

Letícia Bandeira Mascarenhas Lopes
Tiago Sousa Melo
(Organizadores)

Biomedicina e Farmácia: Aproximações 3



Atena
Editora

Ano 2019

Letícia Bandeira Mascarenhas Lopes
Tiago Sousa Melo
(Organizadores)

Biomedicina e Farmácia: Aproximações 3

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Natália Sandrini e Lorena Prestes

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

B615 Biomedicina e farmácia [recurso eletrônico] : aproximações 3 /
Organizadores Letícia Bandeira Mascarenhas Lopes, Tiago
Sousa Melo. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019. –
(Biomedicina e Farmácia; v. 3)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-7247-322-4

DOI 10.22533/at.ed.224191404

1. Biomedicina. 2. Ciências médicas. 3. Farmácia. I. Lopes,
Letícia Bandeira Mascarenhas. II. Melo, Tiago Sousa. III. Série.
CDD 610

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de
responsabilidade exclusiva dos autores.

2019

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos
autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

www.atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

Farmácia e Biomedicina integram o time das ciências da saúde que constituem nas áreas que estudam sobre a vida, a saúde e a doença. No qual focam na manutenção e na melhoria da saúde para o indivíduo, grupos específicos e comunidades.

A obra “Biomedicina e Farmácia: Aproximações” consiste de uma série de livro (E-book) de publicação da Atena Editora, em seus 28 capítulos de artigos científicos do volume I, a qual abordam temáticas atualizadas de diferentes âmbitos que vão desde relatos de casos até a análise de medicamentos, plantas e microbiologia, entre outros.

Sendo assim, almejamos que este livro possa contribuir com informações pertinentes e atualizadas para os estudantes e profissionais da área de farmácia e biomedicina, oportunizando a ampliação dos conhecimentos sobre o tema.

Desejamos a todos uma boa leitura!

Letícia Bandeira Mascarenhas Lopes

Tiago Sousa Melo

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
ETIOPATOGENESE DA ERITROBLASTOSE FETAL RELACIONADO AO FATOR RH	
José Virgulino de Oliveira Lima Gisele Lopes Cavalcante Maria Camila Leal de Moura Rayssa Hellen Ferreira Costa Maria Clara Nolasco Alves Barbosa Jéssica Maria Coelho de Sousa Ilana Dennyse Amorim Rêgo Dayana Cristina dos Santos Lima	
DOI 10.22533/at.ed.2241914041	
CAPÍTULO 2	9
EVENTOS ADVERSOS NOTIFICADOS APÓS IMUNIZAÇÃO CONTRA FEBRE AMARELA E O CONHECIMENTO POPULACIONAL	
Letícia de Souza Silva Márcia Cristina Pena Figueiredo Márcio Fernando Madureira Alves Sandra Heloisa Nunes Messias	
DOI 10.22533/at.ed.2241914042	
CAPÍTULO 3	23
FATORES ASSOCIADOS AO ABANDONO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE NO MUNICÍPIO DE ILHÉUS-BA NOS ANOS DE 2014 A 2016	
Victor Laranjeira Martins Laís Guedes Rodrigues Flamélia Carla Silva Oliveira Jane Francisca Benjamim Moraes Eliana Neres Mello	
DOI 10.22533/at.ed.2241914043	
CAPÍTULO 4	34
FREQUÊNCIA DOS CRISTAIS DE CHARCOT-LEYDEN NO EXAME PARASITOLÓGICO REALIZADO NO LABORATÓRIO CENTRAL DE BIOMEDICINA NO ANO DE 2017	
Jéssica Araújo Menezes Flávia Karen Carvalho Garcia Larissa Lisboa Rêgo Brito Marcos Emmanuel Vilanova da Costa Leonan Oliveira de Souza Vanessa Christine Gusmão Santos José Hugo Romão Barbosa	
DOI 10.22533/at.ed.2241914044	
CAPÍTULO 5	37
FUNGOS MACROSCÓPICOS DO SUDOESTE DO PARANÁ: PRIMEIROS REGISTROS	
Ligia Thix de Oliveira Fernanda Ferrari Daniela Aparecida Estevan	
DOI 10.22533/at.ed.2241914045	

CAPÍTULO 6 48

IMPACTOS DA HISTOPLASMOSE EM PORTADORES DA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

Cicero Pinheiro Inácio
Rejane Pereira Neves
Maria Daniela Silva Buonafina
Melyna Chaves Leite de Andrade
Madi Veiga Diniz
Armando Marsden Lacerda Filho
Marcos Andre Cavalcanti Bezerra
Igor de Farias Domingos
Oliane Maria Correia Magalhães

DOI 10.22533/at.ed.2241914046

CAPÍTULO 7 62

INCIDÊNCIA DE PROTOZOÁRIOS E HELMINTOS NO EXAME PARASITOLÓGICO REALIZADO NO LABORATÓRIO CENTRAL DE BIOMEDICINA NO PRIMEIRO SEMESTRE DE 2018

Luana Tenorio Olímpio
Flávia Karen Carvalho Garcia
Janaína Fontes Ribeiro
Larissa Lisboa Rêgo Brito
Marcos Emanuel Vilanova da Costa
Leonan Oliveira de Souza
José Hugo Romão Barbosa

DOI 10.22533/at.ed.2241914047

CAPÍTULO 8 67

INCIDÊNCIA DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINO RESISTENTE EM UM LABORATÓRIO PARTICULAR DA REGIÃO METROPOLITANA DE BELÉM-PA

Raimundo Gladson Corrêa Carvalho
Elianne da Silva Vieira
Carolina Beatriz Freitas Nunes
Larissa de Souza Mendes

DOI 10.22533/at.ed.2241914049

CAPÍTULO 9 81

ISOPULEGOL APRESENTA ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS PROMISSORAS: REVISÃO DE LITERATURA

Deyna Francélia Andrade Próspero
Manoel Pinheiro Lúcio Neto
Kidner Angelino Próspero
Emanuel Osvaldo de Sousa
Aline Raquel de Sousa Ibiapina
Antonio Alberto Ibiapina Costa Filho
Daniele Martins de Sousa Oliveira
Girzia Sammya Tajra Rocha
Janainna Maria Maia
Larissa Vanessa Ferreira Memória
Nayana Santos Arêa Soares
Camila Leyelle Sousa Neves Rocha
Matheus Evelyn Martins

Litamara dos Santos Miranda
Emília do Rosário Vale de Carvalho Silva
Emones Santos Souza Rodrigues
Juliana Nádia Figueiredo Piauiense

DOI 10.22533/at.ed.22419140410

CAPÍTULO 10 90

LEUCEMIA ASSOCIADA A CANDIDEMIA

Cicero Pinheiro Inácio
Rejane Pereira Neves
Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo
Carolina Maria da Silva
Franz de Assis Graciano dos Santos
Maria Eduarda Ferro de Mello
Maria da Conceição Alexandre Castro
Madi Veiga Diniz
Oliane Maria Correia Magalhães
Luiz Nascimento Araújo Neto
Melyna Chaves Leite de Andrade

DOI 10.22533/at.ed.22419140411

CAPÍTULO 11 99

LEVEDUROSAS: FRONTEIRAS ENTRE A COLONIZAÇÃO E A DOENÇA PARA O DESAFIO DIAGNÓSTICO

Rejane Pereira Neves
Melyna Chaves Leite de Andrade
Oliane Maria Correia Magalhães
Armando Marsden Lacerda Filho
Reginaldo Gonçalves de Lima Neto
Franz de Assis Graciano dos Santos
Carolina Maria da Silva
Cícero Pinheiro Inácio

DOI 10.22533/at.ed.22419140412

CAPÍTULO 12 111

MEDICAMENTOS INALATÓRIOS ORAIS: REVISÃO SOBRE ASPECTOS DA FORMULAÇÃO E DOS DISPOSITIVOS PARA LIBERAÇÃO DE DOSE

Ana Carolina Guimarães Ribeiro
Taízia Dutra Silva
Edilene Rodrigues
Márcio de Matos Coelho
Cristina Duarte Vianna-Soares

DOI 10.22533/at.ed.22419140413

CAPÍTULO 13 123

MORTALIDADE INFANTIL NAS POPULAÇÕES INDÍGENAS DE RORAIMA

Bianca Jorge Sequeira
Ana Iara Costa Ferreira
Fabiana Nakashima
Leila Braga Ribeiro
José Geraldo Ticianeli
Fernanda Zambonin
Wagner do Carmo Costa

DOI 10.22533/at.ed.22419140414

CAPÍTULO 14	138
O ÁLCOOL E SEUS EFEITOS NO SISTEMA NERVOSO	
Aline Reis Silva	
Amanda Augusto De Arruda	
DOI 10.22533/at.ed.22419140415	
CAPÍTULO 15	150
O PERFIL CLÍNICO - EPIDEMIOLÓGICO DA MALÁRIA EM UM MUNICÍPIO DA AMAZÔNIA BRASILEIRA	
Raquel Alves Fernandes	
Joyce dos Santos Brasil	
Daniela Soares Leite	
DOI 10.22533/at.ed.22419140416	
CAPÍTULO 16	162
OCORRÊNCIA DE PARASIToses INTESTINAIS EM UM LABORATÓRIO PRIVADO DO MUNICÍPIO DE ATALAIA, ESTADO DE ALAGOAS, BRASIL	
Mayara de Melo Bezerra	
Polyanne de Melo Ferreira	
Alecio Marcelo Lima Dos Santos	
Evilma Nunes de Araújo	
Paulyanne Karlla Araújo Magalhães	
Thiago José Matos Rocha	
DOI 10.22533/at.ed.22419140417	
CAPÍTULO 17	170
PERCEPÇÃO DA DOR NO PACIENTE DE PAQUIONÍQUIA CONGÊNITA (PC)	
Dhara Leite Lopes	
Luanna Waléria Oliveira Santos	
Vinicius Mendes Souza Carneiro	
Marcus Vinicius Cardoso Matos Silva	
Carlos Danilo Cardoso Matos Silva	
DOI 10.22533/at.ed.22419140418	
CAPÍTULO 18	182
PREDIÇÃO DA ABSORÇÃO PASSIVA DE FÁRMACOS POR MEIO DA PERMEABILIDADE DETERMINADA IN VITRO UTILIZANDO O ENSAIO EM MEMBRANA ARTIFICIAL PARALELA (PAMPA)	
Iara Dévula Tiso Tana	
Tamires Guedes Caldeira	
Renata Rodrigues Lima	
Dênia Antunes Saúde Guimarães	
Jacqueline de Souza	
DOI 10.22533/at.ed.22419140419	
CAPÍTULO 19	193
PRINCIPAIS MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS EM CRIANÇAS DO ESTADO DE RORAIMA	
Ana Iara Costa Ferreira	
Victor Hugo Araújo Moraes	
Geovanna Ferreira Silva	
Yasmin de Freitas Santos	
Larissa Soares Cardoso	
Leila Braga Ribeiro	
Fabiana Nakashima	
Cynthia Dantas de Macedo Lins	

Antonio Carlos Sansevero Martins
Bianca Jorge Sequeira
Wagner do Carmo Costa

DOI 10.22533/at.ed.22419140420

CAPÍTULO 20 201

PRODUÇÃO DE MOLÉCULAS EFETORAS, CITOCINAS E QUIMIOCINAS POR MACRÓFAGOS PERITONEAIS DE CAMUNDONGOS C57Bl/6 E Balb-c INFECTADOS *in vitro* COM *Leishmania infantum*

Rafaela Miranda Barbosa
Marcela Rezende Lemes
Lara Beatriz Ferreira
Laura Caroline de Faria
Paula Tatiana Mutão Ferreira
Jonatas da Silva Catarino
Rafael Obata Trevisan
Amanda Freire De Assis Riccardi
Helioswilton Sales de Campos
Juliana Reis Machado e Silva
Carlo José Freire de Oliveira
Virmondés Rodrigues Junior
Camila Belfort Piantino Faria
Marcos Vinícius Da Silva

DOI 10.22533/at.ed.22419140421

CAPÍTULO 21 216

QUANTIFICAÇÃO DO CARBONATO DE CÁLCIO EM DENTIFRÍCIOS POR ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA

Déborah Fernandes Rodrigues
Brenda Caroline Andrade Santana
Whocely Victor de Castro
Ruben Dario Sinisterra Millán
Carlos Eduardo de Matos Jensen

DOI 10.22533/at.ed.22419140422

CAPÍTULO 22 221

REDE DE AJUDA ENTRE AMIGOS

Débora Rezeck Totti
Isabela Vieira Santana
Maria Paula Riolino
Karina Perez Mokarzel Carneiro

DOI 10.22533/at.ed.22419140423

CAPÍTULO 23 226

TRANSFORMAÇÃO DE E. COLI DH5 α PELO MÉTODO DE ELETROPORAÇÃO E EXTRAÇÃO DOS PLASMÍDEOS POR MINIPREP CASEIRA

Artur Fontenelle Lima Montenegro
Antônio Bruno Alves da Silva
Martha Jéssika Oliveira Santos
Walisson Leonidas de Albuquerque
Carlos Roberto Koscky Paier
Márcia Valéria Brandão dos Santos Martins

DOI 10.22533/at.ed.22419140424

CAPÍTULO 24 238

USO DA ESPINHEIRA SANTA (*Maytenus ilicifolia*) NO TRATAMENTO COADJUVANTE EM PACIENTES COM PROBLEMAS GASTROINTESTINAIS

Francisco Ítalo de Sousa Brito
Carolina Francisca Alves de Jesus Sousa
Mateus Marques Rodrigues de Jesus
Lília Rafaela Barbosa de Sousa
Carlos Átila Pereira de Araújo

DOI 10.22533/at.ed.22419140425

CAPÍTULO 25 243

UTILIZAÇÃO DE NEUROPROTETORES FAVORECE A SOBREVIVÊNCIA DOS MOTONEURÔNIOS DA MEDULA ESPINAL NA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA) – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Thaís Costa Porto Marinho
Angélica Dutra de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.22419140426

SOBRE OS ORGANIZADORES..... 255

IMPACTOS DA HISTOPLASMOSE EM PORTADORES DA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

Cicero Pinheiro Inácio

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Micologia, Recife-PE

Rejane Pereira Neves

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Micologia, Recife-PE

Maria Daniela Silva Buonafina

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Micologia, Recife-PE

Melyna Chaves Leite de Andrade

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Medicina Tropical, Recife-PE

Madi Veiga Diniz

Universidade Federal de Pernambuco, Hospital
das Clínicas-HC, Recife-PE

Armando Marsden Lacerda Filho

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Micologia, Recife-PE

Marcos Andre Cavalcanti Bezerra

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Genética, Recife-PE

Igor de Farias Domingos

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Genética, Recife-PE

Oliane Maria Correia Magalhães

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Micologia, Recife-PE

geográfica. A infecção é adquirida pela inalação de conídios, os quais são depositados nos alvéolos pulmonares. Nos pacientes imunocompetentes a resposta imunológica mediada por células leva à cura da infecção primária, contudo, em imunocomprometidos, especialmente HIV/SIDA, este é considerado um patógeno oportunista. O agente da infecção é um fungo filamentosamente presente no solo na fase saprofítica. Nichos ecológicos com condições ótimas de temperatura, pluviometria, umidade relativa do ar e ambiente escuro favorece o crescimento do fungo. Em pacientes com grave comprometimento da imunidade celular, especialmente aqueles convivendo com HIV/SIDA, clinicamente predominam lesões graves, caracterizando a histoplasmose disseminada aguda. O diagnóstico laboratorial da histoplasmose pode ser realizado através da utilização de diferentes métodos como cultura, exame microscópico direto, histopatologia, sorologia e ferramentas moleculares. Amostras biológicas como o sangue periférico, medula óssea vermelha, exsudato de lesões cutâneas e/ou de mucosas, liquor, fragmento de tecido (e.g. pele, pulmão, fígado, linfonodos), e menos comumente o escarro e lavado broncoalveolar são processadas adequadamente a depender da ferramenta diagnóstica a ser utilizada. A obtenção do agente etiológico da histoplasmose em cultura é considerada o padrão ouro para

RESUMO: A histoplasmose é uma micose endêmica causada por *Histoplasma capsulatum*, fungo com ampla distribuição

o diagnóstico, sendo fundamental a visualização de macroconídios tuberculados denominados de estalagmosporos. O tratamento de escolha para pacientes é à base de Anfotericina B, porém outras opções terapêuticas também são recomendadas, como itraconazol e cetoconazol.

INTRODUÇÃO

A histoplasmose, infecção causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum*, foi relatada pela primeira vez em 1905 pelo patologista Samuel Darling, no Panamá (DARLING, 1906; DE MONBREUN, 1934). O fungo tem distribuição mundial, e a histoplasmose é considerada classicamente uma micose endêmica (KASUGA et al., 2003; DEEPE JR, 2010) podendo apresentar um comportamento oportunista em pacientes imunocomprometidos (MCKINSEY et al., 1997). Para adquirir a infecção é necessário a inalação dos conídios desse fungo. Normalmente, a infecção ocorre durante o manuseio do solo contendo fezes de galinhas e morcegos, liberando os esporos que serão inalados e depositados nos alvéolos pulmonares (WHEAT, 2003).

Em pacientes imunocompetentes, a maioria das infecções é leve ou subclínica (KNOX; HAGE, 2010). Geralmente a resposta imunológica mediada por células leva à cura da infecção primária e torna os indivíduos resistentes às reinfecções (HORWATH; FECHER; DEEPE, 2015; KNOX; HAGE, 2010). Entretanto, em indivíduos imunocomprometidos, *H. capsulatum* é considerado um dos patógenos oportunistas mais importantes (FERREIRA; BORGES, 2009). Em pacientes com linfomas, transplantados renais, cardíacos e hepáticos, uso de corticosteróides e, particularmente, doentes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), podem desenvolver quadros graves de infecção pulmonar aguda, e que pode evoluir para histoplasmose disseminada, resultantes da recrudescência de infecções latentes e, menos frequentemente, de reexposições ao fungo (ADENIS; AZNAR; COUPPIÉ, 2014; FERREIRA; BORGES, 2009).

Nas décadas de 80 e 90, com o aparecimento da SIDA centenas de casos de Histoplasmose Progressiva Disseminada (PDH) surgiram entre os portadores desta síndrome. Essa associação tem sido descrita em cinco continentes, sendo que nas Américas é mais frequente. Na África, a PDH tem atingido 25% dos pacientes infectados pelo vírus HIV. A incidência começou a decair com a terapia antirretroviral combinada (cART). Apesar disso, a Histoplasmose perdura como problema de saúde pública em alguns países, principalmente onde a terapia cART ainda não é disponível.

O diagnóstico conclusivo da histoplasmose baseia-se na obtenção do fungo por meio da cultura, evidenciação de estruturas fúngicas em tecidos, por análise histopatológica e exame microscópico, além de métodos sorológicos e moleculares (BRILHANTE et al., 2016; WHEAT et al., 2016). Em relação ao tratamento, os pacientes soropositivos para o HIV/SIDA, com ou sem infiltrados bilaterais difusos em exames

de imagem torácicos devem ser tratados com anfotericina B lipossomal (WHEAT et al., 2007).

EPIDEMIOLOGIA

A Histoplasmose doença é causada por dois agentes etiológicos distintos, o *H. capsulatum*, agente da histoplasmose clássica, e o *H. duboisii* (agente da histoplasmose africana). Em se tratando da histoplasmose clássica, o *H. capsulatum* apresenta distribuição mundial e casos de doença tem sido relatados em todos os continentes, exceto a Antártica (DEEPE, 2010). Inicialmente descrito como um protozoário encapsulado, o *H. capsulatum* foi caracterizado como um fungo em 1912 e, apenas em 1934, o microrganismo foi corretamente identificado como um fungo com dimorfismo térmico (DARLING, 1906; DE MONBREUN, 1934). De acordo com análises filogenéticas, a dispersão do *H. capsulatum* no mundo começou entre 3 milhões a 13 milhões de anos atrás a partir da América Latina (KASUGA et al., 2003).

Os fatores que influenciam na distribuição geográfica da histoplasmose são pouco conhecidos, mas incluem temperatura moderada e solo contendo alto teor de nitrogênio, que é ácido e úmido, e enriquecido com fezes de aves ou morcegos (COLOMBO et al., 2011). Desse modo, a exposição a galinheiros ou cavernas, ou algumas atividades, como agricultura e remodelação ou demolição de prédios antigos têm sido mais comumente identificadas como fontes de exposição ao *H. capsulatum* (COTTLE et al., 2013).

Um mapa epidemiológico com a distribuição mundial da histoplasmose pode ser observado na Figura 1.

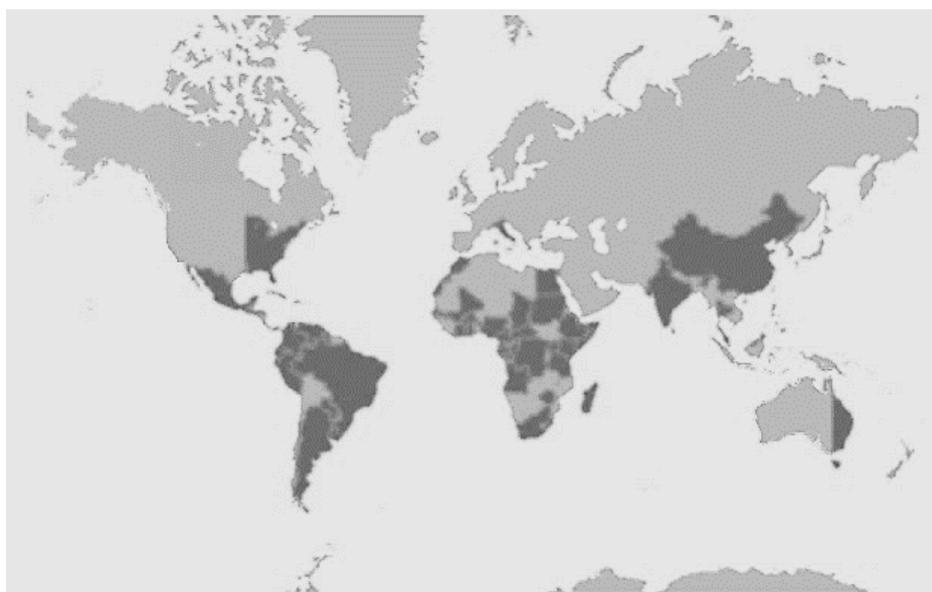


Figura 1. Distribuição global do *Histoplasma capsulatum*. (Fonte: Adaptado de WHEAT et al., 2016)

Antes do advento do HIV/SIDA, as áreas endêmicas com maior quantidade conhecida de casos, ainda estão localizados na metade leste dos Estados Unidos (ao longo dos vales dos rios Mississipi e Ohio), México e na maior parte dos países da América Central (Panamá, Honduras, Guatemala e Nicarágua), Caribe (Jamaica, Porto Rico, Cuba e Martinica) e América do Sul (Venezuela, Guiana Francesa, Colômbia, Peru, Brasil e Argentina) (COLOMBO et al., 2011). Em menor quantidade, há relatos de histoplasmose no Sudeste Asiático, em particular na Tailândia, Malásia, Índia, China e Taiwan (JUNG et al., 2015; LOULERGUE et al., 2007; NORKAEW et al., 2013; PAN et al., 2013), e na África. Apesar das duas espécies do *Histoplasma* coexistirem no continente africano, cerca de 80% dos casos de histoplasmose diagnosticados nos países situados na parte central da África, como Nigéria, Congo e Uganda, são causados por *H. duboisii*, enquanto nos países localizados no sul do continente, como Zimbábue e África do Sul, mais de 80% dos casos foram causados por *H. capsulatum* (COTTLE et al., 2013). Na Europa, a histoplasmose raramente tem sido diagnosticada, com exceção da Itália, onde poucos casos foram observados e os relatos existentes no continente europeu envolvem imigrantes africanos (INOJOSA et al., 2011; LOULERGUE et al., 2007).

Nos Estados Unidos, dentre as micoses endêmicas, a histoplasmose é a causa mais comum de hospitalização e morte (CHU et al., 2006). Entretanto, na América do Sul e Central, a maior parte da incidência é impulsionada pela SIDA. Desde o início da epidemia do HIV, vários relatos sugerem que a histoplasmose disseminada é uma das principais infecções que ocorrem na SIDA, e uma das principais causas de morte de pacientes infectados pelo HIV (NACHER et al., 2011). A incidência de histoplasmose disseminada em pacientes infectados por HIV pode chegar até 25%, principalmente aqueles com contagem de células CD4 <150 células/mm³ (MCKINSEY et al., 1997). Na Guiana Francesa, 51% dos pacientes hospitalizados com HIV e contagem de linfócitos T CD4 < 50 apresentavam quadro de histoplasmose disseminada (VANTILCKE et al., 2014). De modo similar, mais de 70% dos pacientes com histoplasmose provenientes da Colômbia tinham HIV/SIDA (ARANGO et al., 2011). No Brasil, centenas de casos de histoplasmose, principalmente na forma disseminada, já foram observados entre os portadores de HIV/SIDA em várias regiões do país (PONTES et al., 2010).

Fora do continente americano, a histoplasmose tem sido associada ao HIV na China, onde 75 % dos casos ocorrem ao longo do rio Yangtzé (PAN et al., 2013), na Tailândia, onde foram relatados mais de 1200 episódios de histoplasmose disseminada progressiva (NORKAEW et al., 2013), além de casos recentes na Coreia do Sul (JUNG et al., 2015). A doença tem acometido 2-25% dos pacientes com HIV/SIDA. Na Guatemala e México, por exemplo, as taxas de PDH estão entre 5% a 20% dos pacientes infectados pelo HIV. Na África, apesar de 61% dos casos de histoplasmose notificados terem sido em indivíduos HIV-negativos, 80% dos pacientes oriundos da região sul da África infectados pelo *H. capsulatum* apresentavam HIV/SIDA, reforçando a forte correlação entre a coinfeção pelo HIV e *H. capsulatum* (OLADELE et al., 2018).

Somando-se a isso, esta patologia não possui notificação obrigatória prejudicando, assim, a obtenção de dados precisos sobre sua incidência e prevalência. Na tentativa de elucidar este quadro, a OMS (Organização Mundial de Saúde), recentemente, incluiu a Histoplasmose na lista das doenças tropicais negligenciadas (NTDs). Conseqüentemente, é de fundamental importância a conscientização e conhecimento da doença devido ao crescente fluxo migratório de países endêmicos e ao elevado risco de mortalidade associado ao diagnóstico e tratamento tardios.

FONTES DE INFECÇÃO

Histoplasma capsulatum é um fungo filamentosso encontrado no solo na fase saprofítica, em nichos ecológicos com condições ótimas de temperatura do solo e ar atmosférico entre 18°C a 28°C, pluviometria entre 890 e 1.270 mm, umidade relativa do ar maior do que 60% e ambientes escuros, os quais favorecem o crescimento e sua esporulação (TAYLOR et al., 1999; TAYLOR; REYES-MONTES; CHÁVEZ-TAPIA et al., 2000; FERREIRA; BORGES, 2009; ARANGO et al., 2011).

O fungo possui preferência por solos ricos em substâncias orgânicas, principalmente com altas concentrações de nitrogênio e fósforo, pH ácido, e especialmente, onde há dejetos de aves de criação, morcegos ou pássaros agregados. O alto teor de ácido úrico e outros componentes nitrogenados, encontrados nos excretas desses animais, inibem o crescimento de outros microrganismos competidores. Estes fatores favorecem o crescimento e proliferação do fungo, que utiliza esses componentes como fonte de nitrogênio para seu desenvolvimento (TAYLOR et al., 1999; TAYLOR; REYES-MONTES; CHÁVEZ-TAPIA et al., 2000; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Devido a estes fatores, as áreas com grande densidade de *H. capsulatum* são encontradas em microambientes como criadouros de galinhas, grutas, cavernas e cúpulas de prédios habitadas por morcegos, sendo denominados de “pontos epidêmicos” (CHICK et al., 1981; DEEPE, 1995; ZANCOPE-OLIVEIRA et al., 2011). Assim, casos de histoplasmose pulmonar aguda (HPA), são observados, principalmente, em indivíduos que realizaram atividades ocupacionais, como limpeza de locais abandonados, ou recreativos, visitaçãõ de grutas ou cavernas habitadas por morcegos (CDC, 2014; ROCHA-SILVA et al., 2014).

Os morcegos estão entre os poucos mamíferos silvestres que desempenham papel importante na manutenção do ciclo de vida de *H. capsulatum* na natureza (TAYLOR; REYES-MONTES; CHÁVEZ-TAPIA et al., 2000; DIAS et al., 2011). Além do solo com excretas de morcegos, *H. capsulatum* pode ser encontrado também em suas vísceras e sangue. Esses animais por terem hábito de agregação, geralmente transmitem a infecção à colônia quando excretam fungos nas fezes, uma vez que, também são dispersores do fungo na natureza, e seu deslocamento pode ensejar aparição de novos focos (ZANCOPE-OLIVEIRA; MUNIZ; WANKE, 2013).

Estudo realizado no Município do Rio de Janeiro em 1987, na localidade de Rio da Prata, identificou a presença de *H. capsulatum* em 7,2% das amostras de solo coletadas de galinheiros da localidade (ZANCOPÉ-OLIVEIRA; WANKE, 1987). Quando há revolvimento de solos, estes microambientes, gera dispersão dos propágulos infectantes em grande quantidade, os quais são capazes de atingir e infectar pessoas num raio de até 32 km (CHICK et al., 1981).

A distribuição dos casos de histoplasmose disseminada em indivíduos HIV positivo, residentes em Fortaleza/Ceará revelou que a maior frequência dos casos desta coinfeção ocorreu em indivíduos que residiam em área com baixos índices de saneamento básico, e naqueles que habitavam uma região próxima a um parque ambiental (CORREIA et al., 2016). Contudo, a maioria dos casos relatados de HPA ocorre geralmente em indivíduos que realizam atividades em grutas ou cavernas habitadas por morcegos ou aves, ou durante atividades de limpeza de locais abandonados, onde há micronichos de *H. capsulatum* (KAUFFMAN, 2007).

Assim, fatores como a presença de excrementos de morcegos, juntamente com correntes de ar dispersando os conídios a distâncias significativas, aumentam a exposição das populações distantes aos propágulos fúngicos (WHEAT et al., 2007). Somado a isso, a migração frequente, o turismo e as atividades laborais, contribuem para que esta doença seja a micose respiratória mais comum no mundo, sobretudo em imunocomprometidos (ARENAS, 2011), isto justifica a ampla distribuição geográfica da histoplasmose (ADENIS; AZNAR; COUPPIÉ, 2014).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em pacientes imunossuprimidos, sobremaneira HIV/SIDA, a histoplasmose representa muito provavelmente, uma reativação de focos latentes de uma infecção pregressa ou, mais raramente, aquisição exógena por ocasião da imunodepressão (ROCHA et al. 1994). As manifestações clínicas da histoplasmose dependem principalmente da carga fúngica inalada, do estado imunológico do paciente e da virulência da cepa infectante (FRANCINI et al. 2018).

Em pacientes com grave comprometimento da imunidade celular, especialmente aqueles convivendo com HIV/SIDA, clinicamente predominam as manifestações gerais de um processo infeccioso grave, caracterizando a histoplasmose disseminada aguda. A progressão da doença ocorre geralmente com febre alta, anorexia grave, mal-estar, náuseas ou vômitos, dispnéia, linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia, adenomegalias generalizadas e lesões cutâneas localizadas e/ou generalizadas (BRASIL, 2017). Ainda, cerca de 10 a 20% dos pacientes evoluem para formas mais graves, caracterizadas por choque séptico, com coagulação intravascular disseminada, rabdomiólise e falência múltiplos de órgãos (rins, fígado e pulmões). Nesses casos, a mortalidade é muito alta e pode chegar a 50 a 70%, em um período de dois a seis

meses, mesmo quando há tratamento adequado (ADENIS et al, 2014).

O comprometimento da medula óssea é comum, manifestado por pancitopenia periférica. Já o comprometimento pulmonar sistêmico é raro; no entanto, em casos graves da doença, lesão miliar ou intersticial pode ser observada em tomografia computadorizada de tórax (POSWAR et. al., 2013; ADENIS et al, 2014).

A disseminação para o sistema nervoso central (SNC) ocorre em cerca de 20% dos casos e se dá exclusivamente nas meninges, medula espinhal e cérebro. Os pacientes podem desenvolver meningite subaguda ou crônica, lesões cerebrais ou espinhais focais, derrames e encefalite (FERREIRA; BORGES, 2009).

Nos casos de meningite, os sintomas incluem dor de cabeça, mudanças no estado mental e paralisias de nervos cranianos (KAUFFMAN, 2007). Lesões cutâneas disseminadas também são manifestações comuns em pacientes com SIDA e lesões de pele localizadas com envolvimento da mucosa também podem ocorrer. As manifestações cutâneas podem variar desde pápulas acneiformes, placas infiltradas, úlceras e lesões vegetantes, como observado na Figura 2. Frequentemente ocorrem, em grande número, devido à disseminação do fungo por via hematogênica (POSWAR et. al., 2013). No entanto, as lesões cutâneas nos pacientes imunocomprometidos não caracterizam o diagnóstico clínico da histoplasmose, devido muitas outras doenças com apresentação de sinais e sintomas semelhante (MARQUES et al., 2013).



Figura 2: Paciente exibindo lesões cutaneomucosas na face em decorrência da histoplasmose.

RESPOSTA IMUNE

Após a inalação dos conídios nos alvéolos pulmonares, o fungo multiplica-se no interior de células mononucleares e macrófagos, estimulando o sistema imune do hospedeiro a produzir uma resposta celular do tipo Th1 cerca de duas a três semanas após a infecção (KNOX; HAGE, 2010). Em consequência dessa resposta, ocorre a indução do fator de necrose tumoral α e interferon γ , ativando macrófagos com capacidade de lisar células leveduriformes intracelulares do *H. capsulatum* (HORWATH; FECHER; DEEPE, 2015; KNOX; HAGE, 2010).

As estruturas fúngicas podem persistir no hospedeiro em granulomas na maioria dos indivíduos saudáveis, sendo que os patógenos geralmente não são viáveis. Dessa forma, a histoplasmose infecção pode adquirir forma semelhante ao observado na tuberculose em hospedeiro imunocompetente (HORWATH; FECHER; DEEPE, 2015). Ao contrário dos indivíduos imunocompetentes, em que ocorre a resposta imune Th1, os portadores imunocomprometidos apresentam a resposta Th2, que produz citocinas como a interleucina-4, interleucina-5 e interleucina-10, responsáveis por inibir a resposta Th1. Desse modo, essa troca de resposta imune faz com que a formação dos granulomas seja ausente ou defeituosa, permitindo assim que o patógeno invada a corrente sanguínea e infecte outros órgãos (FERREIRA; BORGES, 2009; HORWATH; FECHER; DEEPE, 2015). Desse modo, por não ocorrer o desenvolvimento efetiva da imunidade celular, essa infecção adquire a forma de histoplasmose-doença, que se não for prontamente diagnóstica e tratada adequadamente, geralmente conduz o paciente ao óbito (HORWATH; FECHER; DEEPE, 2015; LOULERGUE et al., 2007).

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial da histoplasmose pode ser realizado através da utilização de diferentes métodos, tais como a cultura, exame microscópico direto, histopatologia, sorologia e ferramentas moleculares. A escolha do método de diagnóstico depende do aparato de equipamentos do laboratório, condições clínicas do paciente, formas clínicas da doença e profissionais especializados para o diagnóstico.

Neste livro, destacamos o diagnóstico da histoplasmose associada a pacientes com HIV/SIDA, por apresentarem a forma clínica disseminada a mais comumente observada nesse grupo de pacientes.

A obtenção do agente etiológico da histoplasmose em cultura é considerada o padrão ouro para o diagnóstico. Constituem amostra relevantes para o diagnóstico da doença a obtenção de amostras biológicas como o sangue periférico, medula óssea vermelha, exsudato de lesões cutâneas e/ou de mucosas, liquor, fragmento de tecido (e.g. pele, pulmão, fígado, linfonodos), e menos comumente o escarro e lavado broncoalveolar. Estes espécimes clínicos são semeadas e/ou inoculados em meio de cultura Agar Sabouraud Dextrose, adicionado de antibióticos de amplo espectro, para o isolamento de *H. capsulatum*. Esse fungo apresenta crescimento variável, sendo necessário a manutenção da cultura por até 6 semanas. O agente apresenta aspecto macroscópico do verso da colônia de textura cotonosa e tonalidade branca e reverso ocre (Figura 3A). As principais características micromorfológicas do fungo constituem a presença de hifas que podem formar dois tipos de conídios, os macroconídios e microconídios. Os macroconídios, conhecidos como estalagmosporos, são tuberculados medindo de 8 a 20 μm de diâmetro com projeções espiculadas em sua superfície (Figura 3B); os microconídios são lisos e pequenos, podendo medir de 2 a 4

μm . A identificação de macroconídios tuberculados permite um diagnóstico presuntivo de histoplasmose; portanto, deve-se proceder o diagnóstico diferencial com o gênero *Sepedonium*, que apresenta macroconídios tuberculosos semelhantes, contudo este não é um fungo dimórfico a 37°C (FERREIRA; BORGES, 2009, WHEAT et al., 2016).

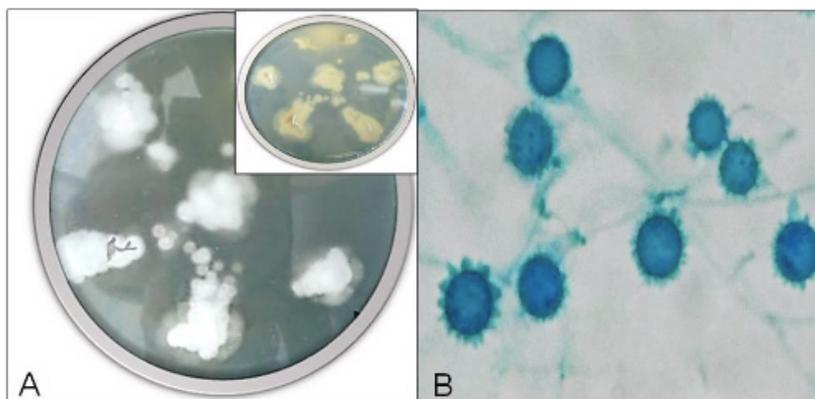


Figura 3: Colônia com verso de textura cotonosa e tonalidade branca e reverso ocre (A) e macroconídios esféricos espiculados (estalagmosporos) de *Histoplasma capsulatum* a 25°C (B). Aumento de 400X.

Rotineiramente, os laboratórios de Micologia médica preferem incubar os espécimes a temperatura de 25°C , obtendo o fungo na fase miceliana ou filamentosa, tendo sua confirmação após termoconversão para a fase leveduriforme a 37°C (FERREIRA; BORGES, 2009). Nos pacientes com AIDS, hemoculturas frequentemente isolam o agente etiológico. Nossa experiência com o isolamento do *Histoplasma*, observamos que a termoconversão do fungo não ocorre na primeira geração, sendo necessários vários repiques a temperatura de 37°C .

O procedimento histopatológico representa outra ferramenta para o diagnóstico da histoplasmose. A biópsia de tecido deve ser realizado o mais rapidamente possível e indicado para pacientes gravemente doentes. Este procedimento descreve a reação histológica e a visualização de estruturas fúngicas (WHEAT, 1989, KAUFFMAN, 2007).

Os espécimes biológicos obtidos por biópsia são processados adequadamente por técnica histológica, e corados com Gomori-Grocott, ácido periódico Schiff (PAS) e hematoxilina e eosina (BRASIL, 2017). Os esfregaços rotineiros de sangue periférico, às vezes, mostram células leveduriformes no interior de neutrófilos (Figura 4) em pacientes gravemente doentes com histoplasmose disseminada.

A reação histológica demonstra a presença de granulomas epitelióides, de aspecto sarcóide com estruturas leveduriformes isoladas e brotantes medindo de 2 a $4 \mu\text{m}$, ovais e de base estreita no interior das células fagocíticas (Figura 4), podendo também ser visualizadas fora do tecido (PAYA et al., 1987). Estas constatações permitem a realização de um diagnóstico presuntivo da histoplasmose. Conseqüentemente, deve-se proceder diagnóstico diferencial com organismos que mimitizam a aparência de *H. capsulatum* nos tecidos. Porém, o quadro clínico geralmente separa a histoplasmose

dos outros organismos com vida parasitária intracelular, como *Leishmania* e leveduras que causam sintomas semelhantes aos da histoplasmose tem diferentes achados no exame histopatológico.

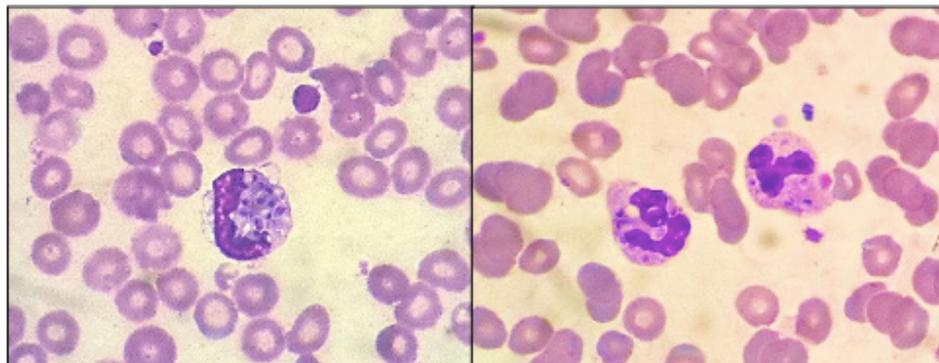


Figura 4: Microscopia ótica de sangue periférico exibindo neutrófilos parasitados com células leveduriformes de *Histoplasma capsulatum*. Lâmina corada com hematoxilina-eosina e aumento de 1000X.

Várias provas sorológicas, detectando anticorpos e antígenos circulantes, podem ser utilizadas para o diagnóstico da histoplasmose. Estas técnicas variam em especificidade e sensibilidade e permitem diagnóstico, prognóstico e acompanhamento terapêutico. A escolha da prova sorológica depende de equipamentos disponíveis no laboratório e das condições de imunossupressão do paciente.

Dentre as provas sorológicas a imunodifusão, fixação de complemento e técnicas imunoenzimáticas (ELISA) podem ser utilizadas para o diagnóstico de histoplasmose. Reações falso-negativas podem ocorrer em pacientes imunodeprimidos com doença disseminada. Assim, em pacientes com SIDA recomenda-se a detecção de antígeno para o diagnóstico da histoplasmose disseminada (WHEAT; KOHLER; TEWARI, 1986).

Na urina resultados falso-positivos para o antígeno de Histoplasma é comum entre pacientes que têm outras micoses como paracoccidiodomicose, blastomicose e menos frequente com peniciliose. Contudo, não parece haver testes falso-positivos em pacientes com coccidiodomicose.

TRATAMENTO

Devido a severidade da histoplasmose, em especial os portadores de HIV/SIDA, é estritamente recomendado o tratamento à base de Anfotericina B (LACAZ et al., 2000). Essa situação também é recomendada para os casos suspeitos de histoplasmose, devido o mau prognóstico e a demora no diagnóstico definitivo (MESSINA et al., 2018). Outras opções terapêuticas também são recomendadas, a exemplo do tratamento a base de itraconazol por até 8 meses como dosagem de 200 mg uma vez ao dia (LACAZ et al., 2000). O cetoconazol sugere como outra alternativa, sendo recomendado

uma dose diária de até 400mg e o período de tratamento pode ser de 6 meses ou até cura da infecção (LACAZ et al., 2000).

REFERÊNCIAS

- ADENIS, A. A., AZNAR, C., COUPPIÉ, P. Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A Review of New Developments and Remaining Gaps. **Current Tropical Medicine Reports**. v. 1, n. 2, p. 119–128, 2014.
- ANTINORI, S. et al. Histoplasmosis among human immunodeficiency virus-infected people in Europe: report of 4 cases and review of the literature. **Medicine**. v. 85, n. 1, p. 22–36, jan, 2006.
- ARANGO, M. et al. Histoplasmosis: results of the Colombian National Survey, 1992 – 2008. **Biomedica**. v. 31, p. 344-56, 2011.
- ARENAS, R. **Micología Médica ilustrada**. 4ta ed. McGraw-Hill. Sección IV: 193-201, 2011.
- BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos, Brasília, DF, 2017.
- BRILHANTE, R. S. N. et al. RYP1 gene as a target for molecular diagnosis of histoplasmosis. **Journal of Microbiological Methods**. v. 130, p. 112–114, 2016.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Histoplasmosis outbreak associated with the renovation of an old house - Quebec, Canada, 2013. **Morbidity and Mortality Weekly Report** v. 62, n. 51-52, p. 1041-1044, 2014.
- CHICK, E. W. et al. Hitchcock's birds, or the increased rate of exposure to *Histoplasma* from blackbird roost sites. **Chest**. v. 80, n. 4, p. 434-438, 1981.
- CHU, J. H. et al. Hospitalizations for endemic mycoses: a population-based national study. **Clinical infectious diseases**. v. 42, n. 6, p. 822–825, mar, 2006.
- COLOMBO, A. L. et al. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. **Medical mycology**. v. 49, n. 8, p. 785–798, nov, 2011.
- CORREIA, F.G.S. et al. Spatial distribution of disseminated histoplasmosis and AIDS co-infection in an endemic area of Northeastern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 49, n. 2, p. 227-231, 2016.
- COTTLE, L. E. et al. A multinational outbreak of histoplasmosis following a biology field trip in the Ugandan rainforest. **Journal of travel medicine**. v. 20, n. 2, p. 83–87, 2013.
- DARLING, S. T. A protozoan general infection producing pseudotubercies in the lungs and focal necrosis in the liver, spleen and lymphnodes. **JAMA**. v. 46, n. 1, p. 1283–1285, 1906.
- DE MONBREUN, W. A. The cultivation and cultural characteristics of Darling's *Histoplasma capsulatum*. **American Journal of Tropical Medicine**. v. 14, n. 2, p. 93–125, 1934.
- DEEPE JR, G. S., DUROSE, G. G. Immunobiological activity of recombinant H antigen from *Histoplasma capsulatum*. **Infection and Immunity**. v. 63, n. 8, p. 3151-3157, 1995.
- DEEPE JR, G. S. *Histoplasma capsulatum*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dollin R, editors. **Mandell,**

Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, p. 3305–3318, 2010.

DIAS, M. A. et al. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from bats in the urban area of Sao Paulo State, Brazil. **Epidemiology and Infection.** v. 139, n. 10, p. 1642-1644, 2011.

FERREIRA, M. S., BORGES, A. S. Histoplasmose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** v. 42, n. 2, p. 192–198, 2009.

FRANCINI, B. et al. Histoplasmosis diseminada. Una infección oportunista en pacientes con infección por VIH. Experiencia en el Hospital Nacional Prof. A. Posadas, 2011-2017. **Revista chilena de infectología.** v. 35, n. 6, p. 671-679, 2018.

HORWATH, M. C., FECHER, R. A., DEEPE, G. S. *Histoplasma capsulatum*, lung infection and immunity. **Future microbiology.** v. 10, n. 6, p. 967–975, 2015.

INOJOSA, W. et al. Progressive disseminated histoplasmosis among human immunodeficiency virus-infected patients from West-Africa: report of four imported cases in Italy. **Le infezioni in medicina.** v. 19, n. 1, p. 49–55, mar, 2011.

JUNG, E. J. et al. Chronic cavitary pulmonary histoplasmosis in a non-HIV and immunocompromised patient without overseas travel history. **Yonsei medical journal.** v. 56, n. 3, p. 871–874, mai, 2015.

KASUGA, T. et al. Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. **Molecular ecology.** v. 12, n. 12, p. 3383–3401, dez, 2003.

KAUFFMAN, C. A. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. **Clinical microbiology reviews.** v. 20, n. 1, p.115-132, 2007.

KNOX, K. S., HAGE, C. A. Histoplasmosis. **Proceedings of the American Thoracic Society.** v. 7, n. 3, p.169–72, maio, 2010.

LOFGREN, S. M. et al. Histoplasmosis among hospitalized febrile patients in northern Tanzania. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene,** v. 106, n. 8, p. 504–507, ago, 2012.

LOULERGUE, P. et al. Literature review and case histories of *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* infections in HIV-infected patients. **Emerging infectious diseases.** v. 13, n. 11, p. 1647–1652, nov, 2007.

MARQUES, S. A. et al. Histoplasmose cutânea reveladora de infecção pelo HIV. **Anais Brasileiros de Dermatologia.** v. 88, n. 3, p. 426-429, 2013.

MESSINA, F. A. et al. Histoplasmosis en pacientes con SIDA sin manifestaciones cutáneo-mucosas. **Revista chilena de infectología.** v. 35, n. 5, p. 560-565, 2018.

MCKINSEY, D. S. et al. Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factors, and pathophysiology. **Clinical infectious diseasesn.** v. 24, n. 6, p. 1195–203, jun, 1997.

NACHER, M. et al. What is AIDS in the Amazon and the Guianas? Establishing the burden of disseminated histoplasmosis. **The American journal of tropical medicine and hygiene.** v. 84, n. 2, p. 239–240, fev, 2011.

NORKAEW, T. et al. Detection of environmental sources of *Histoplasma capsulatum* in Chiang Mai, Thailand, by nested PCR. **Mycopathologia.** v. 176, n. 5–6, p. 395–402, dez, 2013.

OLADELE, R. O. et al. Histoplasmosis in Africa: An emerging or a neglected disease? **PLoS Neglected Tropical Diseases**. v. 12, n. 1, p. 1–17, 2018.

PAN, B. et al. Histoplasmosis: a new endemic fungal infection in China? Review and analysis of cases. **Mycoses**. v. 56, n. 3, p. 212–221, maio, 2013.

PAYA, C. V., ROBERTS, G. D., COCKERILL III F. R. Laboratory methods for the diagnosis of disseminated histoplasmosis: clinical importance of the lysis-centrifugation blood culture technique. **Mayo Clinic Proceedings**. v. 62, p. 480–485, 1987.

PONTES, L. B. et al. Clinical and evolutionary characteristics of 134 patients with disseminated histoplasmosis associated with AIDS in the State of Ceará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 43, n. 1, p. 27–31, 2010.

POSWAR, F. O. et al. Septic shock in patient with disseminated histoplasmosis associated with AIDS: a case report. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 55, n. 4, p. 283-286, 2013.

ROCHA, M. M., SEVERO, L. C. Histoplasmoze disseminada em pacientes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. v. 36, p. 167-170, 1994.

ROCHA-SILVA, F. et al. Histoplasmosis outbreak in Tamboril cave-Minas Gerais state, Brazil. **Medical Mycology Case Reports**. v. 4, p. 1-4, 2014.

TAYLOR, M. L. et al. Environmental conditions favoring bat infection with *Histoplasma capsulatum* in Mexican shelters. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 61, n. 6, p. 914-919, 1999.

TAYLOR, M. L., CHÁVEZ-TAPIA, C. B., REYES-MONTES, M. R. Molecular typing of *Histoplasma capsulatum* isolated from infected bats, captured in Mexico. **Fungal Genetics and Biology**. v. 30, n. 3, p. 207-212, 2000.

VANTILCKE, V. et al. Fever in hospitalized HIV-infected patients in Western French Guiana: first think histoplasmosis. **International journal of STD & AIDS**. v. 25, n. 9, p. 656–661, ago, 2014.

WHEAT J, L. Current diagnosis of histoplasmosis. **Trends in microbiology**. v. 11, n. 10, p. 488–494, out, 2003.

WHEAT, L.J. et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**. v. 45, p. 807-825, 2007.

WHEAT, L. J. et al. Histoplasmosis. **Infectious Disease Clinics of North America**. v. 30, n. 1, p. 207–227, 2016.

WHEAT, L. J., KOHLER, R. B., TEWARI, R. P. Diagnosis of disseminated histoplasmosis by detection of *Histoplasma capsulatum* antigen in serum and urine specimens. **The New England Journal of Medicine**. v. 314, p. 83-88, 1986.

WHEAT, L. J. Diagnosis and management of histoplasmosis. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**. v. 8, p. 480-490, 1989.

ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M. et al. Histoplasmosis. In: LIU, D. (Ed.). **Molecular Detection of Human Fungal Pathogens**. Flórida: CRC Press, p. 263-274, 2011.

ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M., WANKE, B. Distribuição das fontes de infecção do *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* em Rio da Prata – município do Rio de Janeiro (RJ). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. v. 29, n. 4, p. 243-250, 1987.

ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M., MUNIZ, M. M., WANKE, B. Histoplasmose. In: COURA, J. R. (Ed.). **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p.1238-1249, 2013.

SOBRE OS ORGANIZADORES

LETÍCIA BANDEIRA MASCARENHAS LOPES Farmacêutica, Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário INTA (UNINTA). Especialista em caráter de Residência Multiprofissional em Urgência e Emergência (SCMS e UNINTA), especialista em Gestão e Logística Hospitalar pela Universidade Cândido Mendes (UCAM), pós - graduanda em Farmácia Clínica e Cuidados Farmacêutico, pela Escola Superior da Amazônia (ESAMAZ), pós - graduanda em Análises Clínicas e Microbiologia pela Universidade Cândido Mendes (UCAM).

TIAGO SOUSA MELO Possui graduação em FARMÁCIA pela Universidade Federal do Ceará (2009). Doutor em Biotecnologia em Saúde pela Rede Nordeste de Biotecnologia RENORBIO. Atualmente é professor dos Cursos de Farmácia e Odontologia e gestor de pesquisa do curso de Farmácia do Centro Universitário INTA. Também exerce atividade como tutor da Residência Multiprofissional em Urgência e Emergência da Santa Casa de Misericórdia de SobralCE. Tem experiência na área de Farmacologia Pré-Clínica de Produtos Naturais, com ênfase no estudo de plantas medicinais com ação em distúrbios metabólicos (diabetes, dislipidemia e obesidade) e Farmacologia Clínica.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-322-4

