

CARACTERÍSTICAS GERAIS

► DESCRIÇÃO

A histoplasmose é uma doença fúngica de ampla distribuição mundial, causada pela inalação de partículas infectantes de um fungo dimórfico habitante do solo. Essa micose acomete a população em geral, porém, em pessoas imunocomprometidas, o desenvolvimento da doença é rápido e progressivo, com disseminação para diferentes órgãos. Entre as pessoas imunocompetentes, o adoecimento é mais dependente da carga parasitária adquirida; por sua vez, no grupo com algum fator de imunossupressão, o estado imunológico desempenha papel primordial (Linder; Kauffman, 2019). A infecção primária pode ocorrer em indivíduos de qualquer sexo e idade, entretanto as formas mais graves da doença, inclusive o óbito, são mais frequentes em crianças com menos de 1 ano e adultos com mais de 50 anos de idade.

► AGENTE ETIOLÓGICO

Fungo dimórfico da espécie *Histoplasma capsulatum*, presente no solo. Essa espécie engloba três variedades, baseadas em características fenotípicas: *H. capsulatum*, variedade *capsulatum* (capsulata ou clássica), responsável pela histoplasmose clássica, de distribuição mundial; *H. capsulatum*, variedade *duboisii* (africana), responsável pela histoplasmose africana; e *H. capsulatum*, variedade *farciminosum* (linfangite epizoótica), ainda não encontrada parasitando o homem, sendo responsável apenas como patógeno dos equinos (Mittal *et al.*, 2019). Mais recentemente, com estudos envolvendo a taxonomia de *H. Capsulatum* baseada em técnicas moleculares, revelou-se a existência de cinco espécies filogenéticas, que foram denominadas: *Histoplasma mississippiense*, *H. Ohiense*, *H. Suramericanum*, *H. Capsulatum* sensu stricto e *Africa*, respectivamente (Sepulveda *et al.*, 2017).

► RESERVATÓRIO

Fungo saprófita (forma filamentosa) que vive no solo, em uma faixa de temperatura de 22°C a 29°C e umidade em torno de 67% a 87%, condições que permitem maior probabilidade de crescimento e isolamento do fungo (Maiga *et al.*, 2018). Também pode estar presente em solos enriquecidos com excrementos de morcegos e aves, como galinhas e demais gregárias. Outras espécies animais podem se infectar com *H. capsulatum*, como cães, gatos, cavalos, bovinos, suínos, roedores e marsupiais, entre outros, mas sem importância na transmissão para o homem. Entretanto os morcegos desenvolvem um importante papel na dispersão natural de *H. capsulatum*, uma vez que atuam como reservatórios do fungo, por se infectarem, abrigarem o microrganismo em sua mucosa intestinal e o dispersarem por meio da eliminação das suas fezes (Deepe Jr. *et al.*, 2018).

► FONTE DE INFECÇÃO

A infecção é adquirida por meio da inalação de propágulos de variadas fontes ambientais, como solo e poeira e excremento de aves e morcegos.

► MODO DE TRANSMISSÃO

Não há transmissão de pessoa a pessoa, nem de animais para o ser humano.

► PERÍODO DE INCUBAÇÃO

Na infecção primária, o período geralmente varia de 10 a 18 dias. Nos casos de reinfecção, esse período é menor, de três a sete dias.

► SUSCETIBILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade é universal. A infecção e a doença não conferem imunidade ao indivíduo. No início da infecção primária, a imunidade celular é ativada e detém o processo infeccioso pela formação de reação granulomatosa, seguida de necrose de caseificação, encapsulamento fibroso, e frequente depósito de sais de cálcio, observado comumente nas lesões residuais. A interação parasita-hospedeiro determinará a intensidade dos sintomas, a apresentação clínica e o estágio de latência, com potencial para reativação (Casadevall; Pirofski, 2018). Salienta-se que as lesões residuais podem abrigar elementos fúngicos viáveis, responsáveis pela reativação endógena da doença.

A forma pulmonar crônica apresenta mecanismo patogênico diverso, resultante da colonização de áreas pulmonares estruturalmente defeituosas, como enfisema centro-lobular ou bolhoso, de caráter oportunista (Azar; Malo; Hage, 2020). No entanto, a micose permanece circunscrita aos pulmões.

Nos indivíduos imunocompetentes, as subseqüentes reexposições ao fungo determinam lesões regressivas semelhantes. Contudo, em indivíduos com deficiência ou imaturidade da imunidade celular, a infecção pode apresentar caráter progressivo, de gravidade variável (Damasceno-Escoura *et al.*, 2020).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As formas clínicas da histoplasmose são classificadas como infecção assintomáticas, e doença pulmonar aguda, crônica e disseminada. As manifestações clínicas da histoplasmose dependem do estado imunológico da pessoa, da virulência da cepa e do tamanho do inóculo infectante. As formas mediastinais são consideradas complicações da doença, uma vez que se seguem após a resolução das formas pulmonares.

► FORMAS ASSINTOMÁTICAS/SUBCLÍNICAS

A primo-infecção assintomática, ou infecção subclínica, atinge hospedeiros imunocompetentes nas áreas endêmicas. Geralmente, essa forma clínica pode ser diagnosticada muito tempo depois da infecção, pela presença de calcificações pulmonares ou hilares e de reações sorológicas específicas para esse fungo, por meio do teste cutâneo com histoplasmina positivo.

► FORMAS PULMONARES

Histoplasmose pulmonar aguda

Os sintomas surgem de 3 a 18 dias após a exposição ao fungo, geralmente como doença pulmonar leve, que melhora sem tratamento específico. No entanto, essa forma clínica apresenta gravidade variável, conforme a faixa etária, a carga fúngica inalada e a imunidade do hospedeiro (Araúz; Papineni, 2021).

As manifestações são mais comuns em crianças e adultos jovens na primeira exposição ao fungo, sendo intensas em lactentes, crianças de baixa idade e adultos acima de 55 anos. A suspeita dessa forma clínica ocorre frequentemente em situações de surtos que acometem vários indivíduos, relacionados com fonte de exposição comum.

Essa forma também se apresenta como uma pneumonia adquirida na comunidade. Os sintomas podem ser confundidos com aqueles causados por vírus ou bactérias. A ausência de resposta a antibióticos ou antivirais e a presença de infiltrado pulmonar localizado e de adenomegalia hilar e/ou mediastinal podem sugerir doença por *Histoplasma* spp. Febre, calafrios, tosse seca, cefaleia, mialgia e astenia são sintomas frequentes; ou, ainda, dispneia de intensidade variável e, ocasionalmente, dor retroesternal, disfagia e odinofagia.

Elevada quantidade de inóculo ou a presença de imunossupressão podem resultar em quadros com insuficiência respiratória grave e necessidade de ventilação mecânica. Também podem ocorrer discreta hepatoesplenomegalia, linfonodomegalia periférica e lesões de pele, caracterizadas por eritema nodoso, eritema multiforme ou exantema maculopapular esparso ou difuso, assim como artrite ou artralgia. Essas manifestações geralmente regredem em duas a três semanas após o início dos sintomas, podendo persistir por dois a três meses.

A pericardite é menos frequente, ocorrendo em 5% dos casos, e secundária à irritação pericárdica decorrente da inflamação de linfonodos próximos, ou fenômeno imune e não ligado à invasão pelo fungo. Surge de duas a seis semanas após a infecção pulmonar e é caracterizada por dor torácica, alterações eletrocardiográficas e atrito pericárdico (Soriano *et al.*, 2017).

O foco pulmonar primário tende à cura espontânea e leva à formação de nódulos, que podem configurar achado casual em exames de rotina e representar doença passada, ou constituir achado radiológico de histoplasmose pulmonar aguda.

Histoplasmose pulmonar crônica

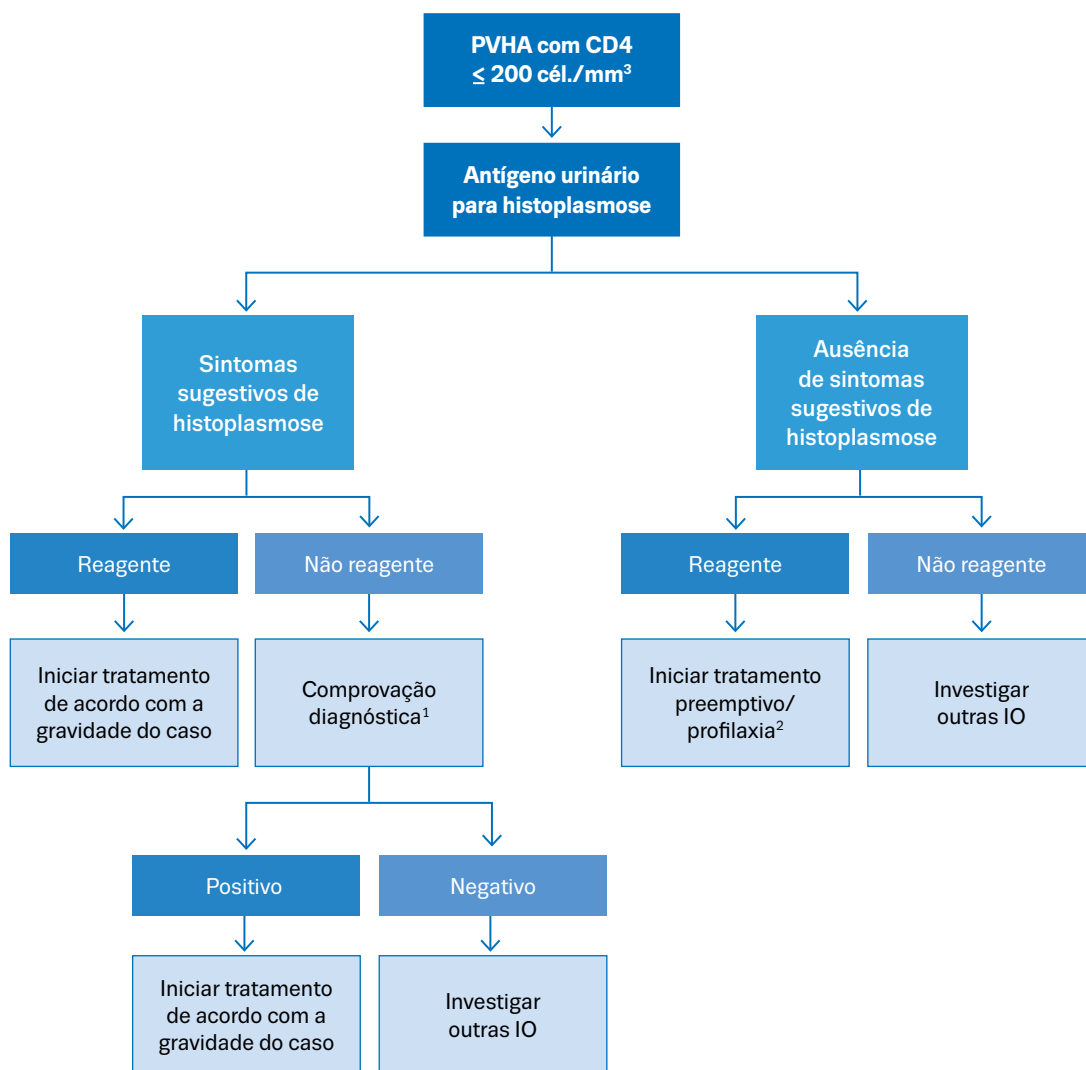
Ocorre em idosos, associada à doença pulmonar preexistente, como enfisema centro-lobular ou bolhoso, defeito anatômico estrutural que favorece a instalação do foco inicial da doença. A colonização dos espaços aéreos determina a produção local de material líquido, rico em elementos fúngicos que, por disseminação broncogênica, causam focos de pneumonite segmentar, ocasionando fibrose pulmonar progressiva e agravamento da doença pulmonar obstrutiva crônica preexistente (Baker *et al.*, 2020).

Incide geralmente em homens residentes em áreas endêmicas, a partir da quinta década de vida, e fumantes crônicos. Queixas de tosse produtiva, dispneia, febre, dor torácica, suores noturnos e perda de peso são frequentes e com pioras cíclicas. A semelhança da apresentação clínica e dos achados radiológicos leva muitas vezes à suspeita e ao tratamento inicial da tuberculose, o que resulta em demora para o diagnóstico e tratamento correto da doença.

Histoplasmose disseminada

Forma clínica definida pela presença de foco extrapulmonar e extraganglionar mediastinal, observada geralmente em indivíduos com deficiência imunológica reconhecida ou não. Quanto à apresentação clínica, pode ser classificada em duas formas:

- **Crônica:** de ocorrência localizada. Indivíduos sem causa aparente de imunossupressão e aqueles imunossuprimidos por outra condição que não o HIV/aids. É caracterizada pelo início insidioso dos sintomas e acometimento de apenas um órgão, de modo que podem apresentar adenomegalias localizadas com formação de fístulas e ulcerações na pele sobrejacente, também lesões de pele, de mucosa oral ou laríngea. Em idosos e imunossuprimidos, as manifestações podem evoluir com febre, sudorese noturna, perda de peso, adinamia e hepatosplenomegalia, com acometimento de vários órgãos, levando inclusive ao óbito se não tratadas.
- **Progressiva:** disseminação do fungo para vários órgãos, pelo comprometimento acentuado da resposta imune, com evolução invariavelmente fatal se não tratada adequadamente (Nacher *et al.*, 2020). A disseminação pode se seguir à infecção pulmonar aguda ou por reativação de um foco latente decorrente de infecção passada (Azar; Hage, 2017). Os sintomas são caracterizados por febre elevada, adinamia intensa, sintomas respiratórios, diarreia, perda de peso e lesões de pele e mucosas, que têm sido associadas à fase avançada da doença (Morote *et al.*, 2020). Recaídas da histoplasmose disseminada podem ocorrer em PVHA com elevada mortalidade, cujo principal fator associado é a não adesão à terapia antirretroviral (Tarv). Quadros de grave fungemia, com hipotensão e coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal e insuficiência respiratória aguda, são mais comuns em PVHA. A tuberculose é o principal diagnóstico diferencial, e a semelhança dos sintomas tem levado a retardo no diagnóstico e tratamento, causando impacto negativo no prognóstico.
- Em locais onde está disponível o teste rápido para detecção de antígeno de histoplasmose, é recomendado o rastreio do agravo em PVHA, com $CD4 \leq 200 \text{ cél./mm}^3$, conforme Figura 1.

FIGURA 1 – Algoritmo para rastreio de histoplasmose em pessoa vivendo com HIV/aids (PVHA)

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

¹ Cultivo micológico, exame histopatológico e/ou exame sorológico.

² Tratamento preemptivo com itraconazol até recuperação do CD4.

Nota: PVHA – pessoa vivendo com HIV/aids; IO – infecções oportunistas.

COMPLICAÇÕES

O acometimento do mediastino é considerado complicação posterior à pneumonia instalada, apesar de as alterações mediastinais serem classificadas como formas mediastinais. Existem três manifestações mediastinais da histoplasmose: adenite mediastinal, granuloma mediastinal e fibrose mediastinal.

► ADENITE MEDIASTINAL

Geralmente assintomática e autolimitada, acomete jovens menores de 20 anos de idade, residente de zona endêmica. Representa complicação precoce de infecção pulmonar aguda e consiste no aumento de linfonodos mediastinais que podem produzir febre e dor torácica. Podem causar, ainda, ação compressiva sobre estruturas circunvizinhas (esôfago, brônquios e vasos), principalmente em crianças, levando a obstrução, dor, tosse, disfagia e atelectasia. A total resolução dos sintomas pode levar semanas a meses, com persistência do aumento ganglionar nos exames subsequentes (Linder; Kauffman, 2019; Azar; Malo; Hage, 2020).

► MEDIASTINITE GRANULOMATOSA OU GRANULOMA MEDIASTINAL

Caracteriza-se pelo aumento exagerado de múltiplos linfonodos que necrosam, coalescem e formam uma massa com caseificação central. Essa massa de linfonodos se mantém por meses ou anos; pode não causar sintomas e ser descoberta por exame de rotina. No entanto, alguns indivíduos podem apresentar efeitos compressivos sobre estruturas vizinhas, com consequente dor torácica, tosse crônica ou atelectasia, além de disfagia por compressão no esôfago e congestão venosa por obstrução da veia cava inferior. O quadro pode ser agravado por formação de fístulas em tecidos da região cervical, das vias aéreas ou pericárdio. A maioria dos indivíduos tem resolução desse processo, com calcificação dos linfonodos (Araúz; Papineni, 2021).

► FIBROSE MEDIASTINAL

Complicação rara e tardia, frequentemente fatal por resposta exuberante e anormal de tecido fibroso aos linfonodos caseosos, resultante no encarceramento dos órgãos vitais do mediastino (Mittal *et al.*, 2019). O uso do rituximabe (anti-TNFa) tem sido associado à diminuição do tamanho da massa e de sua atividade metabólica (Tobon; Gomez, 2021).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da histoplasmose pode ser realizado por meio de parâmetros clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e/ou radiológicos. O diagnóstico laboratorial baseia-se em achados macroscópicos, microscópicos, histopatológicos e moleculares (detecção de anticorpos e antígenos e DNA).

► LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial da histoplasmose classifica-se em exames inespecíficos e específicos. Dos inespecíficos, sugere-se hemograma completo com contagem de plaquetas, velocidade de hemossedimentação, proteinograma, provas bioquímicas hepáticas, avaliação renal e metabólica: creatinina, sódio e potássio. Além desses indicadores, a avaliação radiológica, como raio X de tórax, complementa achados suspeitos de histoplasmose. O diagnóstico específico da histoplasmose consiste no diagnóstico micológico, histopatológico e sorológico (Quadro 1).

► DIAGNÓSTICO MICOLÓGICO

Baseia-se na identificação de *H. capsulatum* a partir de amostras biológicas, por meio de duas metodologias: exame direto e cultura. Mesmo com colorações específicas, o exame direto apresenta baixa sensibilidade, relacionada à forma clínica: 10% na histoplasmose pulmonar aguda, 40% na pulmonar crônica, e menor que 25% na forma disseminada (Guimarães; Nosanchuk; Zancopé-Oliveira, 2006).

A confirmação do diagnóstico se dá a partir do isolamento e da identificação de *H. capsulatum* em amostras de tecido e/ou fluidos corporais com cultivo em meios, como ágar Sabouraud e Mycosel, incubados a 25°C durante 6 a 12 semanas. As culturas podem ser negativas nas formas leves da doença. Pessoas com histoplasmose disseminada e crônica apresentam culturas positivas, as quais, no entanto, podem ser falso-negativas em 20% dos casos disseminados e 50% dos casos crônicos. No entanto, as culturas apresentam positividade entre 75% a cerca de 90% em PVHA, sugerindo que a cultura é o método diagnóstico mais confiável para detecção do *Histoplasma* nesses indivíduos (Arango-Bustamante *et al.*, 2013). As culturas, porém, apresentam limitações bem conhecidas, ou seja, lentidão, sensibilidade abaixo do ideal e necessidade de laboratórios NB3.

► DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

Baseia-se na observação de macrófagos parasitados, com células leveduriformes em cortes corados por hematoxilina-eosina (H&E). As leveduras aparecem como corpúsculos ligeiramente esféricos ou ovalados, medindo de 2 µm a 4 µm de diâmetro, rodeadas por um halo claro e delimitado por uma parede celular muito fina e hialina, podendo apresentar um brotamento estreito variável.

Outras colorações utilizadas são a impregnação argêntica de Gomori-Grocott (GMS) e o ácido periódico de Schiff (PAS), nas quais a parede celular do fungo é fortemente corada e permite a visualização das leveduras unibrotantes, pequenas, ovais ou arredondadas. No entanto, a positividade por esse método é de cerca de 50%, com ocorrência de resultados falso-positivos para outros fungos, como *Candida glabrata*, *Penicillium marnefei*, *Pneumocystis jirovecii* ou artefatos de coloração (Zancopé-Oliveira *et al.*, 2020).

► DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO

Os métodos sorológicos são importantes no diagnóstico das principais micoses sistêmicas endêmicas, como coccidioidomicose, cromoblastomicose, histoplasmose e paracoccidioidomicose. Na ausência do diagnóstico micológico, a sorologia apresenta-se como importante instrumento para o diagnóstico presuntivo da histoplasmose, pois avalia indiretamente a existência do patógeno no hospedeiro pela detecção de anticorpos e/ou antígenos.

As técnicas utilizadas na detecção de anticorpos anti-*Histoplasma* são as de imunodifusão dupla de Ouchterlony (ID) e de reação de fixação do complemento (RFC), entretanto limita-se o seu uso em infecções ativas e disseminadas, principalmente em indivíduos imunossuprimidos, por resultar negativo em mais de 50% dos casos (Almeida *et al.*, 2016). Após duas a seis semanas da exposição ao *H. capsulatum*, necessita-se do desencadeamento da resposta imune humoral. Técnicas com baixo espectro de detecção, como a RFC e a ID, perdem seu valor diagnóstico em pessoas com histoplasmose aguda no início da infecção.

Os testes sorológicos para detecção de anticorpos da histoplasmose crônica são positivos na maioria dos casos. Além da sensibilidade, anticorpos anti-*Histoplasma* podem ser detectados em indivíduos com outras infecções fúngicas, o que se caracteriza como reatividade cruzada. Outros testes com maior sensibilidade têm sido utilizados, como o ELISA (Zancopé-Oliveira *et al.*, 2020) e o *western blot* (Almeida *et al.*, 2016, 2019b), com variação de sensibilidade entre 90% a 100%, respectivamente. A detecção de anticorpos em pessoas imunodeficientes, em especial as PVHA, apresenta limitações em relação à sensibilidade dos diferentes testes.

A detecção de antígenos em fluidos corporais pode ser mais eficaz do que o teste de detecção de anticorpos para o diagnóstico da histoplasmose, principalmente na forma disseminada, cujos títulos de anticorpos são baixos ou ausentes (Almeida *et al.*, 2016, 2019a). A detecção de antígenos polissacarídeos de *H. capsulatum* na urina e no sangue é um método diagnóstico rápido, utilizado em indivíduos com infecções disseminadas e nas fases iniciais de histoplasmose pulmonar aguda. Os antígenos também podem ser detectados em fluidos corporais, como soro, lavado broncoalveolar, líquido, líquido pleural e urina.

► DIAGNÓSTICO MOLECULAR

As técnicas de biologia molecular têm contribuído para o desenvolvimento de abordagens que detectam indiretamente o *H. capsulatum* em espécimes clínicos, por meio da identificação de ácidos nucleicos específicos, com alta sensibilidade e especificidade, assim como facilitam na interpretação de resultados, especialmente nos indivíduos com aids (Falci *et al.*, 2019). A reação da polimerase em cadeia utiliza diferentes genes como alvo.

► PROCEDIMENTOS DE COLETA E ENVIO DE AMOSTRAS PARA EXAMES

Depois de coletadas, as amostras biológicas devem ser enviadas em caixas térmicas ao laboratório, se possível no prazo máximo de duas horas. Na impossibilidade de atender a esse prazo, as amostras deverão ser armazenadas a 4°C (geladeira), exceto amostras de sangue, que deverão ficar à temperatura ambiente ou a 37°C.

Tipo de amostra biológica

A pesquisa de *H. capsulatum* pode ser realizada a partir de diferentes materiais biológicos, tais como escarro, lavado brônquico, lavado broncoalveolar, secreções ganglionares, raspado mucocutâneo, crostas de lesões ulceradas e fragmentos de tecidos, líquido cefalorraquidiano (LCR) e sangue.

Indicações

As amostras biológicas mais comuns, na prática, são as de trato respiratório, gânglios e sangue. A amostra deve ser coletada segundo a suspeição da localização da doença.

Identificação da amostra biológica

Na etiqueta ou no rótulo do recipiente contendo o espécime clínico, a identificação deve apresentar, em letra legível, o nome do paciente, a data da coleta, o número de matrícula e a unidade de saúde de origem. Recomenda-se, também, que a solicitação do exame seja correta e completamente preenchida, contemplando, além da identificação do paciente (nome, sexo, idade, número de matrícula e/ou prontuário), informações relacionadas à suspeita e ao uso de medicação que possa interferir no isolamento do agente etiológico.

Coleta, acondicionamento e transporte de amostra biológica

As seguintes orientações devem ser obedecidas a fim de se obter maior e melhor aproveitamento da amostra:

- **Escarro:** a coleta da amostra deve ser realizada no período da manhã, após cuidadosa higiene bucal, devendo o paciente ser orientado a fazer bochechos com água morna à noite e antes de expectorar. O escarro é coletado após expectoração profunda, evitando-se amostras com saliva. Deve-se coletar uma amostra, em três dias distintos, a fim de aumentar as chances de resultado positivo. A coleta deve ser realizada em recipiente plástico próprio e estéril (50 mm x 40 mm, "boca" larga, tampa de rosca, plástico transparente e capacidade de 35 mL a 50 mL), a ser fornecido pela unidade de saúde.

Nota: para a realização de exame citopatológico, o material deverá ser colhido e acondicionado em frasco contendo metade do volume em álcool a 50% ou 70%.

- **Lavado brônquico e lavado broncoalveolar:** a coleta da amostra deve ser realizada por profissional capacitado para a realização da broncoscopia.

- **Escovado brônquico:** a coleta da amostra deve ser realizada por profissional capacitado.

Nota: para a realização de exame citopatológico, devem-se confeccionar, com o material colhido, duas ou mais lâminas com esfregaços, a serem imediatamente fixados em álcool a 95%, e pelo menos uma lâmina sem fixação (seca ao ar).

- **Secreções ganglionares:** a coleta da amostra deve ser realizada por profissional capacitado, que puncionará o gânglio com seringa estéril e colocará a amostra em tubo também estéril com, aproximadamente, 1 mL de solução salina ou em quantidade suficiente para evitar o ressecamento da amostra até a sua análise.

- **Raspado de lesões cutâneas ou mucosas:** a coleta da amostra deve ser realizada com o auxílio de alça descartável ou espátula estéril, colocando-se as crostas e/ou o raspado de mucosa em tubo contendo 1 mL de solução salina estéril. Não se recomenda o uso de swab, pois este leva à perda de material. A alça/espátula deverá ser descartada.

- **Fragmentos de tecido: o fragmento de tecido serve para dois tipos de análise:** micológica e histopatológica. Para o exame micológico, o fragmento deve ser colocado em recipiente previamente esterilizado e imerso em solução salina estéril, evitando assim o ressecamento da amostra. O material a ser enviado à análise histopatológica deve ser colocado em frasco esterilizado, transparente e de "boca" larga, contendo solução de formol a 10%.

Atenção: o formol não deve ser adicionado na amostra destinada a exame micológico.

- **Sangue:** para a hemocultura, o sangue deve ser coletado após a assepsia da pele, por punção venosa, e colocado diretamente em tubo contendo meio de cultura líquido (10% sangue/meio). Recomendam-se meios empregados no laboratório de micologia, como caldo Sabouraud, ou meios líquidos usados em bacteriologia, como caldo infusão de cérebro-coração (BHI).
- **Líquido cefalorraquidiano (LCR):** após a assepsia da pele, o profissional habilitado deve proceder à coleta de 10 mL de LCR, se as condições do paciente assim o permitir. A amostra deve ser colocada em tubo estéril e mantida à temperatura ambiente. No caso da impossibilidade do processamento imediato, deve-se armazená-la por um período máximo de 24 horas a 4°C.

- **Aspirado de medula óssea:** após assepsia local, o profissional habilitado deve proceder à coleta por punção. Em geral, obtém-se de 0,2 mL a 0,5 mL de material, o qual deve ser colocado em frasco estéril contendo heparina. No caso da impossibilidade de processamento imediato, deve-se armazená-la por um período máximo de duas horas após a coleta.
- **Urina:** após assepsia local, coletar de 25 mL a 50 mL em frasco estéril, recomendando-se que seja a primeira urina da manhã, desprezando-se o primeiro jato. Processar, no máximo, em duas a quatro horas. Excepcionalmente conservar sob refrigeração (4°C).
- **Soro:** 10 mL de sangue devem ser coletados após a assepsia da pele, por punção venosa, e acondicionado em tubo de ensaio estéril sem adição de anticoagulantes. Após a retração do coágulo, o soro deve ser separado, segundo os preceitos técnicos, a fim de evitar hemólise. Adicionar ao soro solução de timerosal (popularmente conhecido como mertiolato) na concentração final de 1:10.000, a partir de solução-estoque de 1:100. Armazenar a 4°C (idealmente a -20°C) até o momento do uso ou envio ao laboratório de referência. Para envio, deve estar sempre refrigerado.

Processamento das amostras biológicas

As amostras de trato respiratório (escarro, aspirado, lavado e escovado brônquico, lavado bronco-alveolar) devem ser processadas o mais brevemente possível ou armazenadas a 4°C (geladeira), evitando assim o crescimento de microrganismos contaminantes. O processamento das amostras, na fase pré-analítica, visa à concentração das células do fungo, com o objetivo de aumentar a sensibilidade do exame micológico.

No caso de amostras respiratórias contendo muito muco (densas), recomenda-se que sejam tratadas com substâncias mucolíticas, como solução de N-acetilcisteína (0,25 g dissolvida em 25 mL de solução citrato 0,1 M 2,94%, mantida em frasco âmbar). Esse processo é o mais indicado, pois fluidifica a amostra e permite tanto o exame microscópico quanto o isolamento do agente em meios de cultura.

Todas as amostras de líquidos orgânicos (LCR, urina, secreção respiratória fluidificada etc.) devem ser centrifugadas (1.500 rpm a 2.500 rpm durante dez minutos). O sedimento servirá para exame microscópico e/ou isolamento do agente. Caso não seja possível fluidificar a amostra, ou no caso de crostas e secreção de lesão, devem-se utilizar duas a três gotas de hidróxido de potássio (KOH) a 10% a 20% para clarificar a amostra, embora essa medida não resulte em bom rendimento para visualização do *H. capsulatum*. O KOH será usado somente para o exame microscópico direto da amostra. Esse processo pode ser realizado em todas as amostras densas; porém, como inviabiliza as células do fungo, as amostras tratadas com KOH não servem para isolamento do agente etiológico.

Nota: conforme orientação anterior, o sangue deve ser injetado diretamente no frasco para hemocultura.

O fluxo de encaminhamento de amostras deverá estar acordado entre o Hospital de Referência, a Vigilância da Secretaria Estadual de Saúde (SES) e a Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (CGLAB/SVSA/MS), sendo atribuições dessa última o monitoramento e o apoio aos laboratórios de referência em nível nacional, regional e local.

► RADIOLÓGICO

Os achados radiológicos da histoplasmoses são variados, a depender da forma clínica e da resposta do hospedeiro. As imagens do raio x de tórax, comumente observadas na histoplasmoses pulmonar aguda de pessoas imunocompetentes, são um discreto infiltrado intersticial pulmonar localizado e adenomegalia hilar e/ou mediastinal, enquanto infiltrado pulmonar reticulonodular difuso é frequentemente visto nos pacientes imunossuprimidos (Tobon; Gomez, 2021). Nódulo pulmonar único, de localização periférica, com calcificação central e depósito laminar periférico de cálcio, pode sugerir doença por *Histoplasma* spp. Áreas de consolidação, frequentemente nos lobos superiores, associadas à presença de cavitações progressivas, espessamento pleural e fibrose, fazem parte dos achados na forma pulmonar crônica.

► DIFERENCIAL

Pelo pleomorfismo do quadro, a histoplasmoses pode ser confundida com várias doenças. O principal diagnóstico diferencial é a tuberculose, para todas as formas clínicas. Outros diagnósticos diferenciais incluem a leishmaniose tegumentar e visceral, na apresentação disseminada; pneumonias, sarcoidose e neoplasias, no quadros agudos e disseminados; além de outras micoses sistêmicas e oportunistas, como a pneumocistose (Adamian *et al.*, 2022; Tobon; Gomez, 2021).

TRATAMENTO

A histoplasmoses pulmonar aguda é considerada uma infecção benigna e autolimitada, de regressão espontânea, com recomendação de repouso e observação clínica. Nos casos moderados e graves, com infiltrado radiológico difuso e bilateral ou com ocorrência de imunossupressão, e quando os sintomas se prolongarem por mais de quatro semanas, deve-se fazer terapia antifúngica (Quadro 1). Caso necessário, corticosteroides, na dose de 0,5 mg a 1,0 mg/kg/dia, estão indicados na redução da resposta inflamatória, juntamente à terapia antifúngica (Bongomin *et al.*, 2020).

Formulações lipídicas de anfotericina B (lipossomal e complexo lipídico) constituem as drogas de escolha no tratamento de indivíduos hospitalizados e com sintomas respiratórios graves. Na indisponibilidade dessas formulações, deve-se utilizar a anfotericina B desoxicolato (conhecida como convencional). Prioriza-se o uso das formulações lipídicas da anfotericina B devido aos menores efeitos adversos e à maior efetividade do tratamento quando comparada à anfotericina B convencional.

O itraconazol possui biodisponibilidade variável e deve ser tomado com a alimentação. Esse triazólico apresenta interação medicamentosa com diversas drogas, como álcool, antiácidos, antagonistas H₂, agentes hipoglicemiantes orais, anticolinérgicos, antiespasmódicos, astemizol, terfenadina, carbamazepina, ciclosporina, didanosina, digoxina, hidroclorotiazida, rifampicina, fenitoína, teofilina, varfarina, antirretrovirais e rifabutina.

Quanto às apresentações mediastinais, a adenite mediastinal é autolimitada na maioria dos casos, mas deve ser tratada se houver sintomas compressivos ou quando o indivíduo estiver imunossuprimido. Tratamento com antiinflamatório não hormonal pode ser usado para controle da dor ou febre; para casos persistentes ou graves, esteróides podem ser prescritos associados ao itraconazol para prevenir a progressão da doença. A conduta frente às demais apresentações mediastinais estão discriminadas no Quadro 1.

Nos indivíduos com pericardite e síndrome reumatológica que apresentam eritema nodoso e/ou polimorfo, o tratamento é feito com anti-inflamatórios não hormonais. Se os sintomas de pericardite persistirem por mais de um mês, pode-se indicar um corticoide para acelerar a resolução do processo (Quadro 1).

O momento do início da terapia antifúngica efetiva para a histoplasmose disseminada impacta o prognóstico do indivíduo, principalmente nas formas progressivas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu critérios de gravidade da doença nas PVHA. Nesse grupo, considera-se caso grave o envolvimento de órgãos vitais, caracterizado por insuficiência respiratória ou circulatória, sinais neurológicos, falência renal, anormalidades da coagulação e outras condições que levem à limitação das atividades diárias (PAHO, 2020).

O tratamento da histoplasmose disseminada deve ser feito em duas etapas: indução e manutenção. Na fase de indução, recomenda-se o uso de formulação lipídica da anfotericina B por duas semanas e, nas formas leve a moderada, o itraconazol (PAHO, 2020). Quando as formulações lipídicas não estiverem disponíveis, a anfotericina B desoxicolato deve substituí-las (Quadro 1).

Caso haja envolvimento do sistema nervoso central, recomenda-se o uso de anfotericina B lipossomal, seguido de itraconazol por um ano, até a normalização do exame do líquido. Se houver disponibilidade de teste de detecção de antígeno para *Histoplasma* sp., este deverá apresentar resultado negativo do líquido (Quadro 1). O uso mais prolongado de antifúngicos é visto como necessário para suprimir infecções residuais e prevenir recidivas.

Na etapa de manutenção, recomenda-se uso de itraconazol. Doses iniciais desse antifúngico são necessárias para atingir níveis terapêuticos satisfatórios. A interação entre itraconazol e outras drogas (como antirretrovirais) tem sido um dos fatores que favorecem a redução do tempo de manutenção do tratamento da histoplasmose.

A profilaxia secundária para histoplasmose disseminada é recomendada para indivíduos em uso permanente de imunossupressores ou para aqueles com recorrência da doença. Para as PVHA, ela deverá ser mantida até reconstituição imune com CD4+ > 150 células/mm³ e carga viral indetectável em uso de Tarv (Zanotti *et al.*, 2018). Por sua vez, a profilaxia primária é recomendada para as PVHA com CD4+ < 150 células/mm³ residentes em áreas de elevada endemicidade para *Histoplasma* ou que exerçam atividade ocupacional de risco para esse fungo (PAHO, 2020).

São azólicos alternativos com ação sobre *Histoplasma* sp.: fluconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol. O fluconazol tem se mostrado menos eficaz do que o itraconazol. O voriconazol apresenta resultados satisfatórios, apesar de haver poucos ensaios com seguimento prolongado a respeito desse fármaco. O isavuconazol é mais semelhante ao fluconazol que ao itraconazol, e o posaconazol é uma alternativa terapêutica preferencial (Bongomin *et al.*, 2020).

A Tarv pode ser iniciada precocemente, após ou durante a fase de indução antifúngica, com base na baixa frequência de síndrome de reconstituição imune. Antiretrovirais de alta barreira genética, bem como regimes sem ritonavir, devem ser preferidos de modo a contornar as possíveis interações medicamentosas com itraconazol. A classe de inibidores da integrase pode ser preferida pelo baixo risco de interação medicamentosa aliado ao rápido declínio da carga viral (Zanotti *et al.*, 2018).

Todas as formas clínicas da histoplasmose na gravidez devem ser tratadas em função do elevado risco de transmissão transplacentária do fungo ao feto. Nessas situações, recomenda-se o uso preferencial de anfotericina B. A administração do itraconazol deve ser evitada. O monitoramento do feto é necessário, e o tratamento com anfotericina B desoxicolato é recomendado, se houver sinais de doença no recém-nascido (Bongomin *et al.*, 2020).

QUADRO 1 – Manejo da histoplasmose segundo a forma clínica

FORMAS CLÍNICAS	DIAGNÓSTICO	INDICAÇÃO DE TRATAMENTO	ESQUEMA TERAPÊUTICO
Assintomática/subclínica	Não indicado	Não indicado	Não indicado
Histoplasmose pulmonar aguda e nódulos pulmonares	- Sorologia - Cultura de LBA - Pesquisa Ag (soro, urina, LBA)	- Não indicado se assintomático - Doença moderada a grave - Infiltrado difuso bilateral (raio X) - Imunossupressão - Persistência dos sintomas por >4 semanas	Moderada a leve: itraconazol 200 mg/dia ou de 12/12 horas, VO, por 6 a 12 semanas. Graves: complexo lipídico de anfotericina B (3 mg a 5 mg/kg/dia), por 1 a 2 semanas, seguida de itraconazol 200 mg, de 12/12 horas, VO, por 12 semanas. - Metilprednisolona 0,5 mg a 1 mg/kg/dia, IV, por 1 a 2 semanas.
Histoplasmose pulmonar crônica	- Sorologia - Cultura de escarro e LBA - Pesquisa Ag (soro, urina, LBA)	Sempre indicado tratamento antifúngico	Itraconazol 200 mg/dia ou de 12/12 horas, VO, por 12 a 24 meses. Manter enquanto houver melhora das imagens por TC ou raio X, repetidas a cada 6 meses.
Pericardite	Sorologia	- Não indicado se assintomático - Sintomas >1 mês	Moderada: prednisona 0,5 mg a 1 mg/kg/dia, VO, por 1 a 2 semanas + itraconazol 200 mg/dia ou de 12/12 horas, VO, por 6 a 12 semanas. Leves: anti-inflamatório não hormonal.
Linfadenite mediastinal	Sorologia	- Não indicado se assintomático - Sintomas compressivos ou obstrutivos - Imunossuprimidos - Adenite >1 mês	Sintomas compressivos: prednisona 0,5 mg a 1 mg/kg/dia por 1 a 2 semanas + itraconazol 200 mg/dia ou de 12/12 horas, VO, por 6 a 12 semanas.
Granulomatose mediastinal	Sorologia	Somente com sintomas	Cirurgia, se necessário, e itraconazol 200 mg/dia ou de 12/12 horas, VO, por 6 a 12 semanas.
Fibrose mediastinal	Sorologia	Tratar os sintomas presentes	- Colocação de <i>stent</i> - Embolização arterial - Cirurgia
Histoplasmose disseminada crônica	- Cultura - Histopatologia - Sorologia - Pesquisa de Ag (urina, soro, líquido)	Sempre indicado	Grave: complexo lipídico de anfotericina B (5 mg/kg/dia, EV), por 1 a 2 semanas, seguida de itraconazol 200 mg de 12/12 horas, VO, por 1 ano. Moderada: itraconazol 200 mg de 12/12 horas, VO, por 1 ano.

continua

conclusão

FORMAS CLÍNICAS	DIAGNÓSTICO	INDICAÇÃO DE TRATAMENTO	ESQUEMA TERAPÊUTICO
Histoplasmose disseminada progressiva	- Exame direto em creme leucocitário ou MO - Cultura (sangue, MO e líquido) - Histopatologia - Pesquisa de Ag (urina, soro, líquido)	Sempre indicado	Grave: complexo lipídico de anfotericina B (5 mg/kg/dia, EV), por 1 a 2 semanas, seguida de itraconazol 200 mg, de 12/12 horas, VO, por 1 ano. Moderada: itraconazol 200 mg de 12/12 horas, VO, por 1 ano.
Histoplasmose do sistema nervoso central	- Cultura em líquido - Pesquisa de Ag (líquor)	Sempre indicado	Anfotericina lipossomal* (3 mg /kg/dia, EV), por 4 a 6 semanas, seguida de itraconazol 200 mg, de 12/12 horas, VO, por 1 ano.

Fonte: CGTM/Dathi/SVSA/MS.

*A anfotericina B lipossomal está indicada para os casos em que haja comprometimento do sistema nervoso central ou na indisponibilidade do complexo lipídico de anfotericina B.

Nota: LBA = lavado broncoalveolar; Ag = antígeno; MO = medula óssea; TC = tomografia computadorizada; VO = via oral; IV = intravenoso.

O Sistema Único de Saúde (SUS), por meio do Ministério da Saúde (MS), oferece gratuitamente o itraconazol e as formulações lipídicas de anfotericina B para o tratamento das micoses sistêmicas endêmicas, de implantação e oportunistas, por integrarem o Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – Rename (Brasil, 2022).

O atendimento com antifúngicos ocorre por meio da avaliação da ficha de solicitação de antifúngicos (Anexo), do laudo comprobatório da infecção fúngica em atividade recente e do resultado do teste para o diagnóstico do HIV, a serem enviados para o e-mail institucional micosessistemicas@saude.gov.br.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

As micoses endêmicas não integram a lista nacional de doenças de notificação compulsória no Brasil. Elas também não são objeto de vigilância epidemiológica de rotina, com exceção de estados brasileiros que instituíram essa notificação de iniciativa do seu âmbito de gestão local. Por isso, não existem dados epidemiológicos acerca da ocorrência, da magnitude e da transcendência dessas doenças em nível nacional. Nos estados e municípios onde a criptococose é doença de notificação compulsória, os casos suspeitos devem ser notificados nos sistemas estabelecidos conforme norma de cada ente.

As ações de vigilância devem incluir a investigação epidemiológica do caso, identificando o local provável de infecção, podendo este compreender o local de residência, trabalho ou lazer. A caracterização da área de transmissão é fundamental no processo de investigação e adoção de medidas de controle. O encaminhamento de material para diagnóstico laboratorial é fundamental para auxiliar o resultado dessa investigação. Esse material deverá ser acompanhado de ficha contendo todas as informações sobre o caso. Em caso de morte, deve-se procurar realizar necropsia logo após

o óbito, coletando amostras de fluidos e tecidos, para tentativa de isolamento e/ou identificação do agente. Ressalta-se que o mapeamento das áreas de risco é fundamental para alertar profissionais de saúde a respeito da ocorrência da doença, a fim de que possam estar atentos para o diagnóstico precoce de outros casos, ou para a adoção de medidas de prevenção e controle.

Recomenda-se realizar uma entrevista com os moradores nos domicílios acometidos, com perguntas objetivas que devem caracterizar a evolução da doença na área, assim como a situação socioeconômica, a história deles, as transformações sofridas no tempo e no espaço, as relações de trabalho, as viagens e às possível relação desses dados com a doença em questão. No caso de histoplasmosse relacionada à ocupação, as unidades de saúde devem alertar às autoridades de saúde competentes a ocorrência do agravo, de forma que o empregador tenha ciência da ocorrência da doença em ambiente de trabalho, estimulando a prevenção de novas incidências por meio de processos de trabalho. Na histoplasmosse decorrente de atividades profissionais em grutas e cavernas, ou mesmo de lazer, como no caso do ecoturismo, as ações de vigilância devem ser pautadas nas medidas de educação em saúde, repassando informações acerca da doença, do risco de aquisição, esclarecendo a importância da doença e de medidas de prevenção, como o uso de máscara de proteção facial.

Deve-se observar a existência de galinheiros. No caso de transmissão por meio de contaminação por excretas de aves, recomendam-se ações sustentadas pelo conceito de Saúde Única (*One Health*), incentivando-se ações colaborativas entre as Vigilâncias Epidemiológica e Ambiental, além de setores da agricultura.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

Como em outras doenças fúngicas, não há vacina disponível para a histoplasmosse. Para a prevenção e o controle da histoplasmosse, é importante divulgar informações acerca da doença entre a população, mediante visitas domiciliares e palestras na comunidade, abordando a gravidade da doença e reforçando a importância da participação social na prevenção e no controle.

Os trabalhadores rurais e os motoristas de trator são constantemente expostos à poeira mais densa, assim como profissionais que atuam em cavernas e grutas. Recomenda-se evitar exposição à poeira proveniente de escavação do solo, de terraplanagem e de manipulação de aves sem equipamentos de proteção individual (EPIs), sobretudo máscaras. Máquinas com cabine vedadas ou máscaras protetoras, como a N95, protegem da infecção por *Histoplasma capsulatum*. Profissionais que trabalham em granjas, com grande número de aves em ambiente restrito, também devem ser orientados a utilizar máscaras de proteção individual no manejo desses animais e do ambiente, a fim de reduzir o risco de inalação de partículas infectantes. Deve-se evitar exposição de crianças e indivíduos imunodeprimidos a áreas de provável fonte de infecção. Em laboratórios, a manipulação de isolados do fungo, sempre que possível, deve ser feita em cabine de segurança Classe II B2, principalmente de cultivos na forma de micélio.

REFERÊNCIAS

- ADAMIAN, C. M. C. *et al.* Progressive disseminated histoplasmosis in HIV-positive patients. **Int. J. STD AIDS**, v. 33, n. 6, p. 544-553, 2022.
- ALMEIDA, M. A. *et al.* Me occurrence of histoplasmosis in Brazil: A systematic review. **Int. J. Infect. Dis.**, v. 86, p. 147-156, 2019a.
- ALMEIDA, M. A. *et al.* Role of western blot assay for the diagnosis of histoplasmosis in AIDS patients from a National Institute of Infectious Diseases in Rio de Janeiro, Brazil. **Mycoses**, v. 62, n. 3, p. 261-267, 2019b.
- ALMEIDA, M. A. *et al.* Validation of western blot for *Histoplasma capsulatum* antibody detection assay. **BMC Infect. Dis.**, v. 16, p. 87, 2016.
- ARANGO-BUSTAMANTE, K. *et al.* Diagnostic value of culture and serological tests in the diagnosis of histoplasmosis in HIV and non-HIV Colombian patients. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 89, n. 5, p. 937-942, 2013.
- ARAÚZ, A. B.; PAPINENI, P. Histoplasmosis. **Infect. Dis. Clin. North Am.**, v. 35, n. 2, p. 471-491, 2021.
- AZAR, M. M.; HAGE, C. A. Clinical perspectives in the diagnosis and management of histoplasmosis. **Clin. Chest. Med.**, v. 38, n. 3, p. 403-415, 2017.
- AZAR, M.; MALO, J.; HAGE, C. Endemic fungi presenting as community-acquired pneumonia: a review. **Semin Resp Crit Care**, v. 41, n. 4, p. 522-537, 2020.
- BAKER, J. *et al.* Chronic pulmonary histoplasmosis - A scoping literature review. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 7, n. 5, p. ofaa119, 2020.
- BONGOMIN, F. *et al.* **Treatment of Histoplasmosis**. [S. l.]: IntechOpen, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2022**. Brasília, DF: MS, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/20220128_rename_2022.pdf. Acesso em: 1 set. 2022.
- CASADEVALL, A.; PIROFSKI, L. A. Me damage-response framework as a tool for the physician-scientist to understand the pathogenesis of infectious diseases. **J. Infect. Dis.**, v. 218, p. S7-S11, 2018. Supl. 1.
- DAMASCENO-ESCOURA, A. H. *et al.* Histoplasmosis in HIV-infected patients: Epidemiological, clinical and necropsy data from a Brazilian teaching hospital. **Mycopathologia**, v. 185, n. 2, p. 339-346, 2020.
- DEEPE JR., G. S. Outbreaks of histoplasmosis: The spores set sail. **PLoS Pathog**, v. 14, n. 9, p. e1007213, 2018.
- FALCI, D. R. *et al.* Histoplasmosis, An Underdiagnosed Disease Affecting People Living with HIV/AIDS in Brazil: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study Using Both Classical Mycology Tests and *Histoplasma* Urine Antigen Detection. **Open Forum Infect. Dis.**, v. 6, n. 4, p. ofz073, 2019.

- GUIMARÃES, A. J.; NOSANCHUK, J. D.; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M. Diagnosis of histoplasmosis. **Brazilian J. Microbiol.**, v. 37, n. 1, p. 1-13, 2006.
- LINDER, K. A.; KAUFFMAN, C. A. Histoplasmosis: epidemiology, diagnosis, and clinical manifestations. **Current Fungal Infection Reports**, v. 13, p. 120-128, 2019.
- MAIGA, A. W. *et al.* Mapping Histoplasma capsulatum Exposure, United States. **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 10, p. 1835-1839, 2018.
- MITTAL, J. *et al.* Histoplasma capsulatum: mechanisms for pathogenesis. **Curr. Top. Microbiol. Immunol.**, v. 422, p. 157-191, 2019.
- MOROTE, S. *et al.* Temporal trends of cutaneo-mucous histoplasmosis in persons living with HIV in French Guiana: Early diagnosis defuses South American strain dermatotropism. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 14, n. 10, p. e0008663, 2020.
- NACHER, M. *et al.* Disseminated histoplasmosis: Fighting a neglected killer of patients with advanced HIV disease in Latin America. **PLoS Pathog.**, v. 16, n. 5, p. e1008449, 2020.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for diagnosing and managing disseminated histoplasmosis among people living with HIV**. Washington: PAHO, 2020.
- TOBON, A. M.; GOMEZ, B. L. Pulmonary Histoplasmosis. **Mycopathologia**, v. 186, n. 5, p. 697-705, 2021.
- ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M. *et al.* Histoplasma capsulatum. *In*: CORDEIRO, R. A. (ed.). **Pocket Guide to Mycological Diagnosis**. Boca Raton, EUA: CRC Press, 2020. p. 115-124.
- ZANOTTI, P. *et al.* Disseminated Histoplasmosis As Aids Presentation. Case Report and Comprehensive Review of Current Literature. **Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.**, v. 10, n. 1, p. e2018040, 2018.