

**Aspectos clínicos e laboratoriais da histoplasmose: uma revisão bibliográfica**

**Clinical and laboratory aspects of histoplasmosis: a bibliographic review**

**Aspectos clínicos y de laboratorio de la histoplasmosis: una revisión bibliográfica**

Recebido: 08/05/2020 | Revisado: 09/05/2020 | Aceito: 13/05/2020 | Publicado: 23/05/2020

**Dáfinne Gonçalves Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1222-7678>

Centro Universitário do Rio São Francisco, Brasil

E-mail:gdafinneoliveira18@hotmail.com

**Katia Cilene da Silva Felix**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4791-7177>

Universidade Federal Rural de Pernambuco

E-mail:katia.felix@fasete.edu.br.

**João Victor Cordeiro Farias**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3523-271X>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: farias.joaovictor@gmail.com

**Isabela Cristina Cordeiro Farias**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4550-2998>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: isabela.c.farias@hotmail.com

**Resumo**

A Histoplasmose é uma micose sistêmica, endêmica, de distribuição mundial, que é causada por meio, da inalação dos propágulos do *Histoplasma capsulatum*, no qual se aloja nos pulmões e posteriormente desencadeiam a infecção humana que pode se disseminar pelo organismo. Suas formas de manifestações clínicas variam de acordo com o grau de comprometimento do sistema imunológico do indivíduo. Diante disso, o presente trabalho, tem o objetivo de descrever os aspectos clínicos e laboratoriais da Histoplasmose, ao compreender que, nos dias atuais ainda ocorrem erros para identificar esta micose o que acarreta no avanço da mortalidade, sendo assim o diagnóstico precoce é essencial para a

qualidade de vida do indivíduo. O estudo baseou-se em revisão bibliográfica, com abordagem qualitativa e, do tipo exploratória. Devido a Histoplasmose se tratar de uma micose oportunista, com capacidade de acometer a diferentes órgãos e tecidos, se faz necessário a melhor capacitação dos profissionais, associada à aplicação das técnicas de diagnóstico corretas. Deste modo, conclui-se que, o diagnóstico realizado por meio das técnicas laboratoriais, como, o exame micológico, sorológico, histopatológico, molecular são fundamentais para o diagnóstico precoce e correto do indivíduo, o que contribuirá para uma melhor ação terapêutica.

**Palavras-chave:** *Histoplasma capsulatum*; Manifestações clínicas; Diagnóstico.

### **Abstract**

Histoplasmosis is a systemic mycosis, endemic, of worldwide distribution, which is caused by inhaling the propagules of *Histoplasma capsulatum*, in which they lodge in the lungs and subsequently trigger the human infection that can spread through the body. The forms of clinical manifestations vary according to the degree of impairment of the immune system of the individual. Therefore, the present study aims to describe the clinical and laboratory aspects of Histoplasmosis, by understanding that, today, errors still occur when identifying this mycosis, which leads to the increase of mortality, so early diagnosis is essential for the quality of life of the individuals. The study was based on a bibliographic review, with a qualitative approach, of an exploratory type. Because Histoplasmosis is an opportunistic mycosis, capable of affecting different organs and tissues, better training of professionals is necessary, associated with the application of the correct diagnostic techniques. Thus, it is concluded that the diagnosis made through laboratory techniques, such as the mycological, serological, histopathological, molecular examination, are fundamental for the early and correct diagnosis of the individual, which will contribute to improve therapeutic action.

**Keywords:** *Histoplasma capsulatum*; Clinical manifestations; Diagnosis.

### **Resumen**

La histoplasmosis es una micosis sistémica, endémica, de distribución mundial, que es causada por la inhalación de los propágulos de *Histoplasma capsulatum*, en el que se alojan en los pulmones y posteriormente desencadenan la infección humana que puede propagarse por el cuerpo. Sus formas de manifestaciones clínicas varían según el grado de deterioro del sistema inmune del individuo. Por lo tanto, el presente estudio tiene como objetivo describir los aspectos clínicos y de laboratorio de la histoplasmosis, entendiendo que, hoy en día, aún

se producen errores para identificar esta micosis que conduce al avance de la mortalidad, por lo que el diagnóstico temprano es esencial para La calidad de vida del individuo. El estudio se basó en una revisión bibliográfica, con un enfoque cualitativo, de tipo exploratorio. Debido a que la histoplasmosis es una micosis oportunista, capaz de afectar diferentes órganos y tejidos, es necesaria una mejor capacitación de los profesionales, asociada con la aplicación de las técnicas de diagnóstico correctas. Por lo tanto, se concluye que el diagnóstico realizado a través de técnicas de laboratorio, como el examen micológico, serológico, histopatológico, molecular, es fundamental para el diagnóstico temprano y correcto del individuo, lo que contribuirá a una mejor acción terapéutica.

**Palabras clave:** *Histoplasma capsulatum*; Manifestaciones clínicas; Diagnóstico.

## 1. Introdução

A Histoplasmose trata-se de uma micose endêmica, infecciosa, sistêmica que afeta os indivíduos, e é resultado da contaminação pelo *Histoplasma capsulatum*, um agente fúngico cujo seu habitat natural é o solo constituído por dejetos de pássaros e aves contaminadas. Estes excrementos fazem com que o pH do meio se torne ácido, que em junção com as disposições ambientais de clima e umidade compõe o ambiente ideal para proliferação deste fungo (Guedes, 2019; Aidè, 2009). O agente fúngico é encontrado em cavernas, galinheiros, fazendas e construções abandonadas povoadas por morcegos (Mello, 2019). Esta micose tem abrangência mundial, com maior predominância nas áreas da região centro-oeste dos Estados Unidos da América (EUA), onde está localizado o vale do Rio Missisipi e o Ohio (Adenis *et al.*, 2014). No Brasil, possui prevalência em todas as regiões, em destaque está o Sudeste com o risco elevado de desenvolvimento, sendo o Rio de Janeiro, o responsável pelo maior índice de casos registrados, com 18 microepidemias relatadas (*Ibidem*, 2014).

O *Histoplasma capsulatum* é um fungo dimórfico, ou seja, apresenta-se sobre duas formas: a primeira consiste na saprofítica ou micelania, no qual, desenvolve-se no solo, cresce em temperatura ambiente por volta de 25°C, e é nesta fase que esse agente pode ser inalado pelos seres humanos, sendo então responsável por causar a infecção pulmonar (Akran & Koirala, 2018). Enquanto a segunda forma que o fungo pode assumir, é a leveduriforme, que desenvolve-se sob 37°C, onde é responsável por causar a estabilização da infecção humana (Olivares, 2015).

O indivíduo com Histoplasmose desenvolve uma sintomatologia que se assemelha com a de outras patologias, como a gripe, pneumonia e tuberculose. Indivíduos com o sistema

imune competente, normalmente desenvolvem a forma assintomática da Histoplasmose, porém, podem também desenvolver a forma aguda desta micose, tendo sintomas comuns, como, febre e dificuldade para respirar. Enquanto, na população com sistema imune deprimido, é comum desenvolver as formas mais graves desta micose, sendo elas, a crônica e a disseminada (Azar & Hage, 2017; Coelho *et al.*, 2014).

Corriqueiramente, ocorrem erros no diagnóstico da Histoplasmose, uma vez que, os profissionais de saúde apresentam uma dificuldade em relacionar a sintomatologia desenvolvida pelo paciente com a possibilidade do agente causal ser um fungo, além disto, ocorrem falhas também na identificação das estruturas morfológicas do *Histoplasma capsulatum*, uma vez que, isto, pode ser justificado pela ausência de profissionais capacitados na área, sendo este um fator agravante que contribui para o desenvolvimento das formas mais graves desta micose (Alvarez; Amaro & Villavicenio, 2018).

Contudo, nota-se que apesar das contemporâneas tecnologias presentes na saúde pública para melhorar o diagnóstico, ainda é bastante comum que ocorram falhas, porém, o diagnóstico correto e precoce é de suma importância para o prognóstico do indivíduo. Diante da importância desta micose, é de extrema relevância pesquisar mais sobre esta infecção humana, bem como, os seus aspectos clínicos e as respectivas técnicas laboratoriais utilizadas para o diagnóstico, contribuindo assim para o laudo precoce, fazendo com que as medidas preventivas sejam executadas, refletindo na queda dos números de casos de uma forma considerável, e o precoce diagnóstico seja possível, melhorando então a qualidade de vida da população. Com isso, esse trabalho tem como objetivo abordar os aspectos clínicos e laboratoriais da Histoplasmose.

## 2. Metodologia

O estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, de natureza qualitativa, com característica exploratória como preconizado por Pereira *et al.* (2018). Constituída por artigos selecionados por meio de buscas realizadas nos bancos de dados nacionais e internacionais, como: National Library of Medicine (PUBMED), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Literatura da América Latina e Caribe em Ciências de Saúde* (LILACS), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), além da ferramenta do Google Acadêmico, bem como os manuais do Ministério da Saúde, dissertações e teses gratuitos que encontram em formato completo, no período de 2009

a 2019 e contemplam as palavras-chaves utilizadas (*Histoplasma capsulatum*; Manifestações Clínicas; Diagnóstico).

### 3. Histoplasmose: Breve Histórico

A Histoplasmose é uma micose causada pelo *Histoplasma capsulatum*, o qual é um fungo patogênico, saprofítico, que tem como habitat natural o solo rico em nitrogênio, fosfato e derivados provenientes de excretas de morcegos e aves contaminadas que servem como adubo para o solo, além de tornar o pH do meio ácido e inibir o crescimento de organismos competidores (Coelho *et al.*, 2019). Trata-se de uma micose de alcance mundial, porém, por não fazer parte das doenças de agravos e notificações compulsórias, não é possível ter dados precisos sobre a sua respectiva incidência e prevalência clínica. Estudos epidemiológicos relatam que esta micose é descrita em mais de sessenta países, com maior prevalência em territórios com o clima tropical e temperado. Nas Américas, os casos desta micose são elevados, tendo a taxa de mortalidade em torno de 7,5% ao ano (Wheat *et al.*, 2016).

Na América do Norte, as ocorrências desta micose são altas, os relatos abrangem o Canadá, México, Porto Rico e, principalmente, a região centro-oeste dos Estados Unidos da América, que possui uma incidência alta para casos da Histoplasmose, incluindo os grandes lagos, no vale do Ohio e Mississipi, que possuem um clima instável com verões de temperatura por volta de 28°C a 30°C e invernos frios em torno de -5°C a 8°C, onde estima-se que 60% a 90% dos habitantes que vivem nessas regiões em algum momento da sua vida já foram expostos ao *Histoplasma capsulatum* (Colombo *et al.*, 2011).

Na América do Sul, é relatada a forma disseminada da Histoplasmose que é predominante, acomete em geral indivíduos com o sistema imunológico deficiente, atinge a Venezuela, Peru, Uruguai, Argentina, Colômbia, Equador e Brasil (Akram & Koirala, 2018). Na América Central, a Histoplasmose é descrita nas Ilhas do Caribe, Guatemala e Panamá (Brown *et al.*, 2018).

Os casos da Histoplasmose no Brasil são relatados por pesquisadores desde de 1958, e já foram registradas 26 microepidemias em diversos estados brasileiros, entre eles: Distrito Federal, Mato Grosso do Sul, Rio de Janeiro, São Paulo, Minas Gerais, Pará, Amazonas, Rio Grande do Norte, Ceará, Bahia (Aidè, 2009). Por meio, do teste cutâneo com o extrato antigênico do *Histoplasma capsulatum*, a histoplasmina, que é frequentemente utilizado nos exames sorológicos para o diagnóstico da Histoplasmose, detectou-se a presença fúngica em todas as regiões do Brasil, no qual as respectivas prevalências correspondem a: Sudeste

94,7%, Sul com 89%, Centro-Oeste 63,10%, Nordeste 61,50%, e Norte 50,1% (Ribeiro, 2012).

Para que, ocorra o desenvolvimento do *Histoplasma capsulatum* no meio, são necessárias algumas condições ecológicas que propiciam o crescimento deste patógeno, como por exemplo: a temperatura por volta de 18°C a 29°C, umidade relativa do ar entre 67% a 87% e baixa luminosidade (Olivares, 2015). Este fungo pode ser encontrado em galinheiros sujos, cavernas, construções abandonadas, túneis, e até mesmo parques públicos (Akram & Koirala, 2018).

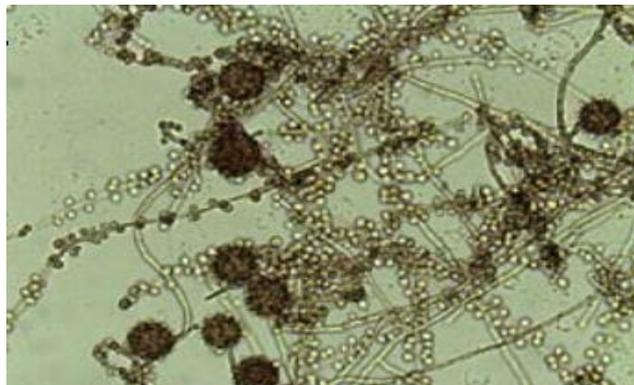
Vale destacar que as aves não são infectadas pelo *Histoplasma capsulatum*, haja vista, possuem temperatura corporal elevada, por volta de 42°C, entretanto, contribuem para disseminação fúngica por meio das suas asas, penas e bicos que servem como depósito para o fungo, e ainda suas fezes possuem nutrientes, como é o caso do nitrogênio, que colaboram para a disseminação fúngica no solo (Mello, 2019). Enquanto os morcegos possuem papel direto com a infecção, através da disseminação do agente por meio das suas fezes, contaminando o solo, e fornecendo nutrientes para o desenvolvimento do alvo no ambiente (Adenis *et al.*, 2014; Santos *et al.*, 2018).

O *Histoplasma capsulatum*, é um fungo dimórfico, ou seja, apresenta-se sob duas formas distintas, o que auxilia na patogenicidade e nos mecanismos de virulência para a estabilização da infecção, essas formas são:

#### **Fase filamentosa, micelania ou bolor:**

A Figura 1 apresenta o exame direto ao microscópio.

**Figura 1** – Exame direto: *Histoplasma capsulatum* a 25°C, apresenta morfologia de hifas hialinas e macroconídios.



**Fonte:** Oliveira (2014). Adaptado.

Verifica-se pela imagem a morfologia de hifas hialinas, septadas e ramificadas, com coloração variante de bege a marrom. Por meio, da reprodução assexuada as hifas são capazes de produzir dois tipos de esporos, o primeiro refere-se aos microconídios, são infectantes ao homem, possui formato oval e paredes lisas, mede em torno de 2-4  $\mu\text{m}$  de diâmetro, enquanto o segundo esporo corresponde aos macroconídios tuberculados, possuem contorno arredondado ou piriforme e paredes espessas, medem entre 8-20  $\mu\text{m}$ , crescem em temperatura ambiente por volta de 22°C a 25°C no qual o fungo vive naturalmente no solo (Figura 1) (Alvarez; Amaro & Villavicencio, 2018). Ressalta-se que o segundo esporo produzido pelas hifas na fase filamentosa, os macroconídios, não causam risco a saúde humana, apenas os microconídios.

### **Fase Leveduriforme:**

Essa segunda forma que o fungo pode assumir é a parasitária, encontrada nos tecidos ou quando cultivada em laboratório, em uma temperatura por volta de 37°C. As leveduras compreendem estruturas unicelulares, com formato oval e unibrotante, medindo de 1 a 5  $\mu\text{m}$  de diâmetro, responsável pela sua respectiva sobrevivência dentro das células do hospedeiro (Erazo & Lujan, 2017).

O *Histoplasma capsulatum*, possui fatores de virulência que lhe permitem romper a barreira de proteção, do complexo imunológico do hospedeiro por meio de mecanismos, como, a aderência fúngica, colonização e disseminação no organismo do indivíduo. Os fatores de virulência são: o termodimorfismo essencial para reversão do fungo para a forma leveduriforme; as adesinas que tem em destaque, a HPS60 e HPS82, que auxiliam no processo de reconhecimento feito pelo macrófago para realizar a fagocitose da levedura (Oliveira & Rocha, 2017).

Ainda considerando os fatores de virulência, a composição da parede celular formada pela molécula Eng1, é responsável por impedir que o  $\beta$ -1,3 glucano ligue-se ao receptor Dectina 1 do macrófago, e que ocorra a resposta inflamatória, enquanto a molécula AGS1, controla a síntese de  $\alpha$ -1,3 glucano; as catalases, sendo estas, a Cat B e sod 3, que reagem contra as espécies reativas de oxigênio, e por fim, os sideróforos que realizam a captação de ferro que é fundamental para o desenvolvimento intracelular fúngico. Estes fatores garantem a adaptação e modificação da expressão genética do fungo, em resposta ao ambiente em que este se encontra (Garfoot & Rappleye, 2016). Os fatores de virulência são partículas essenciais para instalação da infecção pelo *Histoplasma capsulatum*, uma vez que estas

camuflam a invasão ao sistema imunológico, o que impede a resposta eficaz do organismo humano contra esse agente patógeno.

#### **4. Aspectos Clínicos da Histoplasmose**

A infecção humana ocorre por intermédio da inalação de aerossóis, contendo partículas fúngicas infectantes provenientes de locais contaminados pelo *Histoplasma capsulatum*. Uma vez inalado, o agente fúngico se aloja nos alvéolos pulmonares e é fagocitado por macrófagos, células dendríticas e/ou neutrófilos.

Os padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs) presentes na parede celular do fungo, são reconhecidos pelos receptores padrões das células de defesa sendo fagocitados, e, por consequência, da temperatura corporal (37°C), sofrem a conversão para a fase leveduriforme, acompanhada de mudanças genéticas, bioquímicas, e físicas do fungo, induzindo uma reação inflamatória no hospedeiro, e instalação da infecção pulmonar (Lima, 2013; Kandi *et al.*, 2016).

A Histoplasmose é caracterizada como uma micose granulomatosa, no qual possui uma variedade de formas clínicas, que são dependentes da quantidade de partículas fúngicas inaladas, dos mecanismos de virulência do fungo, e da resposta imunológica desenvolvida pelo hospedeiro (Azar & Hage, 2017). As formas clínicas da Histoplasmose são classificadas em: assintomática, pulmonar aguda, crônica, disseminada, e ainda as complicações provenientes da Histoplasmose que incluem, a mediastinite granulomatosa e a fibrose mediastinal (Brasil, 2010).

O indivíduo com o sistema imunológico hígido desenvolve comumente a forma assintomática desta micose, que é diagnosticada por meio do exame micológico em associação com o histopatológico e os métodos sorológicos, evidenciando doença granulomatosa e a resposta tecidual aos propágulos fúngicos (Silva, 2013). A forma assintomática desta doença acontece com uma alta frequência, sendo descoberta apenas por meio de eventual realização de alguns exames, como por exemplo, a tomografia da região pulmonar, onde é possível visualizar a reação gerada localmente.

##### **4.1 Histoplasmose pulmonar aguda**

Histoplasmose pulmonar aguda é uma infecção humana de curto prazo, restrita ao trato respiratório, onde cerca de 85% das pessoas infectadas desenvolvem esta forma, sendo

que 95% não desenvolvem sintomas, enquanto os demais 5% possuem manifestações clínicas semelhantes a outras patologias, como um quadro gripal, sendo regressa na maior parte das vezes (Oliveira & Santos, 2019).

A sintomatologia surge comumente após o período de 14 (quatorze) dias de incubação do fungo, e varia de acordo com a quantidade de carga fúngica inalada e a qualidade do sistema imune do hospedeiro, sendo mais intensa em: crianças, gestantes e idosos. É comum ainda que indivíduo apresente febre, tosse seca, cefaleia, dispneia e dor torácica (Bauddha *et al.*, 2018). Após, a instalação do *Histoplasma capsulatum* no trato respiratório, é comum ocorrer o surgimento da histoplasmona, a qual, consiste em nódulos pulmonares solitários ou múltiplos, que podem estar associados à: necrose ou calcificação no centro, ou recoberto por cápsulas fibróticas, no qual pode cativar-se. O hospedeiro desenvolve quadros de pneumonia aguda com infiltrados intersticiais ou reticulonodulares difuso, lindonomegalia hilar ou mediastinal que pode evoluir para granulomas e fibrose mediastinal (Fechine, 2011; Staffolani *et al.*, 2018). A Histoplasmose pulmonar aguda, pode ainda causar danos dermatológicos, acometendo também as articulações e os músculos dos indivíduos infectados em cerca de 5% dos casos, resultando em artrite e mialgia. Além disso, esta forma clínica da micose pode manifestar lesões cutâneas, como o eritema nodoso ou multiforme (Figura 2) (Almeida *et al.*, 2019).

**Figura 2** – Histoplasmose pulmonar aguda: manifestações cutâneas na forma de lesões nodulares eritematosas nos membros inferiores



**Fonte:** Andrews & Mathew (2018).

Por meio da Figura 2 é possível observar que as manifestações cutâneas são semelhantes com àquelas encontradas em outras doenças, sendo necessária a observação precisa das mesmas, sempre correlacionado com os outros achados clínicos.

Devido a sintomatologia ser semelhante à da tuberculose, a Histoplasmose pulmonar, na maioria das vezes, é diagnosticada e tratada como a mesma, dificultando o tratamento da micose, que diante de uma negligência prolongada no tratamento, a infecção pode evoluir para insuficiência respiratória, e por vezes ao óbito (Ribeiro, 2012).

Assim, fica evidente a importância do diagnóstico precoce, para que a conduta terapêutica seja introduzida rapidamente, aumentando a chance de êxito no tratamento.

#### **4.2 Histoplasmose pulmonar cavitária crônica**

A Histoplasmose pulmonar crônica é uma infecção progressiva, na qual, o indivíduo expõe-se constantemente ao *Histoplasma capsulatum*, sendo comum acometer indivíduos com histórico de doença pulmonar obstrutiva, tabagistas, idosos e/ou indivíduos com o sistema imunológico deficiente. O curso clínico pode levar anos, onde 40% não apresentam sintomas (Abreu; Mattos & Oliveira, 2016; Guedes, 2018). Os achados radiográficos associados à clínica, são semelhantes com os encontrados na tuberculose pulmonar, ocasionando um diagnóstico complexo e com maior probabilidade de erro no diagnóstico (Fechine, 2011).

O indivíduo desenvolve sintomas comuns, como, fadiga, anorexia, tosse hemoptoica, suores noturnos, febre baixa, fraqueza muscular e dispneia. Ainda, manifestações pulmonares, como, o enfisema pulmonar, a bronquiectasia acompanhada por cavitação, fibrose, e calcificação (Oliveira & Rocha, 2017). O indivíduo portador da Histoplasmose crônica, pode evoluir para a perda de tecido pulmonar associada à fibrose do órgão, infiltrados intersticiais ou de consolidação, acompanhado de bolhas efisematosas compostas por cavitação ou líquido nos lobos superiores, que pode alastrar-se para o mediastino (Correia, 2012).

O diagnóstico e a terapêutica realizados precocemente e de forma correta são essenciais para o prognóstico do paciente, visto que a Histoplasmose trata-se de uma forma da infecção progressiva, que pode resultar na destruição do sistema pulmonar e disseminação para outros locais do organismo, resultando em falência de múltiplos órgãos.

#### **4.3 Histoplasmose disseminada**

A Histoplasmose disseminada ocorre quando o agente fúngico espalha-se, sistematicamente utilizando na maioria das vezes a via hematogênica, acometendo mais de um local do corpo humano, como o trato gastrointestinal, desenvolvendo úlceras, as glândulas

renais resultando na insuficiência adrenal, a medula óssea desenvolvendo a pancitopenia, o sistema nervoso acometendo a região do encéfalo, medula espinhal, nervos, e meninges, entre outros (Thinde & Patri, 2017). Esta forma, da infecção fúngica possui predileção por indivíduos com o sistema imunológico deficiente, portadores de neoplasias, AIDS, transplantados e outros. Vale salientar que o agente pode permanecer anos inoculado no organismo do indivíduo, e o mesmo não apresentar quaisquer sintomas, devido a imunidade celular conseguir controlar temporariamente a infecção (De & Nath, 2015; Lima *et al.*, 2012).

O espectro das manifestações clínicas desta forma, são dependentes do grau de comprometimento do sistema imune, sendo dividido em duas formas: a primeira forma da Histoplasmose disseminada, acomete principalmente indivíduos com grave comprometimento da imunidade, e é nomeada de Histoplasmose disseminada aguda sintomática, que consiste em uma doença granulomatosa sistêmica, que afeta principalmente crianças, pessoas com AIDS e linfomas, e os acometidos podem apresentar, febre, fadiga, tosse, perda de peso, hepatoesplenomegalia, linfadenomegalias, sepse, coagulopatia disseminada intravascular e falência de múltiplos órgãos (Mello, 2019; Johnson; Tanveer & Yona, 2019; Brasil, 2010).

A segunda forma, corresponde à Histoplasmose disseminada progressiva crônica, que acomete principalmente indivíduos acima de 40 anos, alcoolistas, diabéticos, que fazem uso de medicamentos imunossupressores, com sistema imunológico competente e outros. Apresenta alertas como, anorexia, febre persistente, palidez, tosse seca, suores, lesões cutâneas (Alonso; Diaz & Franco, 2015). É importante saber que existem duas formas de manifestação da Histoplasmose disseminada, mesmo que a sintomatologia de ambas seja semelhante. Esta forma possui uma maior gravidade, devido à disseminação do fungo pelo organismo do indivíduo, contribuindo para que o paciente evolua ao óbito rapidamente.

#### **4.4 Outras complicações da Histoplasmose**

A Histoplasmose pode levar ainda ao desenvolvimento de algumas complicações, como a Mediastinite granulomatosa, que pode permanecer por anos e é causada pela hipersensibilidade tardia ao *Histoplasma capsulatum*, que resulta na inflamação do tecido que recobre o mediastino, onde 75% são assintomáticos, sendo diagnosticados apenas por meio da radiografia do tórax, onde é possível visualizar massas mediastinais nesta região, acompanhado por um líquido ou material necrótico, além disto, os linfonodos encontram-se com o tamanho elevado, com caseação, necrose e calcificação (Oliveira & Rocha, 2017).

A Fibrose Mediastinal é outra complicação rara e fatal da Histoplasmose pulmonar, no qual ocorre a proliferação do tecido fibrótico do mediastino em resposta à invasão fúngica, tendo sintomas como, falta de ar progressiva, tosse, dispneia e tosse hemoptise crônica. Pode ainda levar ao desenvolvimento de granulomas calcificados, linfonodos aumentados, colapso pulmonar na região hiliar e paratraqueal, síndrome da veia cava e ao óbito (JAIN *et al.*, 2016; Strock *et al.*, 2015). Ressalta-se, que nem todos os pacientes com Histoplasmose irão desenvolver suas respectivas complicações, uma vez que a forma que a micose se apresenta depende de alguns fatores, como o sistema imunológico do indivíduo e o tempo que levou até o correto diagnóstico, e conseqüentemente a introdução do tratamento.

## 5. Diagnóstico Clínico e Laboratorial da Histoplasmose

O Diagnóstico da Histoplasmose é plurifacetado, sendo composto por anamnese do paciente, as manifestações clínicas e a identificação da espécie fúngica que é realizada por meio das diversificadas técnicas laboratoriais: exame micológico, histopatológico, sorológico e molecular (Akram & Koirala, 2017). Os dados epidemiológicos auxiliam no laudo, uma vez que, direcionam os médicos a suspeitar de algumas patologias (Adenis *et al.*, 2014).

Ressalta-se que a Histoplasmose é uma micose negligenciada, sendo confundida com a Tuberculose, resultando no aumento de mortalidade. Sendo assim, a identificação do agente é crucial para o prognóstico do paciente.

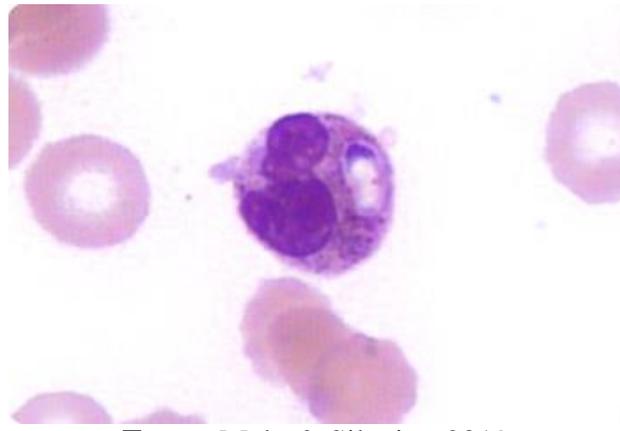
### 5.1 Diagnóstico micológico

O Diagnóstico micológico é uma das técnicas padrão-ouro utilizadas para identificação do *Histoplasma capsulatum*, executado por meio da visualização, isolamento e cultivo do fungo, fazendo uso do exame direto e cultura, a partir de amostras biológicas do paciente, como, amostras provenientes do trato respiratório, sangue, lavado broncoalveolar e outros. O laudo deve conter as características morfológicas do agente encontrado e a sugestão do tipo de fungo (Brasil, 2018).

O exame direto é uma técnica rápida, de fácil execução e custo baixo, de grande valia para o diagnóstico, uma vez que, baseia-se na visualização microscópica das estruturas morfológicas fúngicas contidas no esfregaço da amostra biológica. Pelo fato do *Histoplasma capsulatum* ser um fungo dimórfico, é possível observá-lo sob temperatura ambiente, em torno de 25°C na forma de hifas hialinas, septadas e ramificadas, microconídios, enquanto por

volta de 37°, o fungo assume a forma de levedura, formato oval, no qual pode ser visto no interior das células mononucleares (Figura 3) (Guarner & Brandt, 2011; Wheat *et al.*, 2016). O exame direto é capaz de disponibilizar informação precoce ao médico, sobre o que acomete o paciente, sendo crucial para a determinação da antibioticoterapia. A sensibilidade varia em torno de 50%, enquanto a especificidade é dependente do analisador, no entanto para que o laudo seja emitido corretamente, faz-se necessário que a execução da técnica seja realizada por um profissional capacitado (Tobon, 2012).

**Figura 3** – *Histoplasma capsulatum* em forma de levedura no interior do neutrófilo.



**Fonte:** Melo & Silveira, 2019.

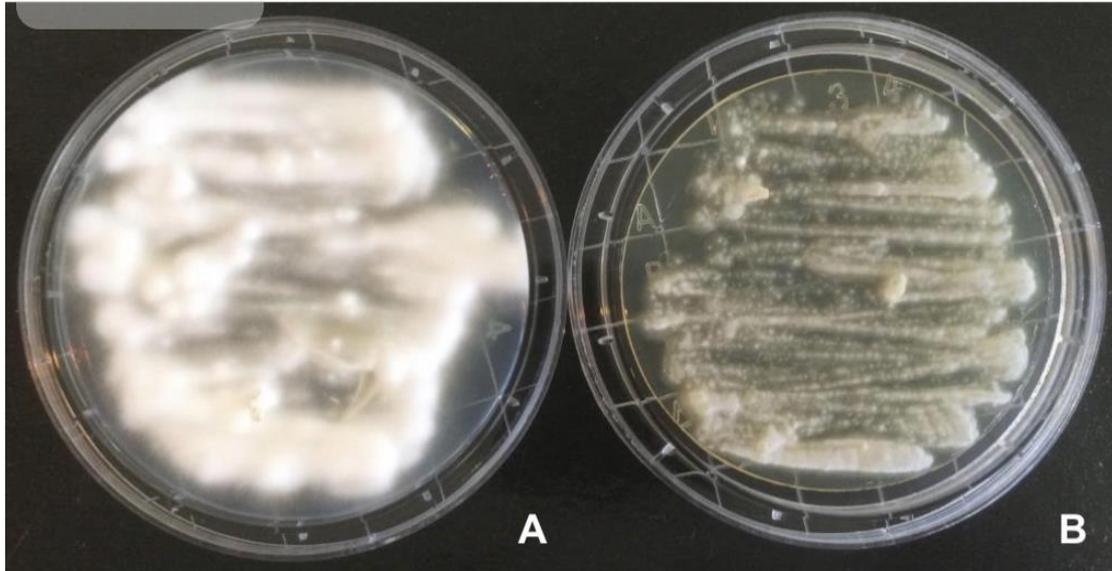
É de extrema importância que o analista tenha competência para identificar que tem algo anormal no interior de alguns neutrófilos do paciente com Histoplasmose, uma vez que esses achados podem passar despercebidos no momento da revisão de lâmina.

A cultura é responsável pelo isolamento e cultivo do *Histoplasma capsulatum*. Em meios de cultura, como, o Ágar Sabouraud, Ágar infusão de cérebro coração (BHI) e, o Ágar Batata, são encontrados nutrientes específicos que em junção com as condições de temperatura específica, propiciam o crescimento do agente fúngico fora do seu habitat (Brasil, 2014).

A análise da cultura é feita por meio de duas etapas: primeiramente ocorre a identificação da fase filamentosa do fungo, no meio de cultura sob temperatura de 25° a 27°C, possuindo crescimento entre 15 a 30 dias, onde através da macromorfologia a colônia apresenta-se com coloração branca, que ao passar dos dias pode assumir a cor acastanhada, aspecto algodinoso, superfície lisa, que pode transformar-se em filamentos (Figura 4A) (Kandi *et al.*, 2016). Após isto, ocorre a confirmação do dimorfismo, no meio BHI ou ágar

sangue sob 37°C, e é possível observar colônias com coloração branca a marrom, superfície lisa ou rugosa, brilhante e textura cremosa e úmida (Figura 4B) (Silva, 2013).

**Figura 4** – Cultura do *Histoplasma capsulatum* em Ágar sabouraud: A- Colônia branca, algodonooso, a 25°C. B- Forma leveduriforme a 37°C com colônias com coloração creme/amarronzada e aspecto úmido.



**Fonte:** Furuie, 2014.

Verifica-se na Figura 4, que esta técnica possui características precisas, que se observada com atenção, diminui as chances de erros. A cultura é uma técnica padrão ouro e garante resultados satisfatórios na maioria dos casos, tendo como desvantagem a demora do resultado, que corresponde a 6 semanas após o isolamento. Devido a essa característica, essa técnica não é recomendada para pacientes em estado grave, porém alguns laboratórios já possuem equipamentos que agiliza este processo.

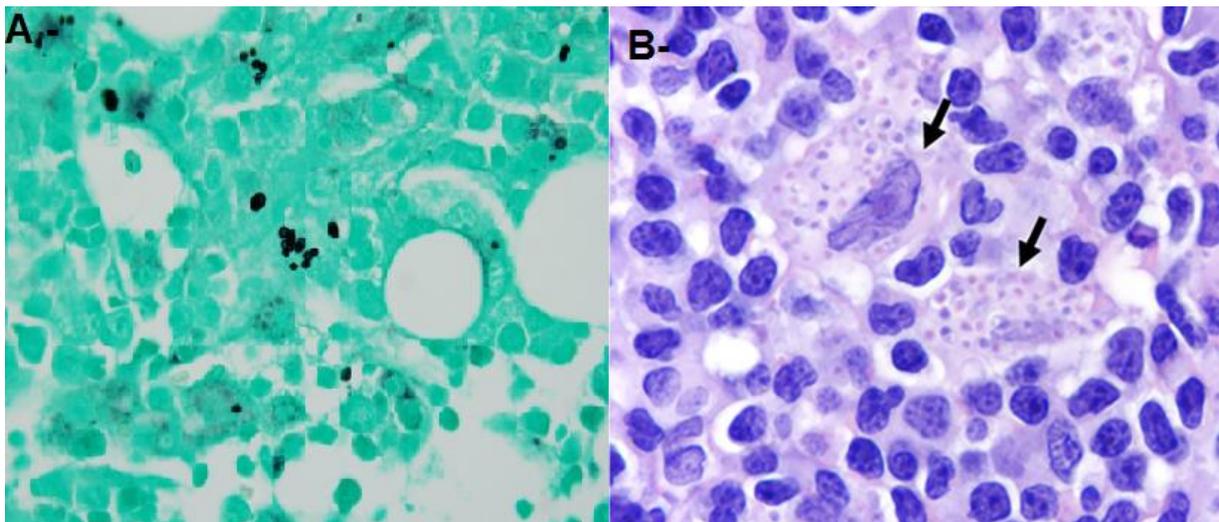
## 5.2 Diagnóstico histopatológico

A Histopatologia, popularmente conhecida como biópsia, consiste na análise microscópica de tecidos, como, a pele, mucosa, pulmão, medula óssea, fígado, entre outras, e é uma técnica segura, precisa e rápida, sendo de grande utilidade para o diagnóstico precoce e fidedigno para detecção de todas as formas clínicas da Histoplasmose, principalmente de pacientes com a forma avançada desta micose (Mello, 2019).

Por meio da histopatologia é possível visualizar o *Histoplasma capsulatum* nos tecidos, na forma de leveduras intracelulares, esféricas ou ovais, podendo ter a presença de brotamentos e a depender do tecido de análise, podem estar internalizadas em macrófagos (Figura 5). A leitura da biópsia pode ser complexa, devido à morfologia em forma de leveduras que pode dificultar a análise e identificação do patógeno, sendo necessários analistas experientes (Wheat *et al.*, 2016).

Por meio do método histopatológico é possível detectar também a extensão de danos causados nos tecidos. Comumente na fase aguda são encontrados diminutos granulomas e infiltrados linfo-histiocitos no interstício e no espaço alveolar, enquanto na crônica é possível detectar uma inflamação progressiva acompanhada de necrose nos tecidos mencionados anteriores (Zonotti *et al.*, 2018).

**Figura 5** – Histopatologia: A – Biópsia da medula corado com GMS, *Histoplasma capsulatum* em forma de leveduras intracelulares. B – Biópsia do linfonodo evidenciando histiócitos aumentados, e em seu interior leveduras.



**Fonte:** Jain *et al* (2015); Townsend *et al* (2015).

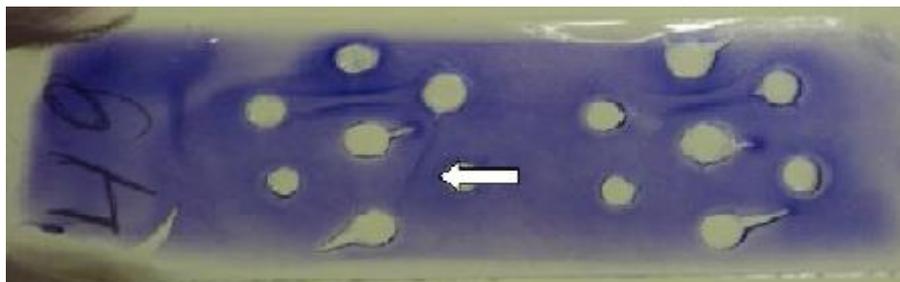
É importante observar que se faz necessária atenção no momento de leitura da amostra, uma vez que o agente fúngico apresenta-se de diferentes formas a depender do tipo de amostra e coloração utilizada. Na imagem 5A, é possível perceber formado oval, característico de leveduras, enquanto na 5B, o agente fúngico está no interior nos histócitos, fazendo com que os mesmos apresentem um tamanho diferenciado.

### 5.3 Diagnóstico sorológico

Os testes sorológicos complementam o diagnóstico da Histoplasmose e, consistem na identificação do *Histoplasma capsulatum*, por meio, da detecção de antígenos (Ag) e/ou anticorpos (Ac) presentes na amostra biológica do paciente. Essa técnica é utilizada para diagnosticar a Histoplasmose e acompanhar o tratamento do indivíduo, e ainda, garante o resultado em um curto espaço de tempo, não é invasiva e possui desempenho satisfatório (Arechavalia *et al.*, 2017). Dentre as técnicas sorológicas são utilizadas para detecção de anticorpos: a técnica de Imunodifusão dupla, *Western Blotting* e Reação de fixação de complemento; enquanto para detecção de antígenos: utiliza-se a técnica de Radioimunoensaio e ELISA (Almeida, 2015).

O teste de Imunodifusão dupla é rotineiramente utilizado, e consiste em uma técnica qualitativa, com princípio de reação de precipitação, identificando os anticorpos séricos ao encontrar o complexo histoplasmina no qual é formado por antígenos C, M e H, no qual, este complexo compõe o *Histoplasma capsulatum* (Figura 6). Esta técnica possui especificidade em torno de 100%, e sensibilidade entre 70% a 100%, e é de grande valia para diagnosticar as fases aguda e crônica da Histoplasmose, tendo resultados positivos satisfatórios entre a 2 a 6 semanas após a contaminação pelo fungo (Passos *et al.*, 2014).

**Figura 6** –Resultado positivo da Imunodifusão, a seta demonstra a precipitação da linha M



**Fonte:** Bender & Muhlen (2016) Soares, (2012). Adaptado.

Por meio, da figura 6, nota-se que faz se necessário maior atenção para visualização e identificação da linha de precipitação formada na reação, uma vez que esta possui aspecto sutil, que pode passar despercebido pelo analisador.

Western Blotting ou Protein Immunoblot consiste em um imunoensaio responsável por detectar precocemente os anticorpos circulantes no soro do paciente, no qual são produzidos contra os antígenos M e/ou H que compõe o complexo histoplasmina (Almeida, 2015). Esse

teste possui especificidade em torno de 94,9% e sensibilidade em torno de 94,1%, com acurácia de 94,5%, e resultado em curto espaço de tempo, e é utilizado para diagnosticar as formas aguda e crônica desta micose, sendo um método alternativo para a Imunodifusão (Almeida *et al.*, 2016).

A reação de fixação de complemento, consiste na detecção de anticorpos presente nas amostras biológicas do indivíduo, e deve ser feito entre duas a seis semanas após a infecção. Esse teste baseia-se na interação entre o antígeno do *Histoplasma capsulatum* e o anticorpo do soro do paciente com Histoplasmose, acompanhada da fixação do sistema complemento (Mineo *et al.*, 2016). O teste de fixação do complemento possui uma especificidade entre 70% a 80%, em contrapartida a sensibilidade dependente da fase de desenvolvimento do agente fúngico, sendo que na micelial varia em torno de 78,2%, enquanto a leveduriforme gira em torno de 94,3% (Falci *et al.*, 2017). É de grande valia para o diagnóstico da fase pulmonar aguda e crônica da Histoplasmose, sendo positivo em cerca de 90% dos casos, ressalta-se que o desempenho deste método diminui em 50% nos casos de pacientes com o sistema imune debilitado (Pizzini, 2013).

Em relação às técnicas de detecção de antígenos, o Radioimunoensaio é responsável por determinar e quantificar a concentração de antígenos do *Histoplasma capsulatum* presente na amostra biológica do indivíduo, possui alto custo, resultado rápido, alta sensibilidade e especificidade. Essa técnica é de grande valia no diagnóstico da forma disseminada da Histoplasmose (95%), uma vez que, esta fase é marcada por altos níveis de antigenúria, e as demais (48%). Ainda, é útil também para pacientes em tratamento, sendo recomendado realizar de três em três meses para detectar possível recidiva. Uma importante observação é que na doença crônica os níveis de antígenos pode ser negativo (Fandino-devia *et al.*, 2016).

Já a técnica do Elisa, possui o princípio de imunoabsorção enzimática, que se destaca entre os métodos sorológicos, e é responsável por detectar e quantificar pequenas quantidades de antígenos do *Histoplasma capsulatum* presente na amostra do paciente, sendo um método alternativo ao radioimunoensaio (Stancari, 2013). É uma técnica simples, altamente reprodutível, responsável por reduzir o tempo de emissão dos resultados sendo útil no diagnóstico precoce, agilizando o tratamento do paciente, e conseqüentemente a diminuição do índice de mortalidade pela Histoplasmose. De grande utilidade para diagnosticar a forma aguda, crônica e principalmente a disseminada desta infecção fúngica, possuindo sensibilidade em torno de 80% a 100%, enquanto a especificidade entre 90% a 97% (Cáceres *et al.*, 2018).

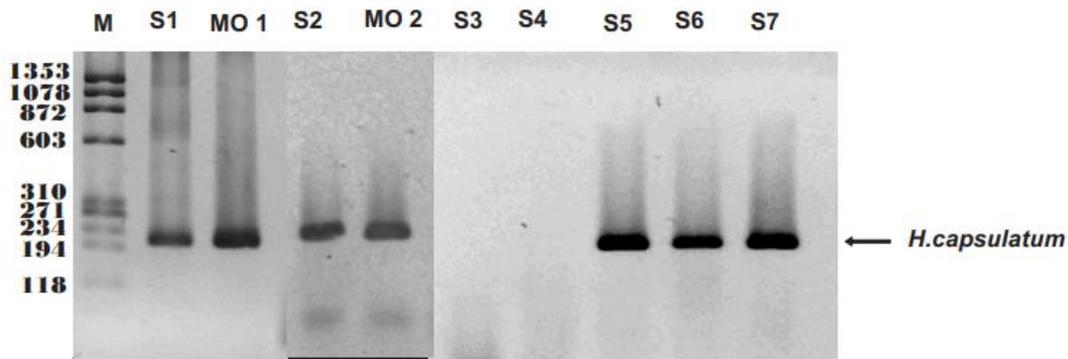
Observa-se que em relação às técnicas sorológicas utilizadas para detecção da Histoplasmoze, por meio da pesquisa de anticorpos, o Western Blotting possui maior confiabilidade e resultados fidedignos para o diagnóstico. Enquanto, entre as técnicas que utilizam a pesquisa de antígenos, o método de ELISA é considerado o favorito, devido à sua maior especificidade e, diminuição de resultados, falso positivos.

#### **5.4 Diagnóstico molecular**

As técnicas moleculares baseiam-se na detecção e ampliação de DNA e RNA, permitindo assim a identificação do *Histoplasma capsulatum*. Entre os métodos moleculares a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), possui alta sensibilidade em torno de 90% a 100%, e especificidade analítica entre 86% a 100%, com risco de contaminação mínima devido a menor exposição do manipulador à amostra biológica, que pode ser o sangue periférico, secreções respiratórias, fluidos corporais entre outros (Figura 7) (Cano, Gonzalez & Munoz, 2010).

Dentre os alvos utilizados para o reconhecimento do *Histoplasma capsulatum*, por meio, da Reação em cadeia de polimerase (PCR), encontra-se o DNA ribossomal nuclear (DNAr) que possui alta sensibilidade e diversas cópias de genes, é formado por três regiões gênicas, a 18S, 5.28S e 28S, e as regiões espaçadoras intergênicas (ITS1 e ITS2) que estão localizadas entre as regiões 18S e 28S. Ressalta-se que a região 5.28S possui variação moderada sendo de grande utilidade para detecção de gênero e espécie (Ribeiro, 2012; Soares, 2012).

**Figura 7** - Detecção de *Histoplasma capsulatum* em amostras de sangue e medula óssea, pelo método de PCR. M: Marcador de peso molecular em pares de bases (pb), S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7: Amostra de sangue periférico dos respectivos pacientes, MO 1, MO 2: Amostra proveniente da medula óssea. A seta mostra os produtos de PCR de *H. capsulatum* (210 pb).



**Fonte:** Colella, *et al* (2007).

A reação em cadeia de polimerase, é uma técnica sofisticada que apresenta resultados precisos, tornando possível a identificação do material genético do agente fúngico, tomando como referência pares de bases do marcador molecular, como é possível visualizar na imagem 7.

## 6. Considerações Finais

As análises clínica e laboratorial da Histoplasmose são de grande relevância, no que concerne o diagnóstico mais preciso. Para tanto, é necessário a introdução de medidas capazes de agilizar e facilitar o diagnóstico para que seja realizado de forma precoce e, correta, uma vez que esta micose oportunista pode ser facilmente confundida com outras doenças respiratórias pela apresentação de sintomas similares. Além disso, os profissionais de saúde devem ter maior acesso às informações relacionadas à essa micose, e o aumento no número de estudos relatando os sintomas clínicos e as formas de diagnóstico, torna isso possível. Dessa forma, nota-se a importância do profissional capacitado, para que realize a identificação fidedigna do *Histoplasma capsulatum* presente na amostra biológica do paciente, e que seja capaz de associar com o quadro clínico do mesmo, evitando diagnósticos errôneos e contribuindo para a introdução de medicamentos capazes de combater o fungo, prevenindo o agravamento da doença e melhorando a qualidade de vida do paciente.

Dessa forma, torna-se evidente a necessidade de novos estudos para que haja uma maior compreensão sobre a Histoplasmose, assim como o uso das técnicas laboratoriais para o diagnóstico preciso, diminuindo os erros no diagnóstico e ainda acelerando o mesmo para que o tratamento dos pacientes aconteça o mais precocemente possível. Por fim, novos estudos irão ainda tornar possível o conhecimento de novas drogas para o tratamento da Histoplasmose, diminuindo então a taxa de mortalidade em razão dessa micose.

## Referências

Adenis A, Nacher M, Hanf M, Vantilcke V, Boukhari R, Blachet D, Demar M, Aznar C, Carne B, Couppie P. (2014). HIV-associated histoplasmosis early mortality and incidence trends: from neglect to priority. *Public Library of Science Neglected Tropical Diseases*, 8(8): 3100. Doi: 10.1371/journal.pntd.0003100.

Aidè, MA. (2009). Capítulo 4: histoplasmose. *J. bras. Pneumol.* vol.35, n.11, pp.1145-1151. ISSN 1806-3713. Doi: 10.1590/S1806-37132009001100013.

Álvarez E, Amaro J & Villavicencio L. (2018). *Histoplasma capsulatum*: ¿ un agente emergente para Chile?. *Rev chilena de infectología*, vol.35, n.3, pp.309-311. ISSN 0716-1018. Doi: 10.4067/s0716-10182018000300309.

Almeida MA. *Validação de ensaio imunoenzimático (western blot) para o diagnóstico da Histoplasmose.* (Tese). Fundação Oswaldo cruz. Instituto nacional de infectologia Evandro chagas. Mestrado em pesquisa clínica em doenças infecciosas. 2015.

Almeida, MD *et al.* (2016) Validation of western blot for *Histoplasma capsulatum* antibody detection assay. *BMC Infect Dis* 16, 87 (2016). Doi: 10.1186/s12879-016-1427-0.

Almeida, MA. (2019). *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*. 62(3):261-267. Doi: 10.1111/myc.12877.

- Andrews C, Mathew J. (2018). The morning after rash: Erythema nodosum due to emergency contraception. *J Case Rep Images Med*, 4:100045Z09CA. Doi: 10.5348/100045Z09CA2018CL.
- Arechavalia A, Bianchi M, Messina F, Romero M, Negroni R, Santiso G. (2017). Usefulness of an elisa kit for the detection of *Histoplasma capsulatum* antigen in patients with aids. *Rev Patrol Trop*, 46(2), 135-45. Doi: 10.5216/rpt.v46i2.47418.
- Akram SM & Koirala J. (2018). Histoplasmosis. *StatPearls Publishing* Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448185/#article-22910.s6>>.
- Azar M & Hage CA. (2017). Laboratory Diagnostics for Histoplasmosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 55(6): 1612-20. Doi: 10.1128/JCM.02430-16.
- Bauddha NK *et al.* Progressive disseminated histoplasmosis in an immunocompetent adult: A case report. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2018; 7(2):126-29. Doi: 10.5582/irdr.2018.01022.
- Brasil. (2010). Doenças infecciosas e parasitárias. Ministério da Saúde. Guia de bolso. 8º ed.
- Brasil. (2018). *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos*. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde- Departamento de vigilância, prevenção e controle das infecções sexualmente transmissíveis do HIV/AIDS e das hepatites virais.
- Cáceres DH, Samayoa BE, Medina NG, Tobón AM, Guzmán B, Mercado D, Restrepo A, Chiller T, Arathoon EE, Gómez BL. (2018). Multicenter Validation of Commercial Antigenuria Reagents To Diagnose Progressive Disseminated Histoplasmosis in People Living with HIV/AIDS in Two Latin American Countries. *J Clin Microbiol*. 25;56(6). pii: e01959-17. doi: 10.1128/JCM.01959-17.
- Cano LE, Gonzalez A & Munoz, CO. (2010). Detecção e identificação de *histoplasma capsulatum* pelo laboratório: dos métodos convencionais aos testes moleculares. *Infectar vol.14 suppl.2* Bogotá. Doi: 10.1590/S0037-86822009000200020.

Coelho EMM *et al.* (2014). Histoplasmose disseminada aguda como primeira manifestação da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. *Rev Bras Med*, 71(1): 339-342. Doi:10.2676/S0065-8826286392747740000.

Correia FGS. (2012). *Análise espacial dos casos de Histoplasmose disseminada associada a AIDS no município de Fortaleza*. (Pós em saúde coletiva). Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Departamento de Saúde Comunitária. Mestrado em Saúde pública.

De D & Nath UK. (2015). Disseminated Histoplasmosis in Immunocompetent Individuals- not a so Rare Entity, in India. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 20;7(1): e2015028. Doi: 10.4084/MJHID.2015.028.

Fandiño-devia E *et al.* (2016). Antigen Detection in the Diagnosis of Histoplasmosis: A Metaanalysis of Diagnostic Performance. *Mycopathologia*, 181, p. 197–205. Doi: 10.1007/s11046-015-9965-3.

Falci, DR *et al.* (2017). Progressive disseminated histoplasmosis: a systematic review on the performance of non-culture-based diagnostic tests. *Braz J Infect Dis*, 21(1): 7-11. ISSN 1413-8670. Doi: 10.1016/j.bjid.2016.09.012.

Franco RAF, Díaz AG & Alonso ADJF. (2019). Chronic Progressive Disseminated Histoplasmosis in a Mexican Cockfighter. *Images in Clinical Tropical Medicine*, Jan. 92(1): 4-5. Doi: 10.4269/ajtmh.14-0086.

Fechine MAB. (2011). *Histoplasmose em indivíduos hiv positivos no estado do Ceará: estudo clínico-epidemiológico e teste de sensibilidade antimicrobiana de cepas de histoplasma capsulatum var. capsulatum*. (Pós graduação em ciências médicas). Universidade federal do Ceara. Faculdade de Medicina.

Furuie JL. (2014). *Desenvolvimento de sonda cadeado para diagnóstico molecular de Histoplasma capsulatum baseado na técnica de amplificação em círculo rolante (RCA)*. (Pós em Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia). Universidade Federal do Paraná.

Garfoot AL & Rappleye CA. (2016). *Histoplasma capsulatum* surmounts obstacles to intracellular pathogenesis. *The FEBS journal*, 283(4): 619-33. Doi: 10.1111/febs.13389.

Guarner J & Brandt ME. (2011). Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev.* 24(2):247-80. Doi: 10.1128/CMR.00053-10.

Guedes GMM. (2018). *Histoplasmose disseminada em pacientes com AIDS no estado do Ceara: aspectos epidemiológicos, diagnostico, e analise in vitro da sensibilidade antifúngica e do biofilme do Histoplasma capsulatum.* (Pós graduação em micologia médica).

Universidade Federal do Ceara – faculdade e medicina- departamento de patologia e medicina legal. Fortaleza.

Gonzalez HH *et al.* (2019). Disseminated Central Nervous System Histoplasmosis: A Case Report. *Cureus*, 11(3): e4238. Doi: 10.7759/cureus.4238.

Jain N *et al.* (2016). Fibrosing mediastinitis: when to suspect and how to evaluate?. *BJR Case Rep*, 2(1): 20150274. Doi: 10.1259/bjrcr.20150274.

Johnson LB, Tanveer F & Younas N. (2019). Chronic progressive disseminated histoplasmosis in a renal transplant recipient. *Medical Mycology Case Reports*, 23:53–4. Doi: 10.1016/j.mmcr.2018.12.006

Kandi V *et al.* (2016). Chronic Pulmonary Histoplasmosis and its Clinical Significance: an Under-reported Systemic Fungal Disease, 8(8): e751. *Cureus*. Doi: 10.7759/cureus.751.

Lima RC. (2013). *Estudo dos fungos dimórficos Coccidioides podassi e Histoplasma capsulatum var. capsulatum: Caracterização laboratorial com ênfase no perfil de sensibilidade ao sesquiterpeno farnesol, in vitro.* (Pós graduação em microbiológica clínica) - Universidade Federal do Ceara – Faculdade de Medicina- Departamento de patologia e medicina legal.

Lima MM *et al.* (2012) Histoplasmose disseminada com cavitação pulmonar, padrão miliar e acometimento laringotraqueobrônquico em paciente imunocompetente. Relato de caso. *Rev.*

*Soc. Bras. Clín. Méd*, 10(1): 61-4. Disponível em:< <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n1/a2672.pdf>>. Acesso em: 03 mai.2020.

Melo LSM. (2019). *Abordagem soropidemiológica e multifatorial da histoplasmose: uma revisão sistemática*. Instituto biomédico. Programa de pós-graduação em microbiologia e parasitologia aplicadas (ppgmpa).

Mineo JR. *et al.* (2016). *Manual ilustrado de práticas laborais em imunologia*. EDUFU.

Olivares LRC. (2015). *Histoplasmose*. Unidade de Micologia, Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Faculdade de Medicina, UNAM.

Oliveira AR & Rocha MS. (2017). Secretomas de fungos patogênicos humanos: uma interação patógeno- hospedeiro. *Revista oswaldo cruz*. Disponível em:< [https://oswaldocruz.br/revista\\_academica/content/pdf/Edicao\\_15\\_OLIVEIRA\\_Amanda\\_Rodrigues\\_de\\_-\\_ROCHA\\_Marcia\\_Santos.pdf](https://oswaldocruz.br/revista_academica/content/pdf/Edicao_15_OLIVEIRA_Amanda_Rodrigues_de_-_ROCHA_Marcia_Santos.pdf)>. Acesso em: 03 mai.2020.

Oliveira PB, Abreu MAMM & Mattos ALA. (2016). Importance of multidisciplinary approach in diagnosis of histoplasmosis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 91(3). Doi: 10.1590/abd1806-4841.20163821.

Passos AN *et al.* (2014). Immunological assays employed for the elucidation of an histoplasmosis outbreak in São Paulo, SP. *Braz J Microbiol*, 45(4). Doi: 10.1590/S1517-83822014000400028.

Pereira, AS, Shitsuka, DM, Parreira, FJ & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Disponível em: [https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic\\_Computacao\\_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1](https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1).

Pizzini CV. (2013). *Ferramentas proteômicas na identificação de novos alvos antigênicos na proteína M do Histoplasma capsulatum e aplicação em ensaios imunoenzimáticos*. Tese (Doutorado em pesquisa clínica em doenças infecciosas) - Fundação Oswaldo Cruz - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – IPEC.

Ribeiro JF. (2012). *Histoplasma Capsulatum var. capsulatum: taxa de conversão in vitro, detecção do gene ryp1 e estudo da diversidade genética de sepas brasileiras*. Tese (Pós graduação em Microbiologia Clínica) - Departamento de Medicina e Patologia Legal – Faculdade de Medicina- Universidade Federal do Ceará.

Santos B *et al.* (2018). Molecular detection of *Histoplasma capsulatum* in insectivorous and frugivorous bats in Southeastern Brazil. *Medical Mycology*, 56(8), November. Doi: 10.1093/mmy/myx138.

Staffonali S *et al.* (2018). Acute histoplasmosis in immunocompetent travelers: a systematic review of literature. *BMC Infectious Diseases*, 18:673. Doi: 10.1186/s12879-018-3476-z.

Stancari RCA. (2013). Determinação da sensibilidade do teste de ELISA para pesquisa de *Cryptosporidium spp.* e *Giardia spp.* em amostras de águas brutas. *Rev Inst Adolfo Lutz*, 72(3): 234-8. Doi:10124/1453736-013.

Silva TC. (2013). *Perfil epidemiológico dos pacientes com Histoplasmoze disseminada associada a aids em Goiânia – GO*. (Dissertação de mestrado do programa de pós – graduação em medicina tropical e saúde pública) Ministério da saúde. Universidade federal de Goiás – Instituto de patologia tropical e saúde pública.

Soares DA. (2012). *Infecção por Histoplasma capsulatum em profissionais e estudantes de instituições saude de Fortaleza –CE*. (Mestrado em saúde pública, epidemiologia).

Departamento de saude comunitária da faculdade de Medicina da Universidade do Ceara.

Tobon A. (2012). Protocolo de estudio y manejo de histoplasmosis. *Infectio*, 16(Supl 3): 126-28. Doi: 10.1016/S0123-9392(12)70039-5.

Strock SB. *et al.* (2015). Fibrosing mediastinitis complicating prior histoplasmosis is associated with human leukocyte antigen DQB1\*04:02 – a case control study. *BMC Infect Dis*, 15: 206. Doi: 10.67365/87328739.

Wheat LJ *et al.* (2016). Histoplasmosis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 30(1):207-27. Doi: 10.1087/8047927-98.

Zanotti P. *et al.* (2018). Disseminated Histoplasmosis as AIDS-presentation. Case Report and Comprehensive Review of Current Literature. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, .1.10(1): e2018040. Doi: 10.4084/MJHID.2018.040.

**Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Dáfinne Gonçalves Oliveira – 50%

Katia Cilene da Silva Felix – 15%

João Victor Cordeiro Farias – 10%

Isabela Cristina Cordeiro Farias – 25%