

# BMJ Best Practice

## Histoplasmose

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
Prevenção primária	6
<b>Diagnóstico</b>	<b>7</b>
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	17
Critérios de diagnóstico	20
<b>Tratamento</b>	<b>22</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	22
Visão geral do tratamento	25
Opções de tratamento	28
Novidades	43
<b>Acompanhamento</b>	<b>44</b>
Recomendações	44
Complicações	44
Prognóstico	45
<b>Diretrizes</b>	<b>46</b>
Diretrizes de diagnóstico	46
Diretrizes de tratamento	46
<b>Recursos online</b>	<b>47</b>
<b>Referências</b>	<b>48</b>
<b>Imagens</b>	<b>52</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>58</b>

## Resumo

- ♦ A infecção geralmente é assintomática ou minimamente sintomática; no entanto, a infecção com um número maior de organismos ou em pessoas com imunodeficiência pode resultar em infecção pulmonar grave e sintomática, que requer tratamento.
- ♦ Os fatores de risco para doença respiratória mais grave incluem inalação de uma grande inoculação, comprometimento da imunidade celular (por exemplo, síndrome de imunodeficiência adquirida [AIDS]/infecção por vírus da imunodeficiência humana [HIV], terapia imunossupressora crônica), idade <2 anos e doença pulmonar crônica.
- ♦ O *Histoplasma capsulatum* é endêmico em regiões temperadas do mundo, incluindo os vales dos rios Ohio, Mississípi e Missouri, nos EUA, sul do México, Caribe, América Central e América do Sul. A histoplasmose africana é uma entidade clínica diferente e não será discutida aqui.
- ♦ O fungo prolifera bem em solo contaminado com fezes de pássaros ou de morcegos; como tal, a exposição ao *H. capsulatum* é comumente associada à exploração de grutas, proximidade de poleiros de galinhas, demolição e escavação, e à atividade de apanhar lenha.

## Definição

A histoplasmose é uma doença infecciosa causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum*. Ela não é transmissível de uma pessoa a outra, mas pode ser adquirida pela exposição inalatória a esporos infecciosos encontrados em solo contaminado por fezes de pássaros ou de morcegos. A histoplasmose africana é uma entidade clínica diferente, e não será discutida aqui.

## Epidemiologia

O *Histoplasma capsulatum* é endêmico em regiões temperadas do mundo, incluindo os vales dos rios Ohio, Mississípi e Missouri, nos EUA, sul do México, Caribe, América Central e América do Sul.[3] Foi relatado um aumento da incidência de histoplasmose em países como a Venezuela e o Brasil.[4] Na Europa, a histoplasmose é muito menos comum, e acredita-se que a maioria dos casos ocorra como resultado de viagem a uma área endêmica ou de exposição a microfocos de *H. capsulatum* (por exemplo, abrigos de pássaros, grutas e áreas habitadas por morcegos e pássaros).[5] Além do *H. capsulatum*, certas áreas da África são endêmicas para *H. capsulatum* var *duboisii*, a causa da histoplasmose africana, uma forma clinicamente distinta de histoplasmose. A doença ocorre esporadicamente em áreas endêmicas, e é extremamente incomum fora dessas regiões.

O *H. capsulatum* tem um bom crescimento no solo, e a presença de fezes de pássaros ou de morcegos aumenta sua esporulação. Correntes de ar podem carregar os esporos (conídias) por distâncias muito longas. Ocorreram surtos associados a atividades que envolviam exposição a locais contaminados e dispersão de microconídios do solo (por exemplo, exploração de cavernas, ficar próximo a abrigos de pássaros e propriedade rurais antigas, escavações, e apanhar e cortar lenha). Surtos podem ocorrer em áreas rurais e urbanas. Em algumas áreas, até 90% da população mostrou evidências de infecção prévia não reconhecida (por exemplo, detecção com um teste cutâneo positivo).[6] Entre os pacientes infectados por vírus da imunodeficiência humana (HIV) nessas áreas, 10% a 25% desenvolveram histoplasmose disseminada. Dados do Indiana, EUA, onde a exposição e a infecção são prevalentes, mostraram que, em 2000, a taxa de incidência foi de 1.35 por 100,000 da população.[7] A doença é mais comum em homens que em mulheres, o que pode estar relacionado a diferenças ocupacionais ou recreacionais.[7] Embora a maioria dos casos sejam assintomáticos ou autolimitados, 1 em 2000 infecções agudas resulta em histoplasmose disseminada, geralmente em pacientes com comprometimento da imunidade.[8] Em áreas endêmicas, a histoplasmose é um patógeno oportunista frequente de pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).

## Etiologia

O *Histoplasma capsulatum* é um fungo dimórfico e um saprófito do solo. Ele existe como bolor abaixo de 35 °C (95 °F) e como levedura à temperatura corporal. A esporulação é aumentada com a presença de excrementos de pássaros e morcegos. A infecção ocorre quando esporos de *Histoplasma* são inalados. As manifestações da infecção dependem do tamanho do inóculo e da imunidade subjacente do hospedeiro. A exposição inalatória a uma grande inoculação de esporos infecciosos causa histoplasmose pulmonar aguda sintomática, enquanto defeitos na imunidade celular predis põem a sintomas mais persistentes e possivelmente a doença disseminada. O período de incubação para a histoplasmose pulmonar aguda geralmente é de 1 a 3 semanas. A exposição em pacientes com doença pulmonar crônica subjacente causa histoplasmose pulmonar crônica.

## Fisiopatologia

A infecção requer a inalação de esporos de *Histoplasma* (microconídios), que germinam em formas tipo levedura dentro dos alvéolos. Durante o início da infecção, as formas de leveduras do *Histoplasma* são ingeridas pelos macrófagos dentro dos pulmões e retêm a capacidade de sobreviver e proliferar dentro desses macrófagos. Os macrófagos infectados, através do sistema linfático regional e da corrente sanguínea, participam da disseminação do organismo durante o início da infecção.[9] [10] A imunidade específica se desenvolve 2 semanas após a exposição em hospedeiros imunocompetentes, e as células T sensibilizadas produzem interleucina-12, fator de necrose tumoral (TNF) alfa e gamainterferona, que estimulam os macrófagos a matar o fungo.[11] A imunidade celular obtida através de exposição prévia diminui a incidência e a gravidade de infecções sintomáticas. Logo, crianças pequenas são afetadas com mais frequência que adultos. A infecção localiza-se nos granulomas que contêm *Histoplasma*, que são clinicamente silenciosos e podem ser descobertos acidentalmente em uma biópsia ou autópsia. Histoplasmose pulmonar crônica ocorre em pacientes com doença pulmonar subjacente (por exemplo, enfisema); a infiltração dos lobos superiores de um ou dos dois pulmões ocorre com cavitação. Pacientes com imunidade celular alterada ou aqueles tratados com terapia imunossupressora, incluindo antagonistas do TNF-alfa, podem desenvolver doença disseminada progressiva pelo corpo todo.

[Fig-1]

## Classificação

### Tipos de histoplasmose[1]

Dependendo da resistência e da imunocompetência do hospedeiro, a doença toma uma das seguintes formas:

#### Torácico

- Histoplasmose pulmonar assintomática latente: exposição de baixa intensidade ao fungo em pessoas de outra forma saudáveis
- Histoplasmose pulmonar aguda (sintomas <4 semanas): exposição de baixa intensidade ao fungo em pessoas de outra forma saudáveis; geralmente causa sintomas leves
- Histoplasmose pulmonar aguda (sintomas >4 semanas): alta exposição a inóculos fúngicos em pessoas de outra forma saudáveis
- Histoplasmose pulmonar crônica: ocorre em pacientes com doença pulmonar subjacente

#### Disseminada

- Ocorre principalmente em pessoas com distúrbios imunossupressores subjacentes ou em lactentes; a infecção se dissemina para outros órgãos a partir dos pulmões pela corrente sanguínea.

## Prevenção primária

Não existem medidas de prevenção primária para pacientes imunocompetentes. Para crianças pequenas ou pacientes com doenças imunossupressoras subjacentes, deve-se evitar a exposição a áreas com alto inóculo de *Histoplasma* a fim de prevenir a doença disseminada. Para pacientes com vírus da imunodeficiência humana/síndrome de imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS), com contagem de CD4  $<150$  células/mm<sup>3</sup> e que moram em áreas com incidência de *Histoplasma* de  $>10$  casos por 100 pacientes-anos, recomenda-se a profilaxia primária com itraconazol (200 mg por via oral uma vez ao dia), embora os dados que justificam essa abordagem sejam limitados.<sup>[17] [18]</sup> O itraconazol pode ser descontinuado com segurança após 1 ano se o paciente estiver recebendo terapia antirretroviral altamente ativa, sua contagem de CD4 for de  $>150$  células/mm<sup>3</sup>, seus resultados da hemocultura forem negativos e os níveis de antígeno fúngico no soro e na urina forem  $<2$  nanogramas/mL.<sup>[19]</sup>

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 40 anos se apresenta com história de 3 semanas de febre, cefaleia, tosse seca, dor torácica pleurítica e inapetência. Ele não relata hemoptise ou dispneia. A revisão de seus sistemas não apresenta nada digno de nota. Ele mora no Ohio e trabalha como arqueólogo. Ele não teve contato com doentes e não consegue se lembrar de nenhuma exposição específica. Seus sintomas se desenvolveram 2 semanas após ter trabalhado em um projeto de escavação local no vale do rio Ohio.

### Outras apresentações

A histoplasmose pulmonar aguda pode estar associada a sintomas resultantes de complicações, incluindo derrames pleurais, doença cavitária, pericardite, artrite/artralgia, eritema nodoso ou eritema multiforme. A disseminação hematogênica da infecção pode causar uma variedade de manifestações extrapulmonares, incluindo lesões cutâneas, hepatoesplenomegalia, testes da função hepática anormais, pancitopenia, comprometimento gastrointestinal ou uma síndrome tipo sepse.[2] A disseminação da doença para o sistema nervoso central (SNC) pode se apresentar como uma lesão cerebral ou na forma de meningite.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Para pacientes imunocompetentes com sintomas leves, o diagnóstico de histoplasmose pode ser óbvio em pacientes com história de viagem a regiões endêmicas e que apresentem sintomas tipo gripe (influenza).

Para outros pacientes que apresentem sintomas respiratórios mais persistentes ou para pacientes imunocomprometidos, deve-se buscar uma avaliação abrangente que inclua história, exame físico e avaliação de evidências clínicas, radiológicas e laboratoriais de disseminação.

### História

Deve-se obter uma detalhada história social e ocupacional detalhada. O *Histoplasma capsulatum* é endêmico nos vales dos rios Ohio, Mississipi e Missouri, nos EUA, na América Central e América do Sul.[3] [4] Exploração de cavernas, proximidade de abrigos de pássaros ou morcegos, demolição e escavação, apanhar e cortar lenha são atividades associadas com a infecção. Essas informações auxiliam no estabelecimento da quantidade de exposição aos esporos fúngicos.

O paciente pode apresentar uma história de medicamentos ou de comorbidade clínica que pode contribuir para um estado imunocomprometido.

O paciente pode apresentar uma doença pulmonar subjacente (por exemplo, enfisema). A doença pulmonar crônica é um fator de risco para desenvolvimento de histoplasmose pulmonar crônica.[20] [21]

Tendo em vista sua alta morbidade e mortalidade, deve-se considerar a possibilidade de uma infecção fúngica disseminada no início da evolução da doença em pacientes com comprometimento da imunidade celular subjacente (por exemplo, síndrome de imunodeficiência adquirida [AIDS]/infecção por vírus da imunodeficiência humana [HIV], terapia imunossupressora crônica, como antagonistas do fator de



necrose tumoral [TNF] alfa e corticosteroides), neutropenia, idade <2 anos, doença pulmonar crônica e doença do enxerto contra o hospedeiro, além de receptores de transplantes de célula-tronco e de órgão sólido.[14] [15] [16]

## Exame físico

Histoplasmose pulmonar assintomática latente

- É clinicamente silenciosa e pode ser descoberta apenas acidentalmente em uma biópsia ou autópsia, quando granulomas localizados podem ser detectados nos pulmões.

Histoplasmose respiratória aguda (sintomas <4 semanas)

- Os pacientes apresentam sintomas tipo gripe (influenza) (por exemplo, febre, cefaleia, mal-estar, dor abdominal, perda de peso, tosse seca ou não produtiva, dor torácica, fadiga, artralgias).[1]
- Os achados no exame físico geralmente não apresentam nada digno de nota. A ausculta torácica pode ser normal; podem-se ouvir estertores dispersos e sopro tubário em alguns pacientes.

Histoplasmose respiratória aguda (sintomas >4 semanas)

- Se os sintomas persistirem por >4 semanas, isso pode indicar que o paciente está desenvolvendo doença disseminada progressiva, que pode ser interrompida por terapia eficaz.
- Em pacientes com sintomas respiratórios mais graves, no exame pulmonar, pode-se ouvir murmúrio vesicular diminuído à ausculta de uma cavidade pulmonar.

Histoplasmose pulmonar crônica

- Isso ocorre em pacientes com doença pulmonar subjacente (por exemplo, enfisema).
- Pode ocorrer infiltração dos lobos superiores de um ou dos dois pulmões com cavitação.
- As manifestações mais comuns são tosse produtiva, perda de peso, febres, mal-estar e possível hemoptise.
- A doença pulmonar crônica se assemelha à tuberculose e pode piorar com o passar de meses ou de anos.

Histoplasmose disseminada

- Ocorre principalmente em pacientes imunocomprometidos, sobretudo naqueles com infecção por HIV.[1]
- O comprometimento da imunidade celular por imunodeficiência primária, ou secundário a terapia com antagonistas do TNF-alfa ou a terapia imunossupressora, aumenta o risco de histoplasmose progressiva, disseminada e com risco de vida.[11] [13]
- Febre é o sintoma mais comum; no entanto, cefaleia, anorexia, perda de peso e mal-estar são queixas frequentes.
- As manifestações extrapulmonares podem ser variadas, incluindo lesões cutâneas, hepatoesplenomegalia, enzimas hepáticas anormais, pancitopenia, comprometimento gastrointestinal e uma síndrome tipo sepse.[2]
- A disseminação da doença para o sistema nervoso central (SNC) pode se apresentar como uma lesão cerebral ou na forma de meningite.
- Em pacientes com HIV/AIDS avançado, a pneumonia por histoplasmose geralmente ocorre em conjunto com uma doença disseminada e apresenta sintomas de infecção pulmonar que são mais agudos e mais graves que os observados em outros grupos de pacientes.



## Investigações

### Radiografia torácica

- Deve ser realizada em todos os pacientes. Mesmo com doença leve, a radiografia torácica auxilia na determinação da extensão do comprometimento pulmonar e ajuda a distinguir a doença da gripe (influenza) e da pneumonia adquirida na comunidade.
- Podem-se observar granulomas calcificados; eles representam focos cicatrizados de infecção prévia pelo fungo (infiltrados focais).
- Infiltrados intersticiais ou reticulonodulares unilaterais ou bilaterais, nódulos, linfadenopatia mediastinal ou hilar, lesões cavitárias e derrames pleurais são achados comuns.
- Pacientes infectados com HIV e imunocomprometidos com histoplasmose pulmonar podem apresentar infiltrados reticulonodulares bilaterais difusos indistinguíveis da pneumonia por *Pneumocystis*. [2] Tanto em pacientes imunocomprometidos quanto imunocompetentes, a presença de infiltrados intersticiais difusos na radiografia torácica justifica avaliação em busca de histoplasmose fúngica disseminada.

[Fig-2]

### Tomografia computadorizada (TC)

- Em pacientes imunossuprimidos, nos quais o índice de suspeita para um processo fúngico é alto e a radiografia torácica é normal, a TC torácica deve fazer parte da avaliação inicial.

[Fig-3]

- A TC auxilia na determinação da extensão da disseminação.

Exames laboratoriais podem servir de base para o diagnóstico com achados clínicos e radiográficos compatíveis. Cada teste tem algumas limitações que devem ser reconhecidas antes de seu uso. Devem-se colher amostras de escarro, urina, soro, lavagem broncoalveolar (LBA) ou líquido cefalorraquidiano (LCR). Geralmente, utilizam-se escarro, urina e soro, mas caso uma doença grave seja indicada clinicamente e os resultados laboratoriais iniciais sejam dúbios, podem-se utilizar amostras do LBA e do LCR para confirmar o diagnóstico.

### Cultura

- É mais útil em pacientes com histoplasmose pulmonar crônica ou doença disseminada. Pacientes com pneumonia difusa aguda e histoplasmose disseminada apresentam uma carga fúngica elevada; assim, as culturas fúngicas de escarro geralmente são positivas em 60% a 85% dos casos. [22] [23] Por outro lado, pacientes com doença pulmonar localizada aguda têm uma baixa carga fúngica; assim, nesses pacientes, a cultura de escarro tem uma sensibilidade de apenas 15%.
- O fungo cresce lentamente e pode levar de 4 a 6 semanas para crescer na cultura. Podem ser colhidas amostras de escarro ou LBA.

[Fig-4]

- A cultura do LBA tem uma sensibilidade de 89% em pacientes com AIDS. [24]

### Sorologia (detecção de antígeno): ensaio imunoenzimático (EIA)

- Esse exame fornece um diagnóstico rápido e é baseado na detecção do antígeno galactomanana do *H capsulatum*. É útil para pacientes que estão gravemente doentes. Ele pode utilizar amostras de soro, urina, LBA e LCR.

- Pacientes com pneumonia difusa aguda e histoplasmose disseminada apresentam uma carga fúngica elevada, e o teste de antígenos na urina é positivo em 75% dos pacientes.[22] [23] Por outro lado, pacientes com doença pulmonar localizada aguda têm uma baixa carga fúngica, e o teste de antígenos na urina é positivo apenas em aproximadamente 30% dos pacientes.[25]
- A sensibilidade da detecção dos antígenos na urina é similar ou melhor que no soro.[26] Ela é especialmente útil para a realização do diagnóstico em pacientes imunocomprometidos ou naqueles que estão gravemente doentes e podem não ter desenvolvido uma resposta de anticorpos.[25]
- Ele tem sensibilidade de 85% e especificidade de 92% em espécimes de LBA.[27]
- Os níveis de antígeno sérico diminuem nas 2 primeiras semanas de terapia, enquanto os níveis de antígenos da urina podem persistir em baixas concentrações por muitos meses antes de desaparecerem.[28]
- Para pacientes com AIDS e histoplasmose disseminada, a sensibilidade da detecção do antígeno no líquido do LBA parece ser comparável à do sangue.[24]

Sorologia (detecção de anticorpo): teste de precipitina (imunodifusão)

- O resultado é positivo em 90% dos pacientes sintomáticos com histoplasmose pulmonar aguda e em quase 100% dos pacientes com histoplasmose pulmonar crônica. Esse teste é relativamente sensível, mas tem algumas limitações por conta de reatividade cruzada.
- Além disso, os anticorpos mensuráveis aparecem 4 a 8 semanas após a infecção aguda e duram de 12 a 18 meses. Isso pode explicar porque a sorologia pode ser negativa inicialmente, mas positiva 1 mês depois.
- O histórico de soropositividade em áreas endêmicas é baixo; assim, o teste de imunodifusão tem uma alta sensibilidade mesmo em regiões endêmicas.[29]
- O resultado é reportado como a presença de bandas M ou H.[22] Os antígenos H e M são glicoproteínas liberadas pelo fungo. A banda M é encontrada em aproximadamente 76% dos pacientes com histoplasmose pulmonar aguda. A banda H é observada em apenas 20% dos pacientes infectados, mas está associada à histoplasmose pulmonar aguda grave, à infecção disseminada e à doença cavitária.[22]
- Em pacientes com AIDS, a sensibilidade dos testes sorológicos, incluindo o teste de imunodifusão, é reduzida para 70%.[2]

Sorologia (detecção de anticorpo): ensaio de fixação do complemento

- Esse teste é mais rápido e mais sensível que o teste de imunodifusão (95% contra 90%), mas tem uma especificidade menor por causa da reatividade cruzada dos anticorpos induzida por outras infecções micóticas (por exemplo, coccidioidomicose, blastomicose).[29]
- Ele usa leveduras de *H. capsulatum* e antígenos miceliais.

Hemograma completo

- O resultado auxilia na confirmação ou rejeição da possibilidade de uma doença disseminada.
- Pacientes imunocompetentes com pneumonia por histoplasmose podem demonstrar apenas uma anemia leve.
- Pacientes com histoplasmose disseminada progressiva podem ter evidências de anemia, neutropenia, pancitopenia e trombocitopenia decorrentes de infecção disseminada envolvendo o sistema reticuloendotelial.

TFHs

- São úteis na linha basal caso o tratamento a ser instituído seja à base de antifúngicos azólicos, por causa da hepatotoxicidade dos medicamentos.
- Testes da função hepática elevados no quadro de infecção por histoplasmose sugerem a presença de doença disseminada.

#### Biópsia

- A visualização histopatológica do fungo nos espécimes de biópsia tecidual pode auxiliar no diagnóstico quando os testes sorológicos iniciais forem negativos ou dúbios e o índice de suspeita continuar elevado.

[Fig-5]

[Fig-6]

## Achados laboratoriais típicos

#### Histoplasmose pulmonar aguda (sintomas <4 semanas)

- A carga fúngica é baixa. O EIE detecta o antígeno da urina em aproximadamente 30% dos pacientes. A cultura da expectoração tem uma sensibilidade de 15%. A sorologia é positiva na maioria dos casos.

#### Histoplasmose pulmonar aguda (sintomas >4 semanas)

- A carga fúngica é alta. Os testes de antígeno e as culturas muitas vezes são positivos. A sorologia pode ser negativa inicialmente, mas positiva 1 mês depois.

#### Histoplasmose pulmonar crônica

- A sorologia é positiva na maioria dos casos, e os títulos de fixação do complemento muitas vezes são altos.

#### Doença disseminada

- As culturas fúngicas da expectoração geralmente são positivas em 60% a 85% dos casos. A sorologia é positiva na maioria dos casos.

## Fatores de risco

### Fortes

#### exposição ao fungo

- O fungo cresce no solo e em material contaminado com fezes de pássaros ou morcegos. A infecção resulta da inalação de esporos que são disseminados na atmosfera quando o solo e/ou material orgânico contendo os esporos são agitados. Pacientes que inalam uma grande inoculação têm maior probabilidade de desenvolver histoplasmose pulmonar aguda grave, enquanto uma exposição a um inóculo baixo tem maior probabilidade de resultar em infecção assintomática ou levemente sintomática.
- O *Histoplasma capsulatum* é endêmico nos vales dos rios Ohio, Mississípi e Missouri, nos EUA, na América Central e América do Sul.[3] [4] Atividades associadas com o desenvolvimento de pneumonia

por histoplasmose incluem exploração de cavernas, proximidade de poleiros de galinhas, demolição, escavação e apanhar lenha.

### **enfisema**

- A doença obstrutiva crônica do pulmão é um fator de risco independente para o desenvolvimento da histoplasmose pulmonar crônica.[1]

### **Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)**

- Pacientes infectados com HIV que tenham celularidades de CD4 <150 células/mm<sup>3</sup> têm alto risco de desenvolverem histoplasmose disseminada em conjunto com a infecção pulmonar.[12]

### **tratamento com antagonistas do TNF-alfa**

- O TNF-alfa desempenha um papel essencial nas defesas do hospedeiro contra o *Histoplasma capsulatum* e o tratamento com antagonistas do TNF-alfa, como infliximabe e etanercepte, está associado a um risco elevado de histoplasmose disseminada.[11] [13]

### **tratamento com corticosteroides**

- A corticoterapia afeta a resposta imune do hospedeiro em muitos níveis, e é um fator de risco conhecido para histoplasmose pulmonar aguda e doença disseminada.

### **neutropenia**

- A neutropenia resultante de quimioterapia citotóxica está associada a um alto risco de infecções fúngicas invasivas, incluindo histoplasmose disseminada.
- Em hospedeiros não neutropênicos, a ativação do complemento e fatores quimiotáticos atraem os neutrófilos para o patógeno fúngico invasor, causando danos e inibição do crescimento. Esse mecanismo é inibido em pacientes neutropênicos, causando risco elevado de disseminação.

### **transplante de células-tronco e de órgão sólido**

- A possibilidade de uma infecção fúngica invasiva e/ou disseminada deve ser considerada no início da evolução da doença em pacientes com fatores de risco subjacentes, incluindo receptores de transplantes de células-tronco e de órgão sólido.[14] [15] [16]

### **doença do enxerto contra o hospedeiro**

- A possibilidade de uma infecção fúngica invasiva e/ou disseminada deve ser considerada no início da evolução da doença em pacientes com fatores de risco subjacentes, incluindo doença do enxerto contra o hospedeiro.[14]

## **Anamnese e exame físico**

### **Principais fatores de diagnóstico**

#### **presença de fatores de risco (comum)**

- Os principais fatores de risco incluem exposição a esporos fúngicos, transplantes de célula-tronco e de órgão sólido, doença do enxerto contra o hospedeiro, enfisema, infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), neutropenia, tratamento com corticosteroides ou com antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF) alfa.

#### **febre (comum)**

- Observada em até 80% dos pacientes com infecção sintomática.[1]

**cefaleia (comum)**

- É o sintoma mais comum das infecções agudas e crônicas.

**dispneia (comum)**

- É um sintoma comum da histoplasmose pulmonar aguda, por causa da compressão vascular ou das vias aéreas.

**tosse seca ou não produtiva (comum)**

- Tosse seca observada em 70% dos pacientes sintomáticos agudos.[6]

**dor torácica pleurítica (comum)**

- É um sintoma comum da histoplasmose pulmonar aguda, observado em 85% a 100% dos casos.[1]

**anorexia (comum)**

- É um sintoma comum da histoplasmose pulmonar aguda, observado em 85% a 100% dos casos.[1]

**tosse produtiva (incomum)**

- Pacientes com doença cavitária crônica geralmente apresentam tosse produtiva.

**Outros fatores de diagnóstico****dor abdominal (comum)**

- Sintoma comum da histoplasmose pulmonar aguda.

**fadiga (comum)**

- Sintoma comum da histoplasmose pulmonar aguda.

**mal-estar (comum)**

- Sintoma comum da histoplasmose pulmonar aguda.

**artralgias (comum)**

- Sintoma comum da histoplasmose pulmonar aguda.

**perda de peso (incomum)**

- Comum na histoplasmose crônica ou disseminada. Observada em 26% a 50% dos pacientes.[30]

**hepatoesplenomegalia (incomum)**

- Manifestação de histoplasmose disseminada; muitas vezes observada em crianças.[30] [31]

**estertores dispersos à ausculta torácica (incomum)**

- Pode ser encontrado em alguns pacientes com doença leve.

**sopro tubário à ausculta torácica (incomum)**

- Pode ser encontrado em alguns pacientes com doença leve.

**murmúrio vesicular diminuído à ausculta torácica (incomum)**

- Pode ser ouvido durante a ausculta de uma cavidade pulmonar em pacientes com comprometimento respiratório mais grave.

### hemoptise (incomum)

- Associada à histoplasmose pulmonar crônica.

### sintomas tipo meningite (incomum)

- Associados à histoplasmose disseminada no sistema nervoso central (SNC).

### lesões cutâneas (incomum)

- Podem ser observados na histoplasmose disseminada.

### sintomas gastrointestinais (incomum)

- Podem ser observados na histoplasmose disseminada.

### síndrome tipo sepse (incomum)

- Podem ser observados na histoplasmose disseminada.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>radiografia torácica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Testes de primeira linha solicitados para todos os pacientes.</li> <li>• Granulomas calcificados podem representar focos cicatrizados de infecção prévia pelo fungo (infiltrados focais).</li> <li>• Infiltrados intersticiais ou reticulonodulares unilaterais ou bilaterais, nódulos, linfadenopatia mediastinal ou hilar, lesões cavitárias e derrames pleurais são achados comuns. [Fig-2]</li> <li>• Tanto em pacientes imunocompetentes quanto em pacientes imunocomprometidos, a presença de infiltrados intersticiais difusos na radiografia torácica justifica uma avaliação em busca de histoplasmose fúngica disseminada.</li> <li>• Pacientes infectados com HIV e imunocomprometidos com histoplasmose pulmonar podem apresentar infiltrados reticulonodulares bilaterais difusos, indistinguíveis da pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>.</li> </ul>	<p><b>pode ser normal ou mostrar infiltrados focais, linfadenopatia hilar ou mediastinal, granulomas calcificados, nódulos pulmonares, infiltrados difusos intersticiais ou reticulonodulares, lesões cavitárias ou derrame pleural</b></p>
<b>cultura de secreções pulmonares</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ser usada em todos os pacientes. Pacientes com pneumonia difusa aguda e histoplasmose disseminada apresentam uma carga fúngica elevada; assim, as culturas fúngicas de escarro geralmente são positivas em 60% a 85% dos casos.[22] [23] Pacientes com doença pulmonar localizada aguda têm uma baixa carga fúngica; assim, nesses pacientes, a cultura de escarro tem uma sensibilidade de apenas 15%.</li> <li>• O fungo cresce lentamente e pode levar de 4 a 6 semanas para crescer na cultura. [Fig-4]</li> </ul>	<p><b>positivo para Histoplasma capsulatum</b></p>

Exame	Resultado
<b>teste de antígeno</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esse exame fornece um diagnóstico rápido e é baseado na detecção do antígeno galactomanana do <i>H capsulatum</i>. É útil para pacientes que estão gravemente doentes.</li> <li>• Pacientes com pneumonia difusa aguda e histoplasmose disseminada apresentam uma carga fúngica elevada, e o teste de antígenos na urina é positivo em 75% dos pacientes.[22] [23]</li> <li>• Pacientes com doença pulmonar localizada aguda têm uma baixa carga fúngica, e o teste de antígenos na urina é positivo apenas em aproximadamente 30% dos pacientes.[25]</li> <li>• A sensibilidade da detecção dos antígenos na urina é similar ou melhor que no soro.[26] Ela é especialmente útil para a realização do diagnóstico em pacientes imunocomprometidos ou naqueles que estão gravemente doentes e podem não ter desenvolvido uma resposta de anticorpos.[25]</li> <li>• Ele tem uma sensibilidade de 85% e especificidade de 92% em espécimes de lavagem broncoalveolar (LBA).[27]</li> <li>• Podem-se observar resultados falso-positivos por causa de reatividade cruzada em pacientes com blastomicose, histoplasmose africana, coccidioidomicose, paracoccidioidomicose e infecções por <i>Penicillium marneffe</i>.</li> </ul>	<b>positivo para antígeno galactomanana do <i>H capsulatum</i></b>
<b>teste de precipitina (imunodifusão)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O resultado é positivo em 90% dos pacientes sintomáticos com histoplasmose pulmonar aguda e em quase 100% dos pacientes com histoplasmose pulmonar crônica. Esse teste é relativamente sensível, mas tem algumas limitações por conta de reatividade cruzada.</li> <li>• Os anticorpos mensuráveis aparecem 4 a 8 semanas após a infecção aguda e duram de 12 a 18 meses. Isso pode explicar porque a sorologia pode ser negativa inicialmente, mas positiva 1 mês depois.</li> <li>• O histórico de soropositividade em áreas endêmicas é baixo; assim, o teste de imunodifusão tem uma alta sensibilidade mesmo em regiões endêmicas.[29]</li> <li>• Em pacientes com AIDS, a sensibilidade dos testes sorológicos, incluindo o teste de imunodifusão, é reduzida para 70%.[2]</li> </ul>	<b>positivo para anticorpo do <i>H capsulatum</i></b>
<b>ensaio de fixação do complemento</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esse é outro teste de anticorpos, mais rápido e mais sensível que o teste de imunodifusão (95% contra 90%), mas com uma especificidade menor por causa de reatividade cruzada de anticorpos induzida por outras infecções micóticas (por exemplo, coccidioidomicose, blastomicose).[29]</li> <li>• Títulos de ensaio de pelo menos 1:32 são altamente sugestivos de histoplasmose aguda. No entanto, os títulos de 1:8 ou 1:16 podem ser observados em alguns pacientes com infecção aguda.</li> </ul>	<b>títulos de anticorpos elevados</b>



Exame	Resultado
<b>TC do tórax</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em pacientes imunossuprimidos, nos quais o índice de suspeita para um processo fúngico é alto e a radiografia torácica é normal, a TC torácica deve fazer parte da avaliação inicial.</li> <li>Granulomas calcificados podem representar focos cicatrizados de infecção prévia pelo fungo (infiltrados focais).</li> <li>Infiltrados intersticiais ou reticulonodulares unilaterais ou bilaterais, nódulos, linfadenopatia mediastinal ou hilar, lesões cavitárias e derrames pleurais são achados comuns.</li> </ul> <p>[Fig-3]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tanto em pacientes imunocompetentes quanto em pacientes imunocomprometidos, a presença de infiltrados intersticiais difusos na radiografia torácica justifica uma avaliação em busca de histoplasmose fúngica disseminada.</li> <li>Pacientes infectados com HIV e imunocomprometidos com histoplasmose pulmonar podem apresentar infiltrados reticulonodulares bilaterais difusos indistinguíveis da pneumonia por Pneumocystis.</li> </ul>	<p><b>pode ser normal ou mostrar infiltrados focais, linfadenopatia hilar ou mediastinal, granulomas calcificados, nódulos pulmonares, infiltrados intersticiais difusos, infiltrados reticulonodulares, infiltrados lobares focais, lesões cavitárias, derrames pleurais e pericárdicos</b></p>
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes imunocompetentes com pneumonia por histoplasmose podem demonstrar apenas uma anemia leve.</li> <li>Pacientes com histoplasmose disseminada progressiva podem ter evidências de anemia, neutropenia, pancitopenia e trombocitopenia decorrentes de infecção disseminada envolvendo o sistema reticuloendotelial.</li> </ul>	<p><b>anemia; pancitopenia; neutropenia; trombocitopenia</b></p>
<b>TFHs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Testes da função hepática elevados no quadro de infecção por histoplasmose sugerem a presença de doença disseminada.</li> <li>A linha basal dos testes da função hepática é útil caso o tratamento com antifúngicos azólicos seja iniciado, devido ao risco de hepatotoxicidade dos medicamentos.</li> </ul>	<p><b>enzimas normais ou elevadas</b></p>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>biópsia tecidual</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O exame para detecção de fungos a partir de biópsia tecidual permite um diagnóstico rápido, mas tem sensibilidade inferior à da cultura.</li> <li>A visualização histopatológica do fungo nos espécimes de biópsia tecidual pode auxiliar no diagnóstico quando os testes sorológicos iniciais forem negativos ou duvidosos e o índice de suspeita continuar elevado.</li> </ul> <p>[Fig-5]</p> <p>[Fig-6]</p>	<p><b>visualização do fungo</b></p>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Pneumonia adquirida na comunidade</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tosse, febre e dor torácica pleurítica geralmente têm uma duração inferior à da na pneumonia por histoplasmose.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiografia torácica com condensação lobar para pneumonia típica ou infiltrados intersticiais bilaterais para pneumonia atípica.</li> <li>Não se observa linfadenopatia hilar.</li> <li>Coloração de Gram na expectoração e cultura com muitos neutrófilos e bactérias diferentes da flora oral normal.</li> <li>Boa resposta à antibioticoterapia adequada.</li> </ul>
<b>Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes com vírus da imunodeficiência humana/síndrome de imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS) avançado com pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> apresentam febre e sudorese noturna que podem ser indistinguíveis das características da histoplasmose pulmonar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coloração da expectoração com metenamina de prata ("coloração de prata") demonstrando cistos redondos ou em formato de crescente típicos do <i>P. jirovecii</i>. Lavagem broncoalveolar (LBA) sérica elevada &gt;3.64 microkat/L (&gt;220 unidades/L). Embora os níveis elevados de LDH sejam um achado inespecífico, os níveis crescentes apesar de terapia adequada são um marcador de prognóstico desfavorável em pacientes com pneumonia por <i>Pneumocystis</i> (PPC). A radiografia torácica mostra infiltrados pulmonares intersticiais bilaterais difusos.</li> </ul>
<b>Tuberculose pulmonar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apresenta sintomas que podem ser difíceis de diferenciar clinicamente da pneumonia por histoplasmose aguda e crônica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Baciloscopia do escarro demonstrando a presença de bacilos álcool-ácido resistentes. Cultura do escarro para <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. Teste cutâneo com o derivado proteico purificado (PPD) com ≥15 mm de induração.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Sarcoidose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Distúrbio autoimune caracterizado por granulomas não caseoso de vários órgãos e comprometimento multissistêmico incluindo eritema nodoso, poliartrite, uveíte, neuropatia craniana e outras características.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A radiografia torácica mostra adenopatia hilar e/ou paratraqueal com predominância no lobo superior, infiltrados bilaterais, derrames pleurais (raros) e calcificações em casca de ovo (muito raras).</li> <li>Nível de enzima conversora da angiotensina (ECA) sérica elevado &gt;40 microgramas/L.</li> </ul>
<b>Câncer pulmonar de células não pequenas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os sintomas incluem tosse, hemoptise, dor torácica e/ou dispneia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Citologia da expectoração mostrando células malignas. A tomografia computadorizada (TC) do tórax irá mostrar nódulos pulmonares ou linfadenopatia hilar, ou metástases pulmonares secundárias de outros cânceres.</li> <li>A confirmação patológica de malignidade é o único método amplamente aceito para diagnosticar o câncer do pulmão. A amostra de tecido é obtida, quando possível, por broncoscopia, e as células malignas são identificadas por patologia. A biópsia por aspiração transtorácica com agulha, geralmente guiada por TC, é realizada para lesões pulmonares periféricas suspeitas inacessíveis por broncoscopia. Como alternativa, utiliza-se biópsia dos linfonodos ou biópsia durante uma mediastinoscopia, cirurgia toracoscópica videoassistida ou um procedimento cirúrgico aberto.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Criptococose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A infecção pulmonar primária com <i>Criptococos</i> muitas vezes é clinicamente silenciosa e geralmente está associada à exposição a solo contaminado com fezes de pombos.[32]</li> <li>As manifestações pulmonares da pneumonia criptocócica são clinicamente indistinguíveis das manifestações da pneumonia por histoplasmose.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cultura do escarro para <i>Criptococos</i>.</li> <li>Teste de antígeno sérico demonstrando a presença de antígenos criptocócicos.</li> </ul>
<b>Coccidioidomicose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A infecção é subclínica na maioria dos pacientes, embora a infecção sintomática possa ser clinicamente muito semelhante à pneumonia por histoplasmose.</li> <li>As regiões endêmicas para <i>Coccidioides</i> nos EUA são diferentes das regiões endêmicas para <i>Histoplasma capsulatum</i> e incluem o sul da Califórnia, Arizona, Novo México e o oeste do Texas.[33]</li> <li>Pacientes com infecção coccidioidal também podem desenvolver uma constelação de febre, rash e artrite/artralgia temporárias.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ensaio imunoenzimático demonstrando a presença de anticorpos IgM.</li> <li>Ensaio de fixação do complemento com títulos de IgG de <math>\geq 1:32</math>.</li> </ul>
<b>Blastomicose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apresenta-se como uma pneumonia aguda em pacientes com história de viagem a áreas endêmicas, incluindo estados da região sudeste e central dos EUA fronteiriços das bacias dos rios Mississippi e Ohio, estados do centro-oeste, províncias canadenses fronteiriças dos Grandes Lagos e áreas ao longo do Rio St. Lawrence.[34]</li> <li>As manifestações pulmonares são clinicamente indistinguíveis das manifestações da pneumonia por histoplasmose.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exame direto de escarro mostrando formas de <i>Blastomyces</i> tipo levedura.</li> <li>Cultura do escarro para <i>Blastomyces</i>.</li> <li>Ensaio imunoenzimático e ensaios de fixação do complemento demonstrando a presença de anticorpos anti-<i>Blastomyces</i>.</li> </ul>

# Critérios de diagnóstico

## Tipos de histoplasmose<sup>[1]</sup>

### Histoplasmose pulmonar assintomática latente

- Exposição de baixa intensidade ao fungo em pessoas de outra forma saudáveis.
- É clinicamente silenciosa e pode ser descoberta apenas acidentalmente em uma biópsia ou autópsia, quando granulomas localizados podem ser detectados nos pulmões.

### Histoplasmose respiratória aguda (sintomas <4 semanas)

- Exposição de baixa intensidade ao fungo em pessoas de outra forma saudáveis; geralmente causa sintomas leves
- Os pacientes apresentam sintomas tipo gripe (por exemplo, febre, cefaleia, mal-estar, dor abdominal, perda de peso, tosse seca ou não produtiva, dor torácica, fadiga, artralgias).
- Os achados no exame físico geralmente não apresentam nada digno de nota. A ausculta torácica pode ser normal; podem-se ouvir estertores dispersos e sopro tubário em alguns pacientes.
- A carga fúngica é baixa. O ensaio imunoenzimático (EIE) irá detectar o antígeno da urina em aproximadamente 30% dos pacientes. A cultura da expectoração tem uma sensibilidade de 15%. A sorologia é positiva na maioria dos casos.

### Histoplasmose respiratória aguda (sintomas >4 semanas)

- Alta exposição a inóculos fúngicos em pessoas de outra forma saudáveis.
- Se os sintomas persistirem por >4 semanas, isso pode indicar que o paciente está desenvolvendo doença disseminada progressiva, que pode ser interrompida por terapia eficaz.
- Em pacientes com sintomas respiratórios mais graves, no exame pulmonar, pode-se ouvir murmúrio vesicular diminuído à ausculta de uma cavidade pulmonar.
- A carga fúngica é alta. Os testes de antígeno e as culturas muitas vezes são positivos. A sorologia pode ser negativa inicialmente, mas positiva 1 mês depois.

### Histoplasmose pulmonar crônica

- Isso ocorre em pacientes com doença pulmonar subjacente (por exemplo, enfisema).
- Pode ocorrer infiltração dos lobos superiores de um ou dos dois pulmões com cavitação.
- As manifestações mais comuns são tosse produtiva, perda de peso, febres, mal-estar e possível hemoptise.
- A sorologia é positiva na maioria dos casos, e os títulos de fixação do complemento muitas vezes são altos.

### Histoplasmose disseminada

- Ocorre principalmente em pacientes imunocomprometidos, sobretudo naqueles com infecção por HIV.
- O comprometimento da imunidade celular por imunodeficiência primária, ou secundário a terapia com antagonistas do TNF-alfa ou a terapia imunossupressora, aumenta o risco de histoplasmose progressiva, disseminada e com risco de vida.<sup>[11] [13]</sup>
- Febre é o sintoma mais comum; no entanto, cefaleia, anorexia, perda de peso e mal-estar são queixas frequentes.
- As manifestações extrapulmonares podem ser variadas, incluindo lesões cutâneas, hepatoesplenomegalia, enzimas hepáticas anormais, pancitopenia, comprometimento gastrointestinal

e uma síndrome tipo sepse.[2] A disseminação da doença para o sistema nervoso central (SNC) pode se apresentar como uma lesão cerebral ou na forma de meningite.

- A sorologia é positiva na maioria dos casos, e os títulos de fixação do complemento muitas vezes são altos.

## Abordagem passo a passo do tratamento

Em pacientes imunocompetentes, os sintomas tipo gripe (influenza) são leves, e a maioria das formas agudas de histoplasmose remite sem um tratamento específico. Para pacientes com sintomas mais persistentes, a histoplasmose pulmonar crônica, ou doença disseminada, ou para pacientes imunocomprometidos (por imunodeficiência primária ou terapia imunossupressora secundária), indica-se o tratamento antifúngico sistêmico.

### Histoplasmose pulmonar assintomática latente, não gestantes

Em pessoas de outra forma saudáveis com uma pequena exposição a esporos fúngicos, a histoplasmose se manifesta como uma infecção assintomática ou clinicamente insignificante. A infecção por histoplasmose localizada e cicatrizada pode calcificar e persistir em longo prazo como nódulos pulmonares. Esses nódulos são assintomáticos e encontrados acidentalmente durante a realização de imagens pulmonares. Pode ser difícil distingui-los de uma malignidade ou infecção sem biópsia. A terapia antifúngica para os nódulos pulmonares não é recomendada.[1]

### Histoplasmose pulmonar aguda (sintomas <4 semanas), não gestantes

Em hospedeiros imunocompetentes, os sintomas são leves, geralmente cedem após algumas semanas do início, e tendem a remitir sem tratamento específico.[1]

Pacientes imunocomprometidos apresentam maior risco de doença disseminada progressiva e com risco de vida.[2] [35] Sendo assim, a terapia antifúngica é justificada em pacientes imunocomprometidos nos quais haja suspeita de infecção ou com qualquer manifestação de infecção por histoplasmose.

Para pessoas com doença leve a moderada, recomenda-se itraconazol por 6 a 12 semanas. Os níveis séricos de itraconazol geralmente são mais elevados com a formulação de solução, e esta deve ser usada para o tratamento sempre que possível. O fluconazol demonstra uma atividade antifúngica inferior e é reservado para pacientes intolerantes ou refratários ao itraconazol.

Os antifúngicos azólicos são hepatotóxicos. Sendo assim, as enzimas hepáticas devem ser verificadas antes do início da terapia; nas semanas 1, 2 e 4 após o início do tratamento; e, depois disso, a cada 3 meses até o fim da terapia. Os níveis de itraconazol devem ser terapeuticamente monitorados ao menos 2 semanas após o início da terapia, e recomendam-se níveis aleatórios de itraconazol sérico  $\geq 1$  micrograma/mL para uma terapia eficaz.

Para pacientes com doença grave, deve-se utilizar anfotericina B por via intravenosa. O suporte ventilatório com oxigênio pode ser necessário para pessoas com dificuldade respiratória. Após receber alta do hospital, os pacientes requerem tratamento com itraconazol por pelo menos 12 semanas ou até que os infiltrados pulmonares tenham remitido na radiografia torácica.[1] O fluconazol tem eficácia reduzida como terapia de manutenção crônica.[1]

### Histoplasmose pulmonar sintomática aguda (sintomas >4 semanas), não gestantes

Sintomas persistentes com duração >1 mês sugerem preocupação de progresso para doença disseminada.[1] O tratamento é o mesmo para pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos neste grupo.



Para pessoas com doença leve a moderada, recomenda-se itraconazol por 6 a 12 semanas. Os níveis séricos de itraconazol geralmente são mais elevados com a formulação de solução, e esta deve ser usada para o tratamento sempre que possível. O fluconazol demonstra uma atividade antifúngica inferior e é reservado para pacientes intolerantes ou refratários ao itraconazol.

Para pacientes com doença grave, deve-se utilizar anfotericina B por via intravenosa. O suporte ventilatório com oxigênio pode ser necessário para pessoas com dificuldade respiratória. Após receber alta do hospital, os pacientes requerem tratamento com itraconazol por pelo menos 12 semanas ou até que os infiltrados pulmonares tenham remitido na radiografia torácica.[1]

## Histoplasmose pulmonar crônica, não gestantes

Em contraste com outras infecções, a distinção entre histoplasmose aguda e crônica é determinada pela presença ou ausência de doenças pulmonares subjacentes, e não pela duração dos sintomas. A histoplasmose crônica surge em uma cavidade pulmonar preexistente, e os sintomas levam meses a anos para se tornarem clinicamente óbvios.

Pacientes com doença pulmonar subjacente podem desenvolver infecção pulmonar crônica após exposição ao fungo. Sem tratamento, a doença é progressiva e pode levar a óbito. A histoplasmose pulmonar crônica não foi descrita em populações pediátricas. O tratamento é o mesmo para pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos neste grupo.

Para pacientes ambulatoriais (ou seja, que não requerem suporte ventilatório), descobriu-se que o itraconazol é seguro e eficaz no tratamento da histoplasmose pulmonar crônica.[18] No entanto, as taxas de recidiva são altas (9% a 15%); dessa forma, recomenda-se o tratamento em longo prazo. Os níveis sanguíneos de itraconazol devem ser medidos assim que se atingir um estado estável (ou seja, 2 semanas após o início da terapia). As concentrações séricas aleatórias devem estar entre 1 e 10 microgramas/mL.[1] Uma radiografia torácica deve ser obtida em intervalos de 4 a 6 meses, e o tratamento deve ser continuado por pelo menos 12 meses ou até a resolução completa na radiografia torácica, o que ocorrer por último.[1] O fluconazol pode ser usado em pacientes intolerantes ou refratários ao itraconazol.

Para pacientes que se tornarem hipoxêmicos e forem hospitalizados pela necessidade de suporte ventilatório, pode-se utilizar anfotericina B. Ela pode ser substituída pelo itraconazol para completar a terapia de 12 meses quando o paciente iniciar tratamento ambulatorial. Em função das altas taxas de recidiva, os pacientes devem ser monitorados rigorosamente por pelo menos 1 ano após o tratamento ser descontinuado.

## Histoplasmose disseminada, não gestantes

É definida como uma enfermidade clínica que não melhora após 3 semanas de observação e é acompanhada por sinais e sintomas de envolvimento extrapulmonar. A histoplasmose disseminada progressiva apresenta uma taxa elevada de fatalidade sem terapia. O tratamento é o mesmo para pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos neste grupo.

Pacientes com histoplasmose disseminada que estejam fazendo tratamento ambulatorial (ou seja, que não requerem suporte ventilatório) podem ser tratados com itraconazol.[1] Os níveis de itraconazol sérico devem ser monitorados durante a terapia. Uma radiografia torácica deve ser obtida em intervalos de 4 a 6 meses, e o tratamento deve ser continuado por pelo menos 12 meses ou até a resolução completa na radiografia torácica, o que ocorrer por último.

Os níveis de antígeno anti-Histoplasma capsulatum na urina devem ser verificados mensalmente, para monitorar a resposta à terapia, e seguidos por 12 meses para detectar recidiva da doença. Até 10% a 15% dos pacientes apresentam recidiva apesar de tratamento, o que é uma indicação para terapia de manutenção em longo prazo com itraconazol.[18]

Para pacientes que se tornarem hipoxêmicos e forem hospitalizados pela necessidade de suporte ventilatório, o tratamento recomendado é a anfotericina B. Em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), a anfotericina B lipossomal foi associada a uma taxa de resposta mais elevada e a uma mortalidade inferior à da formulação com desoxicolato.[36] Ela pode ser substituída pelo itraconazol para completar a terapia de 12 meses quando o paciente iniciar tratamento ambulatorial.

O tratamento em longo prazo com itraconazol é necessário após se completar o tratamento em pacientes imunocomprometidos. Em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o itraconazol pode ser descontinuado com segurança após pelo menos 1 ano caso eles estejam recebendo terapia antirretroviral altamente ativa, sua contagem de CD4 seja de >150 células/mL, a hemocultura seja negativa e os níveis de antígeno do H capsulatum no soro e na urina sejam de <2 nanogramas/mL.[19] [37]

## Granuloma mediastinal, não gestantes

Em alguns pacientes, os linfonodos mediastinais podem coalescer ao longo de meses a anos formando uma massa grande, caseada e encapsulada após uma histoplasmose pulmonar aguda. O tratamento não é indicado para pacientes assintomáticos. Pacientes sintomáticos devem ser tratados com itraconazol.[1] Estruturas reativas podem causar sintomas secundários à compressão das estruturas mediastinais ou formar tratos fistulosos com um brônquio, com o esôfago ou com a pele. Nessa situação, é necessário o tratamento com um corticosteroide, como a prednisona, em combinação com itraconazol. Cirurgia pode ser indicada a fim de aliviar os sintomas obstrutivos.[38]

## Fibrose mediastinal, não gestantes

Às vezes, fibrose invasiva pode envolver linfonodos mediastinais ou hilares e causar oclusão das vias aéreas e dos grandes vasos. A doença bilateral é incomum, mas altamente fatal.[39] Tratamentos antifúngicos e anti-inflamatórios geralmente não são considerados úteis. Alguns médicos recomendam um ciclo de 12 semanas de itraconazol, embora a eficácia não seja demonstrada.[40] Os corticosteroides não são recomendados, e o papel dos antifibróticos é desconhecido. Os stents intravasculares podem ser usados para melhorar os sintomas de compressão da veia cava superior.[1] [40]

## Broncolitíase, não gestantes

Às vezes, os linfonodos calcificados de uma infecção por histoplasmose prévia podem erodir para os brônquios adjacentes, causando hemoptise e expectoração de pequenas calcificações (litoptise).[41] As tomografias computadorizadas (TCs) são úteis para definir este diagnóstico. A remoção broncoscópica e às vezes cirúrgica dos cálculos é o tratamento de primeira escolha.[41] A terapia antifúngica não é indicada.[1] [40]

## Pericardite, não gestantes

Geralmente, os sintomas são causados pela resposta inflamatória do hospedeiro à infecção pulmonar, e não pela infecção do saco pericárdico em si.[42] O tratamento com medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) é suficiente para sintomas leves. Pacientes com sintomas moderados a graves

requerem tratamento com um corticosteroide; nestas circunstâncias, deve-se coadministrar itraconazol para prevenir qualquer disseminação da infecção que possa resultar da imunossupressão.[1] Pode haver a necessidade de uma pericardiocentese em pacientes com comprometimento hemodinâmico.[1]

## Síndrome reumatológica, não gestantes

A resposta inflamatória do hospedeiro à histoplasmose pulmonar aguda pode causar poliartrite ou artralgia em até 10% dos pacientes.[43] Os pacientes afetados também podem desenvolver eritema nodoso. Geralmente, o tratamento é feito somente com AINEs.[1] Os corticosteroides raramente são necessários, mas eles têm sido utilizados para sintomas refratários ao tratamento com AINE. Em caso de administração de corticosteroides, o itraconazol deve ser coadministrado para prevenir a disseminação da infecção.[43] [44]

## Meningoencefalite, não gestantes

Até 20% dos pacientes com histoplasmose disseminada apresentam sinais e sintomas de envolvimento do sistema nervoso central (SNC) que incluem meningite, encefalite e lesão de massa do cérebro ou da medula espinhal. [45] O tratamento inicial é realizado com anfotericina B lipossomal por 4 a 6 semanas, seguida por tratamento com itraconazol por pelo menos 1 ano até a resolução das anormalidades do líquido cefalorraquidiano (LCR), incluindo os níveis de antígeno de Histoplasma. Os níveis sanguíneos de itraconazol devem ser obtidos para garantir a exposição adequada ao medicamento.[1]

## Gestantes

Devido ao risco de transmissão transplacentária de infecção ao feto em desenvolvimento, as infecções por *H. capsulatum* durante a gestação devem ser tratadas com agentes antifúngicos.[46] Os antifúngicos azólicos são teratogênicos na gestação; assim, as gestantes devem ser tratadas com preparações de anfotericina B por 4 a 6 semanas, e o bebê deve ser monitorado quanto a evidências clínicas e laboratoriais de histoplasmose após o parto.[47]

## Crianças

As manifestações de histoplasmose pulmonar aguda em crianças são semelhantes às dos adultos; no entanto, a histoplasmose pulmonar crônica não foi descrita em populações pediátricas.

As mesmas terapias são usadas em crianças e adultos. No entanto, a anfotericina B desoxicolato é bem tolerada em crianças e preferida em relação às formulações lipídicas.[1]

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo ( resumo )	
doença assintomática latente (não gestantes)	
1a	apenas observação

## Agudo

( resumo )

doença pulmonar aguda: <4 semanas  
(não gestantes)

■ sintomas leves a moderados: imunocompetentes	1a	apenas observação
■ sintomas leves a moderados: imunocomprometidas	1a	antifúngicos azólicos
■ sintomas graves	1a	anfotericina B
	adjunto	suporte ventilatório
	mais	manutenção com itraconazol

doença pulmonar aguda: >4 semanas  
(não gestantes)

■ sintomas leves a moderados	1a	antifúngicos azólicos
■ sintomas graves	1a	anfotericina B
	adjunto	suporte ventilatório
	mais	manutenção com itraconazol

## doença pulmonar crônica (não gestantes)

■ marcha preservada	1a	antifúngicos azólicos
■ pacientes hospitalizados	1a	anfotericina B
	adjunto	suporte ventilatório
	mais	manutenção com itraconazol

## doença disseminada (não gestantes)

■ marcha preservada	1a	antifúngicos azólicos
■ pacientes hospitalizados	1a	anfotericina B
	mais	suporte ventilatório
	mais	manutenção com itraconazol

## granuloma mediastinal (não gestantes)

■ assintomático	1a	apenas observação
-----------------	----	-------------------

Agudo		( resumo )	
■	sintomático: sem compressão ou fistulação mediastinal	1a	antifúngicos azólicos
■	sintomático: com compressão ou fistulação mediastinal	1a	corticosteroides + antifúngicos azólicos
		adjunto	cirurgia
fibrose mediastinal (não gestantes)			
		1a	observação + consideração de antifúngicos azólicos
		adjunto	stents intravasculares
broncolitíase (não gestantes)			
		1a	broncoscopia ou remoção cirúrgica dos cálculos
pericardite (não gestantes)			
■	sintomas leves	1a	anti-inflamatório não esteroideal (AINE)
■	sintomas moderados a graves	1a	corticosteroides + antifúngicos azólicos
		adjunto	pericardiocentese
síndrome reumatológica (não gestantes)			
		1a	anti-inflamatório não esteroideal (AINE)
		2a	corticosteroides + antifúngicos azólicos
meningoencefalite (não gestantes)			
		1a	anfotericina B
		mais	manutenção com itraconazol
gestante			
		1a	anfotericina B
		adjunto	suporte ventilatório

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### doença assintomática latente (não gestantes)

##### 1a apenas observação

- » Em pessoas de outra forma saudáveis com uma pequena exposição a esporos fúngicos, a histoplasmose se manifesta como uma infecção assintomática ou clinicamente insignificante.
- » A infecção por histoplasmose localizada e cicatrizada pode calcificar e persistir em longo prazo como nódulos pulmonares, que são assintomáticos e são encontrados acidentalmente durante a realização de imagens pulmonares. A terapia antifúngica para os nódulos pulmonares não é recomendada.

#### doença pulmonar aguda: <4 semanas (não gestantes)

##### ■ sintomas leves a moderados: imunocompetentes

##### 1a apenas observação

- » Em hospedeiros imunocompetentes, os sintomas são leves, geralmente cedem após algumas semanas do início, e tendem a remitir sem tratamento específico.[1]

##### ■ sintomas leves a moderados: imunocomprometidas

##### 1a antifúngicos azólicos

##### Opções primárias

- » **itraconazol**: crianças (HIV negativas): 2.5 a 5 mg/kg (máximo 200 mg/dose) por via oral duas vezes ao dia; crianças (HIV positivas): 2-5 mg/kg (máximo 200 mg/dose) por via oral três vezes ao dia por 3 dias, seguido por 2-5 mg/kg (máximo 200 mg/dose) duas vezes ao dia; adultos: 200 mg por via oral três vezes ao dia por 3 dias, seguido por 200 mg uma ou duas vezes ao dia

##### Opções secundárias

- » **fluconazol**: crianças: 10-12 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 400 mg/dia; adultos: 400 mg por via oral uma vez ao dia no dia 1, seguido por 200-400 mg por via oral uma vez ao dia

## Agudo

- » Pacientes imunocomprometidos devem ser iniciados na terapia antifúngica assim que houver suspeita de infecção por *Histoplasma* ativa, devido ao alto risco de progressão para histoplasmose disseminada e complicações concomitantes.
- » Para esses pacientes, recomendam-se antifúngicos azólicos. Os níveis séricos de itraconazol geralmente são mais elevados com a formulação de solução, e esta deve ser usada para o tratamento sempre que possível.
- » O fluconazol demonstra uma atividade antifúngica inferior e é reservado para pacientes intolerantes ou refratários ao itraconazol. Ele deve ser utilizado após consulta com um especialista em doenças infecciosas.
- » Os antifúngicos azólicos são hepatotóxicos. Sendo assim, as enzimas hepáticas devem ser verificadas antes do início da terapia; nas semanas 1, 2 e 4 após o início do tratamento; e, depois disso, a cada 3 meses (se aplicável) até o fim da terapia.
- » Os níveis de itraconazol devem ser terapeuticamente monitorados ao menos 2 semanas após o início da terapia, e recomendam-se níveis aleatórios de itraconazol sérico  $\geq 1$  micrograma/mL para uma terapia eficaz.

» Ciclo de tratamento: 6 a 12 semanas.

### ■ sintomas graves

1a

### anfotericina B

#### Opções primárias

» **anfotericina B lipossomal**: crianças e adultos: 3-5 mg/kg/dia por via intravenosa

OU

» **complexo lipídico de anfotericina B**: crianças e adultos: 5 mg/kg/dia por via intravenosa

OU

» **anfotericina B desoxicolato**: crianças e adultos: 0.7 a 1 mg/kg/dia por via intravenosa

» Para esses pacientes, a anfotericina B intravenosa é necessária por 1 a 2 semanas antes da mudança para um agente oral para manutenção.



## Agudo

» Em pacientes com AIDS, a anfotericina B lipossomal foi associada a uma taxa de resposta elevada e menor mortalidade que a formulação com deoxicolato.[36]

» A anfotericina B desoxicolato é bem tolerada em crianças e as formulações lipídicas não são necessariamente as preferidas.[1]

### adjunto

#### suporte ventilatório

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes podem ficar hipoxêmicos e precisar de suporte ventilatório.

### mais

#### manutenção com itraconazol

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **itraconazol**: crianças (HIV negativas): 2.5 a 5 mg/kg (máximo 200 mg/dose) por via oral duas vezes ao dia; crianças (HIV positivas): 2-5 mg/kg (máximo 200 mg/dose) por via oral três vezes ao dia por 3 dias, seguido por 2-5 mg/kg (máximo 200 mg/dose) duas vezes ao dia; adultos: 200 mg por via oral três vezes ao dia por 3 dias, seguido por 200 mg uma ou duas vezes ao dia

» Após receber alta do hospital, os pacientes requerem tratamento com itraconazol por pelo menos 12 semanas ou até que os infiltrados pulmonares tenham remitido na radiografia torácica.[1]

» O fluconazol tem eficácia reduzida como terapia de manutenção crônica.[1]

## doença pulmonar aguda: >4 semanas (não gestantes)

### ■ sintomas leves a moderados

### 1a

#### antifúngicos azólicos

#### Opções primárias

» **itraconazol**: crianças (HIV negativas): 2.5 a 5 mg/kg (máximo 200 mg/dose) por via oral duas vezes ao dia; crianças (HIV positivas): 2-5 mg/kg (máximo 200 mg/dose) por via oral três vezes ao dia por 3 dias, seguido por 2-5 mg/kg (máximo 200 mg/dose) duas vezes ao dia; adultos: 200 mg por via oral três vezes ao dia por 3 dias, seguido por 200 mg uma ou duas vezes ao dia

## Agudo

### Opções secundárias

» **fluconazol**: crianças: 10-12 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 400 mg/dia; adultos: 400 mg por via oral uma vez ao dia no dia 1, seguido por 200-400 mg por via oral uma vez ao dia

» Para esses pacientes, recomendam-se antifúngicos azólicos. Os níveis séricos de itraconazol geralmente são mais elevados com a formulação de solução, e esta deve ser usada para o tratamento sempre que possível.

» O fluconazol demonstra uma atividade antifúngica inferior e é reservado para pacientes intolerantes ou refratários ao itraconazol. Ele deve ser utilizado após consulta com um especialista em doenças infecciosas.

» Os agentes azólicos são hepatotóxicos. Sendo assim, as enzimas hepáticas devem ser verificadas antes do início da terapia; nas semanas 1, 2 e 4 após o início do tratamento; e, depois disso, a cada 3 meses (se aplicável) até o fim da terapia.

» Os níveis de itraconazol devem ser terapêuticamente monitorados ao menos 2 semanas após o início da terapia, e recomendam-se níveis aleatórios de itraconazol sérico  $\geq 1$  micrograma/mL para uma terapia eficaz.

» Ciclo de tratamento: 6 a 12 semanas.

### ■ sintomas graves

1a

### anfotericina B

#### Opções primárias

» **anfotericina B lipossomal**: crianças e adultos: 3-5 mg/kg/dia por via intravenosa

OU

» **complexo lipídico de anfotericina B**: crianças e adultos: 5 mg/kg/dia por via intravenosa

OU

» **anfotericina B desoxicolato**: crianças e adultos: 0.7 a 1 mg/kg/dia por via intravenosa

» Para esses pacientes, a anfotericina B intravenosa é necessária por 1 a 2 semanas antes da mudança para um agente oral para manutenção.

## Agudo

» Em pacientes com AIDS, a anfotericina B lipossomal foi associada a uma taxa de resposta elevada e menor mortalidade que a formulação com deoxicolato.[36]

» A anfotericina B desoxicolato é bem tolerada em crianças e as formulações lipídicas não são necessariamente as preferidas.[1]

### adjunto

#### suporte ventilatório

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes podem ficar hipoxêmicos e precisar de suporte ventilatório.

### mais

#### manutenção com itraconazol

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **itraconazol**: crianças (HIV negativas): 2.5 a 5 mg/kg (máximo 200 mg/dose) por via oral duas vezes ao dia; crianças (HIV positivas): 2-5 mg/kg (máximo 200 mg/dose) por via oral três vezes ao dia por 3 dias, seguido por 2-5 mg/kg (máximo 200 mg/dose) duas vezes ao dia; adultos: 200 mg por via oral três vezes ao dia por 3 dias, seguido por 200 mg uma ou duas vezes ao dia

» Após receber alta do hospital, os pacientes requerem tratamento com itraconazol por pelo menos 12 semanas ou até que os infiltrados pulmonares tenham remitido na radiografia torácica.[1]

» O fluconazol tem eficácia reduzida como terapia de manutenção crônica.[1]

## doença pulmonar crônica (não gestantes)

### ■ marcha preservada

### 1a

#### antifúngicos azólicos

#### Opções primárias

» **itraconazol**: 200 mg por via oral três vezes ao dia por 3 dias, seguidos por 200 mg uma ou duas vezes ao dia

#### Opções secundárias

» **fluconazol**: 400 mg por via oral uma vez ao dia no dia 1, seguidos por 200-400 mg por via oral uma vez ao dia

## Agudo

» Em contraste com outras infecções, a distinção entre histoplasmose aguda e crônica é determinada pela presença ou ausência de doenças pulmonares subjacentes, e não pela duração dos sintomas. A histoplasmose crônica surge em uma cavidade pulmonar preexistente, e os sintomas levam meses a anos para se tornarem clinicamente óbvios.

» A histoplasmose pulmonar crônica não foi descrita em populações pediátricas.

» Para pacientes em tratamento ambulatorial, descobriu-se que o itraconazol é seguro e eficaz no tratamento da histoplasmose pulmonar crônica.[18] No entanto, as taxas de recidiva são altas (9% a 15%); dessa forma, recomenda-se o tratamento em longo prazo.

» O fluconazol pode ser usado em pacientes intolerantes ou refratários ao itraconazol. Ele deve ser utilizado após consulta com um especialista em doenças infecciosas.

» Os níveis de itraconazol devem ser terapêuticamente monitorados ao menos 2 semanas após o início da terapia, e recomendam-se níveis aleatórios de itraconazol sérico  $\geq 1$  micrograma/mL para uma terapia eficaz.

» As enzimas hepáticas devem ser verificadas antes do início da terapia; nas semanas 1, 2 e 4 após o início do tratamento; e, depois disso, a cada 3 meses (se aplicável) até o fim da terapia.

» Uma radiografia torácica deve ser obtida em intervalos de 4 a 6 meses, e o tratamento deve ser continuado por pelo menos 12 meses ou até a resolução completa na radiografia torácica, o que ocorrer por último.[1]

■ **pacientes hospitalizados**

**1a**

**anfotericina B**

### Opções primárias

» **anfotericina B lipossomal**: 3-5 mg/kg/dia por via intravenosa

**OU**

» **complexo lipídico de anfotericina B**: 5 mg/kg/dia por via intravenosa

**OU**

» **anfotericina B desoxicolato**: 0.7 a 1 mg/kg/dia por via intravenosa

## Agudo

» Em contraste com outras infecções, a distinção entre histoplasmose aguda e crônica é determinada pela presença ou ausência de doenças pulmonares subjacentes, e não pela duração dos sintomas. A histoplasmose crônica surge em uma cavidade pulmonar preexistente, e os sintomas levam meses a anos para se tornarem clinicamente óbvios.

» A histoplasmose pulmonar crônica não foi descrita em populações pediátricas.

» Para esses pacientes, a anfotericina B intravenosa é necessária por 1 a 2 semanas antes da mudança para um agente oral para manutenção.

### adjunto **suporte ventilatório**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes podem ficar hipoxêmicos e precisar de suporte ventilatório.

### mais **manutenção com itraconazol**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **itraconazol**: 200 mg por via oral três vezes ao dia por 3 dias, seguidos por 200 mg uma ou duas vezes ao dia

» Após receber alta do hospital, os pacientes requerem tratamento com itraconazol por pelo menos 12 meses ou até que os infiltrados pulmonares tenham remitido na radiografia torácica.[1]

» O fluconazol tem eficácia reduzida como terapia de manutenção crônica.[1]

» Em função das altas taxas de recidiva, os pacientes devem ser monitorados rigorosamente por pelo menos 1 ano após o tratamento ser descontinuado.

## doença disseminada (não gestantes)

### ■ **marcha preservada**

1a

### **antifúngicos azólicos**

#### Opções primárias

» **itraconazol**: crianças (HIV negativas): 2.5 a 5 mg/kg (máximo 200 mg/dose) por via oral duas vezes ao dia; crianças (HIV positivas): 2-5 mg/kg (máximo 200 mg/dose) por via oral três vezes ao dia por 3 dias, seguido por 2-5

## Agudo

mg/kg (máximo 200 mg/dose) duas vezes ao dia; adultos: 200 mg por via oral três vezes ao dia por 3 dias, seguido por 200 mg uma ou duas vezes ao dia

### Opções secundárias

» **fluconazol**: crianças: 10-12 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 400 mg/dia; adultos: 400 mg por via oral uma vez ao dia no dia 1, seguido por 200-400 mg por via oral uma vez ao dia

» Para esses pacientes, recomendam-se antifúngicos azólicos. Os níveis séricos de itraconazol geralmente são mais elevados com a formulação de solução, e esta deve ser usada para o tratamento sempre que possível.

» O fluconazol demonstra uma atividade antifúngica inferior e é reservado para pacientes intolerantes ou refratários ao itraconazol. Ele deve ser utilizado após consulta com um especialista em doenças infecciosas.

» Os níveis de itraconazol devem ser terapeuticamente monitorados ao menos 2 semanas após o início da terapia, e recomendam-se níveis aleatórios de itraconazol sérico  $\geq 1$  micrograma/mL para uma terapia eficaz.

» As enzimas hepáticas devem ser verificadas antes do início da terapia; nas semanas 1, 2 e 4 após o início do tratamento; e, depois disso, a cada 3 meses (se aplicável) até o fim da terapia.

» Uma radiografia torácica deve ser obtida em intervalos de 4 a 6 meses, e o tratamento deve ser continuado por pelo menos 12 meses ou até a resolução completa na radiografia torácica, o que ocorrer por último.[1]

» Em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o itraconazol pode ser descontinuado com segurança após pelo menos 1 ano caso eles estejam recebendo terapia antirretroviral altamente ativa, sua contagem de CD4 seja de  $>150$  células/mL, a hemocultura seja negativa e os níveis de antígeno do H capsulatum no soro e na urina sejam de  $<2$  nanogramas/mL.[19] [37]

■ **pacientes hospitalizados**

**1a**

**anfotericina B**

### Opções primárias

» **anfotericina B lipossomal**: crianças e adultos: 3-5 mg/kg/dia por via intravenosa

## Agudo

OU

» **complexo lipídico de anfotericina B**: crianças e adultos: 5 mg/kg/dia por via intravenosa

OU

» **anfotericina B desoxicolato**: crianças e adultos: 0.7 a 1 mg/kg/dia por via intravenosa

» Para esses pacientes, a anfotericina B intravenosa é necessária por 1 a 2 semanas antes da mudança para um agente oral para manutenção.

» Em pacientes com AIDS, a anfotericina B lipossomal foi associada a uma taxa de resposta elevada e menor mortalidade que a formulação com desoxicolato.[36]

» A anfotericina B desoxicolato é bem tolerada em crianças e as formulações lipídicas não são necessariamente as preferidas.[1]

mais

**suporte ventilatório**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes podem ficar hipoxêmicos e precisar de suporte ventilatório.

mais

**manutenção com itraconazol**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

### Opções primárias

» **itraconazol**: crianças (HIV negativas): 2.5 a 5 mg/kg (máximo 200 mg/dose) por via oral duas vezes ao dia; crianças (HIV positivas): 2-5 mg/kg (máximo 200 mg/dose) por via oral três vezes ao dia por 3 dias, seguido por 2-5 mg/kg (máximo 200 mg/dose) duas vezes ao dia; adultos: 200 mg por via oral três vezes ao dia por 3 dias, seguido por 200 mg uma ou duas vezes ao dia

» Após receber alta do hospital, os pacientes requerem tratamento com itraconazol por pelo menos 12 meses ou até que os infiltrados pulmonares tenham remitido na radiografia torácica.[1]

» O fluconazol tem eficácia reduzida como terapia de manutenção crônica.[1]



## Agudo

» Em função das altas taxas de recidiva, os pacientes devem ser monitorados rigorosamente por pelo menos 1 ano após o tratamento ser descontinuado.

» Em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o itraconazol pode ser descontinuado com segurança após pelo menos 1 ano caso eles estejam recebendo terapia antirretroviral altamente ativa, sua contagem de CD4 seja de >150 células/mL, a hemocultura seja negativa e os níveis de antígeno do H capsulatum no soro e na urina sejam de <2 nanogramas/mL.[19] [37]

### granuloma mediastinal (não gestantes)

#### ■ assintomático

1a

#### apenas observação

» Em alguns pacientes, os linfonodos mediastinais podem coalescer ao longo de meses a anos formando uma massa grande, caseada e encapsulada após uma histoplasmose pulmonar aguda. O tratamento não é indicado para pacientes assintomáticos.[1]

#### ■ sintomático: sem compressão ou fistulação mediastinal

1a

#### antifúngicos azólicos

##### Opções primárias

» **itraconazol**: 200 mg por via oral três vezes ao dia por 3 dias, seguidos por 200 mg uma ou duas vezes ao dia por 6-12 semanas

» Em alguns pacientes, os linfonodos mediastinais podem coalescer ao longo de meses a anos formando uma massa grande, caseada e encapsulada após uma histoplasmose pulmonar aguda. Pacientes sintomáticos devem ser tratados com itraconazol.[1]

#### ■ sintomático: com compressão ou fistulação mediastinal

1a

#### corticosteroides + antifúngicos azólicos

##### Opções primárias

» **prednisolona**: 0.5 a 1 mg/kg/dia por via oral uma vez ao dia, reduzir a dose gradualmente ao longo de 1-2 semanas, máximo de 80 mg/dia

-e-

» **itraconazol**: 200 mg por via oral três vezes ao dia por 3 dias, seguidos por 200 mg uma ou duas vezes ao dia por 6-12 semanas

» Estruturas reativas podem causar sintomas secundários à compressão das estruturas mediastinais ou formar tratos fistulosos com

## Agudo

### adjunto

um brônquio, com o esôfago ou com a pele. Nessa situação, é necessário o tratamento com um corticosteroide, como a prednisona, em combinação com itraconazol. Cirurgia pode ser indicada a fim de aliviar os sintomas obstrutivos.[38]

### cirurgia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Cirurgia pode ser indicada a fim de aliviar os sintomas obstrutivos.[38]

## fibrose mediastinal (não gestantes)

### 1a

### observação + consideração de antifúngicos azólicos

» Às vezes, fibrose invasiva pode envolver linfonodos mediastinais ou hilares e causar oclusão das vias aéreas e dos grandes vasos. A doença bilateral é incomum, mas altamente fatal.[39]

» Tratamentos antifúngicos e anti-inflamatórios geralmente não são considerados úteis. Alguns médicos recomendam um ciclo de 12 semanas de itraconazol, embora a eficácia não seja demonstrada.[40]

» Os corticosteroides não são recomendados, e o papel dos antifibróticos é desconhecido.

### adjunto

### stents intravasculares

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os stents intravasculares podem ser usados para melhorar os sintomas de compressão da veia cava superior.[1] [40]

## broncolitíase (não gestantes)

### 1a

### broncoscopia ou remoção cirúrgica dos cálculos

» Às vezes, os linfonodos calcificados de uma infecção por histoplasmosse prévia podem erodir para os brônquios adjacentes, causando hemoptise e expectoração de pequenas calcificações (litoptise).[41]

» A remoção broncoscópica e às vezes cirúrgica dos cálculos é o tratamento de primeira escolha.[41] A terapia antifúngica não é indicada.[1] [40]

## pericardite (não gestantes)

...

## Agudo

### ■ sintomas leves

1a

#### anti-inflamatório não esteroidal (AINE)

##### Opções primárias

» **ibuprofeno**: 400-800 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

OU

» **aspirina**: 300-900 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

##### Opções secundárias

» **indometacina**: 25-50 mg por via oral (liberação imediata) duas a três vezes ao dia quando necessário, máximo de 200 mg/dia

» Geralmente, os sintomas são causados pela resposta inflamatória do hospedeiro à infecção pulmonar, e não pela infecção do saco pericárdico em si.[42] O tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) é suficiente para sintomas leves.

### ■ sintomas moderados a graves

1a

#### corticosteroides + antifúngicos azólicos

##### Opções primárias

» **prednisolona**: 0.5 a 1 mg/kg/dia por via oral uma vez ao dia, reduzir a dose gradualmente ao longo de 1-2 semanas, máximo de 80 mg/dia

-e-

» **itraconazol**: 200 mg por via oral três vezes ao dia por 3 dias, seguidos por 200 mg uma ou duas vezes ao dia por 6-12 semanas

» Pacientes com sintomas moderados a graves requerem tratamento com um corticosteroide; nestas circunstâncias, deve-se coadministrar itraconazol para prevenir qualquer disseminação da infecção que possa resultar da imunossupressão.[1]

adjunto

#### pericardiocentese

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pode haver a necessidade de uma pericardiocentese em pacientes com comprometimento hemodinâmico.[1]

### síndrome reumatológica (não gestantes)

1a

#### anti-inflamatório não esteroidal (AINE)

## Agudo

### Opções primárias

» **ibuprofeno**: 400-800 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

OU

» **naproxeno**: 250-500 mg por via oral duas vezes ao dia quando necessário, máximo de 1250 mg/dia

OU

» **diclofenaco potássico**: 50 mg por via oral (liberação imediata) duas a três vezes ao dia quando necessário, máximo de 150 mg/dia

OU

» **indometacina**: 25-50 mg por via oral (liberação imediata) duas a três vezes ao dia quando necessário, máximo de 200 mg/dia

» A resposta inflamatória do hospedeiro à histoplasmose pulmonar aguda pode causar poliartrite ou artralgia em até 10% dos pacientes.[43] Os pacientes afetados também podem desenvolver eritema nodoso.

» Geralmente, o tratamento é feito somente com AINEs.[1]

### 2a corticosteroides + antifúngicos azólicos

#### Opções primárias

» **prednisolona**: 0.5 a 1 mg/kg/dia por via oral uma vez ao dia, reduzir a dose gradualmente ao longo de 1-2 semanas, máximo de 80 mg/dia

-e-

» **itraconazol**: 200 mg por via oral três vezes ao dia por 3 dias, seguidos por 200 mg uma ou duas vezes ao dia por 6-12 semanas

» Os corticosteroides raramente são necessários, mas eles têm sido utilizados para sintomas refratários ao tratamento com AINE. Em caso de administração de corticosteroides, o itraconazol deve ser coadministrado para prevenir a disseminação da infecção.[43] [44]

## meningoencefalite (não gestantes)

### 1a anfotericina B

#### Opções primárias

## Agudo

» **anfotericina B lipossomal**: 3-5 mg/kg/dia por via intravenosa por 4-6 semanas

» Até 20% dos pacientes com histoplasmose disseminada demonstram sinais e sintomas de envolvimento do sistema nervoso central (SNC) que incluem meningite, encefalite e lesão de massa do cérebro ou da medula espinhal. [45] O tratamento inicial é feito com anfotericina B lipossomal por 4 a 6 semanas.

### mais manutenção com itraconazol

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **itraconazol**: 200 mg por via oral três vezes ao dia por 3 dias, seguidos por 200 mg uma ou duas vezes ao dia

» Após completar o tratamento com anfotericina B, é necessário fazer terapia de manutenção com itraconazol por pelo menos 1 ano e até a resolução das anormalidades do líquido cefalorraquidiano (LCR), incluindo os níveis do antígeno anti-Histoplasma. Os níveis sanguíneos de itraconazol devem ser obtidos para garantir a exposição adequada ao medicamento.[1]

## gestante

### 1a anfotericina B

#### Opções primárias

» **anfotericina B lipossomal**: 3-5 mg/kg/dia por via intravenosa

OU

» **complexo lipídico de anfotericina B**: 5 mg/kg/dia por via intravenosa

OU

» **anfotericina B desoxicolato**: 0.7 a 1 mg/kg/dia por via intravenosa

» Os antifúngicos azólicos são teratogênicos na gestação; assim, as gestantes devem ser tratadas com preparações de anfotericina B por 4 a 6 semanas, e o bebê deve ser monitorado quanto a evidências clínicas e laboratoriais de histoplasmose após o parto.[47]

» Recomenda-se a formulação lipídica.

**Agudo**

» A formulação com deoxicolato é uma alternativa em pacientes com baixo risco de nefrotoxicidade.

**adjunto****suporte ventilatório**

Tratamento recomendado para **ALGUNS** dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes podem ficar hipoxêmicos e precisar de suporte ventilatório.

## Novidades

### Antifúngicos recentes

Vários relatos de caso e dados animais sugerem que tanto o posaconazol quanto o voriconazol podem ser eficazes no tratamento da histoplasmose, embora haja dados insuficientes nesse momento recomendando seu uso rotineiro no tratamento da histoplasmose.[48] O isavuconazonium (um pró-fármaco do isavuconazol), um antifúngico triazólico de espectro estendido, também exibiu atividade contra *Histoplasma capsulatum*. [49]

### Corticosteroides

Relatos anedóticos sugerem que a adição de metilprednisolona durante as 2 primeiras semanas de terapia antifúngica em pacientes que desenvolveram complicações respiratórias, incluindo hipoxemia ou desconforto respiratório significativo, pode causar uma melhora clínica, embora faltem ensaios clínicos.[50]



## Recomendações

### Monitoramento

Para avaliar a resolução da doença, periodicamente todos os pacientes com infecção por histoplasmose devem ser monitorados em um ambiente ambulatorial. Pacientes com histoplasmose pulmonar crônica devem ser monitorados com testes da função pulmonar para avaliar a progressão ou a resolução da doença. Pacientes com histoplasmose disseminada progressiva e histoplasmose progressiva aguda grave ou histoplasmose pulmonar crônica grave podem precisar de monitoramento de cuidados intensivos com o paciente hospitalizado.

Os antifúngicos azólicos são hepatotóxicos. Sendo assim, as enzimas hepáticas devem ser verificadas antes do início da terapia; nas semanas 1, 2 e 4 após o início do tratamento; e, depois disso, a cada 3 meses até o fim da terapia. Os níveis de itraconazol devem ser terapêuticamente monitorados ao menos 2 semanas após o início da terapia e aleatoriamente ao longo do período de tratamento, a fim de garantir a manutenção das concentrações terapêuticas ( $\geq 1$  micrograma/mL).

Até 10% a 15% dos pacientes apresentam recidiva apesar de tratamento, o que é um indicativo para terapia de manutenção em longo prazo com itraconazol.<sup>[18]</sup> Em função das altas taxas de recidiva, os pacientes devem ser monitorados rigorosamente por pelo menos 1 ano após o tratamento ser descontinuado. Os níveis de antígeno anti-Histoplasma capsulatum na urina devem ser verificados mensalmente, para monitorar a resposta à terapia, e seguidos por 12 meses para detectar recidiva da doença.

### Instruções ao paciente

Os médicos devem enfatizar o seguinte:

- A importância da observância à terapia antifúngica em longo prazo do paciente ambulatorial e as visitas de acompanhamento regulares, devido ao risco de recidiva com infecção tratada de forma inadequada. [\[CDC: histoplasmosis\]](#)
- A infecção fúngica não é comunicável, e não se recomenda tomar precauções respiratórias.
- Alguns sintomas, como fadiga, podem durar vários meses depois do episódio agudo de pneumonia fúngica.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>doença cavitária</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Pacientes com doença pulmonar crônica subjacente ou enfisema podem desenvolver histoplasmose cavitária crônica, que se apresenta com tosse produtiva, perda de peso, febres, mal-estar e possível hemoptise.</p> <p>Sem tratamento, a doença é progressiva e pode levar a óbito.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>síndrome tipo sepse</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
Essa é uma manifestação incomum mas documentada de histoplasmose disseminada.		
<b>insuficiência respiratória</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
Após uma exposição intensa, pacientes com histoplasmose pulmonar aguda podem mostrar infiltrados reticulonodulares difusos na radiografia torácica e apresentar desconforto respiratório, e a doença pode progredir para insuficiência respiratória.		
<b>síndrome do desconforto respiratório agudo</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
Após uma exposição intensa, pacientes com histoplasmose pulmonar aguda podem mostrar infiltrados reticulonodulares difusos na radiografia torácica e apresentar desconforto respiratório, e a doença pode progredir para síndrome do desconforto respiratório agudo.		
<b>falha do tratamento</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
O tratamento tem maior probabilidade de falhar no contexto de um hospedeiro comprometido ou de certas formas de doença (doença pulmonar crônica). Isso pode se manifestar como falha em responder à terapia ou como recorrência da doença.		

## Prognóstico

A maioria das infecções causadas por *Histoplasma capsulatum* é autolimitada, sobretudo em pessoas saudáveis. No entanto, a histoplasmose disseminada é fatal caso não seja tratada. A histoplasmose pulmonar aguda com sintomas moderados a graves causados por uma exposição a um alto inóculo e infecções em pacientes imunocomprometidos também pode ser fatal e justificar terapia imediata.

## Diretrizes de diagnóstico

### América do Norte

**Donor-derived fungal infections in organ transplant recipients: guidelines of the American Society of Transplantation, Infectious Diseases Community of Practice**

**Publicado por:** American Society of Transplantation

**Última publicação em:**  
2012

**Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update**

**Publicado por:** Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:**  
2007

**Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents**

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:**  
2017

## Diretrizes de tratamento

### América do Norte

**Donor-derived fungal infections in organ transplant recipients: guidelines of the American Society of Transplantation, Infectious Diseases Community of Practice**

**Publicado por:** American Society of Transplantation

**Última publicação em:**  
2012

**Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update**

**Publicado por:** Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:**  
2007

**Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents**

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:**  
2017

## Recursos online

---

1. [CDC: histoplasmosis](#) (*external link*)

## Artigos principais

- Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2007 Oct 1;45(7):807-25. [Texto completo](#)
- Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. Medicine (Baltimore). 1990;69:361-374.
- Chamany S, Mirza S, Fleming JW, et al. A large histoplasmosis outbreak among high school students in Indiana, 2001. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:909-914.
- Wheat LJ. Improvements in diagnosis of histoplasmosis. Expert Opin Biol Ther. 2006;6:1207-1221.

## Referências

1. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2007 Oct 1;45(7):807-25. [Texto completo](#)
2. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. Medicine (Baltimore). 1990;69:361-374.
3. Cano MV, Hajjeh RA. The epidemiology of histoplasmosis: a review. Semin Respir Infect. 2001;16:109-118.
4. Mata-Essayag S, Colella MT, Rosello A, et al. Histoplasmosis: a study of 158 cases in Venezuela, 2000-2005. Medicine (Baltimore). 2008;87:193-202.
5. Wheat LJ. Histoplasmosis: a review for clinicians from non-endemic areas. Mycoses. 2006 Jul;49(4):274-82.
6. Chamany S, Mirza S, Fleming JW, et al. A large histoplasmosis outbreak among high school students in Indiana, 2001. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:909-914.
7. Indiana State Department of Health. 2000 Indiana report of infectious diseases: histoplasmosis. <http://www.in.gov/> (last accessed 26 August 2016). [Texto completo](#)
8. Assi MA, Sandid MS, Baddour LM, et al. Systemic histoplasmosis: a 15-year retrospective institutional review of 111 patients. Medicine (Baltimore). 2007;86:162-169.
9. Paya CV, Roberts GD, Cockerill FR 3rd. Transient fungemia in acute pulmonary histoplasmosis: detection by new blood-culturing techniques. J Infect Dis. 1987;156:313-315.

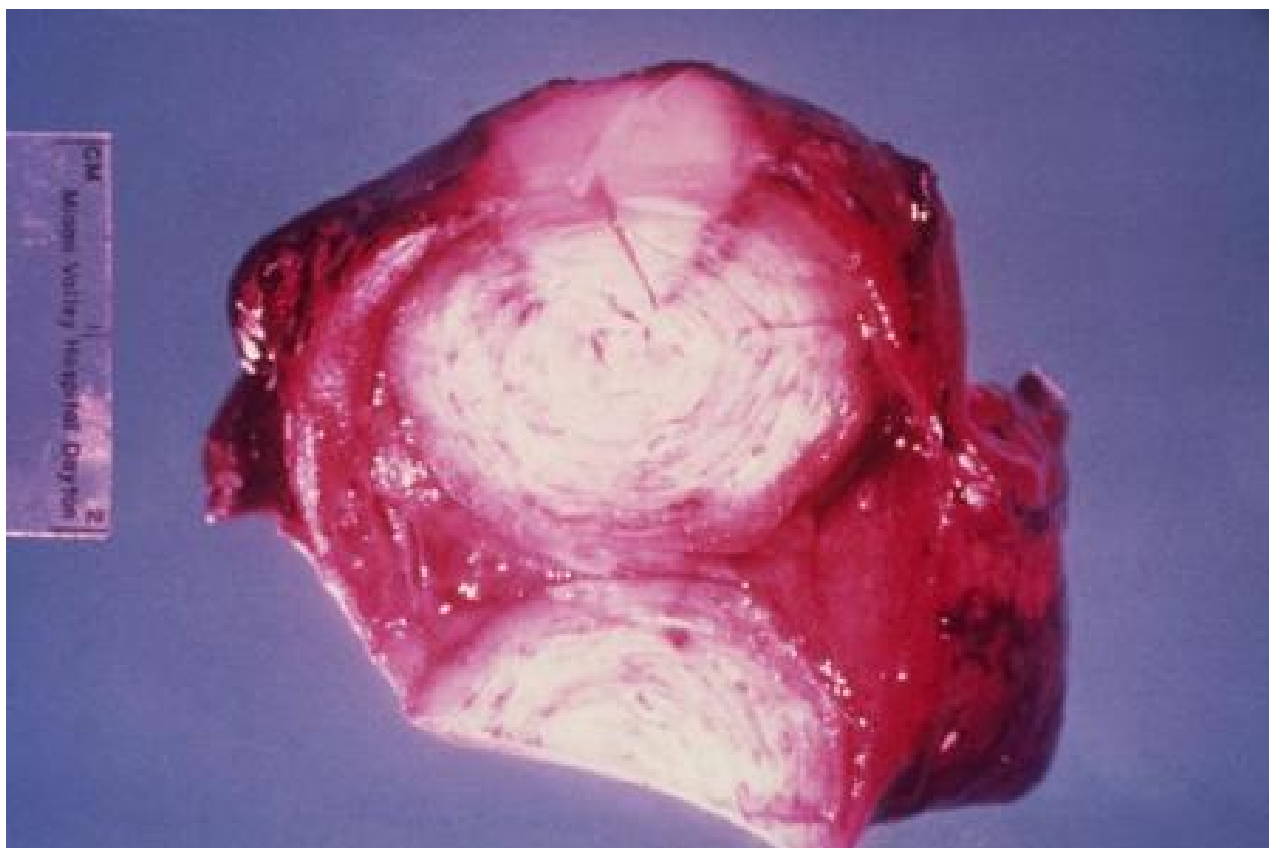
10. Woods JP, Heinecke EL, Luecke JW, et al. Pathogenesis of *Histoplasma capsulatum*. *Semin Respir Infect*. 2001;16:91-101.
11. Deepe GS Jr. Modulation of infection with *Histoplasma capsulatum* by inhibition of tumor necrosis factor- $\alpha$  activity. *Clin Infect Dis*. 2005;41(suppl 3):S204-S207. [Texto completo](#)
12. Sarosi GA, Johnson PC. Disseminated histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1992;14(suppl 1):S60-S67.
13. Wallis RS, Broder M, Wong J, et al. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. *Clin Infect Dis*. 2005;41(suppl 3):S194-S198. [Texto completo](#)
14. Schwartz RS, Mackintosh FR, Schrier SL, et al. Multivariate analysis of factors associated with invasive fungal disease during remission induction therapy for acute myelogenous leukemia. *Cancer*. 1984;53:411-419.
15. Assi M, Martin S, Wheat LJ, et al. Histoplasmosis after solid organ transplant. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1542-1549.
16. Kauffman CA, Freifeld AG, Andes DR, et al. Endemic fungal infections in solid organ and hematopoietic cell transplant recipients enrolled in the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transpl Infect Dis*. 2014;16:213-224.
17. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clin Infect Dis*. 1999;28:1049-1056. [Texto completo](#)
18. Dismukes WE, Bradsher RW Jr, Cloud GC, et al. Itraconazole therapy for blastomycosis and histoplasmosis. NIAID Mycoses Study Group. *Am J Med*. 1992;93:489-497.
19. Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004 May 15;38(10):1485-9. [Texto completo](#)
20. Wheat LJ, Wass J, Norton J, et al. Cavitory histoplasmosis occurring during two large urban outbreaks. Analysis of clinical, epidemiologic, roentgenographic, and laboratory features. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63:201-209.
21. Wheat LJ, Conces D, Allen SD, et al. Pulmonary histoplasmosis syndromes: recognition, diagnosis, and management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004;25:129-144.
22. Wheat LJ. Improvements in diagnosis of histoplasmosis. *Expert Opin Biol Ther*. 2006;6:1207-1221.
23. Wheat LJ, Garringer T, Brizendine E, et al. Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection based upon experience at the histoplasmosis reference laboratory. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;43:29-37.
24. Wheat LJ, Connolly-Stringfield P, Williams B, et al. Diagnosis of histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome by detection of *Histoplasma capsulatum* polysaccharide antigen in bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:1421-1424.

25. Williams B, Fojtasek M, Connolly-Stringfield P, et al. Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection during an outbreak in Indianapolis, Ind. *Arch Pathol Lab Med*. 1994;118:1205-1208.
26. Fandiño-Devia E, Rodríguez-Echeverri C, Cardona-Arias J, et al. Antigen detection in the diagnosis of histoplasmosis: a meta-analysis of diagnostic performance. *Mycopathologia*. 2016;181:197-205.
27. Hage CA, Davis TE, Egan L, et al. Diagnosis of pulmonary histoplasmosis and blastomycosis by detection of antigen in bronchoalveolar lavage fluid using an improved second-generation enzyme-linked immunoassay. *Respir Med*. 2007;101:43-47.
28. Fojtasek MF, Kleiman MB, Connolly-Stringfield P, et al. The *Histoplasma capsulatum* antigen assay in disseminated histoplasmosis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13:801-805.
29. Wheat J, French ML, Kohler RB, et al. The diagnostic laboratory tests for histoplasmosis: analysis of experience in a large urban outbreak. *Ann Intern Med*. 1982;97:680-685.
30. Odio CM, Navarrete M, Carrillo JM, et al. Disseminated histoplasmosis in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:1065-1068.
31. Leggiadro RJ, Barrett FF, Hughes WT. Disseminated histoplasmosis of infancy. *Pediatr Infect Dis J*. 1988;7:799-805.
32. Nadrous HF, Antonios VS, Terrell CL, et al. Pulmonary cryptococcosis in nonimmunocompromised patients. *Chest*. 2003;124:2143-2147. [Texto completo](#)
33. Stevens DA. Coccidioidomycosis. *N Engl J Med*. 1995;332:1077-1082.
34. Cano MV, Ponce-de-Leon GF, Tippen S, et al. Blastomycosis in Missouri: epidemiology and risk factors for endemic disease. *Epidemiol Infect*. 2003;131:907-914.
35. Adderson EE. Histoplasmosis in a pediatric oncology center. *J Pediatr*. 2004;144:100-106.
36. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. 2002 Jul 16;137(2):105-9. [Texto completo](#)
37. Myint T, Anderson AM, Sanchez A, et al. Histoplasmosis in patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS): multicenter study of outcomes and factors associated with relapse. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:11-18.
38. Massachusetts General Hospital. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 15-1991. A 48-year-old man with dysphagia, chest pain, fever, and a subcarinal mass. *N Engl J Med*. 1991;324:1049-1056.
39. Mocherla S, Wheat LJ. Treatment of histoplasmosis. *Semin Respir Infect*. 2001;16:141-148.



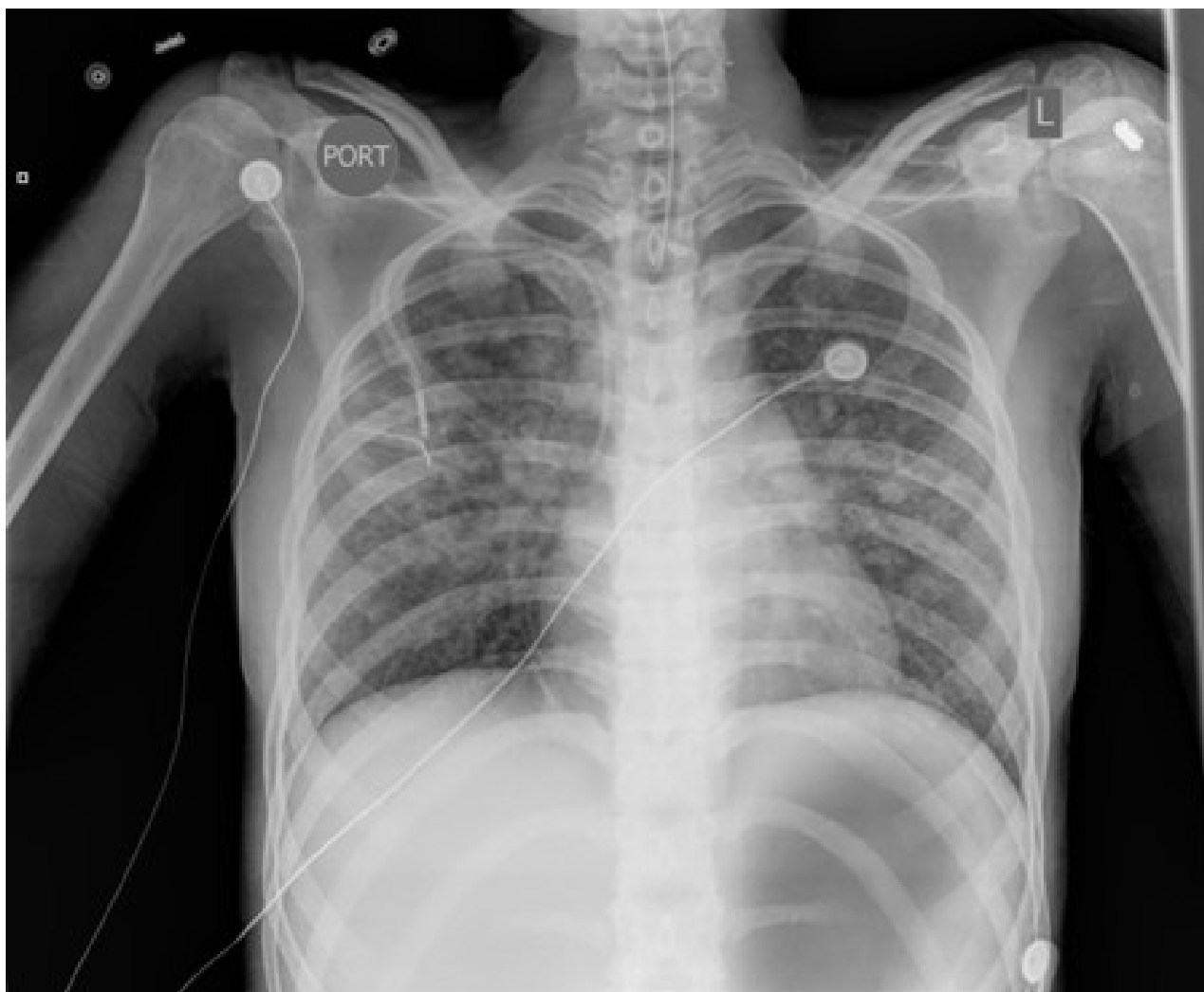
40. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al; American Thoracic Society Fungal Working Group. An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:96-128.
41. Goodwin RA, Loyd JE, Des Prez RM. Histoplasmosis in normal hosts. *Medicine (Baltimore)*. 1981;60:231-266.
42. Young EJ, Vainrub B, Musher DM. Pericarditis due to histoplasmosis. *JAMA*. 1978;240:1750-1751.
43. Rosenthal J, Brandt KD, Wheat LJ, et al. Rheumatologic manifestations of histoplasmosis in the recent Indianapolis epidemic. *Arthritis Rheum*. 1983;26:1065-1070.
44. Medeiros AA, Marty SD, Tosh FE, et al. Erythema nodosum and erythema multiforme as clinical manifestations of histoplasmosis in a community outbreak. *N Engl J Med*. 1966;274:415-420.
45. Wheat LJ, Batteiger BE, Sathapatayavongs B. *Histoplasma capsulatum* infections of the central nervous system. A clinical review. *Medicine (Baltimore)*. 1990;69:244-260.
46. Whitt SP, Koch GA, Fender B, et al. Histoplasmosis in pregnancy: case series and report of transplacental transmission. *Arch Intern Med*. 2004;164:454-458.
47. Moudgal VV, Sobel JD. Antifungal drugs in pregnancy: a review. *Expert Opin Drug Saf*. 2003;2:475-483.
48. Wheat LJ, Connolly P, Smedema M, et al. Activity of newer triazoles against *Histoplasma capsulatum* from patients with AIDS who failed fluconazole. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:1235-1239. [Texto completo](#)
49. Seyedmousavi S, Verweij PE, Mouton JW. Isavuconazole, a broad-spectrum triazole for the treatment of systemic fungal diseases. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13:9-27.
50. Kataria YP, Campbell PB, Burlingham BT. Acute pulmonary histoplasmosis presenting as adult respiratory distress syndrome: effect of therapy on clinical and laboratory features. *South Med J*. 1981;74:534-537, 542.

## Imagens



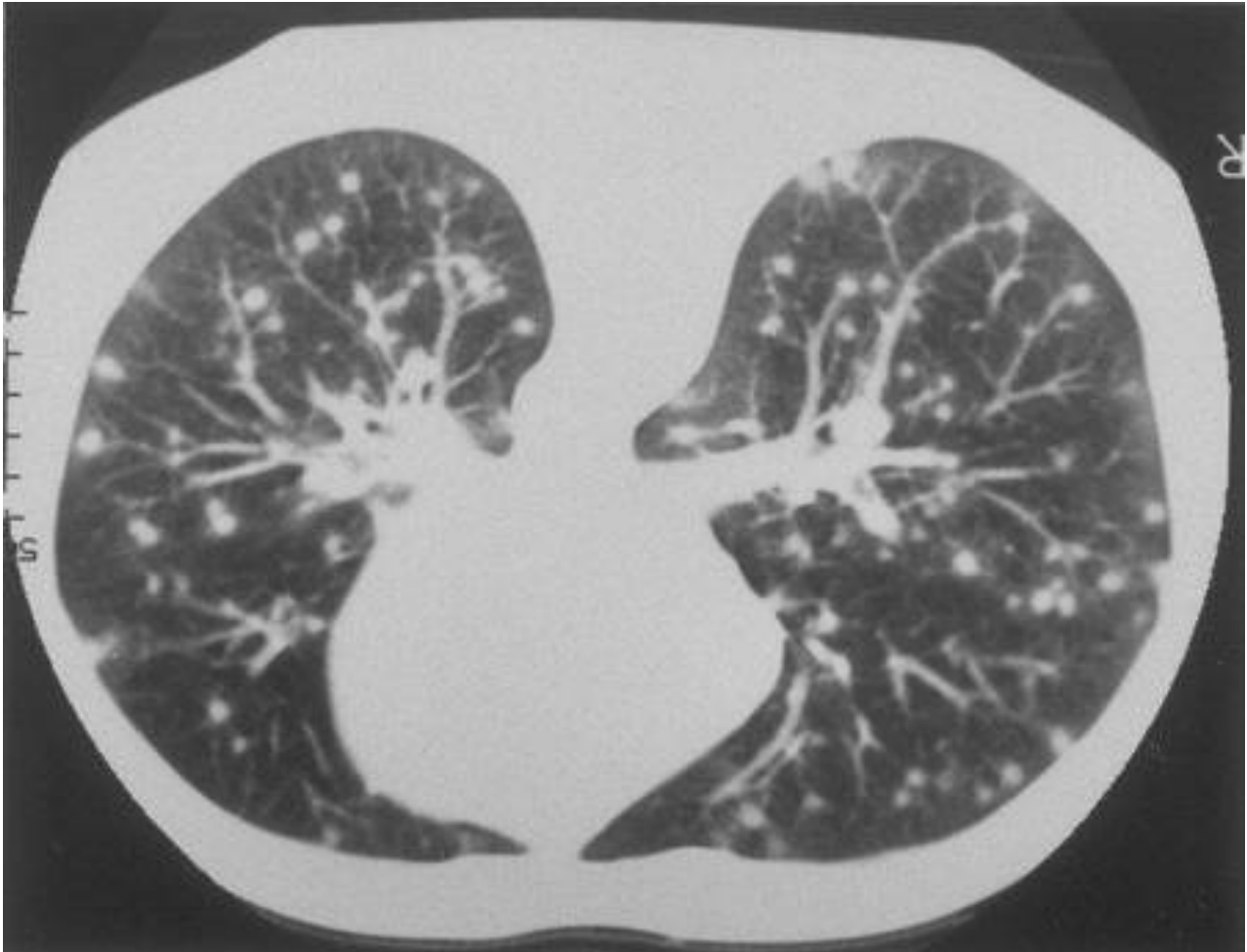
*Figura 1: Espécime patológico macroscópico do pulmão mostrando uma superfície cortada de um nódulo fibrocaseoso devido ao Histoplasma capsulatum*

*Public Health Image Library, Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA e ASCP Atlas of Clinical Mycology II*



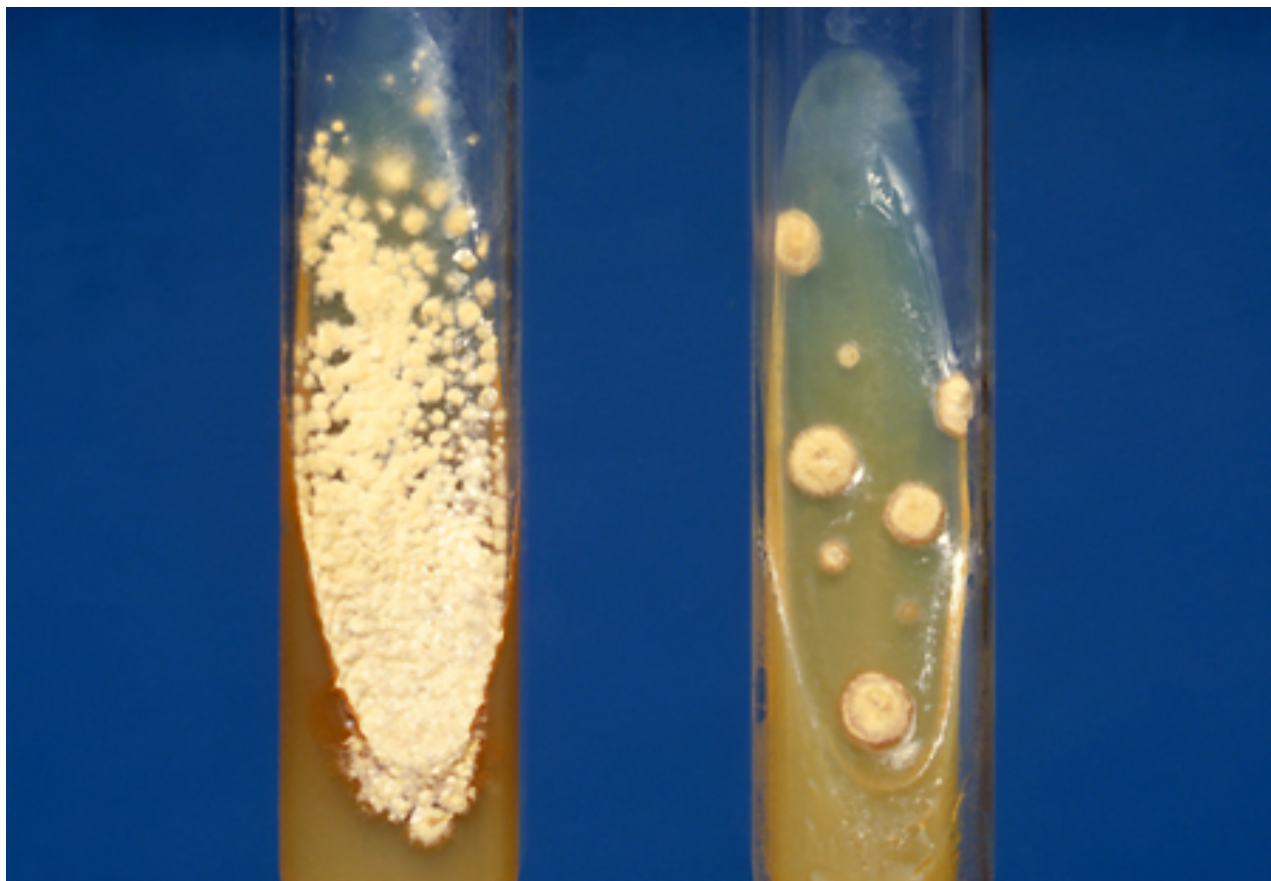
*Figura 2: Radiografia torácica de um paciente com histoplasmose, demonstrando infiltrados reticulonodulares difusos bilaterais*

*Do acervo pessoal do Dr. David L. Goldman*



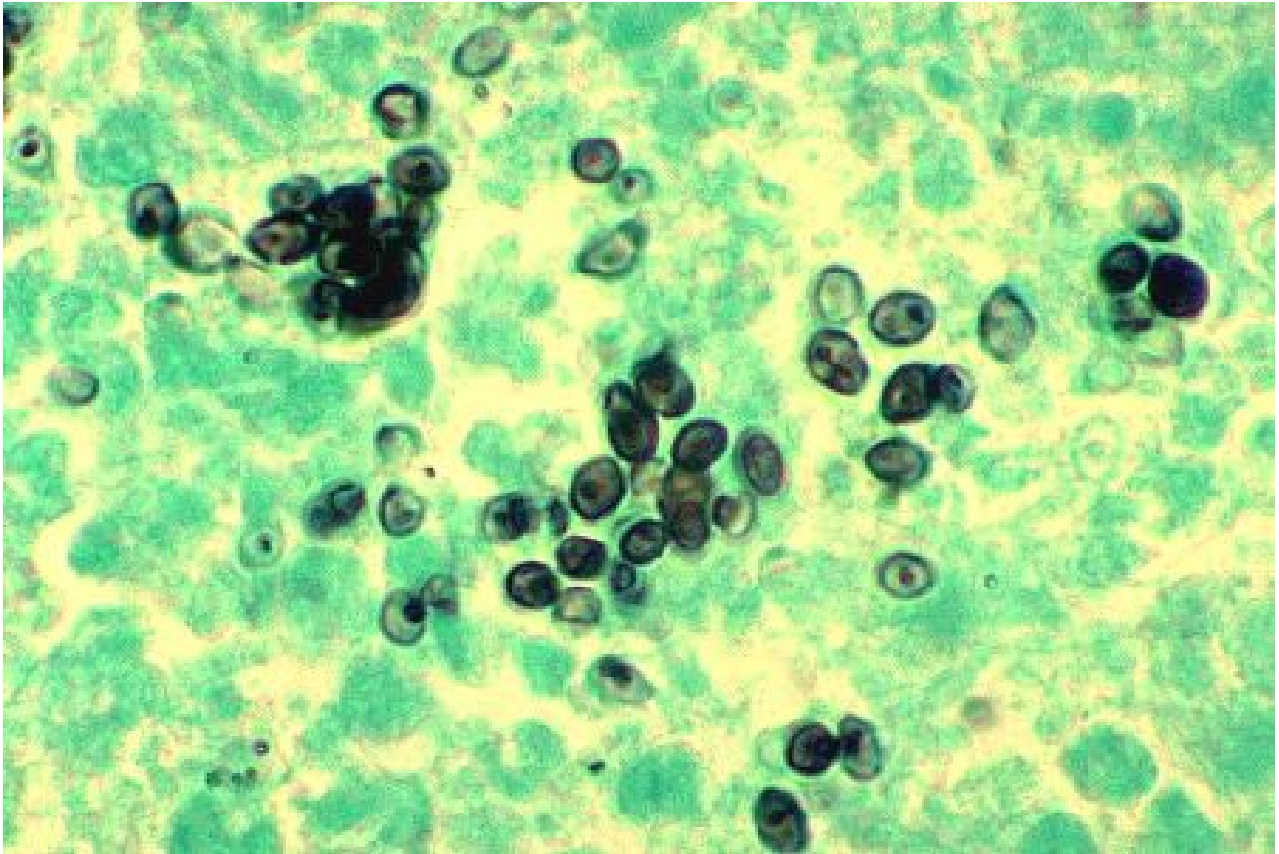
*Figura 3: Tomografia computadorizada (TC) pulmonar mostrando aparência clássica de "nevasca" de histoplasmose aguda*

*Public Health Image Library, Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA*



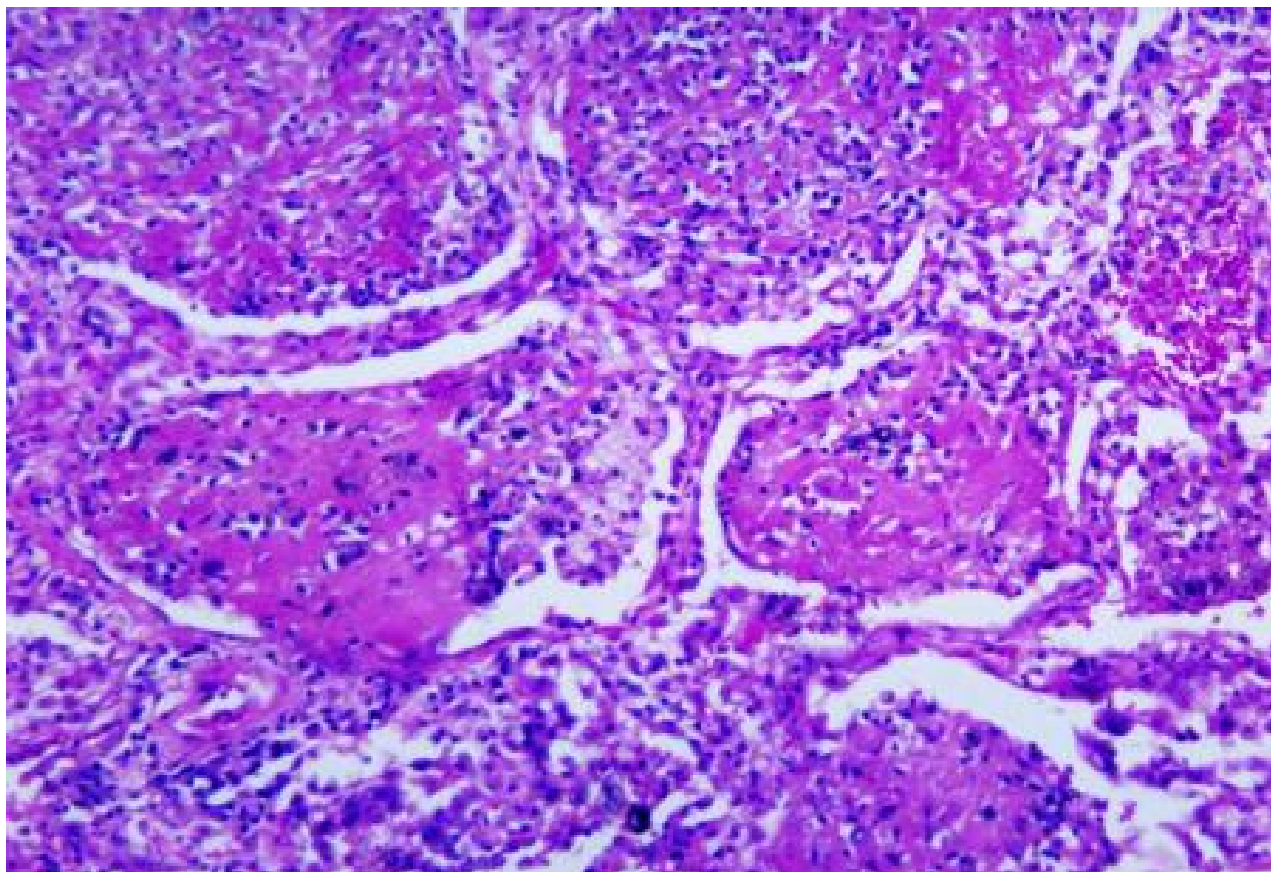
*Figura 4: Culturas inclinadas com crescimento de colônias de Histoplasma capsulatum em 2 tipos diferentes de ágar*

*Dr. Lenore Haley, Public Health Image Library, Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA*



*Figura 5: Coloração de prata metenamina revelando fungos Histoplasma capsulatum no tecido pulmonar*

*Dr. Edwin P. Ewing, Jr, Public Health Image Library, Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA*



*Figura 6: Alterações histopatológicas associadas à histoplasmose pulmonar*

*Dr. Martin Hicklin, Public Health Image Library, Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA*



## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Zainab A. Malik, MD, MS, FAAP**

Consultant

Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Mediclinic City Hospital, Dubai, United Arab Emirates

DIVULGAÇÕES: ZAM has received speakers' honoraria from Merck-MSD.

---

**David L. Goldman, MD**

Associate Professor

Pediatric Infectious Diseases, The Children's Hospital at Montefiore, New York, NY

DIVULGAÇÕES: DLG declares that he has no competing interests.

### // Colegas revisores:

---

**Paul Roberts, MD**

Assistant Professor

Family Medicine, Mayo Clinic, Jacksonville, FL

DIVULGAÇÕES: PR declares that he has no competing interests.

---

**Janak Koirala, MD**

Associate Professor of Medicine

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Southern Illinois University School of Medicine, Springfield, IL

DIVULGAÇÕES: JKG declares that he has no competing interests.