

HISTOPLASMOSE CLÁSSICA: REVISÃO*

CLASSIC HSITOPLASMOSIS: REVIEW

Thais Ferrarelli Rossini¹ & Letícia Silveira Goulart²

RESUMO - A histoplasmose clássica é uma infecção micótica causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, fungo que se apresenta em duas formas morfológicas: uma miceliar, presente no solo e uma leveduriforme, presente no hospedeiro. A forma miceliar produz hifas septadas hialinas e conídios. O *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* é encontrado em fezes de aves e morcegos, cavernas, árvores ocas, construções antigas e sótãos, sendo estes, fontes importantes de infecção. A infecção ocorre quando o micélio composto de hifas e conídios se torna aerolizado por alterações físicas e são inalados. Nos pulmões, os fragmentos de hifas e conídios diferenciam-se em leveduras que sobrevivem e se proliferam no interior de macrófagos. As formas clínicas incluem a infecção assintomática (forma mais comum), infecção pulmonar aguda, histoplasmose disseminada e histoplasmose pulmonar crônica. A incidência da histoplasmose tem aumentado dramaticamente, principalmente como resultado de alterações do sistema imune associadas com transplantes de órgãos e medula, SIDA ou quimioterapia. O diagnóstico laboratorial baseia-se no exame direto, cultura, provas sorológicas e reação intradérmica.

PALAVRAS-CHAVE - Histoplasmose, histoplasmina e *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*.

SUMMARY - Classic histoplasmosis is a micotic infection caused by dimorphic fungus *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, this fungus exists in two morphological forms: a mycelial form in soil and a yeast form in the host. The mycelial form produces hifas septadas hialinas and conidia. *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* is found in excrements of birds and bats, hollow caves, trees, old constructions and attics, being these important sources of infection. The infections occur when mycelia become aerosolized by physical perturbation and are inhaled. Within the lung, hyphal fragments and conidia differentiate into yeasts that survive and proliferate within alveolar macrophages. The clinical forms can be asymptomatic infection (most common form), acute pulmonary infection, disseminated histoplasmosis and pulmonary chronic histoplasmosis. In recent decades, the incidence of histoplasmosis has increased dramatically, mainly as the result of immune status alterations associated with organ or bone marrow transplantation, AIDS, or cancer chemotherapy. The laboratorial diagnosis is based on the direct examination, culture, serological tests and intradermal reaction.

KEYWORDS - Histoplasmosis, histoplasmin and *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*.

INTRODUÇÃO

A histoplasmose clássica (Doença de Darling, Citomicrose Reticulo – Endotelial de Humphrey, Doença das Cavernas) é uma infecção micótica causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, que apresenta especial afinidade patogênica ao Sistema Reticulo Endotelial (S.R.E.). É uma micose endêmica nos Estados Unidos, América Latina, parte da Ásia e África. Podemos denominar essa infecção como "micose do futuro", pois o número de casos tende a aumentar, à medida que se pensa em tais processos^{4, 10, 12, 13, 21}.

O *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* é um fungo saprófita do solo, que cresce na forma miceliar a temperatura de 25°C, em associação com solos úmidos contendo elevados teores de nitrogênio. O fungo tem sido encontrado em dejetos de aves e morcegos, cavernas, árvores ocas, construções antigas e sótãos, sendo estes, fontes importantes de infecção e, além disso, a própria movimentação do solo proporciona o transporte de esporos pelo ar^{2, 6, 10, 24}.

O contágio por este fungo se dá através da inalação de esporos, desenvolvendo-se a primoinfecção no pulmão. Na maioria dos indivíduos, esta forma clínica é benigna, passando despercebida ou com sintomas semelhantes à uma infecção viral, do tipo resfriado comum. Como seqüelas, podem ficar calcificações residuais nodulares no pulmão, semelhante ao que ocorre na tuberculose. Alguns indivíduos podem apresentar a forma disseminada da infecção, incluem-se as pessoas com idades extremas (menores de 1 ano e maiores de 60 anos de idade) e pessoas com déficit de imunidade como pacientes em tratamento com corticóides,

leucêmicos, transplantados, pacientes que estão fazendo quimioterapia ou pacientes com SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)^{10, 13, 17, 21, 24}.

Existem fatores que influenciam na preservação e evolução da doença como a quantidade de esporos inalados e o estado imune do hospedeiro. A grande maioria das infecções são assintomáticas, por afetarem indivíduos imunocompetentes e com pouca exposição ao fungo¹⁰.

O objetivo dessa revisão bibliográfica é apresentar o fungo *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* como um patógeno de importância ascendente, principalmente após o advento da SIDA, bem como a epidemiologia dos casos ocorridos na região de Santo Ângelo – RS.

Para a análise da doença profunda, foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases de dados do Lilacs, Medline, Pubmed e Scielo empregando-se as seguintes palavras chaves: Histoplasmose, Histoplasmina e *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*.

A pesquisa foi realizada de março a maio de 2005, sem restrição de idioma, sendo destacado os períodos de 1991 à 2005.

PATOGENIA

O contágio ocorre através da inalação de esporos do fungo. Uma vez o fungo instalado nos alvéolos pulmonares, é fagocitado por macrófagos. Com a temperatura corporal (37°C), passa para a forma de levedura, multiplicando-se dentro dos fagolisossomos e lisando o macrófago. As infecções por *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* são controladas por células T auxiliares que reconhecem os antígenos da parede celular fúngica e proteínas do choque

Recebido em 27/12/2005

Aprovado em 02/08/2006

*Revisão realizada como Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia Análises Clínicas da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Campus de Santo Ângelo/RS

¹Graduanda do Curso de Farmácia Bioquímica Clínica, da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI.

²Professora Mestre das disciplinas de Parasitologia Clínica, Bacteriologia Clínica I e II e Micologia Clínica do Curso de Farmácia, da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e Das Missões – URI.

térmico e secretam interferon-gama que ativa os macrófagos para destruírem as leveduras intracelulares. O *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* induz os macrófagos a secretarem Fator de Necrose Tumoral-alfa (FNT- α), que estimula outros macrófagos a destruírem o fungo. Se a resposta do sistema imune é adequada, ocorre uma intensa reação granulomatosa seguida de cicatrização, fibrose e calcificação. Se não for controlada, a infecção pode alcançar os gânglios mediastínicos, corrente sanguínea e outros órgãos ricos em sistema monocítico – histiocitário como o fígado e baço^{5, 10, 9}.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Diversas formas de classificação da histoplasmose têm sido utilizadas, entretanto, a forma mais recentemente proposta é: infecção assintomática, infecção pulmonar aguda, histoplasmose disseminada (aguda - tipo infantil, subaguda – tipo juvenil, crônica – tipo adulta e oportunística) e histoplasmose pulmonar crônica^{8, 9, 13, 21}.

INFECÇÃO ASSINTOMÁTICA

Esta forma compreende aproximadamente 90-95 % dos casos de histoplasmose e nesses pacientes não é observada nenhuma sintomatologia clínica. O único dado observado está relacionado a uma conversão para positiva da reação intradérmica a histoplasmina e por reações sorológicas da infecção micótica. Pode-se ainda observar nesses pacientes evidências radiológicas, com presença de nódulos pulmonares calcificados, infiltrados pulmonares ou linfadenomegalias hiliares ou mediastínicas, nos quais se demonstra a presença de *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*^{4, 20, 21}.

INFECÇÃO PULMONAR AGUDA

A doença aguda, que resulta na infecção primária, regride mais, freqüentemente, de modo espontâneo no decorrer de três a seis semanas, mas pode provocar complicações precoces e tardias^{13, 21, 26, 27}.

A infecção pulmonar aguda é manifestada por febre, calafrios, cefaléia, tosse improdutiva, dor torácica pleurítica ou subesternal, mal – estar e mialgia, podendo ser confundida com uma doença gripal. O período de incubação varia de 10 à 18 dias ou mais nos indivíduos que têm primoinfecção. Entretanto, nos casos de reinfecção, esse período é bem mais curto, variando de 3 à 7 dias. Os sintomas desaparecem habitualmente sem tratamento em duas semanas e em poucas vezes podem durar mais de seis semanas. Esta forma de histoplasmose raramente se revela mortal^{13, 21, 26, 27}.

Radiologicamente, essa forma caracteriza-se por pequenas áreas de pneumonite em meio a infiltrado intersticial difuso. Linfadenomegalia hilar é um achado freqüente, diferenciando a histoplasmose das pneumonias bacterianas e virais^{13, 21, 26, 27}.

HISTOPLASMOSE DISSEMINADA

A histoplasmose disseminada é definida pela presença de foco extrapulmonar e extraganglionar mediastínicos de curso progressivo. Representa a forma menos comum de histoplasmose (10% dos casos) desenvolve-se principalmente em indivíduos com imunidade deficiente, tais como lactentes com sistema imune imaturo; hospedeiros imunocomprometidos, como receptores de órgãos tratados com

corticóides e indivíduos infectados pelo HIV (Vírus da Imunodeficiência Adquirida). Esta forma pode ser dividida em quatro subtipos, que são: histoplasmose disseminada aguda (tipo infantil), histoplasmose disseminada subaguda (tipo juvenil), histoplasmose disseminada crônica (tipo adulto) e histoplasmose oportunística^{1, 4, 9, 19, 20, 21, 25}.

Histoplasmose Disseminada Aguda (Tipo Infantil)

A histoplasmose disseminada aguda acomete freqüente crianças com menos de dois anos de idade. Tem início súbito e gradual, sendo geralmente precedida pela histoplasmose aguda. Febre, irritabilidade, fadiga progressiva, perda de peso e tosse são os sintomas iniciais. Em seguida surgem diarreia, vômitos e aumento do volume abdominal (hepatoesplenomegalia) e presença de linfadenomegalias superficiais. As manifestações hematológicas caracterizam-se por anemia, leucopenia e trombocitopenia. Em exames radiológicos podem ser evidenciadas lesões sugestivas de infecção primária ou quadro de pneumonia intersticial. Não diagnosticada e não tratada corretamente, essa forma evolui para o óbito em cerca de duas a cinco semanas^{1, 4, 9, 19, 20, 21, 25}.

Histoplasmose Disseminada Subaguda (Tipo Juvenil)

Esta forma manifesta-se por febre moderada e intermitente, mal-estar, astenia e emagrecimento progressivo. As lesões, em número variável e que surgem em seqüência indeterminada, conforme a localização, manifestam-se como doença ulcerativa intestinal, insuficiência supra-renal, meningoencefalite, síndrome de compressão medular ou lesões osteolíticas, lesões cutâneas ou subcutâneas, sendo pouco freqüentes ulcerações da orofaringe. Hepato e esplenomegalia são muito comuns^{1, 4, 9, 19, 20, 21, 25}.

Histoplasmose Disseminada Crônica (Tipo Adulto)

A histoplasmose disseminada crônica predomina em adultos acima de 40 anos e apresenta lesões de orofaringe ou laringe em cerca de 70% dos casos. Muitas vezes, nas áreas endêmicas, pode ser a única manifestação. Febre baixa e intermitente, astenia e emagrecimento acompanham a evolução muito lenta das lesões, que podem regredir espontaneamente e reaparecer no mesmo sítio orgânico ou em outro sítio. Esses episódios podem ocorrer durante 10 anos ou mais^{1, 4, 9, 19, 20, 21, 25}.

HISTOPLASMOSE OPORTUNÍSTICA

Nas áreas endêmicas de histoplasmose são muitos os casos da micose oportunística associada à doença de Hodgkin, linfossarcoma, leucemia, lúpus eritematoso sistêmico, AIDS, transplantados, usuários de corticóides e pacientes em quimioterapia. Nessas situações, a micose pode originar-se de um reinfecção endógena ou exógena. A febre está sempre presente, tosse pouco produtiva ou não-produtiva, dispnéia, infiltrado intersticial difuso, linfadenomegalias hiliares e hepatoesplenomegalia. A maior dificuldade neste processo é a diferenciação entre as manifestações da doença de base e da micose e, às vezes, seu tratamento pode ser agressivo para o paciente. Quando não diagnosticada corretamente evolui para o óbito^{7, 20, 21}.

HISTOPLASMOSE PULMONAR CRÔNICA

A histoplasmose pulmonar crônica está relacionada à presença de enfisema centrolobular ou bolhoso ou defeito anatômico estrutural que favorece à instalação do foco inicial da doença. Com freqüência, assemelha-se a tuberculose quanto à sintomatologia e manifestações radiográficas, embora a evolução desse tipo de histoplasmose seja mais

leve e indolente que a tuberculose. A colonização dos espaços aéreos determina a produção local de material líquido rico em elementos fúngicos que, por disseminação, causam focos de pneumonite segmentar, ocasionando fibrose pulmonar progressiva. Incide geralmente em homens, a partir da terceira década de vida, residentes em áreas endêmicas^{13, 21, 26, 27}.

EPIDEMIOLOGIA

Na primeira metade do nosso século, casos de histoplasmose foram relatados de modo esporádico, principalmente nos Estados Unidos, isto é, nas regiões dos Grandes Lagos e no vale do Mississipi. Nessas áreas endêmicas, mais de 80% dos indivíduos são infectados aos 20 anos de idade. Entretanto, essa incidência, inicialmente tão circunscrita, começou a ganhar outros continentes no final da década de 1960^{9, 15, 24, 20, 21}.

Atualmente a histoplasmose possui distribuição mundial, tendo sido descrita em mais de 50 países, com maior prevalência nas zonas tropicais e temperadas^{9, 20, 21, 24}.

A delimitação das áreas endêmicas é verificada através da reação intradérmica com histoplasmina e do estudo em animais. Há relatos de microepidemias em grupos de indivíduos que visitaram grutas habitadas por morcegos ou tiveram contato com galinheiros, pombais ou casas desabitadas^{9, 20, 21, 24, 29}.

No Brasil, a infecção é descrita em casos esporádicos, tendo relatos de surtos no Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro e Minas Gerais. Outros países, com regiões endêmicas, na América do Sul são Argentina, Venezuela, Colômbia e Peru^{9, 20, 21, 24}.

No Rio Grande do Sul, um estudo feito por Zembrzuski e colaboradores no ano de 1992, que foi realizado com 161 soldados, na faixa etária dos 17 aos 19 anos, onde contataram a prevalência de histoplasmose através da reação cutânea positiva para histoplasmina. A partir disto, concluiu-se que 48% da população estudada apresentava positividade para esta reação, caracterizando este local como foco ambiental do fungo.

No caso de uma infecção pulmonar, esta não confere imunidade protetora; por conseguinte, pode ocorrer reinfeção. Apesar de a idade, o sexo e a raça não afetarem, significativamente, a suscetibilidade à infecção, os homens brancos de meia idade com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) pré-existente parecem correr o maior risco de desenvolver a forma pulmonar crônica. Nos últimos anos o *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* surgiu como patógeno oportunista, sobretudo em hospedeiros com imunidade celular alterada, principalmente em pacientes com SIDA^{9, 20, 21, 24}.

A partir de 1987 todos os casos de indivíduos infectados pelo HIV com histoplasmose extrapulmonar foram definidos como tendo SIDA, pelo Centers for Disease Control (CDC)¹. Em áreas endêmicas da micose, esta doença pode representar a primeira manifestação da SIDA. Nesta síndrome, como em outras doenças imunodepressoras, a histoplasmose representa, muito provavelmente, uma reativação de focos latentes de infecção pregressa ou, mais raramente, aquisição exógena, por ocasião da imunodepressão¹.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Para um diagnóstico correto, cabe destacar a importância da anamnese, que deve basear-se no estado de saúde do paciente e se este apresenta histórico de permanência em país endêmico. Também é necessário a obtenção de uma amostra adequada, principalmente respiratórias, e a

punção ou aspiração de medula óssea. A abordagem diagnóstica varia, em parte, com a síndrome clínica em consideração. Contudo, o diagnóstico definitivo de histoplasmose deve ser confirmado através de exames laboratoriais pelo encontro do agente em esfregaços de espécimes clínicos ou em cortes histológicos de tecidos biopsiados e pelo isolamento em cultivo e identificação do fungo^{9, 18, 20, 21}. Para o diagnóstico da histoplasmose diversos materiais biológicos podem ser utilizados, como: escarro, urina, raspados ou exudatos da lesão, aspirado de medula óssea ou leucócitos para cultura; biópsias de medula óssea, da pele ou de linfonodos para estudo histológico; e sangue para provas sorológicas^{2, 3, 4}.

DIAGNÓSTICO MICOLÓGICO

O diagnóstico micológico da histoplasmose é baseado no encontro do seu agente casual, *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, em materiais biológicos. Para isso, empregam-se, concomitantemente, duas metodologias: exame direto e cultura^{20, 21}.

Exame Microscópico Direto

O exame do material a fresco tratados com hidróxido de potássio (KOH) a 10% tem pouco valor porque se trata de parasito com pequenas dimensões, aproximadamente 3 micras de diâmetro, difícil de ser diferenciado^{4, 20, 21}.

Nos esfregaços corados por Giemsa, o *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* é visualizado como elementos arredondados ou ovalados, dentro de macrófagos. O citoplasma se cora de azul claro, e o núcleo localizado em um dos pólos, se cora mais intensamente. Observa-se um halo claro ao redor do fungo. Essas formas são difíceis de ser visualizadas no exame direto do escarro. O melhor rendimento é obtido com esfregaços submetidos à impregnação pela prata, embora persistam as dificuldades de interpretação^{21, 22, 23, 24}.

Cultura

As amostras devem ser cultivadas a 37°C, podendo ser utilizados os ágaros: Sabouraud dextrose sólido; Mycobiotic® ou o Mycosel® (ambos contendo cloranfenicol e cicloheximida); o meio BHI (ágar infusão cérebro – coração) adicionado de cloranfenicol e de cicloheximida na proporção de 0,05g e 0,5 g/mL, respectivamente, ou BHI - ágar sangue^{4, 20, 21}.

O fungo é dimórfico, isto é, apresenta forma micial na temperatura de 25°C e forma leveduriforme, quando cultivado em meios ricos a 37°C¹¹.

A 22-28°C crescem cultivos brancos, algodonosos de desenvolvimento lento, com micélio aéreo que tendem a escurecer com o tempo. Microscopicamente, observam-se hifas delicadas, septadas, microconídios lisos ou clamidoconídios lisos e esquinulados, além de uma grande quantidade de macroconídios tuberculados (ou mamilonados) conhecidos como estalagmosporos. Em meios ricos como o BHI, acrescidos ou não de sangue incubados a 37°C, o *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* cresce na forma de levedura, formando colônias cremosas, úmidas, brilhantes e lisas^{11, 20, 21, 24}.

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

A histoplasmose é uma doença granulomatosa e seu diagnóstico histopatológico pode ser feito quando macrófagos parasitados com células leveduriformes são visualizados em cortes histológicos corados pela hematoxilina-eosina. Cada levedura aparecerá como um corpúsculo levemente basofílico, esférico ou ovalado, rodeado por um halo claro delimitado por uma parede celular muito fina e hialina²¹.

Nas lesões pulmonares crônicas, a reação é a de granuloma com ou sem células gigantes de Langhans, tendo a parte central necrosada, calcificada e as margens fibrosadas⁴.

DIAGNÓSTICO IMUNOLÓGICO

Devido a resposta imunológica tanto celular como humoral em pacientes imunocompetentes, pode-se realizar provas sorológicas e cutâneas. Nas primeiras, detectam-se anticorpos e antígenos do fungo que permitem monitorar a evolução e a resposta ao tratamento, as outras servem para evidenciar a reação de hipersensibilidade tipo IV¹⁸.

As provas sorológicas são muito úteis para o diagnóstico de histoplasmose, tanto que resultam positivas em 80% das formas disseminadas, 90% das formas pulmonares agudas e 100% das formas pulmonares crônicas¹⁰.

Reações Sorológicas

Para as reações sorológicas, podem ser utilizadas várias técnicas como a Reação de Fixação do Complemento (RFC), Imunodifusão Dupla (ID) e Radioimunoensaio (RIA)^{4,21}.

Para fixação do complemento, pesquisa-se anticorpos contra o antígeno extraído da fase leveduriforme do *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, porque se mostra mais sensível. Os resultados da RFC interpretam-se como em outras infecções micóticas, isto é, quanto mais grave o paciente, tanto mais alto o título da reação e vice-versa. Um pouco antes da morte, o título pode cair à zero^{4,21}.

A Imunodifusão Dupla baseia-se na pesquisa de anticorpos que são produzidos após reagirem com precipitinas específicas (H e M). É técnica mais utilizada para auxiliar no diagnóstico das micoses sistêmicas^{4,21}.

O teste de ID tem sido mundialmente aceito como o principal método para detecção de anticorpos na histoplasmose, porque além de ser prova de fácil e rápida execução, é mais específica que outras provas sorológicas²¹.

O RIA é o teste mais sensível para detecção de antígenos circulante de *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. Quase todos os pacientes com histoplasmose disseminada apresentam teste positivo para o antígeno no soro ou na urina. Os níveis de antígeno caem após tratamento bem sucedido, porém reaparecem durante a recidiva. Apesar da ocorrência de reações cruzadas com outras micoses, este teste para antígeno é mais sensível do que os testes de anticorpos convencionais em pacientes com SIDA acometidos de histoplasmose^{2,3}.

Reações Cutâneas

O teste mais utilizado de reação cutânea é o intradérmico pela histoplasmina. O antígeno histoplasmina é um filtrado de culturas de *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. Uma reação positiva tem valor diagnóstico quando, antes da manifestação sintomática da infecção, for constatada reação negativa. Também tem valor diagnóstico a reação positiva em crianças menores de 2 anos de idade. A reação negativa pode significar ausência de infecção, infecção muito recente ou fase terminal da doença^{2,3,4,21}.

O teste cutâneo com histoplasmina resulta numa técnica sensível, rápida e confiável, com resultado positivo em 50% dos pacientes. Não resulta de tanta utilidade em áreas endêmicas onde é positivo em 80% das pessoas maiores de 16 anos. A resposta celular manifesta-se habitualmente de 15-40 dias após o contato ou de 30-50 dias após o início dos sintomas, mantendo-se positiva durante anos. Pode apresentar falso-positivos por reações cruzadas com outros fungos (*Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* e *Paracoccidioides brasiliensis*) e falso-negativos em pacientes imunossuprimidos¹⁰.

O teste cutâneo com histoplasmina, apesar de importante nos estudos epidemiológicos, não é recomendado para fins de diagnóstico, devido a uma elevada taxa de positividade entre pessoas que residem em áreas endêmicas. Além disso, o teste cutâneo pode produzir uma falsa elevação nos títulos de anticorpos séricos^{9,18,20,21}.

Baseando-se nas diferentes provas diagnósticas, em caso de doença autolimitada, devem-se fazer provas sorológicas. Para a forma pulmonar crônica e disseminada recomenda-se fazer o cultivo, biópsia e sorologia. Nas formas disseminadas a forma mais rápida e útil é a determinação do antígeno²⁸.

TRATAMENTO

A histoplasmose geralmente é uma infecção benigna e autolimitada. Os casos de regressão espontânea não necessitam de tratamento específico, sendo repouso e observação clínica as medidas mais eficazes. O cetoconazol constitui o tratamento utilizado para infecção leve ou moderada. Na doença disseminada, o tratamento sistêmico com anfotericina B é quase sempre curativo, embora alguns pacientes possam necessitar de tratamento prolongado e de monitorização, devido à ocorrência de recidivas. Tipicamente, os pacientes com SIDA sofrem recidiva apesar da terapia, que seria curativa em outros indivíduos. Por conseqüência os pacientes com SIDA necessitam de terapia de manutenção com cetoconazol por via oral ou com anfotericina B semanalmente^{2,3,4,11,16,17,20,21,22,24}.

REFERÊNCIAS

1. BORGES, A. S.; FERREIRA, M. S.; SILVESTRE, M. T.; NISHIOKA, S. de A.; ROCHA, A. Histoplasmose em Pacientes Imunodeprimidos: Estudo de 18 Casos Observado em Uberlândia, MG. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 30, p. 119-124, 1997.
2. BROOKS, G. F.; BUTEL, J. S.; MORSE, S. A. *Microbiologia Médica*. 21ª Edição. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro: 2000.
3. BROOKS, G. F.; BUTEL, J. S.; ORNSTON, N. *Microbiologia Médica*. 20ª Edição. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro: 1998.
4. CARVALHÃES, J. *Micologia Médica. Control - Lab*. Rio de Janeiro: 1999.
5. CONTRAN, R., S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. *Robbins Patologia Estrutural e Funcional*. 6ª Edição. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro: 2000.
6. CURY, G. C.; FILHO, A. D.; CRUZ, A. G. da C. e; HOBAIKA, A. B. de S. Surto de Histoplasmose em Pedro Leopoldo, Minas Gerais, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 34, p. 483-486, 2001.
7. D'AVILA, S. C. G. P.; CHAPADEIRO, E. Características Histopatológicas e Imunohistoquímicas das Lesões Cutâneas e da Mucosa Oral na Histoplasmose Disseminada de Portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 31, p. 539-547, 1998.
8. EISSENBERG, L. G.; GOLDMAN, W. E. *Histoplasma Variation and Adaptive Strategies for Parasitism: New Perspectives on Histoplasmosis*. *Clinical Microbiology Reviews*, 1991.
9. GOLDMAN, L.; BENNETT, J. C. Cecil, *Tratado de Medicina Interna*. v. II, 21ª Edição. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro: 2001.
10. FLOR, A.; ESTIVILL, D.; PÉREZ, R.; ORDEIG, J.; RAMOS, F.; BEL, J. S.; PUIG, X. *Histoplasmosis Pulmonar Aguda En Un Viajero Español a Nicaragua: Ejemplo de Enfermedad Importada*. *Revista Iberoamericana de Micología*. v. 20, p. 24-28, 2003.
11. HENRY, J. B. *Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais*. 19ª Edição. Editora Manole, São Paulo: 1999.
12. KONEMAN, E. W.; ALLEN, S. D.; JANDA, W.; SCHRECKENBERGER, P. C.; WINN, W. C. Jr. *Diagnóstico Microbiológico - Texto e Atlas Colorido*. 5ª Edição. Editora Médica, Rio de Janeiro: 2001.
13. LACAZ, C. da S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E. C.; VACCARI, E. M. H.; MELO,

- N. T. Tratado de Micologia Médica. Editora Sarvier. São Paulo: 2002.
14. LOPÉZ, M.; MEDEIROS, J. L. Semiologia Médica As Bases do Diagnóstico. V. II. 4ª Edição. Editora Revinter, Rio de Janeiro: 1999.
15. MONTES, M. Del R. R.; TAYLOR, M. L.; QUESADA, E. C.; ARANGO, A. C. M. Estado Actual de la Tipificación Del Hongo Patógeno *H. capsulatum* var. *capsulatum*: Uma Revisión de los Hallazgos. Revista Iberoamericana de Micología. v. 17, 2000.
16. NEGRONI, R. Clinical Spectrum and Treatment of Classic Histoplasmosis. Revista Iberoamericana de Micologia: 2000.
17. NEGRONI, R.; HELOU, S. H.; DANERI, G. L.; ROBLES, A. M.; ARECHAVALLA, A. I.; BIANCHI, M. H. Interrupción de la Profilaxis Secundaria Antifúngica em la Histoplasmosis Asociada al Sida. Revista Iberoamericana de Micología. v. 21, p. 75-78, 2004.
18. RODRIGUES, J. M. T.; FORCADELL, E. R.; GASCÓN, J.; JODRA, O. L.; ESPASA, M. Utilidad Diagnóstica de la Prueba Intradérmica com Histoplasmina no Endêmicas de Histoplasmosis. Revista Iberoamericana de Micologia. v. 17, p. 97-101, 2000.
19. SEVERO, L. C.; ZARDO, I. B.; ROESCH, E. W.; HARTMANN, A. A.. Acute Disseminated Histoplasmosis in Infancy in Brazil: Reporto a Case and Review. Revista Iberoamericana de Micologia. v. 15, p. 18-50, 1998.
20. SIDRIN, J. J. C.; MOREIRA, J. L. B. Fundamentos Clínicos e Laboratoriais de Micologia Médica. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro: 1999.
21. SIDRIN, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. Micologia Médica a Luz de Autores Contemporâneos. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro: 2004.
22. TIERNEY, L. M. Jr.; MCPHEE, S. J.; PAPADAKIS, M. A. Lange Diagnóstico e Tratamento 2004. 41ª Edição. Editora Atheneu, São Paulo: 2004.
23. TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. Microbiologia. 6ª Edição. Art-med Editora. Porto Alegre: 2000.
24. TRABULSI, L. R. Microbiologia. 2ª Edição. Editora Atheneu. São Paulo: 1998.
25. UNIS, G.; OLIVEIRA, F. de M.; SEVERO, L. C. Histoplasmosse Disseminada no Rio Grande do Sul. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 37, p. 463-468, 2004.
26. UNIS, G.; PEGAS, K. L.; SEVERO, L. C. Histoplasmona Pulmonar no Rio Grande do Sul. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 38, p. 11-14, 2005.
27. UNIS, G.; ROESCH, E. W.; SEVERO, L. C. Histoplasmosse Pulmonar no Rio Grande do Sul. Jornal Brasileiro de Pneumologia. v. 31, p. 52-59, 2005.
28. WHEAT, J. Dimorphic Fungi in Biology and Medicine. Plenum Press. P. 333-340, New York: 1993.
29. ZEMBRZUSKI, MM; BASSANESI, MC; WAGNER, LC; SEVERO, LC. An Intradermal Test With Histoplasmin and Paracoccidioidin in 2 Regions of Rio Grande do Sul. Revista da Sociedade de Medicina Tropical. v. 1, p. 1-3, 1996.

Endereço para correspondência:

Profª Letícia Silveira Goulart

Av. Universidade das Missões, 464/13203

CEP 98802-470 Santo Ângelo, RS, Brasil.

E-mail: lgoulart@urisan.tche.br



Sociedade Brasileira de Análises Clínicas®

**IFCC WORLDLAB
Fortaleza - Brasil**

**20º Congresso Internacional de Bioquímica e Medicina Laboratorial
35º Congresso Brasileiro de Análises Clínicas
8º Congresso Brasileiro de Citologia Clínica**

28 de setembro - 2 outubro/2008

Local:

Centro de Convenções do Ceará