose clássica é uma micose sistêmica, conhecida também como Doença de Darling, citomicose reticulo-endotelial de Humphrey ou reticulo-histiocitose sistêmica. Considerada um problema de saúde pública de grande importância no continente Americano, apresentando vasta distribuição no território brasileiro (LACAZ et al., 2002; COSTA et al., 2014).

O agente causador da doença clássica é o fungo termodimórfico *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, que apresenta especial afinidade patogênica para o Sistema Reticulo Endotelial. A infecção ocorre através da inalação de conídios presentes no solo. Nas regiões oeste e central do continente africano, var. *duboisii* é o agente etiológico endêmico da histoplasmose africana (GUARNER; BRANDT, 2011). Em equinos, var. *farciminosum* tem sido relacionado (KAUFFMAN, 2007).

A doença pode desenvolver-se de duas maneiras, por infecção primária ou por reativação endógena. As suas manifestações clínicas podem variar dependendo da quantidade e virulência dos patógenos inalados e desempenho do sistema imunológico do paciente (AIDÉ, 2009; SÁNCHEZ-SALDAÑA et al., 2010; BRASIL, 2017).

Em indivíduos imunocompetentes possui característica autolimitada, sendo a infecção frequentemente assintomática, podendo ocorrer também na forma de doença pulmonar aguda. Usualmente, em imunocomprometidos a infecção ocorre em sua forma grave, a histoplasmose disseminada. A disseminação ocorre por via hematológica e se espalha rapidamente ocasionando o comprometimento sistêmico. O paciente pode apresentar sinais de sepse grave e falência de múltiplos órgãos (KAUFFMAN, 2007; COELHO et al., 2014; COSTA et al., 2014).

A histoplasmose disseminada foi considerada doença definidora da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), devido à alta prevalência de casos após a pandemia do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). É considerada de alto risco, devido ao caráter oportunista do seu agente etiológico. Estudos demonstram que a Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (HAART) vem reduzindo esse risco. Entre 2007 e 2016 o número de pacientes diagnosticados com HIV e notificados no Brasil foram de 136.945 casos. Houve um aumento de 4 % em relação a 2015 (ADENIS et al., 2014; COELHO et al., 2014; BRASIL, 2017).

Por não ser uma doença de notificação compulsória, a histoplasmose é considerada negligenciada nos países endêmicos, inclusive no Brasil, por possuir índices elevados de mortalidade, sobretudo quando a doença assume a forma disseminada. A semelhança clínica com outras infecções oportunistas, a variação da sintomatologia e diferentes respostas a terapia, em indivíduos imunocomprometidos infectados por *H. capsulatum*, torna fundamental o diagnóstico correto e precoce, visando instituir tratamento específico para reduzir o risco de complicações e diminuindo a elevada mortalidade associada à doença disseminada. Muitas vezes, devido à dificuldade de diagnóstico, o óbito acaba sendo classificado como sem causa definida (ASSI et al., 2013; BADDLEY; BARTLETT; MITTY, 2013; NACHER et al., 2013).

A partir dos relatos acima se faz necessário ampliar o conhecimento dos profissionais da saúde acerca das características epidemiológicas, manifestações clínicas, de diagnóstico e terapêutica, motivando a realização desse estudo.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

- Realizar uma revisão bibliográfica acerca do histórico, da taxonomia, da epidemiologia, das manifestações clínicas, do diagnóstico e da terapêutica da histoplasnose.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Descrever o histórico e manifestações clínicas;
- Atualizar a taxonomia e os dados epidemiológicos;
- Compilar os métodos de diagnóstico e terapêutica da histoplasnose.

### **3. METODOLOGIA**

A revisão bibliográfica busca a resolução de um problema (hipótese) através referenciais teóricos já publicados, avaliando, considerando e debatendo as inúmeras contribuições científicas (BOCCATO, 2006). Esse tipo de trabalho traz contribuições para o conhecimento acerca da histoplasmose.

#### **3.1 Tipo de Estudo**

Este trabalho foi desenvolvido a partir de uma revisão bibliográfica narrativa de artigos científicos nacionais e internacionais. A produção desse estudo seguiu as seguintes etapas:

##### **3.1.1 Seleção de fontes – 1ª etapa**

O levantamento bibliográfico do tema foi processado nas principais bases de dados nacionais e internacionais: LILACS, MEDLINE/PubMed, Scielo, Web of Science e no site de busca Google Acadêmico. A busca nessas fontes secundárias remeteu a identificação de fontes primárias da pesquisa: artigos de revistas científicas, dissertações, teses, livros e protocolos do Ministério da Saúde.

As seguintes palavras-chaves foram aplicadas em associação nas buscas: histoplasmose; histoplasmose e HIV; histoplasmose e AIDS; *Histoplasma capsulatum* e em inglês: histoplasmosis; histoplasmosis and HIV; histoplasmosis and AIDS; *Histoplasma capsulatum*.

O levantamento bibliográfico foi realizado no período entre setembro e novembro de 2017 e foram escolhidas produções, com prioridade as mais recentes.

##### **2.1.1 Coleta de Dados – 2ª fase**

Após o levantamento bibliográfico, foi feita a leitura exploratória do material selecionado, que consistiu em uma leitura rápida dos títulos e resumos para identificar os de possível interesse para a construção do trabalho.

Em seguida, foi realizada a leitura seletiva, que consistiu em uma leitura mais aprofundada do material previamente selecionado. Assim, foi possível identificar os que continham dados que eram realmente relevantes para auxiliar a elaboração desta revisão.

### **2.1.2 Análise, interpretação e desenvolvimento – 3ª fase**

Nesta etapa foi realizada a análise completa e minuciosa dos dados selecionados, a identificação, destaque das informações relevantes e o desenvolvimento do trabalho a partir de todos os dados catalogados.

## 4. REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 Histórico

O agente etiológico da histoplasmose foi observado e descrito inicialmente pelo patologista Samuel Taylor Darling, em 1905, no canal do Panamá. Três pacientes que apresentavam as mesmas características de comprometimento sistêmico e lesões, após necropsias revelaram um micro-organismo patogênico que possuía cápsula, o que veio dar a denominação *H. capsulatum*. Por se apresentar intracelular, pensou que se tratava de um protozoário; entretanto, se conseguiu diferenciá-lo de *Leishmania* spp. (DARLING, 1906 apud ZAITZ et al., 2010).

Em 1912, o caráter fúngico do micro-organismo foi reconhecido pelo médico sanitário brasileiro, microbiologista e também patologista Henrique da Rocha-Lima (ROCHA-LIMA, 1913 apud ZAITZ et al., 2010) e o dimorfismo térmico, uma de suas principais características, foi identificada em 1934 por De Monbreun. No mesmo ano foi relatado o primeiro caso da doença em paciente vivo (FERREIRA; BORGES, 2009). Em 1940, foi relatada a existência de 45 casos de histoplasmose, com evolução fatal em todos eles (MELENEY, 1940 apud ZAITZ et al., 2010).

Os primeiros testes intradérmicos foram realizados em 1945 por Christie & Peteron (CHRISTIE, 1945 apud LACAZ et al., 2002). O paciente possuía diagnóstico de histoplasmose e os resultados dos testes, preparado através do filtrado da cultura do fungo, foram positivos no paciente, assim como em seus familiares. Com essa nova evidência, casos de calcificações pulmonares em crianças foram reavaliados e o resultado desse estudo levou a confirmação da característica autolimitada na infecção (CHRISTIE, 1945 apud ZAITZ et al., 2010).

A confirmação da forma de contágio do fungo como sendo por via inalatória, em 1949, se deu através do isolamento do micro-organismo no solo, principalmente, os ricos em excrementos de aves e morcegos (EMMONS, 1949 apud ZAITZ et al., 2010).

Em 1955, novas técnicas histoquímicas de coloração (Gomori – Grocott) foram introduzidas (Grocott, 1955 apud LACAZ et al., 2002). A revelação das glicoproteínas H e M como frações antigênicas do *H. capsulatum* ocorreu em 1958

(HEINER, 1958 apud LACAZ et al., 2002) e *Ajellomyces capsulatus*, em 1979, foi descrito por McGinis & Katz como a forma telomorfa (LACAZ et al., 2002).

No final da década de 80 um caso da infecção extrapulmonar em um paciente infectado pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) fez com que o Centers for Disease Control (CDC) reconhecesse a histoplasmose como doença indicadora de AIDS. O CDC é uma agência do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos que trabalha na proteção da saúde pública e da segurança da população, provendo informações para embasar decisões quanto à saúde e a promove através de parcerias com departamentos estaduais de saúde e outras organizações (COELHO et al., 2014).

Em 1995, houveram avanços no tratamento da enfermidade a partir da descoberta de novas drogas antifúngicas eficazes no tratamento (anfotericina B, itraconazol) e o desenvolvimento de uma sonda específica para emprego de método de diagnóstico por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) (WHEAT et al., 1995; SANDHU et al., 1995 apud LACAZ et al. 2002).

## 4.2 Etiologia

*Histoplasma capsulatum* Darling é um organismo pertencente ao Reino Fungi, da classe Hyphomycetes, dimórfico e da ordem Onygenales. Tem como teleomorfo: *Ajellomyces capsulatus* (filo Ascomycota, classe Euascomycetes, ordem Onygenales, família Onygenaceae) (HOOG et al., 2011).

Fungo encontrado habitualmente em regiões de clima tropical ou temperado, constituído por solos ácidos, úmidos e contendo elevado teor de nitrogênio associado ao enriquecimento por excretas de aves e morcegos, temperatura média anual entre 15 a 29 °C, índice pluviométrico anual de 800 a 1200 mm e umidade relativa do ar de 60 a 87 % (KAUFFMAN, 2007; SÁNCHEZ-SALDAÑA et al., 2010).

*H. capsulatum* apresenta 3 variedades listadas na literatura: *H. capsulatum* var. *capsulatum* responsável pela forma clássica da doença, possui distribuição mundial, sendo por esse motivo o objeto desse estudo. *H. capsulatum* var. *duboisii*, que é agente etiológico responsável pela histoplasmose endêmica na África, que se difere por apresentar *in vivo* grandes células com brotamento que surgem de uma base estreita e possuem paredes grossas. Quando cultivado à 24 °C a colônia é idêntica a

var. *capsulatum*; no entanto, a var. *duboisii* não apresenta atividade da ureas e apresenta padrões de restrição de mtDNA idênticos aos da maioria das cepas de var. *capsulatum*. Apesar das semelhanças, a var. *duboissi* é menos associada a AIDS. *H. capsulatum* var. *farciminosum* é o agente etiológico relacionado a casos de linfagite em cavalos e mulas, podendo disseminar para vários órgãos. A infecção por esta variedade caracteriza-se por lesões cutâneas ulcerativas características no animal e não existem relatos da doença em humanos (KAUFFMAN, 2007; HOOG et al., 2011; ADENIS et al., 2014; RICHAUD et al., 2014).

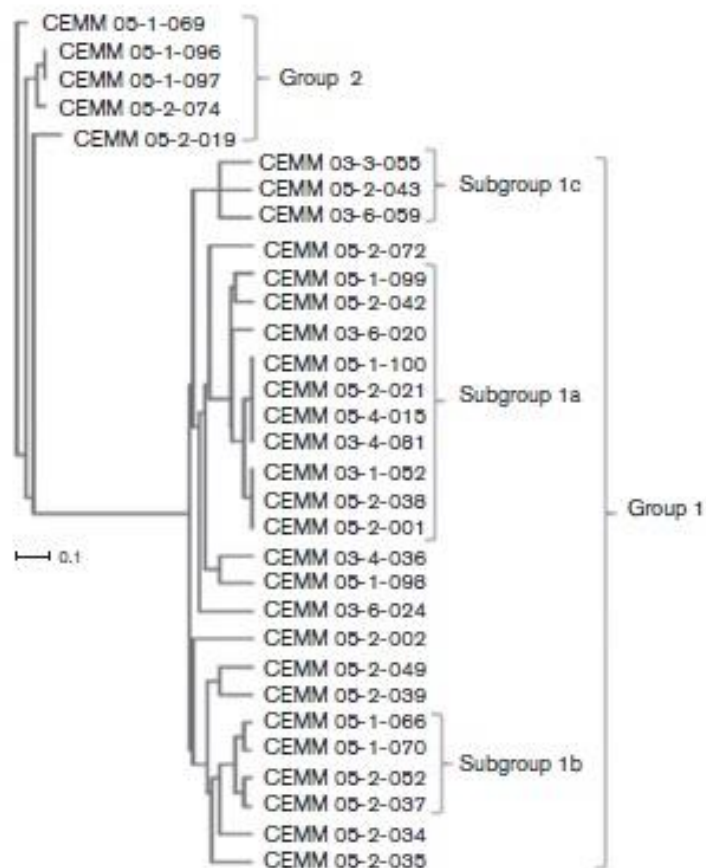
Acredita-se na existência de três variedades de *Histoplasma*, mas um estudo das relações filogenéticas a partir de amostras de 137 indivíduos dos seis continentes, englobando as três variedades, no qual foi usado o fator de ribosilação do ADP da sequência de DNA em quatro genes independentes de codificação de proteínas. Foi possível a identificação de oito clados: (1) Clado de classe 1 da América do Norte, (2) Clado de classe 2 da América do Norte, (3) Clado do grupo A da América Latina, (4) Clado do grupo B da América Latina, (5) Clado australiano, (6) Clado da Holanda (7) Clado eurasiático, e (8) Clado africano. O estudo mostrou que sete dos oito clados representaram grupos geneticamente isolados e que podem ser reconhecidos como espécies filogenéticas, com exceção do clado eurasiático, que se originou do clado do grupo A da América Latina. As relações filogenéticas dos indivíduos var. *capsulatum* foram encontradas em todos os oito clados. O clado africano incluiu todos os indivíduos da var. *duboisii*, bem como indivíduos das outras duas variedades. Os treze indivíduos da var. *farciminosum* foram distribuídos entre três espécies filogenéticas (KASUGA et al., 2003).

O resultado desse estudo sugere que as três variedades são filogeneticamente sem sentido, em vez disso, deveríamos reconhecer a existência de populações geográficas geneticamente distintas ou espécies filogenéticas. A combinação de taxas de substituição de DNA de genes codificadores de proteínas com a filogenia sugere que a radiação do fungo começou entre três e treze milhões de anos atrás na América Latina (KASUGA et al., 2003).

Outra análise filogenética, realizada no Brasil, através de ensaios de Reação de Amplificação de DNA ao Acaso (RAPD-PCR) em 31 amostras, sendo 26 isoladas no Nordeste e 5 no Sudeste brasileiro, a qual permitiu a diferenciação molecular das cepas isoladas. As sequências ITS1-5.8S-ITS2 determinadas no estudo foram submetidas ao bando de dados e os resultados confirmaram a identificação de todas

as cepas como *H. capsulatum* var. *capsulatum*. Essa informação foi de grande relevância para o estudo e melhor compreensão dos genótipos e as cepas foram classificadas em 2 Clados (Figura 1; Página 22). O Clado 1, dividido em 3 subgrupos, compreendeu a maior parte das cepas de diferentes regiões do país. O subgrupo 1a incluiu 10 amostras das regiões Nordeste e Sudeste do país. O subgrupo 1b somente 4 cepas da Região Sudeste e o subgrupo 1c com 3 amostras, sendo duas delas derivadas de animais. O clado 2 é composto por cepas isoladas no Rio de Janeiro (BRILHANTE et al., 2012a).

Figura 1: Classificação dos grupos e subgrupos de amostras do estudo.



Fonte: BRILHANTE et al., 2012a.

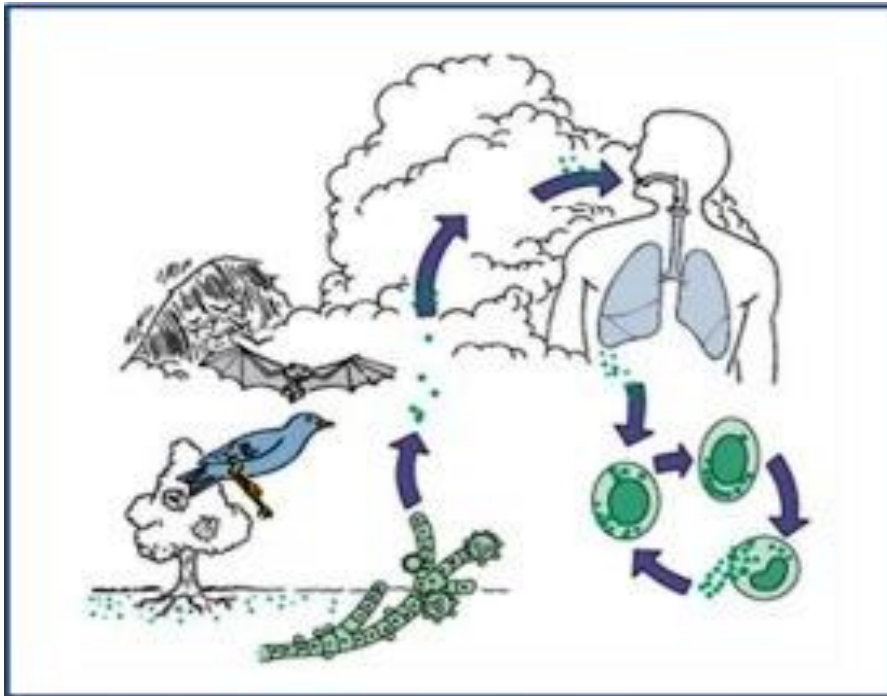
Este estudo é o pioneiro na análise genética das cepas circulantes na região Nordeste e contribuiu para a caracterização desses micro-organismos na região. Detectou a existência de diferentes cepas circulantes nas regiões Nordeste e Sudeste e concluiu que há disparidade molecular difundida em todo o mundo. A escassez de dados epidemiológicos e genéticos associado com o número cada vez maior de infecções por *H. capsulatum*, alerta para gravidade da falta de estudos no Brasil (BRILHANTE et al., 2012a).

O primeiro estudo filogenético apontou para uma ampla diversidade genética, o que levaria a apresentações e características predominantes diferentes nos locais onde a doença é endêmica. Tais diferenças também estão presentes nas regiões brasileiras, como concluiu o segundo estudo, o que não é de certo modo inesperado, tendo em vista as grandes proporções territoriais de nosso país (ZANCOPE-OLIVEIRA et al., 2005; GÓMEZ, 2011).

### **4.3 Patogenia**

A histoplasmoze clássica é adquirida através da inalação dos conídios, partículas infectantes presentes na natureza e dispersos no ar. Pode estar relacionada a atividades de: escavação, demolição, desmatamento, construções e reformas; em lugares que tem ou tiveram contatos com fezes de: aves ou mocergos e podendo acontecer em ambientes urbanos, como: casas e edifícios ou em ambientes rurais, como: fazendas e cavernas (Figura 2; Página 24) (BENEDICT; MODY, 2016).

Figura 2: Ciclo biológico do *Histoplasma capsulatum*



Fonte: MURRAY et al., 2006.

A maior parte dos conídios inalados chegam intactos aos alvéolos pulmonares do hospedeiro, onde se transformam em leveduras e, assim acabam estimulando uma resposta inflamatória. Essa resposta inflamatória é formada por células mononucleares e macrófagos, que são incapazes de destruir o micro-organismo (KAUFFMAN, 2007; POSWAR et al., 2013).

As leveduras se ligam aos macrófagos, cuja ligação é mediada pelas famílias de integrinas: CD11 e CD18. A fusão do fagossoma com o lisossoma permite a proliferação das leveduras e o aumento do número de leveduras ocorre após a ruptura dessas estruturas (GOROCICA et al., 2009; MIHU; NOSANCHUK, 2011). Através dos pulmões podem atingir os gânglios linfáticos periangulares e mediastinais, chegando assim à circulação sistêmica e produzindo focos inflamatórios em outros órgãos, como: o baço, fígado e a medula óssea (FERREIRA; BORGES, 2009).

Após as três primeiras semanas do início da infecção, o organismo desenvolve uma resposta celular do tipo Th1, que produzirá interferon  $\gamma$  e outras citocinas que

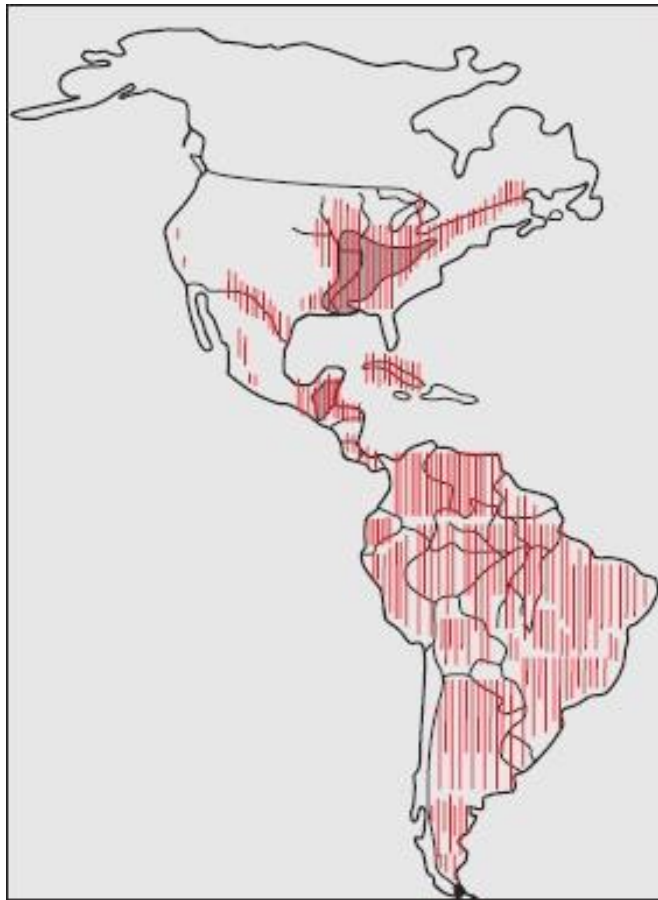
são responsáveis por ativar os macrófagos, os quais tem a capacidade de lisar a levedura intracelular *H. capsulatum*. Este tipo de resposta imune leva à cicatrização da infecção primária e as pessoas tornam-se muito resistentes à reinfecção, mas estes casos são excepcionais. A imunossupressão parece ser considerada um fator de grande importância no desencadeamento e desenvolvimento de casos graves de histoplasmose disseminada, resultantes do ressurgimento das infecções latentes e, com menor frequência, novas exposições ao micro-organismo em áreas hiperendêmicas (POSWAR et al., 2013).

Na doença progressiva crônica, os fatores predisponentes são especialmente importantes, sendo observados em pacientes com AIDS, diabetes, linfomas, órgãos transplantados, alcoolismo, tumores sólidos, leucemias, em uso de esteroides, dentre outros (SÁNCHEZ-SALDAÑA et al., 2010). O tipo de resposta imunológica apresentada pelos mesmos é do tipo Th2, cuja produção das citocinas IL-4, IL-5 e IL-10, que é responsável por inibir a resposta protetora de Th1 (FERREIRA; BORGES, 2009). Nesse caso, os granulomas são mal formados ou não se formam, há proliferação de macrófagos, o teste com o antígeno histoplasmina é negativo, os títulos de anticorpos são elevados e o curso da doença é aguda e grave (BORGES et al., 1997).

#### **4.4 Aspectos Epidemiológicos**

A histoplasmose é uma doença de alcance mundial, mas tem sido reportada com maior frequência na América do Norte (nos vales dos rios Mississipi e Ohio), na América Central e do Sul, com exceção do Chile (Figura 3; Página 26). Há relatos de casos também na África (onde var. *capsulatum* e var. *duboisii*, coexistem), Sudeste da Ásia (Tailândia, Malásia, Indonésia, Índia e Vietnã), Austrália e Oceania. Os casos relatados na Europa são raros, com exceção da Itália, onde poucos casos foram diagnosticados, sendo observados principalmente em pacientes imigrantes da África (FERREIRA; BORGES, 2009; GUIMARÃES; NOSANCHUK; ZANCOPE-OLIVEIRA, 2006; NACHER et al., 2016).

Figura 3: Distribuição geográfica da histoplasmose nas Américas.



Fonte: (FERREIRA; BORGES, 2009).

No Brasil, desde 1958 diversas microepidemias foram relatadas (OLIVEIRA; UNIS; SEVERO, 2006), 27 já registradas em oito estados, entre eles: Amazonas, Bahia, Paraíba, Rio Grande do Sul, São Paulo, Minas Gerais, Distrito Federal, sendo o Rio de Janeiro responsável pelo maior número de microepidemias (Quadro 1; Página 27) (AIDÉ, 2009).

A primeira microepidemia registrada no estado da Paraíba ocorreu no ano de 1989, onde foram relatados 6 casos de histoplasmose clássica na região da Borborema (FERNANDES et al., 1989). Posteriormente, uma pesquisa realizada em pacientes na faixa etária entre 2 e 60 anos, de três cidades paraibanas, apontou positividade de 18,5 % a 31,5 % dos 1.957 testes de reação à histoplasmina (COSTA; WANKE; BARROS, 1998).

Quadro 1:

**Microepidemias relatadas nos estados brasileiros**

| UF | Isolamento no solo | Teste cutâneo histoplasmina* | HPA |
|----|--------------------|------------------------------|-----|
| RJ | +                  | 93                           | 15  |
| RS | +                  | 89                           | 3   |
| SP | +                  | 86                           | 3   |
| MG | -                  | 64                           | 1   |
| AM | -                  | 50                           | 1   |
| PB | +                  | 32                           | 1   |
| BA | -                  | 32                           | 1   |
| GO | +                  | 22                           | 1   |
| SC | +                  | 6,3                          | 1** |

\* Máximo valor encontrado (%); \*\* Presente trabalho  
 UF: unidade da federação; RJ: Rio de Janeiro; RS: Rio Grande do Sul; SP: São Paulo; MG: Minas Gerais; AM: Amazonas; PB: Paraíba; BA: Bahia; GO: Goiás; SC: Santa Catarina. HPA: histoplasmose pulmonar aguda.

Fonte: OLIVEIRA; UNIS; SEVERO, 2006

Áreas endêmicas são observados nas cinco grandes regiões do país (FAIOLLA et al., 2013), destacando-se principalmente nos estados do Rio Grande do Sul (considerado hiperendêmico no vale do Jacuí), Minas Gerais, Mato Grosso, São Paulo, Espírito Santo, Rio de Janeiro e Ceará. Porém, há dificuldade em relatar corretamente a epidemiologia, visto que a maioria dos dados existentes são de inquéritos sorológicos realizados em grandes centros urbanos, com número pequeno de indivíduos quando comparados a população em geral (FERREIRA; BORGES, 2009). Entretanto, no Brasil, de acordo com a proposta de vigilância e controle da histoplasmose, a distribuição e características do nicho ecológico do *H. capsulatum* têm sido pouco estudadas (BRASIL, 2010b).

A histoplasmose é observada em todas as idades, com maior incidência entre a 3ª e 4ª década de vida, crianças também são mais passíveis à infecção e propensas à disseminação com prognóstico desfavorável (SÁNCHEZ-SALDAÑA et al., 2010). É mais comum em homens, em uma proporção de 4:1, quando comparado às

mulheres. A raça branca é susceptível em 25 % em relação à raça negra (SÁNCHEZ-SALDAÑA et al., 2010).

Em Fortaleza, um estudo realizado em 344 pacientes portadores de HIV apontou que a taxa de reatividade a histoplasmina foi de 11,8%, onde os meios de disseminação do agente etiológico na população em estudo aconteceram em áreas residenciais, apontando com destaque: o cultivo de árvores como mangueiras, outras atividades envolvendo o solo, além da criação de aves. A reatividade ao antígeno histoplasmina sugeriu importante transmissão naquela área (BEZERRA et al., 2013).

As características imunológicas dos pacientes, bem como as suas ocupações e o contato com ambientes de risco, aumentam as chances de desenvolvimento da doença, cujo período de incubação situa-se entre uma e três semanas (SÁNCHEZ-SALDAÑA et al., 2010; NACHER et al., 2011; 2014). Através da aplicação de um questionário, se procurou enfatizar o potencial da atividade profissional (espeleologia) e risco de infecção por *Histoplasma* em cavernas de todas as regiões brasileiras. Na entrevista de 15 biólogos, 87 % relataram visitas a cavernas e 53 % a grutas, 33 % contato com morcegos e aves e 53 % coletaram amostras de solo dessas cavernas. A detecção de anticorpos séricos circulantes anti- *H. capsulatum* no sangue desses biólogos, realizado por immunoblotting, demonstrou em 94,1 % o reconhecimento da fração 94KDa, sugerindo que eles entraram em contato com o fungo (VICENTINI-MOREIRA et al., 2012).

A importância dos morcegos na cadeia epidemiológica da histoplasmose está bem estabelecida. Em 1973, Schmidt et al. publicou pela primeira vez o isolamento do micro-organismo a partir do solo de cavernas habitadas por morcegos, como também das vísceras e sangue desses animais capturados na cidade de Brasília (DF), Brasil (SCHMIDT; MACHADO; GALVÃO. 1973).

Microepidemias da doença em cavernas habitadas por morcegos no continente americano tem sido descritas por diversos autores (SCHMIDT; MACHADO; GALVÃO, 1973; VICENTINI-MOREIRA et al., 2008; FERREIRA; BORGES, 2009). Os morcegos são portadores crônicos, eliminando as formas infectantes pelas fezes. As aves não são portadoras do fungo devido à sua alta temperatura corporal (FERREIRA; BORGES, 2009).

No estado de Minas Gerais, Silva-Vergara et al. (2001) demonstraram o isolamento do *Histoplasma* spp. a partir da cultura de vísceras de uma espécie de marsupial brasileiro, *Didelphis albiventris*.

A doença começou a ter mais importância, no Brasil, nos anos 80 e 90, devido à associação com pacientes imunocomprometidos, quando foram registrados centenas de casos, principalmente na forma disseminada (FERREIRA, BORGES, 2009). Segundo o boletim epidemiológico do Ministério da Saúde do Brasil, a infecção por HIV nas diferentes regiões do país é: Sul (6.30 - 89 %), Sudeste (4.60 - 94.7 %), Nordeste (2.60 - 61.50 %), Centro-Oeste (9.60 - 63.10 %) e Norte (12.8 - 50,1 %). Em áreas endêmicas, a estimativa de casos da doença registrados anualmente entre a população portadora do vírus do HIV é de 5% (BRASIL, 2010b; BRASIL, 2016; BRASIL, 2017).

No Ceará, em 5 anos, de 208 pacientes com AIDS e histoplasmose disseminada, 42,3 % foram a óbito. Concluiu-se que a histoplasmose prossegue como condição agravante em pacientes com AIDS, elevando as taxas de mortalidade, embora os protocolos de tratamento sejam bem estabelecidos (BRILHANTE et al., 2012b).

Os dados de morbidade e mortalidade obtidos pelo Ministério da Saúde, através do Sistema de Internações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS), revelou a existência de subnotificação da doença (BRASIL, 2010b).

A Secretaria de Saúde do estado de Goiás publicou uma nota técnica, segundo Resolução nº 4/2013 – GAB SES/GO, propondo a notificação compulsória das micoses sistêmicas no estado, incluindo a histoplasmose. A medida é de grande benefício para conhecimento dos casos, atualização dos dados epidemiológicos, proporcionando a possibilidade da implantação de programas e medidas que possam auxiliar no controle, diagnóstico e tratamento adequados (GOIÁS, 2014).

#### **4.5 Aspectos Clínicos**

As formas clínicas da doença podem ser divididas em: Histoplasmose no hospedeiro normal, que é subdividida em infecção primária assintomática e infecção pulmonar aguda; Histoplasmose pulmonar crônica; Histoplasmose disseminada; e Doença mediada imunologicamente (BRASIL, 2010a).

## **4.5.1 Histoplasmose no hospedeiro normal**

### **4.5.1.1 Infecção primária assintomática**

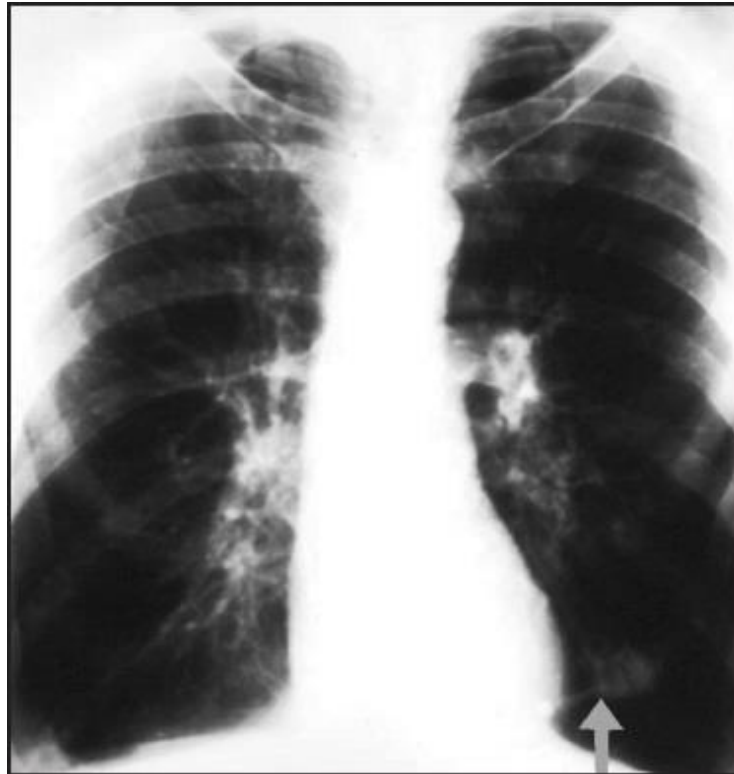
A forma assintomática da histoplasmose ocorre em 80 a 95 % dos casos e não costuma deixar sequelas no organismo. É detectada através de testes intradérmicos de histoplasmina ou através de calcificações pulmonares em exames radiológicos (FERREIRA; BORGES, 2009).

### **4.5.1.2 Infecção pulmonar aguda**

Baixo nível de exposição causa uma doença similar a uma gripa leve, geralmente com duração superior a um mês, a qual caracteriza a histoplasmose pulmonar subaguda. Os indivíduos que desenvolvem a histoplasmose pulmonar aguda geralmente inalaram grande volume de inoculo. A grande maioria apresenta ausência de sintomas clínicos e quando aparecem são discretos, como: tosse, dor torácica, febre, sudorese e mal-estar. Geralmente, ocorrem entre uma e três semanas após a exposição. Os casos graves podem resultar em insuficiência respiratória e morte (KAUFFMAN, 2007; HAGE; KNOX; WHEAT, 2012).

A disseminação da doença pode ocorrer como progressão da infecção aguda ou pela reativação tardia de foco existente (KAUFFMAN, 2007). Nesta fase, o raio-X aponta infiltrado irregular (Figura 4; Página 31) e a tomografia computadorizada pode apontar pequenos nódulos. Em alguns pacientes os sintomas podem ser prolongados e os achados clínicos persistirem por meses (SMITH; KAUFFMAN, 2012).

Figura 4: Histoplasmose pulmonar aguda, presença de múltiplos nódulos pulmonares.



Fonte: FERREIRA; BORGES, 2009.

#### 4.5.2 Histoplasmose pulmonar crônica

A histoplasmose pulmonar crônica costuma se manifestar mais significativamente em pacientes do sexo masculino, com idade superior a 40 anos e algumas vezes são acompanhadas de fatores de risco, como: alcoolismo, tabagismo e diabetes (OLIVEIRA; ABREU; MATTOS, 2016).

Os sintomas pulmonares crônicos geralmente são predispostos por patologias pulmonares obstrutivas e acompanhados de infiltrado pulmonar progressivo com cavitação. Os sintomas mais frequentes são: febre, sudorese noturna, perda de peso, anorexia, fadiga, dispneia e tosse produtiva (KAUFFMAN, 2007).

Quando o diagnóstico é tardio e a doença não é tratada rapidamente pode levar o paciente a óbito, o que ocorre na maioria dos casos (FERREIRA; BORGES, 2009).

### 4.5.3 Histoplasmosse disseminada

Em pacientes com AIDS, a contagem de LT-CD4+ abaixo de 150 céls/mm<sup>3</sup> é considerado um fator de risco para a histoplasmosse na forma disseminada. A progressão da doença nos pacientes com AIDS ocorre geralmente com febre alta, anorexia grave, mal-estar, náuseas ou vômitos, dispnéia, linfadenopatia generalizada e hepatoesplenomegalia (BRASIL, 2017).

Cerca de 10 a 20 % dos pacientes evoluem para formas mais graves, caracterizadas por choque séptico, com coagulação intravascular disseminada, falência de múltiplos órgãos (rins, fígado e pulmões) e rabdomiólise. Nesses casos, a mortalidade é muito alta e pode chegar a 50 a 70 %, mesmo quando há tratamento adequado (ADENIS et al, 2014).

O comprometimento da medula óssea é comum, manifestado por pancitopenia periférica. O comprometimento pulmonar sistêmico é raro; no entanto, em casos graves da doença, lesão miliar ou intersticial podem ser observados em tomografia computadorizada de tórax (Figura 5: Página 33) (POSWAR et. al., 2013; ADENIS et al, 2014).

A disseminação para o sistema nervoso central (SNC) ocorre em cerca de 20 % dos casos e se dá exclusivamente nas meninges, medula espinhal e cérebro. Os pacientes podem desenvolver meningite subaguda ou crônica, lesões cerebrais ou espinhais focais, derrames e encefalite (FERREIRA; BORGES, 2009). Nos casos de meningite, os sintomas incluem dor de cabeça, mudanças no estado mental e paralisias de nervos cranianos (KAUFFMAN, 2007).

Lesões cutâneas disseminadas também são manifestações comuns em pacientes com AIDS (Figura 6: Página 33) e lesões de pele localizadas com envolvimento da mucosa também podem ocorrer. As manifestações cutâneas podem variar desde pápulas acneiformes, placas infiltradas, úlceras e lesões vegetantes. Frequentemente, ocorrem em grande número, devido à disseminação do fungo por via hematogênica (ORSI et al., 2011; POSWAR et. al., 2013). As lesões cutâneas nos pacientes imunocomprometidos não caracterizam o diagnóstico da histoplasmosse, devido muitas outras doenças com apresentação de maneira semelhante (MARQUES et al., 2013).

Figura 5: Histoplasmose miliar dos pulmões em paciente com AIDS.



Fonte: FERREIRA; BORGES, 2009.

Figura 6: Histoplasmose disseminada cutânea em paciente com AIDS



Fonte: FERREIRA; BORGES, 2009.

Para pacientes com a forma disseminada é mais apropriado à realização de hemocultura, biópsias das lesões mucocutâneas e de medula óssea (BALLESTRIN

et al., 2015). Altos níveis de lactato desidrogenase (DHL), aumento de proteína C reativa, transaminases e pancitopenia são achados laboratoriais comuns a essa infecção (ADENIS et al, 2014).

#### **4.5.4 Doença mediada imunologicamente**

##### **4.5.4.1 Mediastinite granulomatosa e fibrose mediastinal**

Representa uma resposta imunológica do paciente, que consiste em uma reação de hipersensibilidade à infecção (BRASIL, 2010a).

A histoplasmose pulmonar pode acometer os linfonodos mediastinais, causando complicações conhecidas como mediastinite granulomatosa. A doença é caracterizada pelo aumento e necrose dos linfonodos, enfermidade importante e que pode ocorrer de meses a anos após a forma pulmonar aguda. A confirmação do diagnóstico se dá por meio de biópsia ou por aspiração do conteúdo caseoso do linfonodo. Na maioria dos casos é um processo benigno e evolui para cura espontânea, ocorrendo à calcificação dos linfonodos sem a necessidade de tratamento específico. A fibrose mediastinal é a evolução rara da mediastinite granulomatosa, pois ocasiona a fibrose e compressão das estruturas mediastinais, podendo ser fatal em alguns casos (KAUFFMAN, 2007).

## **4.6 DIAGNÓSTICO**

A identificação precisa do fungo é necessária e decisiva para conduzir de maneira adequada o tratamento, pois a doença apresenta uma grande variedade de sintomas e pode ser confundida com outras enfermidades (DANTAS et al., 2013).

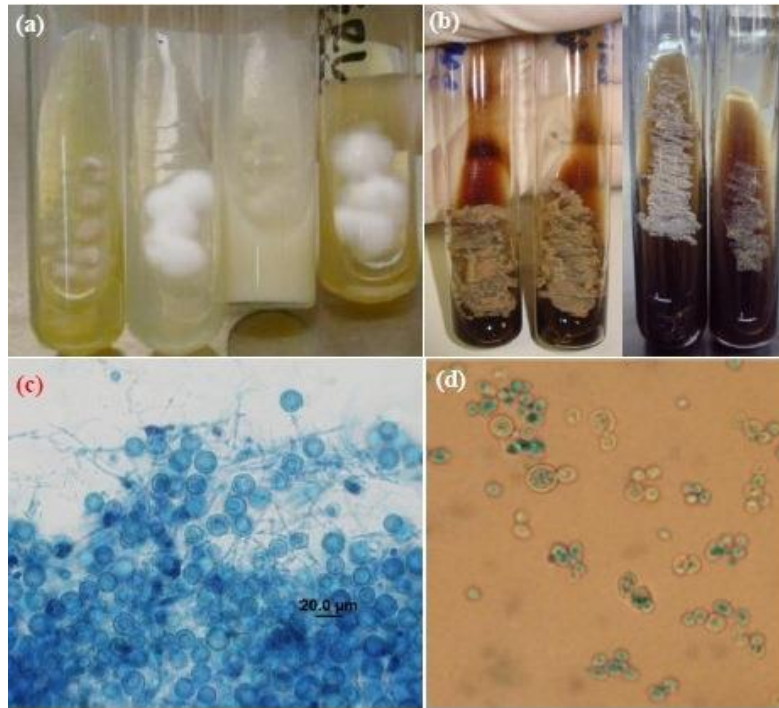
O diagnóstico feito por meio da cultura (ágar Sabouraud, ágar BHI, ágar batata dextrose, ágar lactrimel e ágar malte) e exame histopatológico são considerados padrão-ouro no diagnóstico da histoplasmose. As amostras são obtidas através de raspagem ou biópsia das lesões, cultura de sangue, aspirados da medula óssea, aspirados respiratórios, etc (DANTAS et al., 2013; NACHER et al., 2013; BRASIL, 2017).

As leveduras quando em meio de cultura podem apresentar brotamentos, o que dificilmente se visualiza nos tecidos (MUKHOPADHYAY et al., 2013). Contudo, o padrão-ouro apresenta como desvantagens: o tempo de crescimento lento do fungo no meio de cultura, a dificuldade na manipulação do material e o reconhecimento na análise microscópica de macro conídios tuberculados típicos do fungo, podendo assim ser confundido com outros fungos, como: *Chrysosporium* spp. *Sepedonium* spp (LACAZ et al., 2002; KAUFFMAN, 2007; WHEAT et al., 2016).

Em temperaturas específicas, *H. capsulatum* assume formas distintas: sob a temperatura ambiente assume característica macro morfológica de colônia branca de aspecto algodinoso e micro morfológicamente a forma de micélio constituído de hifas hialinas, septadas e ramificadas, presença de microconídios lisos, que é a forma infectante e macroconídios tuberculados. Sob a temperatura de 37°C assume macroscopicamente colônia brilhante e cremosa e microscopicamente caracteriza por pequenas leveduras ovaladas (cerca de 1 a 5 µm de diâmetro), podendo ser visualizada no interior dos macrófagos, no tecido do hospedeiro. Nessa última temperatura não é utilizada para diagnóstico, devido à semelhança da sua micro morfologia com outras leveduras, mas o cultivo é feito para comprovar o dimorfismo do fungo (Figura 7: Página 37) (FERREIRA; BORGES, 2009; KAUFFMAN, 2007; MUKHOPADHYAY et al., 2010).

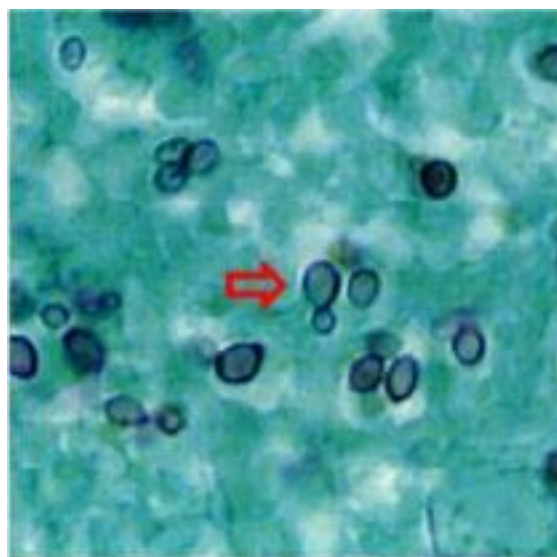
No exame histopatológico o tecido precisa ser preparado, podendo assim atrasar o diagnóstico. A hematoxilina-eosina (HE) ou Gomori-Grocott (prata metenamina) (Figura 8; Página 37) são as colorações utilizadas para a visualização das leveduras fagocitadas em macrófagos. A experiência do patologista é de grande importância para o método (KAUFFMAN, 2007; BADDLEY; BARTLETT; MITTY, 2013; BRASIL, 2017).

Figura 7: Aspectos morfofisiológicos de *H. capsulatum* var. *capsulatum*.



(a) Cultura de *H. capsulatum* na fase filamentosa obtida em (da esquerda para a direita) ágar BHI, ágar batata dextrose, ágar lactrimel e ágar malte a 2 % à temperatura de 25 °C; (b) Cultura na fase leveduriforme obtida em ágar BHI suplementado com 10% de sangue de carneiro à 37 °C; (c) Aspecto micromorfológico do fungo na fase filamentosa obtida em preparação de lâmina-lamínula com lactofenol azul-algodão; (d) Aspecto micromorfológico de *H. capsulatum* na fase leveduriforme obtida em preparação de lâmina-lamínula com lactofenol azul-algodão. Fonte: CEMM, 2013.

Figura 8: Aspecto histopatológico de amostra da médula óssea, mostrando *Histoplasma capsulatum* na forma leveduriforme (prata-metenamina).



Fonte: KAUFFMAN, 2009.

A técnica de Reação de fixação de complemento mede os anticorpos para antígeno na forma de levedura ou micélio, que aparecem de 3 a 6 semanas. Tem uma maior sensibilidade que a imunodifusão, mas é menos específica. A desvantagem é a detecção de anticorpos reativos em soros de pacientes com outras micoses, como: blastomicose, candidíase, coccidioomicose e paracoccidioomicose (GUIMARÃES; NOSANCHUK; ZANCOPE-OLIVEIRA, 2006).

O teste de imunodifusão consiste na identificação qualitativa de anticorpos anti-M e anti-H, frações antigênicas de *H. capsulatum*, que apresenta melhores resultados de 4 a 6 semanas após a infecção. Apesar da alta especificidade do método, resultados negativos podem ocorrer em pacientes imunocomprometidos com doença disseminada, devido alguns indivíduos não desenvolverem uma resposta imunológica satisfatória e a sensibilidade do método ser baixa. Ocorre principalmente em pacientes com AIDS (GUIMARÃES; NOSANCHUK; ZANCOPE-OLIVEIRA, 2006; SMITH; KAUFFMAN, 2012; FALCI et al., 2017).

Fixação de complemento e imunodifusão são utilizados para diagnosticar a histoplasmose, através da detecção de anticorpos, em aproximadamente 60 % dos pacientes com a histoplasmose. Devido ao alto custo, são pouco utilizados no Brasil (POSWAR et. al, 2013; BRASIL, 2017).

Immunoblotting é um teste altamente sensível, utilizado para confirmar casos de histoplasmose quando se têm fortes indícios de uma biópsia positiva, ou de cultura do fungo positiva e que sejam negativos no teste de imunodifusão. Utiliza como técnica uma membrana de nitrocelulose, onde se encontra o antígeno já fixado e separado por peso molecular. O soro com os possíveis anticorpos contra o fungo é incubado, que na presença desses anticorpos, há ligação entre antígeno-anticorpo, visualizada pela presença das bandas M e/ou H, que correspondem às proteínas produzidas pelo fungo (GUIMARÃES; NOSANCHUK; ZANCOPE-OLIVEIRA, 2006; ANJOS, et al., 2007).

A detecção dos antígenos da histoplasmose pode ser feita através de radioimunoensaio ou ELISA. Essas técnicas vem sendo bastante utilizadas em pacientes com a forma aguda ou disseminada da doença, pois apresentam como vantagem o diagnóstico no início da doença, quando no soro a conversão ainda não pode ser detectada (FERREIRA, BORGES, 2009).

Nesse contexto, o diagnóstico da histoplasmose pelo método PCR vem se destacando, em análises histopatológicas inconclusivas os resultados foram

confirmados pela técnica de PCR em tempo real, cuja sensibilidade e especificidade do método nas amostras são relativamente altas. Sondas de DNA marcadas com quimioluminescência para realização de tipagem específica baseada no gene da subunidade 26S rDNA vem sendo utilizadas. A detecção de sequências específicas de rDNA vem sendo utilizadas por possuir inúmeras cópias gênicas e tornar capaz a detecção e confirmação os testes. Outra técnica sugerida foi PCR empregando o gene RYP1 como alvo molecular, cujo gene está relacionado com a regulação do dimorfismo do fungo e possui alta especificidade atribuída ao gene (KOEPSELL; HINRICHS; IWEN, 2012; BRILHANTE et al., 2016). Testes de PCR permitem resultados rápidos, com sensibilidade e especificidade relativamente alta. Entretanto, não há testes comerciais disponíveis para uso de rotina na prática clínica (KAUFFMAN, 2007; ADENIS et al, 2014).

Muitos estudos relatam uma alta precisão para a identificação de fungos filamentosos pelo Ionização e Dessorção a Laser Assistida por Matriz (MALDI-TOF). A sua relação custo-eficácia, tempo de análise curto, baixa taxa de erro e o fato de que ele também pode discriminar espécies estreitamente relacionadas e crípticas o tornam apropriado para a implementação na rotina clínica. Duas desvantagens permanecem na disponibilidade de bancos de dados de espectros de referência estendidos e o fato de que esta técnica só pode ser aplicada em isolados (HENDRICKX, 2017). Entretanto, não foi encontrado estudos utilizando essa técnica na identificação de isolados de *Histoplasma* spp.

Os achados clínicos, laboratoriais e radiológicos iniciais são inespecíficos, assemelhando-se a outras doenças comuns em pacientes com AIDS, especialmente doenças que coexistem nas mesmas regiões. É necessário o diagnóstico diferencial para pneumonias comunitárias por germes atípicos (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*), micobactérias tuberculosas (*Mycobacterium tuberculosis*), parasitas intracelulares (*Leishmania donovani* e *Toxoplasma gondii*), sarcoidose e outras micoses endêmicas como: paracoccidiodomicose, blastomicose, esporotricose e coccidiodomicose. Uma anamnese cuidadosa pode auxiliar bastante no diagnóstico, com ênfase em atividades profissionais e recreativas que envolvam áreas de risco ou viagens para áreas endêmicas (LACAZ et al., 2002; KAUFFMAN, 2007; FERREIRA; BORGES, 2009; HAGE; KNOX; WHEAT, 2012).

## 4.7 ASPECTOS TERAPÊUTICOS

A escolha terapêutica se dá através da gravidade da forma clínica da histoplasmose e o estado imune do hospedeiro. As formas clínicas se classificam: leve a moderada ou moderada a grave (BRASIL, 2017) e diversos antifúngicos, tais como: anfotericina B, cetoconazol, itraconazol e fluconazol são utilizados na terapêutica da histoplasmose (WHEAT et al., 2007).

O tratamento usual para pacientes com a forma moderada a grave da doença se dá pela administração de anfotericina B, apesar do seu efeito nefrotóxico. A anfotericina B desoxicolato é utilizada para o tratamento das formas graves, pulmonares ou disseminadas; enquanto que a anfotericina B lipossomal é utilizada quando não é possível a administração de anfotericina B desoxicolato. Em seguida, é feita a terapia de manutenção com itraconazol (ASSI et al., 2013; ZAITZ et al., 2010).

Para os pacientes HIV positivos com histoplasmose disseminada é recomendado o tratamento por pelo menos duas semanas com anfotericina B lipossomal, menos tóxica. Em seguida é recomendada a terapia de manutenção com itraconazol, pelo menos 12 meses, após o início do tratamento ou até a evolução dos níveis de CD4+. Cerca de 75 – 80 % dos pacientes mostraram remissão completa das manifestações clínicas, mas as recidivas são comuns quando a droga é suspensa (Quadro 2; Página 4) (ADENIS et al, 2014; BRASIL, 2017).

A introdução da terapia HAART deve ser realizada o mais precoce possível nos pacientes com AIDS avançada, com intuito de melhorar a imunidade celular desses indivíduos (WHEAT et al., 2007). O uso do efavirenz no esquema HAART pode diminuir os níveis séricos do itraconazol. Estudos demonstraram que esse triazólico pode ser seguramente descontinuado quando começa a recuperação imunológica do paciente (WHEAT et al., 1993). O cetoconazol oral não é recomendado para o tratamento de indução ou manutenção da histoplasmose em pacientes com AIDS (WHEAT et al., 1993).

O itraconazol é a droga de escolha para o tratamento das formas leves a moderadas. Fluconazol é menos eficaz que itraconazol nesses casos, mas demonstrou efetividade moderada na dose de 800 mg/dia, tornando-se uma alternativa razoável nos casos de intolerância ao itraconazol (WHEAT et al., 1997; ZAITZ et al., 2010).

Outros triazólicos como posaconazol e o voriconazol orais têm sido reportados como efetivos para a histoplasmose em um pequeno número dos pacientes com AIDS ou outras condições imunossupressoras, sendo alternativas razoáveis para pacientes intolerantes ao itraconazol na doença moderada (FREIFELD et al., 2009). São considerados medicamentos eficazes e reservado para tratamentos de resgate (ZAITZ et al., 2010).

Quadro 2: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da histoplasmose em adultos portadores do vírus do HIV

|  |
|--|
| <p><b>FORMA MODERADA A GRAVE:</b> presença de sinais indicativos de doença disseminada, tais como pancitopenia e instabilidade clínica, bem como comprometimento do SNC, disfunções orgânicas, incluindo insuficiência respiratória</p>  |
| <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1. Tratamento inicial (pelo menos duas semanas):</b> anfotericina B lipossomal 3mg/kg/ dia ou anfotericina B desoxicolato 0,7mg a 1mg/kg/ dia por pelo menos duas semanas ou até melhora clínica. Em pacientes com meningite confirmada, a anfotericina B lipossomal deverá ser administrada na dose de 5mg/kg/ dia, por 4–6 semanas.</li> <li><b>2. Consolidação (por pelo menos 12 meses):</b> itraconazol 200mg duas vezes ao dia. Após 12 meses de consolidação, deve-se considerar mudança para a fase de manutenção (profilaxia secundária) em pacientes com cura clínica e sem sinais radiológicos e sorológicos de doença ativa.</li> <li><b>3. Manutenção:</b> itraconazol 200mg/ dia. Considerar a suspensão após o período mínimo de um ano de tratamento de manutenção, ausência de sintomas e LT-CD4+ &gt; 150 céls/mm<sup>3</sup> por mais de seis meses.</li> </ol> |
| <p><b>FORMA LEVE A MODERADA (NÃO MENÍNGEA):</b></p>  |
| <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1. Tratamento inicial (até melhora clínica):</b> itraconazol 200mg três vezes ao dia;</li> <li><b>2. Consolidação (por pelo menos 12 meses):</b> itraconazol 200mg duas vezes ao dia;</li> <li><b>3. Manutenção:</b> itraconazol 200mg/ dia. Considerar a suspensão após um período mínimo de um ano de tratamento de manutenção, ausência de sintomas e LT-CD4+ acima de 150 céls/mm<sup>3</sup> por mais de seis meses.</li> </ol> <p>Nos casos de formas leves a moderadas, o fluconazol pode ser considerado uma alternativa para tratamento inicial e/ ou consolidação, devendo ser administrado em dose de 600mg/ dia inicialmente e 400mg/ dia após melhora clínica.</p>  |

As equinocandinas, que agem por inibição da formação de 1,3-β-D-glicanos da parede celular fungica, não possuem atividade sobre *H. capsulatum*, não devendo ser utilizadas na terapêutica (WHEAT et al., 2007).

A maioria dos pacientes acometidos com histoplasmoze pulmonar aguda mostram resolução espontânea do quadro clínico, laboratorial e radiológico. Quando os sintomas não melhoram, após duas a três semanas da doença com comprometimento pulmonar ou sistêmico, a terapêutica deve ser instituída (WHEAT et al., 2007; HAGE; KNOX; WHEAT, 2012). Aos pacientes que também apresentam insuficiência respiratória, corticosteroides (metilprednisolona 0,5 – 10 mg/kg/dia) devem ser administrados por pelo menos 1 a 2 semanas, pois aceleram a resolução do problema (WHEAT et al., 2007).

Quando os linfonodos mediastinais e para-hiliares estiverem aumentados, o tratamento com itraconazol (200 mg / 3 x dia / 3 dias e 400 mg / dia / 6 a 12 semanas) e com corticoides pode ajudar a reduzir o volume dos gânglios linfáticos, evitando a abordagem cirúrgica, embora não previna o surgimento da fibrose mediastinal (WHEAT et al., 2007; HAGE et al., 2008). Nos casos de histoplasmoza pulmonar, a exérese da lesão é curativa (FERREIRA; BORGES, 2009).

Mulheres grávidas portadoras de qualquer forma da micose devem ser tratadas com anfotericina B (desoxicolato ou lipossomal), uma vez que os triazólicos são contraindicados por serem considerados teratogênicos. Entretanto, uma revisão de literatura constatou que o risco de problemas com o feto é restrito ao primeiro trimestre, mas podendo ser cogitados como opção terapêutica depois desse período (FERREIRA; BORGES, 2009; AMPEL, 2015).

A terapia deve ser monitorada pela radiografia do tórax, exame do escarro e títulos de anticorpos específicos circulantes, que baixam quando há resposta. O monitoramento das recidivas deve persistir por pelo menos um ano após a retirada das drogas (DISMUKES et al. 1992).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O número de casos envolvendo a histoplasmose vem crescendo, tornando esses números preocupantes, devido ao seu caráter oportunista e sua relação direta com a AIDS.

A diversidade de sintomas continua sendo um desafio, tendo em vista que essa infecção pode ser facilmente confundida com outras patologias causadas por agentes etiológicos diferentes, mostrando a necessidade do estabelecimento de técnica para diagnóstico diferencial.

A revisão de literatura mostrou também que apesar dos avanços já conquistados é necessário que novos estudos sejam realizados, com o propósito de: conhecimento da diversidade filogenética das cepas, aperfeiçoamento das técnicas para rapidez de diagnóstico; descoberta de novas drogas, consequentemente diminuindo a alta taxa de mortalidade da histoplasmose, principalmente em pacientes com AIDS e necessidade de um sistema de notificação compulsória da micose para real conhecimento dos dados epidemiológicos e organização de uma rede de assistência ao paciente.

## REFERÊNCIAS

ADENIS, Antoine et al. HIV-associated histoplasmosis early mortality and incidence trends: from neglect to priority. **Public Library of Science Neglected Tropical Diseases**. Estados Unidos, v. 8, n. 8, p. 3100, 2014.

AIDÉ, A. Capítulo 4 – Histoplasmose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 35, p. 1145-1151, 2009.

AMPEL, N. M. The Treatment of Coccidioidomycosis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 51, n.19, p. 51-56, 2015

ANJOS, D. T. et al. Incidência de histoplasmose em espeleólogos e monitores ambientais do parque estadual turístico do alto ribeira (petar). **Anais do XXIX Congresso Brasileiro de Espeleologia**. Ouro Preto, MG. 2007.

ASSI, M. et al. Histoplasmosis after solid organ transplant. **Clinical Infectious Diseases**, Reino Unido, v. 57, n. 11, p. 1542-1549, 2013.

BADDLEY, J. W.; BARTLETT, J. G.; MITTY, J. Diagnosis and treatment of histoplasmosis in hiv-infected patients. Wolters Kulwer Health, Estados Unidos, 2013.

BALLESTRIN, I. G. et al. Histoplasmose disseminada em paciente imunocomprometido, Congresso Brasileiro de Clínica Médica, Roraima. Relato de caso, 2015.

BENEDICT, K.; MODY, R. K. Epidemiology of histoplasmosis outbreaks, United States, 1938 – 2013. **Emerging Infectious Diseases**, Estados Unidos, v. 22, n. 3, p. 370, 2016.

BEZERRA, F. S. et al. Histoplasmin survey in HIV-positive patients: results from an endemic area in northeastern Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 55, n. 4, p. 261-265, 2013.

BOCCATO, V. R. C. Metodologia da pesquisa bibliográfica na área odontológica e o artigo científico como forma de comunicação. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade São Paulo**, São Paulo, v. 18, n. 3, p. 265-274, 2006.

BORGES A. S. et al. Histoplasmosse em pacientes imunocomprometidos: estudo de 18 casos observados em Uberlândia, MG. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 30 p. 119-124, 1997.

BRAZÃO-SILVA, M. T. et al. A gingival manifestation of histoplasmosis leading diagnosis. **Contemporary Clinical Dentistry**, India, v. 4, n. 1, p. 97, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. Brasília, 2010(a).

\_\_\_\_\_. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Proposta de vigilância e controle da Histoplasmosse**. Brasília, 2010(b).

\_\_\_\_\_. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico – AIDS e DST**. Brasília. 2016.

\_\_\_\_\_. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília, 2017.

BRILHANTE, R. S. N. et al. Evaluation of the genetic diversity of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* isolates from north-eastern Brazil. **Journal of Medical Microbiology**, Reino Unido, v. 61, n. 12, p. 1688-1695, 2012(a).

\_\_\_\_\_. Histoplasmosis in HIV-positive patients in Ceará, Brazil: clinical-laboratory aspects and in vitro antifungal susceptibility of *Histoplasma capsulatum* isolates. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Inglaterra, v. 106, n. 8, p. 484-488, 2012(b).

\_\_\_\_\_. RYP1 gene as a target for molecular diagnosis of histoplasmosis. **Journal of Microbiological Methods**, Reino Unido, v. 130, p. 112-114, 2016.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Histoplasmosis in a state where it is not known to be endemic, Montana 2012-2013. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Estados Unidos, v. 62, n. 42, p. 834, 2013.

COELHO, E. M. M. et al. Histoplasmose disseminada aguda como primeira manifestação da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. **Revista Brasileira de Medicina**, Rio de Janeiro, v. 71, p. 339-342, 2014.

COSTA, W.; WANKE, B.; BARROS, M. A. D. Paracoccidioidomicose e histoplasmose capsulata: inquérito intradérmico em três municípios do Estado da Paraíba. *Ciências Cultura e Saúde*, João Pessoa, v. 11, p. 181-188, 1989.

COSTA, C. R. et al. Infecções fúngicas em pacientes HIV positivos: revisão da literatura sobre criptococose e histoplasmose. **Estudos**, Goiás, v. 41, n. 4, p. 843-854, 2014.

DANTAS, K. C. et al. The use of nested Polymerase Chain Reaction (nested PCR) for the early diagnosis of *Histoplasma capsulatum* infection in serum and whole blood of HIV-positive patients. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 88, n. 1, p. 141-143, 2013.

DISMUKES, W. E. et al. Mycoses Study Group. Itraconazole therapy of blastomycosis and histoplasmosis. **The American Journal of Medicine**, Estados Unidos, v. 93, p. 489-497, 1992.

FAIOLLA, R. C. L. et al. Histoplasmosis in immunocompetent individuals living in an endemic area in the Brazilian Southeast. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 46, n. 4, p. 461-465, 2013.

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**, Salvador, v. 21, n. 1, p. 7-11, 2017.

FERNANDES F. et al. Microepidemia de histoplasmose capsulata: clínica e epidemiológica do primeiro surto ocorrido no Estado da Paraíba. *Ciência Cultura e Saúde*, João Pessoa, v. 11, p. 189–199, 1989.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Histoplasmosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 42, n. 2, p. 192-198, 2009.

FREIFELD A et al. Voriconazole use for endemic fungal infections. **Antimicrob Agents Chemother**, Reino Unido, v. 53, n. 4, p. 1648-1651, 2009.

GOIÁS. Conselho Regional de Enfermagem. Notificação eficaz gera novas ferramentas de trabalho na saúde preventiva. Goiás, 2014.

GÓMEZ, B. L. Histoplasmosis: Epidemiology in Latin America. **Current Fungal Infection Reports**, v. 5, n. 4, p. 199–205, 2011.

GOROCICA, P. et al. The interaction between *Histoplasma capsulatum* cell wall carbohydrates and host components: relevance in the immunomodulatory role of histoplasmosis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 104, n. 3, p. 492-496, 2009.

GUARNER, J.; BRANDT, M. E. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. **Clinical Microbiology Reviews**, Estados Unidos, v. 24, n. 2, p. 247-280, 2011.

GUIMARÃES, A. J.; NOSANCHUK, J. D.; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M. Diagnosis of histoplasmosis. **Brazilian Journal of Microbiology**, São Paulo, v. 37, n. 1, p. 1-13, 2006.

KASUGA, T. et al. Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. **Molecular Ecology**, Estados Unidos, v. 12, n. 12, p. 3383-3401, 2003.

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

HENDRICKX, Marijke. MALDI-TOF MS and Filamentous Fungal Identification: A Success Story?. **Current Fungal Infection Reports**, v. 11, n. 2, p. 60-65, 2017.

KOEPSSELL, S. A.; HINRICHS, S. H.; IWEN, P. C. Applying a real-time PCR assay for *Histoplasma capsulatum* to clinically relevant formalin-fixed paraffin-embedded human tissue. **Journal of Clinical Microbiology**, Estados Unidos, v. 50, n. 10, p. 3395-3397, 2012.

HAGE, C. A.; KNOX, K. S.; WHEAT, L. J. Endemic mycoses: overlooked causes of community acquired pneumonia. **Respiratory Medicine**, Estados Unidos, v. 106, n. 6, p. 769-776, 2012.

HOOG, C. et al. **Atlas of Clinical Fungi**. Electronic version 3.1. Centraal Bureau voor Schimmelcultures. Utrecht, the Netherlands. 2011.

LACAZ, C. S. et al. **Tratado de Micologia Médica**. 9. ed. São Paulo. Sarvier. 2002.

MARQUES, S. A. et al. Histoplasnose cutânea reveladora de infecção pelo HIV. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 88, n. 3, p. 426-429, 2013.

MIHU, M. R.; NOSANCHUK, J. D. *Histoplasma* virulence and host responses. **International Journal of Microbiology**, Estados Unidos, v. 2012, p. 5, 2011.

MUKHOPADHYAY, S.; KATZENSTEIN, A. L. A. Biopsy findings in acute pulmonary histoplasmosis: unusual histologic features in 4 cases mimicking lymphomatoid granulomatosis. **The American Journal of Surgical Pathology**, Estados Unidos, v. 34, n. 4, p. 541-546, 2010.

MUKHOPADHYAY, S.; DOXTADER, E. E. Visibility of *Histoplasma* within histiocytes on hematoxylin and eosin distinguishes disseminated histoplasmosis from other forms of pulmonary histoplasmosis. **Human Pathology**, Estados Unidos, v. 44, n. 10, p.2346-2352, 2013.

MURRAY, P. R. et al. **Microbiologia Médica**. 5 ed. Rio de Janeiro, Elsevier. 2006.

NACHER, M. et al. What is AIDS in the Amazon and the Guianas? Establishing the burden of disseminated histoplasmosis. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Estados Unidos, v. 84, n. 2, p. 239-240, 2011.

\_\_\_\_\_. Disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients in South America: a neglected killer continues on its rampage. **Public Library of Science Neglected Tropical Diseases**, Estados Unidos, v. 7, n. 11, p. 2319, 2013.

\_\_\_\_\_. Risk factors for disseminated histoplasmosis in a cohort of HIV-infected patients in French Guiana. **Public Library of Science neglected tropical diseases**, Estados Unidos, v. 8, n. 1, p. 2638, 2014.

OLIVEIRA, F. M.; UNIS, G.; SEVERO, L. C.; Microepidemia de histoplasnose em Blumenau, Santa Catarina. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 32, p. 375-378, 2006.

OLIVEIRA, P. B.; ABREU, M. A. M. M.; MATTOS, A. L. A. Importance of multidisciplinary approach in diagnosis of histoplasmosis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 91, n. 3, p. 362-364, 2016.

ORSI, A. T. et al. Histoplasmosis and AIDS co-infection. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 5, p. 1025-1026, 2011.

POSWAR, F. O. et al. Septic shock in patient with disseminated histoplasmosis associated with AIDS: a case report. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 55, n. 4, p. 283-286, 2013.

RICHAUD, C. et al. Imported African Histoplasmosis in an Immunocompetent Patient 40 Years after Staying in a Disease-Endemic Area. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Estados Unidos, v. 91, n. 5, p. 1011-1014, 2014.

SÁNCHEZ-SALDAÑA, L.; GALARZA, C.; CORTÉZ-FRANCO, F. Infecciones micóticas sistémicas o profundas: histoplasmosis. **Dermatologia Peruana**, Peru, v. 20, n. 2, p. 139-152, 2010.

SILVA-VERGARA M. L. et al. *Histoplasma capsulatum* isolated from *Didelphis albiventris* (Marsupialia Didelphidae) in the state of Minas Gerais, Brazil. **Revista Iberoamericana de Micologia**, Venezuela, v. 18, n. 4, p. 180-182, 2001.

SMITH, J. A.; KAUFFMAN, C. A. Pulmonary fungal infections. **Respirology**, Australia, v. 17, n. 6, p. 913-926, 2012.

SCHMIDT S.; MACHADO O. P.; GALVÃO A. B. Microepidemia de histoplasmosse em zona rural de Brasília-DF. II Estudo epidemiológico e parasitológico da fonte de infecção. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 7, p. 107-115, 1973.

VICENTINI-MOREIRA, A. P. et al. Microepidemia de histoplasmosse no município de Arapeí, São Paulo. **Boletim Epidemiológico Paulista**. São Paulo, v. 5, n. 58, p. 8-11, 2008.

\_\_\_\_\_. Is the histoplasmosis an occupational hazard between the investigators who perform field work. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, São Paulo, v. 71, n. 4, p. 747-752, 2012.

WHEAT J. et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Clinical Trials and Mycoses Study Group Collaborators. Prevention of relapse of histoplasmosis with itraconazol in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. **Annals of Internal Medicine**, Estados Unidos, v. 118, p. 610-616, 1993.

\_\_\_\_\_. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trial Group. **The American Journal of Medicine**, Estados Unidos, v. 98, p. 336-342, 1995.

\_\_\_\_\_. Treatment of histoplasmosis with fluconazole in patients with acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Acquired Immunodeficiency Syndrome Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. **The American Journal of Medicine**, Estados Unidos, v. 103, n. 3, p. 223-232, 1997.

\_\_\_\_\_. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis 2007. Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, Reino Unido, v. 45, p. 807-825, 2007.

\_\_\_\_\_. Histoplasmosis. **Infectious Diseases Clinical of North America**. Estados Unidos, v. 30, p. 207-227, 2016.

ZAITZ, C. et al. **Compêndio de Micologia Médica**. 2. Ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2010.

ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M.; MORAIS-SILVA, P. T.; MEDEIROS-MUNIZ, M. Genetic diversity of *Histoplasma capsulatum* strains in Brazil. **FEMS Immunology & Medical Microbiology**, Reino Unido, v. 45, n. 3, p. 443-449, 2005.