



HISTOPLASMOSE: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS EM UMA PERSPECTIVA MULTIDISCIPLINAR

VICTORIA KAROLINE LIBÓRIO CARDOSO; GABRIELLE CRYSTINE LIMA
CANSANÇÃO MAVIGNIER; ISABELLE DE MIRANDA CORRÊA; JOCINEY JOSÉ
PEDROSO DA SILVA JÚNIOR; LEONARDO SOBRAL TORRES BEZERRA

RESUMO

Introdução: A histoplasmose é uma infecção fúngica causada pelo *Histoplasma capsulatum*, adquirida pela inalação de conídios presentes em solo contaminado. Pode variar de assintomática a sintomas graves, especialmente em pessoas com imunidade comprometida. Epidemiologicamente, é prevalente nas Américas e pode ser confundida com outras doenças respiratórias. O diagnóstico combina métodos como exame direto, cultura fúngica e PCR, sendo crucial para o tratamento eficaz da doença. **Metodologia:** A revisão metodológica deste trabalho utilizou bases de dados como PubMed e SciELO, considerando artigos dos últimos 20 anos sobre aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos da histoplasmose. **Resultados e discussão:** Clinicamente, essa patologia varia desde infecções assintomáticas até formas disseminadas graves, especialmente em indivíduos imunocomprometidos. O diagnóstico envolve exame direto, cultura, pesquisa de antígenos, sorologia e testes moleculares, sendo essencial para a melhoria das estratégias de manejo e tratamento. Historicamente descrita por Darling (1906), a doença afeta indivíduos de todas as idades, com maior gravidade em crianças menores de 1 ano e adultos acima de 50 anos, além de imunocomprometidos, onde se manifesta de forma oportunista. Estudos recentes identificam alta diversidade genética no gênero *Histoplasma*, complicando ainda mais o diagnóstico e tratamento. Os métodos diagnósticos variam em sensibilidade e especificidade, sendo a PCR uma ferramenta valiosa para detecção precoce. A histopatologia e testes imunológicos, como imunodifusão e fixação de complemento, são cruciais, com métodos moleculares emergentes melhorando a precisão diagnóstica. Em termos de tratamento, especialmente no Brasil, casos leves podem requerer apenas observação, enquanto formas graves necessitam de antifúngicos como itraconazol, anfotericina B e novos triazóis. Anfotericina B lipossomal é preferida para casos severos devido à sua eficácia. O tratamento prolongado com itraconazol é comum para prevenir recaídas. **Considerações finais:** A histoplasmose, apesar de baixa morbidade e mortalidade em imunocompetentes, apresenta desafios significativos em imunocomprometidos. A alta diversidade filogenética de *H. capsulatum* e a complexidade das interações hospedeiro-patógeno exigem abordagens diagnósticas e terapêuticas diversificadas e personalizadas. Avanços nas técnicas moleculares e imunodiagnósticas são promissores para um diagnóstico mais rápido e preciso, contribuindo para um manejo mais eficaz da doença.

Palavras-chave: Patologia; *Histoplasma capsulatum*; Infecções Fúngicas; Detecção; Tratamento.

1 INTRODUÇÃO

A histoplasmose é uma infecção fúngica endêmica em várias regiões do mundo, causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*. A doença é contraída através da inalação de conídios (esporos) presentes no solo contaminado com fezes de aves e morcegos. Clinicamente, pode variar desde infecções assintomáticas até formas disseminadas graves, especialmente em

indivíduos imunocomprometidos. O diagnóstico consiste no exame direto, cultura, pesquisa de antígenos, sorologia e testes moleculares. Assim, a compreensão aprofundada dessa micose é crucial para melhorar as estratégias de manejo e tratamento da doença.

Essa doença foi primeiramente descrita por Darling (1906), o qual, ao exame microscópico, identificou numerosos parasitos intracelulares, de formas ovaladas ou arredondadas, muito semelhantes às leishmanias, parecendo ter uma cápsula, sendo então considerado como um novo protozoário, denominado, então, *H. capsulatum*. Nessa perspectiva, ao se tratar da infecção primária da histoplasmose, verifica-se que sua ocorrência atinge indivíduos de qualquer idade e sexo, com acometimento maior de fígado e baço, sendo mais dependente da carga parasitária adquirida do que do estado imunológico do paciente.

Em relação à sua epidemiologia, o *H. capsulatum*, é endêmico em várias regiões do mundo, especialmente em áreas com solo rico em fezes de aves e morcegos. A prevalência é mais alta nas Américas, incluindo América do Norte, América Central e América do Sul, onde condições climáticas favorecem o crescimento do fungo. A doença pode ocorrer esporadicamente ou em surtos, afetando principalmente trabalhadores rurais, pessoas em contato com solo contaminado e indivíduos imunocomprometidos.

Quanto as faixas etárias e suas formas de acometimento da doença, verifica-se que ao se tratar de crianças com menos de 1 ano de idade e adultos com mais de 50 anos, a doença tende a apresentar formas mais graves e disseminadas. Em crianças pequenas, a imaturidade do sistema imunológico pode predispor a infecções severas. Por outro lado, adultos mais velhos frequentemente desenvolvem complicações devido a uma resposta imunológica menos eficiente. Sob outra perspectiva, pacientes imunocomprometidos, como aqueles com HIV ou submetidos a transplantes, estão em maior risco de desenvolver formas disseminadas da doença, onde o *H. capsulatum* se comporta como um patógeno oportunista, podendo levar a complicações graves e até mesmo fatalidade se não for instituído um tratamento oportuno e adequado.

Recentemente, em uma revisão de estudos taxonômicos feita por Taylor e colaboradores (2022), os autores assumiram que há pelo menos 14 grupos filogenéticos e quatro linhagens isoladas que classificam a alta diversidade do gênero *Histoplasma* spp. em todo o mundo. Majoritariamente, a histoplasmose causa baixa morbidade e mortalidade em pacientes imunocompetentes. Porém entre os pacientes imunocomprometidos, a histoplasmose é responsável por uma importante morbimortalidade podendo atingir taxas de letalidade variando em 10% a 53% em regiões onde a doença é conhecida. Conclusivamente, áreas onde há maior prevalência de histoplasmose e alta prevalência de HIV, ocorre um aumento nas taxas de letalidade.

Por fim, este trabalho tem como objetivo examinar os aspectos clínicos, diagnósticos e de tratamento da doença da histoplasmose, através de uma análise detalhada de suas características histopatológicas. Além disso, busca-se avaliar a eficácia dos métodos diagnósticos utilizados, bem como as abordagens terapêuticas aplicadas no manejo da doença, com o intuito de fornecer uma visão abrangente que possa contribuir para a melhoria das práticas clínicas e dos resultados terapêuticos.

2 METODOLOGIA

A metodologia empregada neste estudo envolveu uma revisão bibliográfica abrangente sobre a histoplasmose, utilizando bases de dados científicas como PubMed, SciELO e Google Scholar. Os termos de pesquisa incluíram “patologia”, “*histoplasma capsulatum*”, “infecções fúngicas”, “detecção” e “tratamento”. Os critérios de inclusão consideraram artigos publicados nos últimos 20 anos, em português e inglês, que abordassem aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos da histoplasmose. Artigos de revisão sem dados originais e estudos com populações não representativas foram excluídos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A histoplasmose apresenta uma ampla gama de manifestações clínicas, desde infecções assintomáticas até formas agudas e crônicas pulmonares, além de formas disseminadas (OLIVEIRA, 2023). Em pacientes imunocompetentes, a infecção pode ser autolimitada, mas em imunocomprometidos, como em portadores de HIV, a disseminação sistêmica é comum e pode ser fatal sem tratamento adequado. O diagnóstico é frequentemente complicado devido à semelhança de sintomas com outras doenças respiratórias, como tuberculose e outras pneumonias fúngicas. Métodos diagnósticos incluem cultura fúngica, testes sorológicos e moleculares, sendo a histopatologia essencial em casos disseminados. O tratamento varia conforme a gravidade da infecção, desde observação em casos leves até terapias antifúngicas intensivas em infecções graves.

Quanto à sua infectividade, o *Histoplasma capsulatum* depende da exposição aos conídios (partículas infectantes), da imunidade do hospedeiro, da virulência da cepa e da carga parasitária. Atividades como escavação, demolição e contato com fezes de aves ou morcegos aumentam significativamente o risco de infecção (LIMA; COSTA, 2018). Os conídios inalados chegam aos alvéolos pulmonares, onde se transformam em leveduras, desencadeando uma resposta inflamatória. Macrófagos e células mononucleares migram para o parênquima pulmonar, onde as leveduras se proliferam. A disseminação pode ocorrer para gânglios linfáticos, fígado, baço e medula óssea. Em indivíduos imunocompetentes, uma resposta imunológica do tipo Th1, mediada por interferon- γ , ajuda a controlar a infecção. Por outro lado, indivíduos imunossuprimidos, como pacientes com HIV ou submetidos a transplante de órgãos, apresentam maior risco de infecções graves e disseminadas (GOMES; CARVALHO, 2019). Nesses casos, a resposta imunológica é predominantemente do tipo Th2, que inibe a resposta Th1, resultando em granulomas mal formados e um curso mais grave da doença.

O diagnóstico histopatológico da histoplasmose envolve a identificação direta de leveduras de *H. capsulatum* em esfregaços sanguíneos ou em material obtido por punção de gânglios linfáticos, baço, medula óssea, e lavados broncoalveolares. As amostras são coradas por métodos específicos, como Giemsa, Leishman ou hematoxilina-eosina (H&E), para melhor visualização das leveduras (FERREIRA; ALBUQUERQUE, 2021). Técnicas adicionais como o Ácido periódico-Schiff (PAS) e Grocott-Gomori também são empregadas para ressaltar as características morfológicas das leveduras.

O diagnóstico imunológico envolve a detecção indireta da infecção através de antígenos ou anticorpos específicos presentes em fluidos orgânicos, além de testes de hipersensibilidade cutânea. Testes sorológicos, como a imunodifusão em gel (ID) e a reação de fixação de complemento (RFC), detectam anticorpos específicos e são mais eficazes quando utilizados em conjunto. A resposta imunológica humoral geralmente aparece entre duas a seis semanas após a exposição ao *H. capsulatum*. Nessa perspectiva, a pesquisa de antígenos, particularmente galactomananas, é utilizada para diagnósticos rápidos em fluidos corporais como sangue e urina, sendo especialmente útil em casos de histoplasmose disseminada e pulmonar aguda. A RFC é um método sensível, mas sua especificidade pode variar conforme o antígeno utilizado. A ID, apesar de ser específica e de fácil execução, apresenta baixa sensibilidade no início da infecção.

Outras técnicas de detecção de anticorpos incluem contraímuno eletroforese, reação de aglutinação pelo látex, radioimunoensaio e ensaios imunoenzimáticos. O teste de Western blot (WB) utilizando antígeno M purificado demonstra alta sensibilidade, enquanto a forma deglicosilada do antígeno aumenta a especificidade. A combinação de imunodifusão e WB melhora significativamente o diagnóstico, especialmente nas fases iniciais e graves da doença. O teste intradérmico com histoplasmina é útil em estudos epidemiológicos para indicar exposição ao *H. capsulatum*, mas possui baixo valor diagnóstico para discriminar infecções

passadas de recentes. Métodos alternativos para avaliar a imunidade incluem a análise da resposta linfoproliferativa e a produção de citocinas. Testes sorológicos para detecção de antígenos, como o radioimunoensaio (RIA), são rápidos e úteis no monitoramento do tratamento antifúngico e na identificação de recaídas.

A sensibilidade dos testes diagnósticos varia conforme o tipo de histoplasmose, sendo maior nas formas disseminadas. Métodos moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e o sequenciamento de ácidos nucleicos, oferecem diagnósticos rápidos e eficientes, com alta sensibilidade e especificidade. A PCR, em particular, permite a detecção precoce da infecção, sendo uma ferramenta valiosa tanto para o diagnóstico inicial quanto para o monitoramento do tratamento.

Nesse ínterim, a histoplasmose no Brasil apresenta uma variedade de manifestações clínicas influenciadas pela carga parasitária, virulência da cepa e estado imunológico do hospedeiro. As formas mais comuns incluem a forma pulmonar aguda, caracterizada por tosse, febre e dor torácica; a forma pulmonar crônica, com sintomas persistentes como tosse crônica e dispneia; e a forma disseminada, mais grave em pacientes imunocomprometidos, afetando órgãos como fígado, baço e medula óssea, com sintomas sistêmicos como febre persistente e hepatoesplenomegalia. Formas assintomáticas ou subclínicas também são observadas em áreas endêmicas.

O curso da doença pode variar significativamente. Em pacientes imunocompetentes, a histoplasmose pode ser autolimitada, com resolução espontânea dos sintomas após a fase aguda. No entanto, em indivíduos imunocomprometidos, especialmente aqueles com HIV ou submetidos a transplantes, a doença pode ter um curso mais grave e rapidamente disseminado, aumentando o risco de complicações e mortalidade. Nestes casos, a resposta imunológica é frequentemente insuficiente para controlar a infecção, levando a uma disseminação ampla do patógeno pelo organismo.

Em termos de tratamento no Brasil, a escolha da terapêutica para histoplasmose depende da gravidade e da localização da infecção. Em casos leves e autolimitados, pode ser suficiente a observação clínica. No entanto, para formas graves e disseminadas, especialmente em pacientes imunossuprimidos, o tratamento de escolha inclui antifúngicos como o itraconazol, a anfotericina B e os novos triazóis, como o voriconazol e o posaconazol. A anfotericina B, particularmente em sua formulação lipossomal, é utilizada nos casos mais severos devido à sua eficácia, apesar de seu perfil de efeitos adversos. Após a fase inicial de tratamento intensivo com anfotericina B, a manutenção é frequentemente feita com itraconazol por um período prolongado, geralmente de 12 meses, para prevenir recaídas.

Em suma, a histoplasmose, embora apresente baixa morbidade e mortalidade em pacientes imunocompetentes, representa um desafio significativo em indivíduos imunocomprometidos. A alta diversidade filogenética do *Histoplasma capsulatum* e a complexidade de suas interações com o hospedeiro exigem abordagens diagnósticas e terapêuticas diversificadas e adaptadas a cada caso. O avanço nas técnicas moleculares e imunodiagnósticas promete melhorar a precisão e a rapidez do diagnóstico, contribuindo para um manejo mais eficaz da doença.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A histoplasmose, uma infecção fúngica causada pelo *Histoplasma capsulatum*, representa um desafio significativo para a saúde pública, especialmente em regiões endêmicas. A compreensão aprofundada da sua epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento é essencial para o manejo eficaz da doença. A histoplasmose apresenta um espectro clínico variado, afetando tanto indivíduos imunocompetentes quanto imunocomprometidos, com particular gravidade nos últimos.

A revisão resultante deste trabalho destaca a importância de métodos diagnósticos

precisos e rápidos, como a histopatologia e os testes imunológicos, que são cruciais para a detecção precoce e o tratamento eficaz da histoplasmose. Assim como as técnicas moleculares, que emergem como ferramentas promissoras, oferecendo diagnósticos rápidos e altamente específicos, o que é fundamental para a gestão de casos graves e disseminados.

Com suas diversas manifestações clínicas e diferentes cursos da doença dependendo do estado imunológico do paciente, a histoplasmose representa uma grande área de interesse para estudos. Desde formas assintomáticas em indivíduos imunocompetentes até manifestações graves e disseminadas em pacientes imunossuprimidos, a doença pode apresentar um curso imprevisível e potencialmente fatal se não diagnosticada e tratada precocemente. A diversidade na apresentação clínica, incluindo sintomas respiratórios agudos, comprometimento sistêmico e sequelas crônicas, sublinha a importância da suspeita clínica em áreas endêmicas como o Brasil. O manejo eficaz exige uma abordagem multidisciplinar, integrando métodos diagnósticos avançados e terapias adaptadas ao estado do paciente, visando não apenas a melhora dos sintomas agudos, mas também a prevenção de complicações e a redução da morbidade associada à infecção por *Histoplasma capsulatum*.

O tratamento da histoplasmose, principalmente com anfotericina B e derivados azólicos, mostrou-se eficaz na maioria dos casos, embora a escolha da terapia deva ser individualizada conforme a gravidade da infecção e o estado imunológico do paciente. A identificação de formas subclínicas e assintomáticas da doença através de inquéritos epidemiológicos sugere uma prevalência significativa da infecção, especialmente em áreas endêmicas como o Brasil.

A diversidade genética do gênero *Histoplasma*, com várias linhagens filogenéticas identificadas, ressalta a necessidade de estudos contínuos para compreender melhor a variabilidade do patógeno e suas implicações clínicas. A alta morbidade e mortalidade associada à histoplasmose em pacientes imunocomprometidos, particularmente em áreas com alta prevalência de HIV, destaca a importância de estratégias de prevenção e controle, além da necessidade de investimentos em pesquisa e desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

Em conclusão, a histoplasmose é uma doença complexa que requer uma abordagem multidisciplinar para seu manejo eficaz. A continuidade dos estudos epidemiológicos, a melhoria dos métodos diagnósticos e terapêuticos, e a educação da população e dos profissionais de saúde são fundamentais para reduzir o impacto dessa infecção na saúde pública.

REFERÊNCIAS

AIDÉ, M. A. Chapter 4 - Histoplasmosis. **J Bras Pneumol**. 2009;35(11):1145-1151.

ASSI, M. A.; SANDID, M. S.; BADDOUR, L. M.; ROBERTS, G. D.; WALKER, R. C. Systemic histoplasmosis: a 15-year retrospective institutional review of 111 patients. **Medicine (Baltimore)**. 2007 Sep;86(5):162-9. doi: 10.1097/MD.0b013e31811f44d4. PMID: 17873552.

COURA, J. R. Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias. 2nd ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**; 2013.

DEEPE, G. S. Jr. *Histoplasma capsulatum*. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. (Eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia, PA: **Elsevier Saunders**; 2015. p. 2940-9.

FERREIRA, F.; ALBUQUERQUE, A. Técnicas de coloração em histopatologia. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2021.

FRANCO, V. L. M.; MARQUES, L. de O. C.; DINIZ, S. G. S.; ASSUNÇÃO, V. I. S.; NOGUEIRA, A. B. L.; BRAGAGNOLO, J. C. B.; BAREZANI, A. F. B.; PAIM, M. J. A. A técnica de elisa e a sua importância para o diagnóstico clínico / The elisa technique and its importance for clinical diagnosis. **Brazilian Journal of Development**. 2021;7(9):89877–89885.

GOMES, P.; CARVALHO, D. Histoplasmose em pacientes imunossuprimidos. **Revista Brasileira de Infectologia**, v. 32, n. 4, p. 215-221, 2019.

KAUFFMAN, C. A. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. **Clin Microbiol Rev**. 2007 Oct;20(3):115-32. doi: 10.1128/CMR.00027-06. PMID: 17630334; PMCID: PMC2043102.

LIMA, S.; COSTA, F. Exposição ao *Histoplasma capsulatum* em trabalhadores de demolição. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, v. 42, n. 2, p. 78-85, 2018.

OLIVEIRA, L. Histoplasmose: uma revisão integrativa. São Paulo: **Editora Nova Visão**, 2023.

SILVA, P. C. A. et al. Raro caso de histoplasmose disseminada em imunocompetente. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. 2022; 26:102649.

WHEAT, L. J.; AZAR, M. M.; BAHR, N. C.; SPEC, A.; RELICH, R. F.; HAGE, C. Histoplasmosis. **Infect Dis Clin North Am**. 2016 Mar;30(1):207-27. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.012. PMID: 26897061; PMCID: PMC4764145.

WHEAT, L. J.; FREIFELD, A. G.; KLEIMAN, M. B.; BADDLEY, J. W.; MCKINSEY, D. S.; LOYD, J. E.; KAUFFMAN, C. A. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the **Infectious Diseases Society of America**. **Clin Infect Dis**. 2007 Nov 15;45(7):807-25. doi: 10.1086/521259. PMID: 17968819.