

# Curso de Atualização – Micoses

## Capítulo 4 – Histoplasmose\*

Chapter 4 – Histoplasmosis

Miguel Abidon Aidé

### Resumo

Histoplasmose é uma micose sistêmica causada por um pequeno fungo, *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, cujo habitat é o solo rico em excrementos de pássaros e morcegos. A incidência da histoplasmose é mundial. No Brasil, a doença incide em todas as regiões; porém, o estado do Rio de Janeiro é responsável pelo maior número de microepidemias descritas até hoje. A infecção humana ocorre pela inalação de esporos do *H. capsulatum*. A forma clínica mais freqüente é a assintomática. Na histoplasmose aguda ou epidêmica, os sintomas são febre alta, tosse, astenia, dor retroesternal, acompanhados de aumento dos linfonodos cervicais, fígado e do baço. Os achados radiológicos mais frequentes são o infiltrado reticulonodular difuso em ambos os pulmões, associados a linfonodomegalias hiliares e mediastinais. Na forma pulmonar crônica, o quadro clínico e radiológico é idêntico ao da tuberculose pulmonar do adulto. O diagnóstico da histoplasmose é feito pela identificação do fungo ou crescimento em cultura de escarro ou de material obtido por fibrobroncoscopia. A histopatologia identifica o fungo dentro e fora do macrófago em meio à lesão granulomatosa com ou sem necrose caseosa. A imunodifusão em duplo gel de ágar é o teste sorológico mais fácil e disponível para o diagnóstico imunológico. As formas agudas com sintomas prolongados, as formas disseminadas e a forma pulmonar crônica requerem tratamento. A droga de escolha é o itraconazol.

**Descritores:** Micoses; Histoplasmose; Pneumopatias fúngicas.

### Abstract

Histoplasmosis is systemic mycosis caused by a small fungus, *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, whose natural habitat is soil contaminated by bat or bird excrement. The incidence of histoplasmosis is worldwide. In Brazil, the disease is found in all regions; however, the state of Rio de Janeiro is responsible for most of the microepidemics described. Human infection occurs when airborne spores of *H. capsulatum* are inhaled. The most common clinical presentation is asymptomatic. The symptoms of acute or epidemic histoplasmosis are high fever, cough, asthenia and retrosternal pain, as well as enlargement of the cervical lymph nodes, liver and spleen. The most common radiological findings are diffuse reticulonodular infiltrates in both lungs, as well as hilar and mediastinal lymph node enlargement. In chronic pulmonary histoplasmosis, the clinical and radiological manifestations are identical to those of reinfection with pulmonary tuberculosis. Histoplasmosis is diagnosed by means of the identification or culture growth of the fungus in sputum or fiberoptic bronchoscopy specimens. Histopathological examination reveals the fungus itself within or surrounding macrophages, as well as granulomatous lesions with or without caseous necrosis. Double agar gel immunodiffusion is the most easily used and readily available serologic test for making the immunological diagnosis. Acute histoplasmosis with prolonged symptoms requires treatment, as do the disseminated or chronic pulmonary forms of the disease. The drug of choice is itraconazole.

**Keywords:** Mycosis; Histoplasmosis; Lung diseases, fungal.

---

\* Trabalho realizado na Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.

Endereço para correspondência: Miguel Abidon Aidé. Rua Uirapuru, 118, Itaipu, CEP 24355-100, Niterói, RJ, Brasil.

Tel 55 21 2710-8740. E-mail: miguelaide@uol.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 3/8/2009. Aprovado, após revisão, em 5/8/2009.

## Introdução

A histoplasmose é uma micose sistêmica, com características de doença granulomatosa com predileção pelo pulmão e órgãos do sistema imunológico, causada por um pequeno fungo, *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. Outra variedade da doença é causada pelo *H. capsulatum* var. *duboisii*, encontrado no território africano. *H. capsulatum* var. *capsulatum* é um fungo dimórfico. O solo é seu habitat natural, principalmente aqueles ricos em dejetos de pássaros e morcegos. Em saprofitismo e nos cultivos à temperatura ambiente, adota a forma filamentosa, com hifas produtoras de microconídios (elementos infectantes) e macroconídios tuberculados. Em parasitismo e em cultivos a 37°C, apresenta-se leveduriforme, arredondado e unibrotante com 2-4 µm de diâmetro. O fungo pode ser encontrado em locais como cavernas, árvores de pernoite, ocos de árvores, galinheiros, minas, caixas d'água, construções velhas abandonadas, porões e forros de casas.<sup>(1-3)</sup>

É doença de incidência mundial, sendo que a área de maior prevalência é a região centro-oeste do território norte-americano, correspondente à região dos vales dos grandes rios americanos, Ohio, Mississipi e Missouri. No Brasil, incide em todas as regiões, mas o estado do Rio de Janeiro, com 18 microepidemias descritas, é responsável pelo maior número de casos.<sup>(1,2,4)</sup>

A infecção humana se dá por via respiratória. Os elementos infectantes (microconídios) penetram pelas vias aéreas (porta de entrada) e, chegando nos alvéolos, são fagocitados, multiplicando-se na forma parasitária dentro dos macrófagos alveolares, o que origina pneumonite focal ou de inoculação. Pelos gânglios linfáticos, os fungos ganham o gânglio regional satélite formando o complexo pulmonar bipolar, semelhante ao complexo de Gohn da tuberculose. A partir daí, o fungo pode disseminar-se por via hematogênica para qualquer órgão ou sistema. Esse tipo de infecção primária, regressiva espontaneamente, ocorre usualmente em indivíduos imunocompetentes. Nos hospedeiros com deficiência imunológica, a infecção primária e as reinfecções podem assumir um caráter progressivo de gravidade variável.<sup>(1)</sup>

## Diagnóstico clínico

A gravidade da doença está na dependência da intensidade da exposição, da quantidade de esporos inalados e da imunidade do hospedeiro.

Em indivíduos saudáveis, uma baixa intensidade de exposição frequentemente causa infecção assintomática ou pouco sintomática, com curso autolimitado. Quando ocorre uma intensa exposição, os indivíduos podem apresentar doença pulmonar grave levando à falência respiratória e até mesmo à morte.<sup>(2)</sup>

A histoplasmose, nas suas formas agudas, é uma doença de regressão espontânea. A forma assintomática ou pouco sintomática é a mais frequente da doença, e muitas vezes passa despercebida por ser confundida com a gripe. A forma dita de histoplasmose pulmonar aguda ou epidêmica pode se apresentar ao clínico como casos isolados, de difícil diagnóstico, ou sob a forma de microepidemias, de mais fácil diagnóstico, de curso benigno, cujos sintomas são dependentes de uma maior ou menor exposição aos propágulos infectantes. Febre, tosse pouco produtiva persistente, cefaleia, astenia, dor retroesternal e prostração intensa são frequentes. A palidez cutânea é um sinal marcante. O aumento dos gânglios linfáticos superficiais e a hepatoesplenomegalia são achados característicos da forma pulmonar difusa aguda. Os sinais físicos pulmonares são inexpressivos. O período de incubação varia de 3 a 14 dias. Os achados radiológicos mais frequentes nessa forma são as linfonodomegalias hilares bilaterais com infiltrado reticulonodular bilateral. Quando a linfonodomegalia hilar é unilateral, esse aspecto é indistinguível do complexo primário da tuberculose pulmonar.<sup>(2,5-8)</sup>

A forma pulmonar crônica, também chamada de oportunista, compromete os indivíduos portadores de espaços aéreos anormais, notadamente os portadores de enfisema pulmonar centrolobular e enfisema bolhoso, favorecendo a colonização do histoplasma nessas lesões. O fungo ocasiona focos de pneumonite segmentar com posterior fibrose pulmonar e agravamento da doença de base. As lesões são frequentes nos lobos superiores, muitas vezes confundidas com a tuberculose pulmonar de reinfecção ou do adulto, e tratada como tal.<sup>(2)</sup>

Na forma disseminada, que compromete organismos imunodeprimidos primariamente ou secundariamente, a febre está sempre presente e em geral é arrastada. Tosse, dispneia e astenia são queixas frequentes. Nos casos mais avançados, múltiplos órgãos estão comprometidos, levando a quadros polimórficos. Hepatoesplenomegalia,

anemia, trombocitopenia e leucopenia podem estar presentes. As formas disseminadas agudas do tipo infantil e a forma juvenil subaguda são muito parecidas, com o comprometimento de vários órgãos e sistemas. Se não tratadas, essas formas evoluem para o óbito. Na forma disseminada crônica do adulto, muitas vezes o pulmão não é afetado.<sup>(2,6,8)</sup>

Pacientes portadores da forma aguda podem apresentar artralgia ou artrite, eritema nodoso ou multiforme, caracterizando a forma reumatológica da doença. A pericardite é outra complicação inflamatória da doença aguda, presente meses após o início da doença e manifestando-se clinicamente de forma subaguda. O comprometimento mediastinal faz parte do quadro da infecção. As linfonodomegalias presentes podem comprimir importantes estruturas mediastinais, incluindo o esôfago, a veia cava superior, as vias aéreas e os vasos pulmonares. Essa é a forma granulomatosa mediastinal da histoplasmose. A mediastinite fibrosante representa uma forma anormal de fibrose em resposta a uma infecção passada. Pode obstruir ou comprimir qualquer estrutura no mediastino, formando uma verdadeira massa fibrótica. Felizmente, é de frequência rara.<sup>(5)</sup>

O comprometimento do sistema nervoso central (SNC) é comum vir associado à doença disseminada em 40% dos casos, ocorrendo sob a forma de meningite isolada e lesões locais em 25%, encefalite em 10% e envolvimento de corda espinhal em 2,5% dos casos. A histoplasmose deve ser considerada no diagnóstico diferencial em pacientes portadores de doença subaguda ou crônica do SNC.<sup>(6)</sup>

A histoplasmose pode se apresentar ao clínico sob a forma de um nódulo pulmonar solitário, isto é, o histoplasmoma, cujo diagnóstico diferencial principal é o câncer de pulmão. É uma lesão de centro necrótico e/ou calcificado, circundada por cápsula fibrótica. Pode se romper para um brônquio, ocasionado broncolitase.<sup>(1,6,8)</sup>

## Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico da histoplasmose é baseado em técnicas de exame micológico, histológico e imunológico, aliados à história clínica e epidemiológica, assim como aos aspectos radiológicos. O achado do fungo nas secreções orgânicas mesmo com colorações especiais (Giemsa,

Wright, Grocott) não é fácil, já que mesmo ao exame histopatológico corado por prata metenamina de Grocott, o fungo se confunde com outros patógenos.<sup>(3,6,8,9)</sup>

### Exame micológico

O achado do fungo nas secreções orgânicas pelo exame direto não é fácil, mesmo empregando-se colorações especiais. O fungo pode ser isolado do escarro ou de secreção traqueobrônquica em 60-85% dos casos de histoplasmose pulmonar crônica. O *H. capsulatum* cresce a 25°C, originando colônias brancas (pêlo de rato) ou colônias de cor marrom-camurça em meio Sabouraud simples ou Mycosel. O tempo de crescimento é superior a 30 dias. A conversão para o padrão leveduriforme ocorre quando a cultura é incubada a 37°C, isto é, a conversão da forma miceliana para a parasitária sela o diagnóstico. A cultura é frequentemente positiva na doença disseminada (sangue, medula óssea, urina) e na histoplasmose pulmonar crônica, quando várias amostras obtidas por fibrobroncoscopia são analisadas. Fragmentos de biópsia (pulmão, gânglios linfáticos, fígado, pele, suprarrenal) podem ser também enviados para cultura.<sup>(3,6,8)</sup>

### Exame histopatológico

O estudo histopatológico de várias espécies de tecidos (pulmão, gânglios, fígado, medula óssea) mostra a presença de granulomas, com ou sem necrose de caseificação, em organismos imunologicamente competentes, enquanto, nos imunodeprimidos, é frequente a presença de granuloma frouxo, agregados linfo-histiocitários ou apenas infiltrado mononuclear difuso. O fungo sob a forma de levedura é visto dentro dos macrófagos e também fora deles. O diagnóstico diferencial com *Toxoplasma gondii*, *Leishmania* sp. e *Pneumocystis carinii* é muitas vezes difícil até para patologistas experientes.<sup>(3,6,8)</sup>

### Deteção do antígeno histoplasmínico

A demonstração de antígeno polissacarídico do fungo em líquidos orgânicos pode ser realizada por técnica de radioimunoensaio ou ELISA, embora possa haver reação cruzada com *Paracoccidioides brasiliensis* e *Blastomyces dermatitidis*. A deteção do antígeno histoplasmínico é muito útil nos doentes com histoplasmose

aguda e na forma disseminada grave. A maior vantagem do teste do antígeno é a sua detecção precoce: 24-48 h após a colheita do material (sangue, urina, lavado broncoalveolar ou líquor). Após exposição aguda, o antígeno é detectado muito antes do anticorpo anti-histoplasma. A sensibilidade da detecção do antígeno é maior nos pacientes com doença aguda disseminada ou na histoplasmose pulmonar aguda (histoplasmose epidêmica). O antígeno é detectado na urina em 92% dos casos com a forma disseminada e em mais de 75% daqueles com histoplasmose aguda. Na histoplasmose subaguda, pode ser detectado em apenas 25% dos casos e em menos de 10% na forma pulmonar crônica. No soro, o antígeno histoplasmínico é detectado menos frequentemente do que na urina, isto é, em apenas 50% dos casos. Nos doentes com AIDS, a antigenúria é de 95%, e a antigenemia é de 85%. Raramente doentes com histoplasmose exibem antigenemia sem antigenúria. Deve-se excluir a presença do fator reumatoide em doentes com antigenemia positiva.<sup>(3,6,9)</sup>

A análise do antígeno do *H. capsulatum* var. *capsulatum* é uma valiosa ferramenta para o diagnóstico de doentes com histoplasmose aguda grave que requerem tratamento precoce. Além do diagnóstico, a pesquisa do antígeno é útil para o monitoramento do tratamento e da recaída da doença. Um mínimo de 5 mL de urina, soro ou lavado broncoalveolar devem ser enviados ao laboratório para a análise do antígeno, enquanto que 1 mL de líquor é aceitável.<sup>(6,9)</sup>

Recentemente, foi disponibilizada uma PCR que possibilita o diagnóstico definitivo.<sup>(7)</sup>

### **Testes sorológicos**

Quando corretamente executados, os testes sorológicos são de grande ajuda no diagnóstico da histoplasmose, com sensibilidade superior a 90%. Algumas limitações dos testes sorológicos devem ser conhecidas: 1. a soroconversão é tardia, de 2 a 6 semanas para surgirem os anticorpos; 2. a resposta imunológica é fraca nos doentes imunodeprimidos; 3. em áreas endêmicas, existe uma prevalência de positivities de 0,5% para a imunodifusão (ID) e de 40% para a fixação de complemento (FC); 4. o anticorpo anti-histoplasma pode estar presente no sangue de doentes com outras micoses sistêmicas.<sup>(7,9)</sup>

Somente 18% dos doentes assintomáticos apresentam soropositividade, comparados com 75-86% dos sintomáticos e até 100% dos pacientes com sintomas graves, denotando correlação com a intensidade de exposição e da gravidade dos sintomas. Nos pacientes imunodeprimidos, além dos títulos serem menos frequentemente positivos do que nos de imunocompetentes, a titularidade cai mais rapidamente.

Existem dois testes para se avaliar a resposta antigênica de *H. capsulatum*: a ID em duplo gel de ágar e o teste FC. A ID é um teste simples e mais disponível na prática médica do que a FC. Identifica as bandas de precipitação M e H do fungo. A banda M pode ser detectada em 75% dos doentes com histoplasmose aguda e em quase todos com histoplasmose crônica; a banda H está presente em apenas 20% deles. A banda H indica atividade da doença, e a banda M indica contato recente com o fungo. As precipitinas surgem 4-8 semanas após a exposição e após o surgimento dos anticorpos fixadores do complemento.<sup>(7,9)</sup>

Aproximadamente 95% dos doentes com histoplasmose aguda e crônica são positivos para o teste FC; entretanto, 25% deles são fracamente positivos, com títulos de 1:8 ou 1:16. Mesmo baixos, em um terço dos casos, esses títulos representam doença ativa. Embora títulos com quatro vezes de aumento reforcem a significância dos testes sorológicos, esses ocorrem em 37% dos doentes com histoplasmose.

Lembramos que os resultados dos testes sorológicos devem ser sempre interpretados à luz dos sintomas e dos sinais clínicos.<sup>(6,7,9)</sup>

### **Teste cutâneo com histoplasmina**

O teste cutâneo com histoplasmina deve ser utilizado em inquéritos epidemiológicos, mas nunca para o diagnóstico de histoplasmose doença. O teste é positivo, com uma induração de 5 mm ou mais, após 48-72 h da intradermoreação com 0,1 mL do antígeno de histoplasma. O teste não deve ser realizado antes dos testes sorológicos, pois induz ao aparecimento de precipitinas no soro.<sup>(3,6-8)</sup>

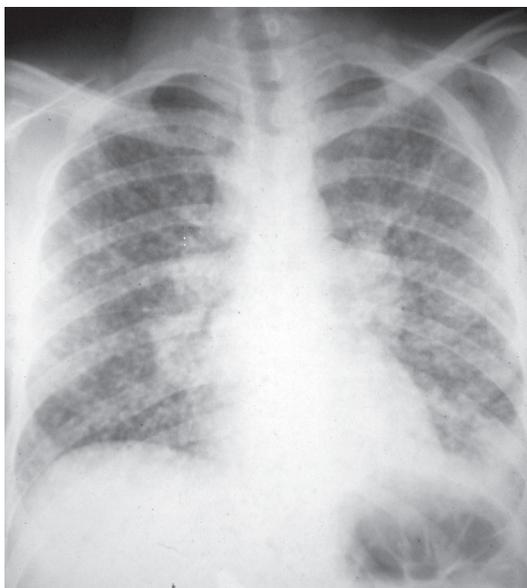
### **Exames radiográficos**

Os exames radiográficos não são específicos para o diagnóstico dessa micose. Na histoplas-

mose pulmonar aguda, o aspecto radiográfico mais frequente é a presença de linfonodomegalias hilares bilaterais e mediastinais associadas a infiltrado reticulonodular peri-hilar bilateral (Figura 1). Porém, linfonodomegalia hilar unilateral, infiltrado intersticial reticulonodular difuso, cavidades e nódulos difusos ou isolados podem ser encontrados. Na histoplasmose pulmonar crônica, o aspecto radiográfico se assemelha ao da tuberculose do adulto ou de reinfecção, isto é, infiltrado progressivo em lobo superior, cavidades e sinais de fibrose. O alargamento do mediastino pode ser visto principalmente na TC de tórax nos casos de histoplasmose granulomatosa e fibrose mediastinal. Nódulo solitário ou nódulos múltiplos com calcificação central são muito característicos da forma nodular, isto é, do histoplasmoma.<sup>(1-5)</sup>

## Tratamento

O tratamento será recomendado na dependência do grau de gravidade da doença e da competência imunológica do doente. Há evidências fortes de que a maioria dos doentes não necessita de tratamento na forma aguda da histoplasmose, como ocorreu na microepidemia que atingiu 17 crianças no bairro de Pendotiba



**Figura 1** – Radiografia de tórax em incidência pósterio-anterior, apresentando infiltrado micronodular difuso com linfonodomegalia hilar bilateral e paratraqueal direita.<sup>(1)</sup>

em Niterói (RJ). Todas, exceto uma, não requeram tratamento antifúngico.<sup>(3,10,11)</sup>

A anfotericina B ou seus derivados lipossomais são provavelmente mais efetivos na doença grave do que o itraconazol. A depuração da fungemia é mais rápida com a anfotericina B, que tem a vantagem de ser fungicida, mas com muito mais efeitos colaterais. Para o tratamento domiciliar ambulatorial, o itraconazol é o medicamento de escolha; porém, quando o doente requer internação, a anfotericina B é recomendada. Os critérios de internação incluem hipoxemia, hipotensão sistólica, depressão da medula óssea, creatinina sanguínea três vezes superior ao limite normal, icterícia, aumento de cinco vezes do limite superior das transaminases séricas, discrasia sanguínea e comprometimento do SNC.<sup>(10-13)</sup>

## Histoplasmose pulmonar aguda

A doença é muitas vezes autolimitada, mas a persistência da febre com mais de 3 semanas de duração ou condições clínicas que persistem por mais de 30 dias indicam disseminação progressiva da doença, que poderá ser detida com o tratamento. Inicia-se itraconazol na dose de 200 mg (3 × dia – café, almoço e jantar – por três dias) em adultos, passando para 2 × dia – almoço e jantar – por 6-12 semanas. A dose do itraconazol em crianças é de 4 mg/kg/dia, até a dose máxima referida para adultos. Em pacientes com doença progressiva, necessitando de internação e em falência respiratória, recomenda-se a anfotericina B, 50 mg/dia (1 mg/kg/dia) ou na forma lipossomal, 3 mg/kg/dia i.v.. Havendo melhora clínica, substituir a anfotericina B pelo itraconazol por mais 12 semanas. Alguns autores recomendam associar um corticosteroide (prednisona/prednisolona) por 2 semanas, na dose de 0,5-1 mg/kg/dia, nos doentes com hipoxemia ou insuficiência respiratória aguda.<sup>(6,8,10,11)</sup>

## Histoplasmose pulmonar crônica

Todos os doentes com histoplasmose pulmonar crônica devem ser tratados, pois a doença é progressiva e fatal. Cetoconazol ou itraconazol são recomendados, com resposta efetiva em 75-85% dos casos, mas com taxa de recaída de 10%. Itraconazol, 200 mg (3 × dia por 3 dias e depois 1-2 × dia por 12-24 meses) é a droga de escolha. A anfotericina B é usada em

doentes que requerem internação, muitas vezes por falência respiratória crônica agudizada ou por incapacidade de absorver o itraconazol por via oral. Não há ainda experiência se o itraconazol i.v. é mais efetivo do que a anfotericina B. O fluconazol é menos efetivo do que o cetoconazol e o itraconazol.<sup>(6,8,10,11)</sup>

### ***Histoplasmose disseminada***

A mortalidade sem tratamento é de 80% dos casos; porém, pode ser reduzida para menos de 25% com o tratamento antifúngico. Nos doentes sem AIDS, a anfotericina B é efetiva em 68-92%, o itraconazol em 100%, o cetoconazol em 56-70% e o fluconazol em 86%. Entre os pacientes com AIDS, a anfotericina B é efetiva em 74-88% dos casos, o itraconazol em 85%, o cetoconazol em 9% e o fluconazol (dose alta) em 74%. Portanto, o cetoconazol não é indicado nos doentes com AIDS. A mortalidade nesses pacientes com doença grave é de 50%, comparado com 2% nos doentes não graves. A formulação lipossomal da anfotericina B, além de ser menos tóxica, tem a vantagem de reduzir a mortalidade, erradicar a fungemia e baixar a febre mais rapidamente do que a anfotericina B convencional (desoxicolato), o itraconazol e o fluconazol. A desvantagem é o seu preço elevado.<sup>(10-12)</sup>

Nos doentes internados, o tratamento prioriza a anfotericina B, desoxicolato ou lipossomal, que, após a indução da remissão em 1-2 semanas, é substituída por itraconazol, 200 mg (3 × dia por 3 dias e depois 2 × dia por 12 meses). Na doença leve/moderada tratada em ambulatório, utiliza-se itraconazol, 200 mg (3 × dia por 3 dias e depois 2 × dia por 12 meses). Nos doentes com AIDS, a fase de indução de remissão é mais extensa, de 12 semanas, seguindo-se a fase de manutenção para evitar a recaída, com itraconazol, 200 mg/dia, ou fluconazol, 400-800 mg/dia, se o doente não tolerar o itraconazol. A anfotericina B é outra alternativa na fase de manutenção para os doentes com ou sem AIDS, administrada na dose de 50 mg (1-2 × semana).<sup>(10-12)</sup>

A avaliação do nível sanguíneo do itraconazol é importante para assegurar a adequada exposição à droga.<sup>(10,11)</sup>

A detecção do antígeno de *H. capsulatum* deve ser avaliada durante o tratamento e durante 12 meses após o tratamento para a detecção de possíveis recaídas.<sup>(10,11)</sup>

A profilaxia com itraconazol é recomendada em doentes com infecção pelo HIV com

contagem de CD4 < 150 células/mm<sup>3</sup> em áreas endêmicas cuja incidência de histoplasmose é de 10 casos/100 pacientes/ano. A profilaxia com itraconazol pode ser apropriada em pacientes imunodeprimidos HIV negativos.<sup>(10,11)</sup>

### ***Outras formas***

#### ***Mediastinite granulomatosa***

O tratamento usualmente não é necessário (Evidência A). Nas formas sintomáticas, iniciar com itraconazol, 200 mg (3 × dia e depois 1-2 × dia por 6-12 semanas).<sup>(11)</sup>

#### ***Fibrose mediastinal***

O tratamento antifúngico não é recomendado. Nos casos de obstrução venosa (síndrome da veia cava superior), a colocação de *stents* é recomendada. Se não houver distinção entre a mediastinite e a fibrose, o tratamento com itraconazol é recomendado.<sup>(11)</sup>

#### ***Pericardite***

Ocorre em 5-10% dos doentes, muito mais como uma resposta inflamatória do pericárdio ao fungo do que por ação direta. O tratamento é com antiinflamatório não-hormonal (AINH), com excelente resposta clínica. Sem resposta aos AINH, está indicado o uso de corticosteroide, 0,5-1 mg/kg/peso, por 1-2 semanas, associado ao itraconazol. A punção para esvaziamento pericárdico está indicada naqueles pacientes com alterações hemodinâmicas.<sup>(11)</sup>

#### ***Síndrome reumatológica***

O comprometimento articular, na metade dos casos, é bilateral e simétrico, tanto das extremidades inferiores como das superiores. Metade desses doentes apresenta eritema nodoso e/ou multiforme associado. O tratamento é com AINH. Sem resposta aos AINH, está indicado o uso de corticosteroide, 0,5-1 mg/kg/peso, por 1-2 semanas, associado ao itraconazol.<sup>(11)</sup>

#### ***SNC***

A resposta ao tratamento desse tipo de histoplasmose é inferior àquela de outras formas, já que 20-40% dos doentes morrem da infecção, e metade dos que respondem ao tratamento apre-

senta recidiva após cessar a medicação. O uso de desoxicolato de anfotericina B (0,7-1 mg/kg/dia até completar dose total de 35 mg/kg de peso) é recomendado. A fórmula lipossomal parece não ser mais efetiva para alcançar níveis superiores no tecido cerebral. Essas duas formulações não têm sido avaliadas nos casos de meningite, como tampouco foi avaliada suas concentrações no liquor. Após completar a dose da anfotericina B, o fluconazol é prescrito na dose de 800 mg/dia por 9-12 meses para reduzir o risco de recaída. A dose deve ser ajustada na dependência da concentração sanguínea, que deve ficar entre 80 e 150 µg/mL. Infelizmente, o itraconazol não pode ser usado por não atravessar a barreira hematoencefálica, desencorajando seu uso. Nos casos focais envolvendo o cérebro e a corda espinhal sem meningite, a resposta ao tratamento é melhor. Aqui, o itraconazol pode ser útil após a indução de resposta com anfotericina B. As lesões parenquimatosas raramente requerem tratamento cirúrgico.<sup>(10,11)</sup>

## Referências

1. Aide MA. Histoplasmose urbana [thesis]. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 1979.
2. Goodwin RA, Des Prez RM. Histoplasmosis. *Am Rev Respir Dis.* 1978;117:929-56.
3. Aide MA. Histoplasmose. In: Tarantino AB, editor. *Doenças Pulmonares.* Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002. p. 426-34.
4. Paula AV, Aide MA. As microepidemias de histoplasmose do Estado do Rio Janeiro. *J Bras Med.* 1985;49(1):18-26, 28.
5. Unis G, Roesch EW, Severo LC. Acute pulmonary histoplasmosis in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2005;31(1):52-9.
6. Wanke B, Lazera MS, Capone D. Histoplasmose. In: Aidé MA, Cardoso AP, Ruffino R, David F, Carvalho SR, Lucas VS, Zamboni MM, editors. *Pneumologia: aspectos práticos e atuais.* Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 152-57.
7. Wheat LJ. Laboratory diagnosis of histoplasmosis: update 2000. *Semin Respir Infect.* 2001;16(2):131-40.
8. Wheat LJ. Histoplasmose. In: Sarosi GA, Davies SF, editors. *Doenças Fúngicas do Pulmão.* Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 31-46.
9. Wheat LJ. Diagnóstico Sorológico da Doença Fúngica. In: Sarosi GA, Davies SF, editors. *Doenças Fúngicas do Pulmão.* Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p.17-23.
10. Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johnson P, et al. Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.* 2000;30(4):688-95.
11. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, 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;45(7):807-25.
12. Joseph Wheat L. Therapy for severe histoplasmosis: what's best? *Clin Infect Dis.* 2004;38(3):463-4.
13. Mocherla S, Wheat LJ. Treatment of histoplasmosis. *Semin Respir Infect.* 2001;16(2):141-8.

## *Sobre o autor*

---

### *Miguel Abidon Aidé*

Coordenador do Curso de Especialização em Pneumologia. Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.