



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE
JOAQUIM VENÂNCIO

Giovanna Machado Gomes

SURTOS DE HISTOPLASMOSE NO BRASIL E FATORES AMBIENTAIS ASSOCIADOS:
uma revisão de literatura

Rio de Janeiro

2022

Giovanna Machado Gomes

**SURTOS DE HISTOPLASMOSE NO BRASIL E FATORES AMBIENTAIS ASSOCIADOS:
uma revisão de literatura**

Monografia apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para aprovação no Curso Técnico em Análises Clínicas.

Orientador(a): Marcos de Abreu Almeida

Rio de Janeiro

2022

Giovanna Machado Gomes

SURTOS DE HISTOPLASMOSE NO BRASIL E FATORES AMBIENTAIS ASSOCIADOS:
uma revisão de literatura

Monografia apresentada como requisito parcial para
aprovação no Curso Técnico em Análises Clínicas

Aprovado em 29/11/2022.

BANCA EXAMINADORA

Marcos de Abreu Almeida

Beatriz da Silva Motta

Flávia Coelho Ribeiro

Rio de Janeiro
2022

*Dedico esse trabalho a
a todas aquelas pessoas que sempre estiveram ao
meu lado ao longo dessa extensa trajetória e sempre me deram forças e me lembraram que no
fim tudo valeria a pena.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente eu quero agradecer a Deus por me acompanhar sempre, me manter firme sempre, me iluminar, por ter mantido minha esperança e fé sempre de pé e por de uma maneira me ouvir através de minhas orações.

Gostaria de agradecer aos meus pais Áurea Nícia e Saulo por sempre se esforçarem para me oferecer o melhor e por serem os primeiros a sempre estarem ao meu lado em todos os momentos em que eu precisei de alguém

Também as minhas avós que me ensinaram a sempre ter confiança e a seguir meus sonhos, se mantendo sempre ao meu lado me aconselhando e me dando forças apesar de tudo.

Gostaria de agradecer aos meus avôs que não estão mais aqui, porém me criaram desde pequena ajudando a me tornar o que sou hoje.

E os demais integrantes da minha família que sempre estavam lá escutando toda vez que eu precisava apenas falar para alguém o que eu estava sentindo, apenas para desabafar. Também me aconselharam em momentos decisivos da minha trajetória acadêmica.

As minhas amigas no curso de Análises Clínicas que passaram junto a mim todo o nervosismo da monografia e me apoiando e sempre estando do meu lado naqueles momentos que parece que ninguém me entendi, porém elas me entendiam e estavam lá, e também aos meus amigos fora da escola que sempre me deram todo o apoio possível.

Agradeço ao meu orientador, Marcos de Abreu Almeida, alguém que me acolheu e me ajudou demais em ideias, construções acerca do trabalho e foi compreensivo em todos os momentos ao longo da construção deste trabalho.

Agradeço aos professores da Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) pelo apoio que me proporcionaram e por tudo que me ensinaram ao longo desses quatro anos de amadurecimento e de mudanças, queria agradecer principalmente a professora Fernanda Bottino que me auxiliou demais durante o processo de construção da minha monografia.

Agradeço a Vanessa Brito por contribuir com indicações de melhoria neste trabalho e por ter aceitado o convite de participar da minha banca de qualificação. E também quero agradecer a Beatriz da Silva Motta e a professora Flávia da EPSJV por ter aceitado participar da minha banca de defesa.

A persistência é muito importante. Você não deve desistir, a menos que seja forçado a desistir.
(Elon Musk)

RESUMO

A histoplasmose é uma micose sistêmica causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, com grande frequência nos Estados Unidos da América, principalmente ao longo dos vales dos rios Ohio e Mississippi. Os EUA notificam um número maior de indivíduos acometidos pela infecção causada por *H. capsulatum var. capsulatum*, assim como no Brasil, Argentina, Índia e África do Sul, enquanto na África Ocidental e Central é comum a ocorrência do *var. duboisii*. Apesar de possuir uma distribuição mundial, este fungo afeta mais os continentes americano e africano. Esta monografia tem como objetivo principal analisar a distribuição dos surtos de histoplasmose no Brasil. A partir disso descrever os locais com mais surtos e associar aos fatores ambientais que possam estar envolvidos com tais surtos, além de propor medidas para o controle da exposição a este contaminante. A metodologia utilizada foi a revisão da literatura por meio da busca nas bases de dados Lilacs, Scielo e PubMed, tendo como referência os descritores *Histoplasma*, *Brazil* e *outbreak*. As variáveis analisadas foram os estados e os anos em que ocorreram os surtos, o número de pessoas e/ou animais acometidos e os possíveis fatores ambientais associados ao surto. Os resultados evidenciaram diversos surtos de histoplasmose pelo Brasil, assim colaborando para mostrar o quão é importante que esta doença tenha a notificação obrigatória nos demais estados, assim como um maior investimento em sinalizações de locais propícios a infecção pelo fungo e, também na conscientização de como o fungo pode afetar os indivíduos.

Palavras-chave: *Histoplasma*, Brasil e surtos

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	9
OBJETIVOS	10
METODOLOGIA	11
ASPECTOS GERAIS DA HISTOPLASMOSE	12
RESULTADOS	21
MEDIDAS DE CONTROLE A EXPOSIÇÃO AO FUNGO <i>H. CAPSULATUM</i>	27
DISCUSSÃO	28
CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
REFERÊNCIAS	31

INTRODUÇÃO

A histoplasmose foi descrita pela primeira vez entre 1905 e 1906, porém foi confundida com a leishmaniose ao longo dos anos, somente em 1934 que foi descoberta como uma doença fúngica, causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum*.

A histoplasmose é uma micose sistêmica, no entanto, pode apresentar um comportamento oportunístico, afetando principalmente pessoas imunodeprimidas e que possuam a imunidade imatura.

A histoplasmose é uma das micoses endêmicas mais frequentes no Brasil, com casos de histoplasmose descritos em todas as macrorregiões, com destaque as regiões Centro-Oeste, Nordeste, Sudeste e Sul

Vários estudos foram publicados desde a descrição do primeiro caso de histoplasmose relatado no Brasil (ALMEIDA; LACAZ, 1939), inclusive surtos desta doença em diversos estados brasileiros. No entanto, o verdadeiro problema da histoplasmose no Brasil são os números subestimados, uma vez que a notificação de histoplasmose é obrigatória em apenas dois dos 26 estados brasileiros e muitos diagnósticos não são feitos antes de necropsia.

Deste modo, conhecer a distribuição de surtos de histoplasmose no Brasil e correlacionar com os fatores ambientais associados, propondo medidas de controle à exposição ao fungo seria de grande importância para a saúde pública.

De modo pessoal, o motivo para desenvolver um projeto com este tema é porque já tive alguns parentes que acabaram falecendo sem o tratamento correto e sem saber o que eles realmente tinham. Meu avô faleceu com o diagnóstico de pneumonia, porém não realizaram nenhum teste para confirmar, sendo que os sintomas eram parecidos com o de inúmeras doenças, inclusive parecidos com os sintomas da histoplasmose. Então juntei um assunto que eu gosto muito com esses casos de doenças respiratórias “desconhecidas” em minha família.

OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar por meio de uma revisão da literatura a distribuição dos surtos de histoplasmose no Brasil e os fatores ambientais associados.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Compreender os aspectos gerais da histoplasmose;
- 2) Descrever a distribuição geográfica dos surtos de histoplasmose no Brasil;
- 3) Associar tais surtos aos fatores ambientais envolvidos;
- 4) Propor medidas de controle à exposição ao fungo *H. capsulatum*.

METODOLOGIA

O tipo de pesquisa realizada neste trabalho de conclusão de curso foi uma revisão integrativa, com os seguintes critérios de inclusão: publicações de surtos de histoplasmose no Brasil entre os anos de 1939 e 2020 escritos nos idiomas português ou inglês. Os critérios que levaram a exclusão dos artigos para a análise foram os casos que não foram descritos como brasileiros ou que não se tratasse de um surto.

A estratégia utilizada nesta pesquisa foi a revisão da literatura por meio da busca nas bases de dados Lilacs, Scielo e PubMed, tendo como referência os descritores *Histoplasma*, *Brazil* e *outbreak*. As variáveis analisadas foram os estados e os anos em que ocorreram os surtos, o número de pessoas e/ou animais acometidos e os possíveis fatores ambientais associados ao surto. Neste estudo foi realizada uma abordagem quantitativa e qualitativa, com objetivo de analisar os dados destes artigos.

Os dados foram tabulados utilizando o software Microsoft Excel (2016) para a análise de distribuição dos surtos de histoplasmose no Brasil. Assim, os dados foram associados e interpretados para as variáveis qualitativas e quantitativas.

Para a análise cartográfica de distribuição dos surtos de histoplasmose no Brasil foi utilizado o software Qgis 3.28.1. As bases do mapa serão obtidas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística IBGE, 2021.

ASPECTOS GERAIS DA HISTOPLASMOSE

Histórico

A primeira descrição de um caso de histoplasmose foi reportado por Samuel Darling, um patologista da época, que estava atuando na zona do Canal do Panamá e descobriu e noticiou a doença, isto foi entre 1905 e 1906 (DARLING, 1906). Darling passou a verificar o baço e a medula óssea dos corpos que ficava encarregado da necropsia. A doença descrita pelo patologista era similar a doença causada por *Leishmania spp.*, parasitas que provocam a Leishmaniose, então eram facilmente confundidas por suas estruturas morfológicas serem arredondas, pequenas e unicelulares, assim se parecendo com o fungo *H. capsulatum*. Logo o novo microrganismo ficou conhecida como um protozoário encapsulado, que acometia o baço, fígado, pulmão, gânglios linfáticos e medula óssea. Porém foi descoberto se tratava de um fungo, *Histoplasma capsulatum* (ROCHA-LIMA, 1912). Apenas em 1934 foi identificado como um fungo dimórfico¹, causador da histoplasmose (DE MONBREUM, 1934).

Surtos e microepidemias de histoplasmose são relatados há mais de 80 anos em todos os continentes, sendo muito comum no continente americano e africano, principalmente nas áreas subdesenvolvidas (GUERRA et al., 2019). E recentemente, o fungo foi encontrado em fezes de pinguins da Antártida, que até então era o único continente que não apresentava sinais do fungo (MOREIRA et al., 2022)

O fungo

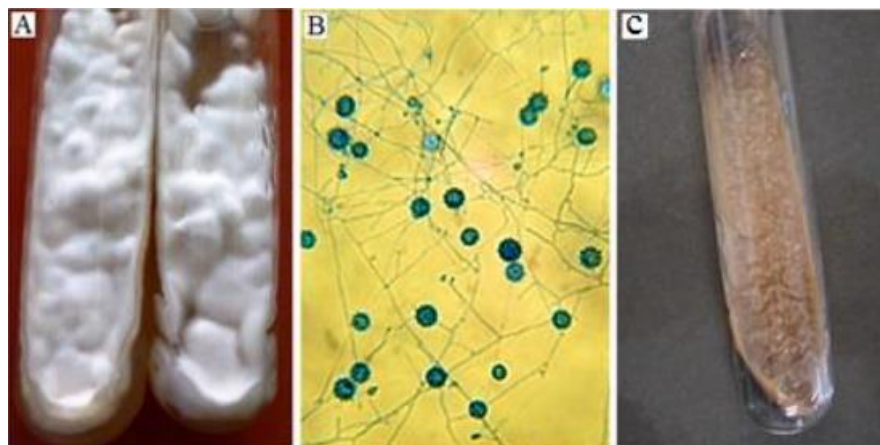
Histoplasma capsulatum é um fungo dimórfico¹, filamentosos e multicelular, quando encontrado na natureza. Mas na forma leveduriforme, em parasitismo, são leveduras unicelulares (MARESCA; KOBAYASHIA, 2000).

Quando o fungo ainda está no solo a uma temperatura entre 22-35°C, se apresenta na forma de micélio, com colônias filamentosas e pode ser dividido em dois tipos, os de coloração branca, ou tipo A, onde as colônias têm aspecto algodado (Figura 1A), e o tipo mais

¹ Os fungos dimórficos são aqueles que podem existir em mais de uma forma, como por exemplo *Histoplasma capsulatum* que vive em sua forma micelial, porém se submetido a uma temperatura de 37°C e um aporte nutricional adequado, converte à forma leveduriforme.

amarronzado, que é o tipo B, que um pouco filamentoso, com hifas hialinas e com uma grande quantidade de macro e microconídios (Figura 1B) (EISSENBERG; GOLDMAN, 1991).

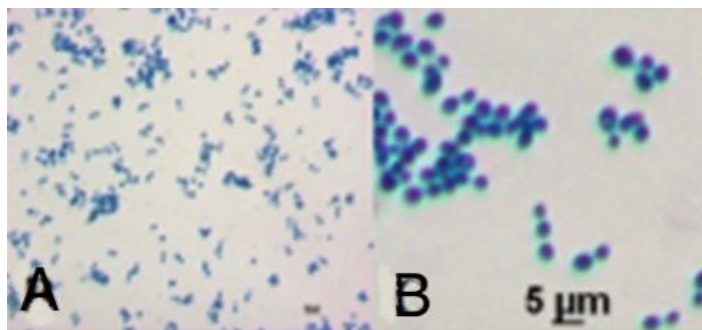
Figura 1: A. Macromorfologia da fase filamentosa, demonstrando colônia algodonosa branca; B. Micromorfologia da fase filamentosa, mostrando hifas hialinas, septadas e ramificadas. E presença de macroconídios tuberculados e micronídios lisos; C. Macromorfologia da fase leveduriforme, mostrando colônias de coloração creme com aspecto membranoso, cultivadas a 37°C.



FONTE: Silva, 2012

Já em parasitismo ou cultivado a 37°C em meios apropriados, *H. capsulatum* se encontra na forma leveduriforme. As colônias que este fungo produz são muito parecidas com as colônias que outras leveduras fazem, com um aspecto úmido, com uma coloração branco-amarelada e liso (Figura 1C). Na análise microscópica observam-se pequenas leveduras unibrotantes (Figura 2A e 2B) (EISSENBERG; GOLDMAN, 1991).

Figura 2: Microscopia da fase leveduriforme de *H. capsulatum*. (A) Aumento de 100X e (B) Aumento de 400X.



FONTE: Almeida, 2019

Mais recentemente, por meio de estudos filogenéticos, uma nova classificação tem sido proposta. *H. capsulatum* var. *duboisii* permanece uma espécie a parte, enquanto *H. capsulatum*

var. capsulatum se subdivide em quatro novas espécies: *Histoplasma capsulatum sensu stricto*, *Histoplasma mississippiense*, *Histoplasma ohiense* e *Histoplasma suramericanum* (SEPÚLVEDA et al., 2017).

Ecologia

O fungo *H. capsulatum* é encontrado normalmente em ambientes mais úmidos, assim encontrando a temperatura ideal para o fungo sobreviver em sua forma de micélio. Cavernas e grutas habitadas por aves e morcegos constituem um microambiente favorável ao desenvolvimento deste fungo uma vez que, os excrementos desses animais tornam o solo rico em nitrogênio que é uma fonte de nutrição para este fungo (COLOMBO et al., 2011).

O habitat natural de *H. capsulatum* é o solo, sendo encontrado na sua forma filamentosa em áreas com baixa luminosidade e temperatura moderada, de aproximadamente 25°C. Os locais naturais desse fungo são cavernas, galinheiros, prédios antigos e porões (GUERRA et al., 2019).

Os fatores que explicam a distribuição da histoplasmose pelo mundo ainda são pouco compreendidos, mas a temperatura moderada e um solo rico em excretas de aves ou morcegos contribuem para isso (WHEAT et al, 2016).

A contaminação por este fungo se dá por meio da inalação dos conídios presentes na natureza, e o habitat natural do fungo é o solo. Deste modo, a exposição ao fungo pode ocorrer principalmente durante atividades ocupacionais como a construção, reforma, demolição, atividades de escavação e espeleologia², bem como prática de ecoturismo recreativo (COTTLE et al., 2013; GUBDACKER et al., 2017).

Uma pesquisa feita por Zancopé-Oliveira e Wanke, em 1986, em 103 animais silvestres capturados na região periurbana do Rio de Janeiro, mostra que o fungo *H. capsulatum* foi isolado de um roedor *Rattus rattus* e dois marsupiais *Metachirus opossum* (ZANCOPÉ-OLIVEIRA; WANKE, 1986). Também já foi isolado *H. capsulatum* das vísceras e sangue de morcegos capturados de grutas, como aconteceu em estudo realizado em 1973 em Brasília, no Distrito Federal - Brasil (SCHMIDT; MACHADO; GALVÃO, 1973).

² Estudo das cavernas

Epidemiologia

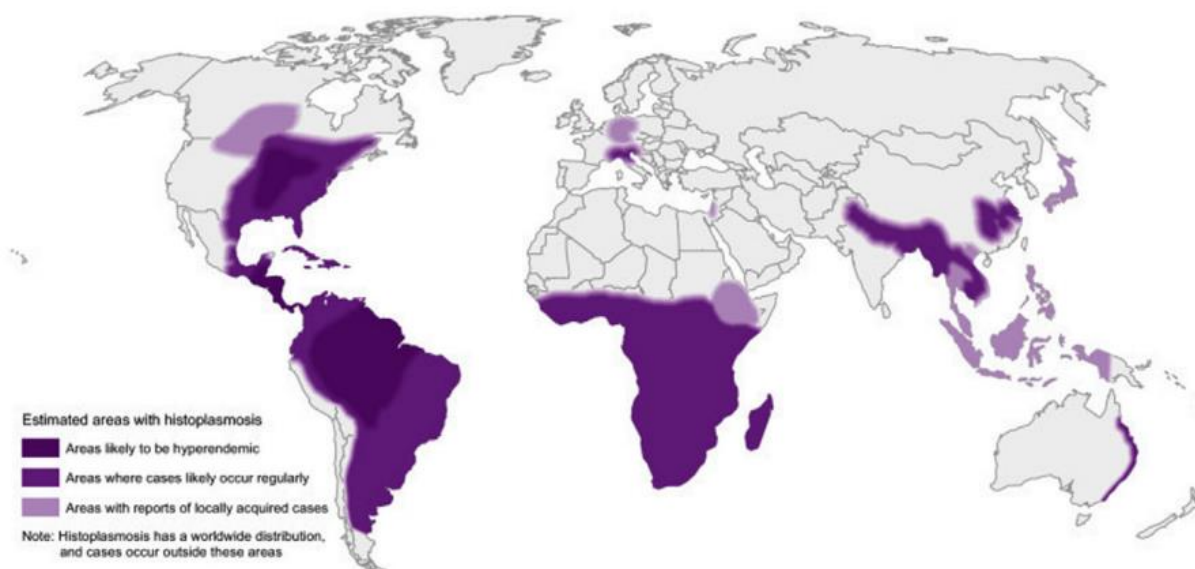
Histoplasmose no mundo

A histoplasmose possui uma distribuição mundial, registrada em todos os continentes. Há diversos relatos da doença nos EUA, principalmente ao longo dos vales dos rios Ohio e Mississipi. Os EUA notificam um número maior de indivíduos acometidos pela infecção causada por *H. capsulatum* var. *capsulatum*, assim como no Brasil, Argentina, Índia e África do Sul, enquanto na África Ocidental e Central é comum a ocorrência do var. *duboisii*. Apesar de possuir uma distribuição mundial, este fungo afeta mais os continentes americano e africano (BAHR et al., 2015). O fungo foi encontrado recentemente na Antártida, único continente que até então não tinha registros sobre *H. capsulatum* (MOREIRA et al., 2022).

Histoplasma capsulatum pode ser encontrado nas partes mais altas do México e da América do Sul e Central, e uma das justificativas para o aumento de casos de histoplasmose foi a pandemia de Síndrome da Imunodeficiência Humana. A histoplasmose disseminada progressiva é uma doença definidora da aids, pois esse fungo possui um comportamento oportunístico, afetando principalmente pessoas que o sistema imune não está cem por cento. Mais de 70% dos pacientes testados positivos para histoplasmose na Colômbia eram portadores de HIV/aids. A histoplasmose também é endêmica em algumas partes da Ásia, Sudeste Asiático e Índia. Na Índia tem uma alta prevalência nos estados de Bengala Ocidental, por onde o rio Ganges, e Assam, que flui o rio Brahmaputra (ARAÚZ; PAPINENI, 2021). Ao longo do rio Yangtze, na China, são relatados muitos casos de histoplasmose, sendo 75% dos casos em pacientes associados à aids. Outros países em que foram relatados um número de casos considerável desta micose foram a Tailândia, Coreia do Sul, Zimbábue, África do Sul, Uganda e Tanzânia além de diversos casos na Europa, todos com um foco maior em pessoas imunodeprimidas (WHEAT et al, 2016).

Na Figura 3 podemos observar uma estimativa da distribuição dos casos de histoplasmose no mundo, baseada em uma revisão da literatura (ARAÚZ; PAPINENI, 2021).

Figura 3: Mapa-múndi estimando as regiões com maior probabilidade de ter histoplasmose com base em uma revisão da literatura.



Tradução do mapa
Estimativa de áreas com histoplasmose
áreas com probabilidade de serem hiper endêmicas
áreas onde os casos provavelmente ocorrem regularmente
áreas com relatos de casos adquiridos localmente

FONTE: ARAÚZ; PAPINENI, 2021

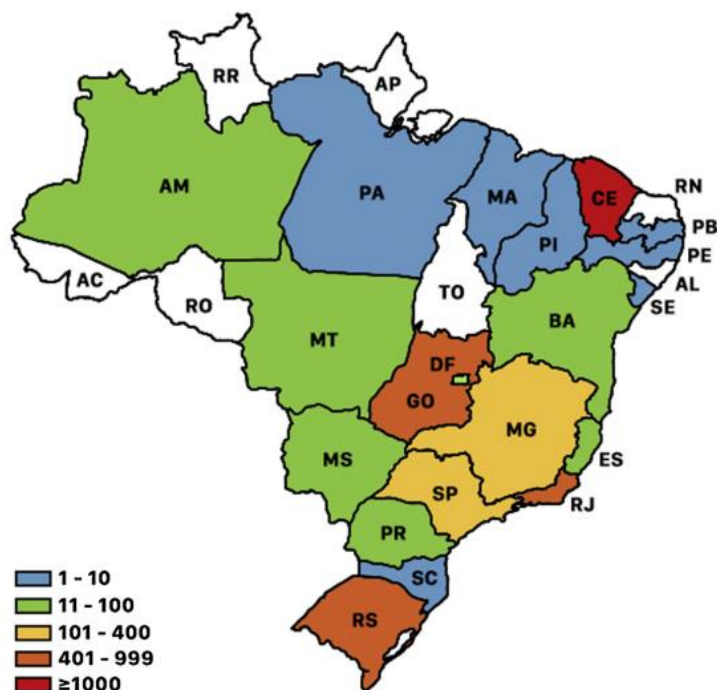
(De Ashraf N, Kubat RC, Poplin V, Adenis AA, Denning DW, Wright L, McCotter O, Schwartz IS, Jackson BR, Chiller T, Bahr NC. Redesenhando os Mapas para Microáreas com probabilidade de serem hiper endêmicas. *Endêmicas. Mycopathologia*. 2020 Out;185 (5):843-865.

Histoplasmose no Brasil

A histoplasmose é endêmica em todas as regiões brasileiras e os casos se concentram principalmente nas regiões centro-oeste, nordeste, sudeste e sul. Há registros de casos da histoplasmose humana em 19 dos 26 estados brasileiros (Figura 4), com predomínio em indivíduos do sexo masculino (ALMEIDA et al., 2019).

No Brasil, a histoplasmose também foi relatada em animais domésticos, em animais selvagens, em morcegos e no solo. O estado de São Paulo é onde mais se reportou casos de animais infectados por *H. capsulatum*. E no estado do Rio de Janeiro existem mais registros do isolamento de *H. capsulatum* no solo (ALMEIDA et al., 2019).

Figura 4: Distribuição geográfica do número de casos de histoplasmose notificados no Brasil (1939–2018).



FONTE: Almeida et al., 2019

Há mais de 80 anos são descritas microepidemias no Brasil, afetando não só as pessoas, mas também animais domésticos como os cães. Essas microepidemias já afetaram mais de 300 pessoas, com uma grande parte dos surtos no estado do Rio de Janeiro, possuindo 50% dos surtos, em seguida o de São Paulo, Rio Grande do Sul, Minas Gerais e Distrito. A maioria dos surtos no Brasil foram relatados no século passado, com um aumento entre as décadas 1970 e 1980, evidenciando os meses de julho a outubro (GUERRA et al., 2019).

Patogenia e Formas Clínicas

Para a doença se estabelecer são necessários alguns requisitos, como os fatores de virulência, que são estabelecidos na forma leveduriforme do fungo, o sistema imune do hospedeiro afetado, principalmente em pessoas imunodeprimidas e a carga fúngica inalada (KLEIN; TEBBETS, 2007).

Por meio da inalação dos conídios suspensos no ar, o fungo chega até ao hospedeiro. Após os conídios serem inalados, eles entram pelos alvéolos no trato pulmonar, e com a temperatura corpórea do hospedeiro o fungo muda da forma micelial para a leveduriforme. O

processo de mudança de micélio para levedura pode acontecer entre horas ou até dias, após o contato do hospedeiro com os conídios infecciosos (MARESCA; KOBAYASHI, 2000).

As formas clínicas da histoplasmose podem variar de infecções pulmonares assintomáticas para sintomáticas, se não tratadas podem levar a sua forma crônica e se continuar sem tratamento até o óbito, principalmente em pacientes imunodeprimidos (COSTA et al., 2014).

Entre as formas clínicas da histoplasmose, a com maior incidência no Brasil foi a histoplasmose disseminada, seguida pela histoplasmose pulmonar aguda e depois a histoplasmose pulmonar crônica. Na maioria dos casos notificados o tratamento trouxe a melhora para o paciente (GUERRA et al., 2019).

A histoplasmose pulmonar aguda se assemelha a gripe. Ela começa entre 7 a 21 dias após a exposição aos esporos e seus sintomas são calafrios, febre (que pode chegar a 40°C), mal-estar, tosse seca, dores de cabeça e dores generalizadas (GOODWIN; DES PREZ, 1973). Os sintomas respiratórios podem aparecer, as manifestações extrapulmonares são de natureza imune e incluem artrite, pericardite, eritema nodoso e multiforme (AZAR, MALO, HAGE, 2020). Desconforto intestinal também ocorre, e em alguns casos pode acontecer derrames pleurais. Sobre a duração da doença vai depender de cada paciente, normalmente se observa uma melhora dos sintomas de 3 a 10 dias após o início deles. A doença pode ser fatal em crianças pequenas, já para a maioria das pessoas é uma doença benigna autolimitada (GOODWIN, DES PREZ, 1973).

Essa forma clínica geralmente é confundida com a pneumonia bacteriana ou viral, sendo tratadas com antibióticos, oxigenoterapia, entre outros meios. Sem a melhora dos sintomas, muitas vezes acreditam que seja uma forma clínica atípica de pneumonia (AZAR, MALO, HAGE, 2020).

A histoplasmose pulmonar crônica se assemelha com a tuberculose, por conta disso essa forma clínica pode ser confundida facilmente através da observação dos sintomas clínicos. É uma infecção crônica dos pulmões, ocasionando uma destruição tecidual (GOODWIN, DES PREZ, 1973). Essa doença faz com que surjam nódulos pulmonares de diferentes tamanhos, podendo ocorrer a calcificação deste nódulo. Outros sintomas aparecem com o decorrer do avanço da doença, respiratórios e/ou sistêmicos. O tratamento pode ser feito por métodos cirúrgicos e fazendo o uso de itraconazol no pós-operatório (UNIS et al., 2005).

A forma clínica disseminada da histoplasmose geralmente é fatal para o paciente se não for tratada, ainda mais naqueles imunocomprometidos, como pessoas vivendo com HIV/aids,

transplantados de órgãos sólidos, extremos de idade, entre outros aspectos que afetam o sistema imunológico do indivíduo (BORGES et al., 1997). Logo a evolução da doença no organismo também vai depender muito do sistema imune do paciente.

Esta forma clínica costuma ocorrer mais em jovens, que possuem a imunidade imatura ou então quando possui uma imunodeficiência, mas pode ocorrer em indivíduos saudáveis. Na histoplasmose disseminada, *H. capsulatum* é encontrado dentro dos macrófagos (GOODWIN; DES PREZ, 1973). Ela pode evoluir e infectar todo o organismo, principalmente os órgãos onde há uma grande incidência de macrófagos.

A histoplasmose disseminada inicia como uma doença febril, que dura algumas semanas ou meses, podendo levar o paciente a óbito se não for tratada corretamente. Outros sintomas são o suor noturno, mal-estar, anorexia e perda de peso. O motivo dessa forma clínica ser mais letal é porque os macrófagos parasitados vão começar a se multiplicar por todo o sistema retículo endotelial e os órgãos que existe esse tecido, causando uma grande infecção no corpo do indivíduo infectado. Os pulmões são facilmente infectados, já que maior parte do seu tecido são retículo endoteliais (GOODWIN; DES PREZ, 1973).

Na histoplasmose disseminada o tratamento é feito com anfotericina B, esse tratamento se torna mais eficaz com o aumento da reação tecidual do hospedeiro (GOODWIN; DES PREZ, 1973).

Diagnóstico

O diagnóstico da histoplasmose é baseado nos aspectos clínicos, epidemiológicos, radiológicos e laboratoriais (LEIMANN et al., 2005). O padrão ouro para se obter o diagnóstico da histoplasmose é o isolamento e identificação de *H. capsulatum* em cultura, observando a transição da forma micelial para a leveduriforme (LEIMANN et al., 2005). Outras possibilidades de diagnóstico são as análises histopatológicas com colorações específicas e ainda por meio de sorologia, detecção de anticorpos e/ou antígenos (FERREIRA; BORGES, 2009), alguns destes testes sorológicos são: ELISA, imunodifusão dupla e Western Blot. A sensibilidade de cada teste vai depender da forma clínica que o paciente apresenta (LEIMANN et al., 2005).

O teste de isolamento e identificação do fungo se torna mais eficaz para diferenciar a histoplasmose pulmonar crônica da histoplasmose disseminada (WHEAT, 1989).

Tratamento

A histoplasmose normalmente é uma infecção benigna e autolimitada para aqueles que são imunocompetentes. Logo não há um tratamento específico para casos de regressão espontânea, o indicado é o repouso e a observação clínica (ROSSIN; GOULART, 2006). Para as formas agudas graves, localizadas e crônicas, normalmente é feito por uso de itraconazol, e nas disseminadas, a anfotericina B é a droga mais utilizada na terapia (FERREIRA; BORGES, 2009). Na maioria das vezes esses tratamentos trazem ao paciente melhora, embora possa existir algumas exceções, e que levam ao prolongamento do tratamento e da monitorização (ROSSIN; GOULART, 2006).

RESULTADOS

Inicialmente 79 estudos relacionados a uma combinação específica de palavra-chave foram encontrados. 74 se encontravam na base de dados PubMed, um na base de dados Scielo e cinco na base de dados Lilacs. Dois foram removidos por duplicação, 1 por não estar em nenhum dos dois idiomas de critérios de inclusão. Os 76 remanescentes, 58 foram descartados por não serem surtos e alguns não eram surtos nos estados brasileiros e os 18 foram selecionados para posterior avaliação do texto completo.

Os 18 estudos analisados neste trabalho estão compreendidos entre os anos de 1975 e 2020. Setenta e oito por cento dos estudos analisados foram publicados em língua inglesa e 22% em língua portuguesa. Esses estudos detalharam casos de histoplasmose no Brasil, e a faixa de pacientes descrita nestas publicações variou entre 2 e 123 pacientes, totalizando 396 pacientes. Desses 18 estudos, 5 descreveram a infecção por *H. capsulatum* em animais.

Os 18 estudos analisados neste trabalho estão compreendidos entre os anos de 1975 e 2020. Setenta e oito por cento dos estudos analisados foram publicados em língua inglesa e 22% em língua portuguesa. Esses estudos detalharam casos de histoplasmose no Brasil, e a faixa de pacientes descrita nestas publicações variou entre 2 e 123 pacientes, totalizando 396 pacientes de acordo com a quantidade de pacientes de cada artigo da tabela. Desses 18 estudos, descreveram a infecção por *H. capsulatum* em animais.

No quadro abaixo, pode-se notar os artigos selecionados para este estudo, apresentando a base de dados onde o artigo foi publicado, os títulos dos artigos, autores, idioma que foi escrito o artigo, ano de publicação, ano dos diagnósticos, os estados aonde ocorreram os surtos, o número de pessoas acometidas pela doença, a idade dos pacientes, se eles possuíam HIV, pacientes com tuberculose, a classificação dos casos, forma clínica descrita dos pacientes, qual método foi utilizado para o diagnóstico, fonte de isolamento, evolução do caso e por último as observações feitas sobre os artigos.

Tabela 1: Artigos incluídos na revisão integrativa

Base de Dados	Artigo	Autores	Idioma	Ano publicação	Estado	N	Sexo	Idade	HIV	Forma clínica	Fator de risco	Método Diag.	Evolução	Outras observações
PUBMED	Epidemic histoplasmosis. Clinical, radiologic, mycologic and immunologic study of and outbreak with occurred in the state of São Paulo, Brazil	Netto, et al.	Português	1967	São Paulo	8	6 Homens 2 Mulheres	6 - 45 anos	NR	Pulmonar	Fezes de morcegos	Anticorpo	NR	ID e FC. Comprovação por isolamento nas fezes de morcegos
LILACS	Histoplasmosis presenting as acute respiratory distress syndrome after exposure to bat feces in a home basement.	Martins, et al.	English	2000	Bahia	4	2 Homens 2 Mulheres	3, 5, 8 e 29	NR	Pulmonar aguda	Excreta de morcegos	Cultura e anticorpo	1 óbito	ID
PUBMED/LILACS	An outbreak of histoplasmosis in the city of Blumenau, Santa Catarina	Oliveira, et al.	English	2006	Santa Catarina	2	2 Homens	50 3 67 anos	NR	NR	Guano de morcegos	Radiografia do torax e coloração GMS	Cura	Vendedor e pedreiro
PUBMED	Canine histoplasmosis in Rio de Janeiro: natural and experimental infections	Silva-Ribeira, et al.	English	1987	Rio de Janeiro	0	NR	NR	NR	NR	Solo no local de um surto conhecido de histoplasmosis	Cultura e exame histopatológico	NR	7 cães e 5 morreram, isolados de amostras de solo durante estudos epidemiológicos de rotina
PUBMED	Chronic pulmonary histoplasmosis in the State of Rio de Janeiro, Brazil	Capone, et al.	English	1999	Rio de Janeiro	3	3 Homens	58, 64 e 74 anos	NR	Pulmonar crônica, disseminada	Solo contaminado	Imunodifusão e escarro	2 óbitos	Fumantes
PUBMED	Epidemiologic skin test survey of sensitivity to paracoccidioidin, histoplasmin and sporotrichin among gold mine workers of Morro Velho Mining, Brazil	Rodrigues, et al.	English	1996	Minas Gerais	73	73 Homens	NR	NR	NR	Minas de ouro (úmidas, quentes e com morcegos)	Teste cutâneo	NR	Todos mineradores, clima tropical
PUBMED	Epidemiological study of sporotrichosis and histoplasmosis in captive Latin American wild mammals, São Paulo, Brazil	Costa, et al.	English	1994	São Paulo	0	NR	NR	NR	NR	NR	Teste intradérmico	NR	42 animais terrestres e arbóreos
SCIELO	Histoplasmosis pulmonar aguda: relato de uma microepidemia / Acute pulmonary histoplasmosis: report of an outbreak	Martins, Marchiori, et al.	Português	2003	Rio de Janeiro	5	3 Mulheres e 2 Homens	4 - 11 anos	NR	Pulmonar crônica	Guano de morcegos	Exame físico, radiografia do torax, tomografai	Cura	Forno desativado para produção de carvão vegetal, habitado por morcegos, ID
PUBMED	Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: Epidemiological, Clinical and Necropsy Data from a Brazilian Teaching Hospital	Damasceno-Escoura, et al.	English	2020	Minas Gerais	36	23 Homens 13 Mulheres	mediana de 40 anos	15	Disseminada	NR	Cultura	19 óbitos	
PUBMED/SCIELO	Histoplasmosis in immunocompetent individuals living in an endemic area in the Brazilian Southeast	Faiolla, et al.	English	2013	São Paulo	123	NR	3 - 79 anos	NR	Pulmonar aguda, crônica e disseminada	Imunoconpetentes	Testes micológicos, histopatológicos e/ou sorológicos	3 óbitos	Visita em cavernas, esgoto, morcegos em casa, aves, contato com galhos florestas ou campos agrícolas
PUBMED	Histoplasmosis outbreak in Tamboril cave-Minas Gerais state, Brazil	Rocha-Silva, et al.	English	2014	Minas Gerais	4	2 Mulheres 2 Homens	NR	NR	Aguda	Guano de morcegos	Radiografia do torax, escarro e cultura	Cura	Espeólogos

PUBMED	Histoplasmosis, An Underdiagnosed Disease Affecting People Living With HIV/AIDS in Brazil: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study Using Both Classical Mycology Tests and Histoplasma Urine Antigen Detection	Falci, et al.	English	2019	AM, SP, RS, GO, BA, RN, CE	123	NR	≥ 18	todos	Disseminada	NR	Detecção de antígenos	6	
PUBMED/LILACS	Immunological assays employed for the elucidation of an histoplasmosis outbreak in São Paulo, SP	Passos, et al.	English	2015	São Paulo	4	NR	NR	NR	NR	NR	Imunodifusão	NR	Ecoturismo
PUBMED	Isolation of Histoplasma capsulatum from bats in the urban area of São Paulo State, Brazil	Dias, et al.	English	2010	São Paulo	0	NR	NR	NR	NR	Áreas urbanas	Cultura	NR	87 morcegos, capturados em telhados, no chão, dentro de casas, no entorno das casas, dentro de caixas cegas e pendurados em árvores
PUBMED	Molecular detection of Histoplasma capsulatum in insectivorous and frugivorous bats in Southeastern Brazil	Santos, et al.	English	2018	Região sudeste	0	NR	NR	NR	NR	Áreas urbanas do Sudeste do Brasil		NR	31 morcegos, diagnosticados com raiva
PUBMED	Pneumocystis and Histoplasma infections in wild animals from the Amazon region of Brazil	Laison, Shaw	English	1975	Pará	0	NR	NR	NR	NR	Oriundos da floresta	Cultura	NR	4 roedores (Proechimys), 1 bicho preguiça
PUBMED	Seroepidemiological survey for infections by fungi causing systemic mycoses in the Xacriabá Indian Reserve, Minas Gerais State, Brazil]	Martinez, et al.	Português	2002	Minas Gerais	7	1 Homens 6 Mulheres	até 30 anos	NR	NR	Clima semi-árido e é coberto por vegetação de pequeno porte, mas existem zonas de mata mais densa próximo de fontes de água	Sorologia	Cura	Agrícola e Pecuária
LILACS/SCIELO	Surto de Histoplasmosse em Pedro Leopoldo, Minas Gerais, Brasil / Outbreak of histoplasmosis in Pedro Leopoldo, Minas Gerais, Brazil	Cury, et al.	Português	2001	Minas Gerais	4	4 Homens	18, 19, 19 e 24 anos	NR	NR	Gruta com Morcegos	Avaliação epidemiológica, sinais e sintomas clínicos, radiografia de tórax, sorologia por imunodifusão radial dupla, e microscopia de escarro corado pelo método de Grocott-Gomori (prata-metenamina)	Cura	Espeólogos

Os casos relatados nas publicações analisadas foram descritos em 12 dos 26 estados brasileiros, como podemos notar observando a tabela, e os estados com mais estudos foram São Paulo e Rio de Janeiro, de acordo com os artigos de Santos, et al., 2018, Dias et al. (2010), Passos et al., 2015, Falci et al.,(2019), Faiolla, et al. (2013), Martins, Marchiori, et al.(2003), Costa, et al.(1994), Capone, et al. (1999), Silva-Ribeiro, et al. (1987), Netto, et al. (1967). Dos 396 casos analisados, foram recuperadas informações dos sexos dos pacientes apenas de 146 casos, em 10 dos 18 artigos. Destes, 81% eram homens e 19% mulheres. A idade foi relatada em apenas 10 dos casos analisados, variando entre 3 a 79 anos, com um maior número de casos em pessoas entre a quarta e a quinta década de vida.

FIGURA 5: Distribuição geográfica dos surtos descritos nos artigos analisados



FONTE: Elaborado pela própria autora

Dos 396 casos, 138 foram diagnosticados em pessoas vivendo com HIV/aids, nos artigos de Damasceno-Escoura, et al. (2020), Falci, et al. (2019). 1 caso com tuberculose, descrito por Capone, et al. Dos 257 restantes, nos demais artigos, eram indivíduos sem nenhuma imunossupressão conhecida. Vale ressaltar que os artigos que apareceram pacientes com

imunossupressão tiveram uma terapia mais extensa com o uso de itraconazol, ou com adição da anfotericina B ao tratamento. No artigo de Capone, et al., 1999, três dos pacientes eram fumantes.

A maior parte dos pacientes descritos nos estudos que não possuíam imunossupressão conhecida, foram expostos a algum fator de risco, como podemos notar no quadro, onde fica as observações. Entre os que mais chamam atenção e que mais aparecem na tabela estão a visitação a grutas, contato com excrementos de morcegos (solo contaminado, minas de ouro com morcegos, grutas com morcegos), galinheiros, porões, esgotos e forno desativado para produção de carvão vegetal. Outros relatam ainda atividades de ecoturismo, ou atividade laboral como pedreiro, mineradores, espeólogos, agricultura ou pecuarista. Não temos como afirmar o número de pacientes que ficaram expostos a alguns desses fatores de riscos, mas é estimado que 37,8% estiveram em contato com morcegos e/ou suas excretas.

Na maior parte dos estudos a forma clínica não foi determinada, mas em Netto, et al. (1967), Martins, et al. (2000), Capone, et al. (1999), Martins, Marchiori, et al. (2003), Damasceno-Escoura, et al. (2020), Faiolla, et al. (2013), Rocha-Silva, et al. (2014), e Falci, et al. (2019), evidenciaram as formas clínicas da doença. Dos 8 estudos, 4 descreveram a histoplasmose pulmonar aguda, descrita por Rocha-Silva, et al. (2014), Faiolla, et al. (2013), Martins, et al. (2000), e Netto, et al. (1967), com um total de 12 pacientes, 3 estudos apontaram a forma pulmonar crônica, descrita por Capone, et al. (1999), e Martins, Marchiori, et al. (2003), e Faiolla, et al. (2013) com o total de 8 pacientes e em 2 estudos apresentaram a forma disseminada, descrita por Falci, et al. (2019), Faiolla, et al. (2013), Damasceno-Escoura, et al. (2020), e Capone, et al. (1999), somando um total de 159 pacientes. O restante dos estudos não detalhou a forma clínica apresentada pelos pacientes.

Os diagnósticos para a detecção de *H. capsulatum* foram os exames sorológicos, métodos de cultura, radiografia, exames histopatológicos, exames clínicos, escarro e tomografia. Desses o que mais apareceu entre os estudos foi o exame sorológico, aparecendo em 7 dos estudos analisados, esses estudos foram feitos por Netto, et al. (1967), Martins, et al. (2000), Capone, et al. (1999), Faiolla, et al. (2013), Falci, et al. (2019), Passos, et al. (2015), Martinez, et al. (2002) e Cury, et al. (2001).

No resultado, a taxa de mortalidade dos pacientes avaliados neste estudo foi de 7,8%. Não foi encontrado a evolução dos casos em 52,5% dos casos e em 39,7% dos pacientes foi descrita uma melhora/cura, assim como podemos ver na tabela apresentada acima.

Quanto aos animais acometidos por histoplasmose, foram encontrados relatos de 172 animais. Desses, 7 eram cães, do artigo de Silva-Ribeiro, et al. (1987), 4 roedores, do estudo de Laison, Shaw (1975), 1 bicho preguiça, também dos estudos de Laison, Shaw (1975), e 118 morcegos, 81 apresentavam o vírus da raiva, como evidencia o artigo de Santos, et al. (2018), o outro artigo que apareceu casos de histoplasmose em morcegos foi o de Dias, et al. (2010). Em quarenta e dois animais não foram apontadas suas espécies, apenas que eram terrestres e/ou arbóreos, descritos por Costa, et al. (1994). E sobre a mortalidade em animais, apenas cinco cães evoluíram a óbito.

Na maioria dos casos analisados podemos evidenciar algum fator ambiental de risco. Dos 18 artigos revisados, 8 deles evidenciaram locais com guano de morcegos, descritos por Netto, et al. (1967), Martins, et al. (2000), Oliveira, et al. (2006), Rodrigues, et al. (1996), Martins, Marchiori, et al. (2003), Faiolla, et al. (2013) e Rocha-Silva, et al. (2014).

Outos fatores de risco são os micro-ambientes a que os indivíduos envolvidos nestes estudos foram expostos, como: grutas, minas de ouro, forno de carvão desativado e construções abandonadas. O clima e a umidade são fatores de risco, pois deixam a temperatura em um grau adequado para o crescimento deste fungo e sua reprodução. E também a baixa luminosidade desses locais e mais alguns outros que também foram evidenciados durante a pesquisa, como porões e esgostos. Esses fatores foram descritos na maioria dos artigos analisados.

Um ultimo fator de risco, descrito por diversos dos artigos analisados neste estudo, foi os pacientes que trabalhavam com agricultura e pecuária, no manuseio de galinhas em seus galinheiros, como também em solo possivelmente já contaminado. E por ter a capacidade de contaminar alguém por conídios no ar, ter o solo contaminado se torna preocupante para as pessoas que estão em contato com esse solo em um grande período de tempo.

Os fatores ambientais citados tornam a propensão de contaminação de pacientes muito alta, fetando não apenas indivíduos imunocomprometidos, mas também indivíduos saudáveis e sem nenhum quadro clínico que possa ter afetado seu sistema imunológico.

MEDIDAS DE CONTROLE Á EXPOSIÇÃO AO FUNGO *H. CAPSULATUM*

O fungo *H. capsulatum* é mais comum em certos ambientes como mostra a revisão da literatura. A partir da análise dos dados coletados sobre os fatores ambientais de risco mais relatados nos estudos de casos, proponho algumas medidas para o controle, já que não há nenhum estudo oficial relatando quais são as possíveis medidas que podem ser tomadas.

Para pessoas que frequentam cavernas, como espeleólogos ou até turistas, poderia haver uma sinalização nestes locais onde já tenha sido comprovado a presença de *H. capsulatum* com o risco da contaminação pela inalação dos conídios dispersos no ar.

Para aqueles que necessitam trabalhar em locais que contenham excretas de aves e morcegos, proponho a utilização de equipamento de proteção individual, como máscaras adequadas para minimizar a exposição a aerossóis contendo partículas fúngicas.

De modo geral, a notificação obrigatória para os casos de histoplasmosose deveria ser estabelecida em todos os estados, visando uma melhor compreensão da distribuição de casos em nosso país. Deste modo, seria possível desenvolver melhores políticas de saúde pública de acordo com os números de casos e de surtos de cada região.

A conscientização dos indivíduos sobre a doença, seus sintomas, forma de transmissão, grupos de risco, e o que fazer em caso de sintomas, ajudaria a população a se prevenir de possíveis fontes ambientais, e ainda um melhor direcionamento na busca por atendimento médico especializado.

DISCUSSÃO

De acordo com nossa revisão da literatura, a histoplasmose se apresenta em no mínimo 11 dos 26 estados brasileiros, mas com um número de casos mais evidentes nos estados do Rio de Janeiro e em São Paulo. Dados próximos ao descrito por Almeida e colaboradores (2019).

Em nossos resultados, encontramos um grande número de casos de pessoas vivendo com HIV/aids, e de acordo com um estudo de casos de Borges e colaboradores (1997), percebemos que pessoas imunodeprimidas possuem uma facilidade maior da doença fúngica se desenvolver, assim tornando mais comum nesta população. Outro fato importante relatado por Borges e colaboradores é que, nesta população, os indivíduos acometidos pela histoplasmose requerem terapias mais extensas com o itraconazol e em alguns casos com a adição de anfotericina B.

Das formas clínicas causadas por *H. capsulatum*, a disseminada foi a mais descrita nos estudos de casos analisados, entretanto de acordo com Goodwin (1973), o comum são pessoas assintomáticas ou com leves sintomas. Como foi uma análise feita há muitos anos pode ter sido alterada por conta da taxa de pessoas vivendo com HIV/aids. De acordo com um estudo feito por Zanca e colaboradores (2022), nota-se que a taxa de casos de HIV veio aumentando durante os anos, e começando a abaixar somente no ano de 2020.

Ainda que o padrão ouro para o diagnóstico da histoplasmose seja o isolamento e a identificação de *H. capsulatum* em meio de cultura, o método de diagnóstico mais encontrado em nossa revisão foram os testes sorológicos, seguido do diagnóstico por identificação do fungo após o cultivo. Tal informação reforça os resultados encontrados em um estudo de diagnóstico da histoplasmose realizado por Guimarães e colaboradores, 2006, que diz que os exames sorológicos se tornam importantes, pois o isolamento e a identificação do fungo *H. capsulatum* é mais demorado. No entanto, Wheat, 1989, diz que as culturas são úteis, principalmente na histoplasmose disseminada e crônica.

Através da análise dos casos se percebe alguns fatores de risco como os microambientes, onde os indivíduos relataram estar, como: grutas, minas de ouro, forno de carvão desativado e construções abandonadas, todos ambientes que possuem uma característica boa para o crescimento do fungo, como por exemplo a umidade desses locais, a baixa luminosidade, locais na maioria das vezes contaminados com excretas de morcegos, que são ricos em nitrogênio, o que também colabora para o crescimento do fungo *H. capsulatum*. Um estudo desenvolvido por

Vicentini e colaboradores (2012), mostra como realmente existe um maior risco de infecção para as pessoas que trabalham nestes microambientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A histoplasmose ainda é uma doença que não é muito discutida no Brasil, porém vem aparecendo inúmeros surtos em no mínimo 11 dos 26 estados brasileiros há mais de oitenta anos, poucos são registrados antes da necropsia dos pacientes. O teste para a notificação do fungo *H. capsulatum* é obrigatório apenas em dois estados brasileiros, sendo eles: Goiás e recentemente o Rio de Janeiro também tornou obrigatório.

Esta análise tem como objetivo descrever a distribuição geográfica dos surtos de histoplasmose, e também associar esses surtos aos fatores ambientais. Um dos fatores ambientais muito evidentes são os microambientes propícios ao desenvolvimento de *H. capsulatum*, os quais grande parte dos estudos de casos descreveram. Podemos associar ainda esses fatores ambientais e outros fatores como a imunodepressão dos indivíduos. Indivíduos saudáveis que estiveram presentes em alguns locais possivelmente contaminados como grutas, porões e fornos de carvão, ou até mesmo aqueles que exerciam alguma profissão que envolvesse atividade com o solo parecem estar envolvidos a um maior fator de risco para o desenvolvimento da histoplasmose.

Com essas informações adquiridas com a análise dos estudos de casos, este trabalho visa mostrar como é importante a histoplasmose ser mais notada, e propor algumas medidas para controlar a exposição das pessoas ao fungo.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, F.; LACAZ, C. S. Cogumelos do gênero *Histoplasma* isolado de lesões de cromomicose. Associações de fungos nas lesões. Folia Clínica et Biológica, v.11, p. 65-69.

ARAÚZ, Ana Belén; PAPINENI, Padmasayee. Histoplasmosis. **Histoplasmosis**, [s. l.], 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.011>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891552021000210?via%3Dihub>. Acesso em: 25 jul. 2022.

AZAR, M. M; MALO, J; HAGE, C. A. Endemic Fungi Presenting as Community-Acquired Pneumonia: A **Review**, [s. l.], 6 jul. 2020. DOI <https://doi.org/10.1055/s-0040-1702194>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32629490/>. Acesso em: 18 out. 2022.

BAHR, N. C. *et al.* Histoplasmosis Infections Worldwide: **Thinking Outside of the Ohio River Valley**, [s. l.], 11 abr. 2015. DOI <https://doi.org/10.1007/s40475-015-0044-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40475-015-0044-0>. Acesso em: 21 fev. 2022.

BENEDICT, K.; MODY, R. K. Epidemiology of Histoplasmosis Outbreaks, United States, 1938-2013. **Epidemiology of Histoplasmosis Outbreaks, United States, 1938-2013**, [s. l.], 22 mar. 2016. DOI <https://doi.org/10.3201/eid2203.151117>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26890817/>. Acesso em: 13 jul. 2022.

BONNER, J. R. *et al.* Disseminated Histoplasmosis in Patients With the Acquired Immune Deficiency Syndrome. **Disseminated Histoplasmosis in Patients With the Acquired Immune Deficiency Syndrome**, [s. l.], Novembro 1984. DOI [10.1001/archinte.1984.04400020088014](https://doi.org/10.1001/archinte.1984.04400020088014). Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/605032>. Acesso em: 11 out. 2022.

BORGES, AÉRCIO S. *et al.* Histoplasmoze em pacientes imunodeprimidos: Estudo de 18 casos observados em Uberlândia, MG. HISTOPLASMOZE EM PACIENTES IMUNODEPRIMIDOS:

ESTUDO DE 18 CASOS OBSERVADOS EM UBERLÂNDIA, MG, [s. l.], mar-abr 1997.

DOI <https://doi.org/10.1590/S0037-86821997000200006>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/B8vz9mQRtGrTXrpCLRcLTwr/?lang=pt#>. Acesso em: 28 jun. 2022.

CAPONE, D. *et al.* Chronic pulmonary histoplasmosis in the State of Rio de Janeiro, Brazil. **Mycopathologia**, [s. l.], 1999. DOI 10.1023/a:1007016414833. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10598067/>. Acesso em: 9 out. 2022.

CARY, Geraldo Cunha *et al.* Surto de histoplasmose em Pedro Leopoldo, Minas Gerais, Brasil. **Surto de histoplasmose em Pedro Leopoldo, Minas Gerais, Brasil**, [s. l.], 10 out. 2001.

DOI <https://doi.org/10.1590/S0037-86822001000500013>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/36gZgnz7WRnFVTxGPvxmPjc/?lang=pt#:~:text=Resumo%20Um%20surto%20de%20histoplasmose,uma%20caverna%20habitada%20por%20morcegos>.

Acesso em: 27 set. 2022.

COLOMBO, A. L.; TOBÓN, A.; RESTREPO, A.; QUEIROZ-TELLES, F. *et al.* Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol*, 49, n. 8, p. 785-798, Nov 2011.

COSTA, C. R. *et al.* Infecções fúngicas em pacientes HIV positivos: Revisão da Literatura sobre Criptococose e Histoplasmose. *Estudos*, v. 41, n. 4, p. 843–854, 2014.

COSTA, E. O. *et al.* Epidemiological study of sporotrichosis and histoplasmosis in captive Latin American wild mammals, São Paulo, Brazil. **Mycopathologia**, [s. l.], Janeiro 1994. DOI 10.1007/BF01103970. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8028639/>. Acesso em: 16 out. 2022.

COTTLE, L. E.; GKRAKIA-KLOTSAS, E.; WILLIAMS, H. J.; BRINDLE, H. E. *et al.* A multinational outbreak of histoplasmosis following a biology field trip in the Ugandan rainforest. *J Travel Med*, 20, n. 2, p. 83-87, 2013 Mar-Apr 2013.

CURY, Geraldo Cunha *et al.* Surto de histoplasmose em Pedro Leopoldo, Minas Gerais, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, [s. l.], 10 out. 2001. DOI <https://doi.org/10.1590/S0037-86822001000500013>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/36gZgnz7WRnFVTxGPvxmlPjc/?lang=pt>. Acesso em: 26 set. 2022.

DAMASCENO-ESCOURA, Alessandro Henrique *et al.* Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: Epidemiological, Clinical and Necropsy Data from a Brazilian Teaching Hospital. **Mycopathologia**, [s. l.], Abril 2020. DOI <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00435-y>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32078723/>. Acesso em: 17 out. 2022.

DARLING, Samuel T. A protozoon general infection producing pseudotubercles in the Lungs and focal necroses in the liver, spleen and lymphnodes. **The Journal of the American Medical Association**, [S. l.], p. 1283-1285, 28 abr. 1906. DOI 10.1001/jama.1906.62510440037003. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/457741>. Acesso em: 23 maio 2022.

DIAS, M. A. G. *et al.* Isolation of *Histoplasma capsulatum* from bats in the urban area of São Paulo State, Brazil. **Epidemiol Infect**, [s. l.], Outubro 2011. DOI <https://doi.org/10.1017/s095026881000289x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21205438/>. Acesso em: 16 out. 2022.

EISSENBERG, L. G.; GOLDMAN, W. E. *Histoplasma* variation and adaptive strategies for parasitism: new perspectives on histoplasmosis. **Clin Microbiol Rev**, [s. l.], Outubro 1991. DOI <https://doi.org/10.1128/cmr.4.4.411>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1747859/>. Acesso em: 10 out. 2022.

FAIOLLA, Rivian Christina Lopes *et al.* Histoplasmosis in immunocompetent individuals living in an endemic area in the Brazilian Southeast. **Histoplasmosis in immunocompetent individuals living in an endemic area in the Brazilian Southeast**, [s. l.], 2013. DOI

<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0124-2013>. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/kmPpQ98WFDn4kMjbLVmtVZb/?lang=en>. Acesso em: 1 out. 2022.

FALCI, Diego R *et al.* Histoplasmosis, An Underdiagnosed Disease Affecting People Living With HIV/AIDS in Brazil: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study Using Both Classical Mycology Tests and Histoplasma Urine Antigen Detection. **Open Forum Infect Dis**, [s. l.], 13 abr. 2019. DOI <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz073>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30997365/>. Acesso em: 29 set. 2022.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Histoplasmoze. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, [s. l.], 8 maio 2009. DOI <https://doi.org/10.1590/S0037-86822009000200020>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/NcxtHkyZhv8BCnbV3RPdsnr/?format=html>. Acesso em: 28 jan. 2022.

GOODWIN, R. A.; DES PREZ, R. M. Pathogenesis and clinical spectrum of histoplasmosis. **Pathogenesis and clinical spectrum of histoplasmosis**, [s. l.], Janeiro 1973. DOI <https://doi.org/10.1097/00007611-197301000-00004>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4567167/>. Acesso em: 30 out. 2022.

GOODWIN, R. A.; DES PREZ, RM. State of the art: histoplasmosis. **State of the art: histoplasmosis**, [s. l.], Maio 1978. DOI <https://doi.org/10.1164/arrd.1978.117.5.929>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/655496/>. Acesso em: 28 out. 2022.

GUERRA, B. T. *et al.* Histoplasmosis Outbreaks in Brazil: Lessons to Learn About Preventing Exposure. **Mycopathologia**, [s. l.], 16 dez. 2019. DOI <https://doi.org/10.1007/s11046-019-00389-w>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11046-019-00389-w>. Acesso em: 27 out. 2022.

GUIMARÃES, A. J.; NOSANCHUCK, J. D.; ZACONPÉ-OLIVEIRA, R. M. DIAGNOSIS OF HISTOPLASMOSIS. **DIAGNOSIS OF HISTOPLASMOSIS**, [s. l.], 19 mar. 2006. DOI

<https://doi.org/10.1590/S1517-83822006000100001>. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/bjm/a/wKzLsWjbhHkhhbk4rvNL8b3q/?format=pdf&lang=en>. Acesso em:
24 nov. 2022.

GUNDACKER, N. D.; ROLFE, R. J.; RODRIGUEZ, J. M. Infections associated with adventure travel: A systematic review. *Travel Med Infect Dis*, 16, p. 3-10, 2017 Mar - Apr 2017.

KLEIN, Bruce S.; TEBBETS, Brad. Dimorphism and virulence in fungi. **Curr Opin Microbiol**, [s. l.], 23 ago. 2007. DOI [doi:10.1016/j.mib.2007.04.002](https://doi.org/10.1016/j.mib.2007.04.002). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3412142/>. Acesso em: 23 maio 2022.

LAINSON, R.; SHAW, J. J. Pneumocystis and Histoplasma infections in wild animals from the Amazon region of Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, [s. l.], 1975. DOI [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(75\)90109-1](https://doi.org/10.1016/0035-9203(75)90109-1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1084602/>. Acesso em: 26 out. 2022.

MARESCA, B.; KOBAYASHI, G. S. Dimorfismo em *Histoplasma capsulatum* e *Blastomyces dermatitidis*. **Contrib Microbiol**, [s. l.], 2000. DOI <https://doi.org/10.1159/000060346>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10863674/>. Acesso em: 25 out. 2022.

MARTINEZ, R. *et al.* [Seroepidemiological survey for infections by fungi causing systemic mycoses in the Xacriabá Indian Reserve, Minas Gerais State, Brazil]. **Rev Soc Bras Med Trop**, [s. l.], Julho-Agosto 2002. DOI <https://doi.org/10.1590/s0037-86822002000400011>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12170330/>. Acesso em: 7 set. 2022.

MARTINS, A. C. P. *et al.* Histoplasmosis presenting as acute respiratory distress syndrome after exposure to bat feces in a home basement. **Braz J Infect Dis**, [s. l.], Abril 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10797657/>. Acesso em: 30 set. 2022.

MARTINS, E. M. L. *et al.* Histoplasmosse pulmonar aguda: Relato de uma microepidemia. **Radiol Bras** 36, [s. l.], 24 jul. 2003. DOI <https://doi.org/10.1590/S0100-39842003000300005>.

Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rb/a/5sm7fXcchvydXCS4jM7yGst/?lang=pt>. Acesso em: 29 set. 2022.

MOREIRA, Lucas Machado *et al.* Molecular Detection of *Histoplasma capsulatum* in Antarctica. **EID Journal**, [s. l.], 10 out. 2022. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/28/10/22-0046_article. Acesso em: 29 nov. 2022.

NETTO, C. F.; SILVA, U. A.; CHAMMAS, F.; LACAZ, C. S. [Epidemic histoplasmosis. Clinical, radiologic, mycologic and immunologic study of and outbreak with occurred in the stat of São Paulo, Brazil]. **Rev Soc Bras Med Trop**, [s. l.], Julho-Agosto 1967. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5615000/>. Acesso em: 30 set. 2022.

NEWMAN, Simon L. Macrophages in host defense against *Histoplasma capsulatum*. **Trends Microbiol**, [s. l.], 1999. DOI 10.1016/s0966-842x(98)01431-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10081083/>. Acesso em: 28 maio 2022.

OLIVEIRA, F. M.; UNIS, G.; SEVERO, L. C. An outbreak of histoplasmosis in the city of Blumenau, Santa Catarina. **J Bras Pneumol**, [s. l.], Julho-Agosto 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17268739/>. Acesso em: 1 out. 2022.

PASSOS, Angela Noronha *et al.* Immunological assays employed for the elucidation of an histoplasmosis outbreak in São Paulo, SP. **Braz J Microbiol**, [s. l.], 4 mar. 2015. DOI <https://doi.org/10.1590/s1517-83822014000400028>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25763041/>. Acesso em: 3 out. 2022.

RODRIGUES, M. T.; RESENDE, M. A. Epidemiologic skin test survey of sensitivity to paracoccidioidin, histoplasmin and sporotrichin among gold mine workers of Morro Velho Mining, Brazil. **Mycopathologia**, [s. l.], 1996. DOI <https://doi.org/10.1007/bf00436457>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9063004/>. Acesso em: 3 out. 2022.

ROCHA-SILVA, Fabiana. Histoplasmosis outbreak in Tamboril cave-Minas Gerais state, Brazil. **Med Mycol Case Rep**, [s. l.], 14 dez. 2013. DOI

<https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2013.12.002>. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24567897/>. Acesso em: 27 set. 2022.

ROSSINI, T. F.; GOULART, L. S. Histoplasmose clássica: Revisão. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 38, n. 4, p. 275–279, 2006.

SANTOS, Bruna *et al.* Molecular detection of *Histoplasma capsulatum* in insectivorous and frugivorous bats in Southeastern Brazil. *Med Mycol*, [s. l.], 1 nov. 2018. DOI

<https://doi.org/10.1093/mmy/myx138>. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29294049/>. Acesso em: 30 out. 2022.

SCHMIDT, Sydney; MACHADO, Onofre Pereira; GALVÃO, Archibaldo Bello. Microepidemia de histoplasmose na zona rural de Brasília - DF - 1967:: II - Estudos Epidemiológico e Parasitológico da Fonte de Infecção. **Animais que já foi isolado histoplasma**, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1973. DOI <https://doi.org/10.1590/S0037-86821973000200006>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/5vs9gJQTjDFKcjwktMZrdfB/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 15 jun. 2022.

SILVA, J. A. *et al.* Molecular detection of *Histoplasma capsulatum* in bats of the Amazon biome in Pará state, Brazil. *Transbound Emerg Dis*, [s. l.], Março 2021. DOI <https://doi.org/10.1111/tbed.13740>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32686315/>. Acesso em: 10 out. 2022.

SILVA-RIBEIRO, V. L. *et al.* Canine histoplasmosis in Rio de Janeiro: natural and experimental infections. *J Med Vet Mycol*, [s. l.], Outubro 1987. DOI

<https://doi.org/10.1080/02681218780000361>. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3430293/>. Acesso em: 3 out. 2022.

VICENTINI, A. P.; PASSOS, A. N.; SILVA, D. F. da; BARRETO, L. C.; ASSIS, C. M. de; FREITAS, R. S. de. Histoplasmose: um risco ocupacional entre pesquisadores que realizam trabalho de campo?. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, [S. l.], v. 71, n. 4, p. 747–752, 2012.

DOI: 10.53393/rial.2012.v71.32494. Disponível em:
<https://periodicos.saude.sp.gov.br/RIAL/article/view/32494>. Acesso em: 24 nov. 2022.

WHEAT, L. J. Diagnosis and management of histoplasmosis. **Diagnosis and management of histoplasmosis**, [s. l.], 8 maio 1989. DOI <https://doi.org/10.1007/bf01964063>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2502413/>. Acesso em: 24 nov. 2022.

ZANCAN, S.; BRESOLIN, J. Z.; DE MEDEIROS, L. E.; CESPEDES, L. F.; DE OLIVEIRA, L. G.; PEGORARO, P. S. Série histórica dos casos de HIV notificados de 1980 a 2020 no Brasil. **Comunicação em Ciências da Saúde**, [S. l.], v. 33, n. 02, 2022. DOI: 10.51723/ccs.v33i02.1107. Disponível em:
<https://revistaccs.escs.edu.br/index.php/comunicacaoemcienciasdasaude/article/view/1107>. Acesso em: 22 nov. 2022.