

Histoplasmose pulmonar aguda no Rio Grande do Sul* Acute pulmonary histoplasmosis in the state of Rio Grande do Sul, Brazil

GISELA UNIS, ELIANE WURDIG ROESCH, LUIZ CARLOS SEVERO

Introdução: A histoplasmose pulmonar aguda depende da inalação de uma grande quantidade de propágulos fúngicos por um paciente higido. O tempo de exposição determina a gravidade da doença. Uma epidemia é influenciada por fatores que afetam o crescimento e a transmissão do *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* na natureza.

Objetivo: Identificar os aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais dos pacientes com histoplasmose pulmonar aguda no Rio Grande do Sul e compará-los com as microepidemias relatadas no Brasil.

Método: Foram revisados 212 prontuários clínicos de pacientes com histoplasmose dos arquivos do Laboratório de Micologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (RS) num período de 25 anos (1977-2002). Foram identificados e incluídos no estudo os casos de histoplasmose pulmonar aguda com cultivo positivo e/ou achado histopatológico compatível. As microepidemias foram diagnosticadas com a comprovação de um caso ou evidência soromicológica com história clínica compatível. Foram revisadas as microepidemias publicadas no Brasil.

Resultados: Dezoito de um total de 212 pacientes (8,5%) foram incluídos no trabalho. A idade variou de 8 a 63 anos (média de 35,4; mediana de 34,5), e 67% eram do sexo masculino. A história epidemiológica foi sugestiva em 11 pacientes (61%). O tipo primário de histoplasmose pulmonar aguda foi o mais freqüente (17; 95%). Houve predomínio de casos isolados.

Conclusão: O reconhecimento de casos isolados e a presença de microepidemias demonstram a abundância do *H. capsulatum* no solo, e juntamente com a ocorrência de todas as formas da doença, confirmam o Rio Grande do Sul como hiperendêmico para histoplasmose.

Background: Acute pulmonary histoplasmosis is a respiratory infection occurring when an otherwise healthy individual inhales a large quantity of fungal propagules. Length of exposure determines disease severity. An epidemic is influenced by factors affecting the growth and transmission of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* in nature.

Objective: To identify epidemiological and clinical aspects of patients with acute pulmonary histoplasmosis in the state of Rio Grande do Sul (RS) and compare these aspects with those of other cluster outbreaks reported in Brazil.

Method: The charts of 212 patients diagnosed with histoplasmosis over a 25-year period (1977-2002) were obtained from the archives of the Laboratório de Micologia from Complexo Hospitalar Santa Casa (Santa Casa Hospital Mycology Laboratory), in the city of Porto Alegre (RS). In reviewing these patient charts, we identified and included in the study cases of acute pulmonary histoplasmosis in which there was a positive culture and/or histopathological findings consistent with the diagnosis. Outbreaks were defined as one confirmed case or positive immunodiffusion *Histoplasma capsulatum* with compatible clinical history. All reported Brazilian outbreaks were reviewed.

Results: Of the 212 patient charts reviewed, 18 (8.5%) were selected for inclusion in the study. Among those 18 patients, ages ranged from 8 to 63 years (median, 35.4), and 67% were male. Epidemiological histories were suggestive of the disease in 11 patients (61%). The most common disease type, seen in 17 patients (95%), was primary acute pulmonary histoplasmosis, and there was a predominance of isolated cases.

Conclusion: The identification of isolated cases and the presence of cluster outbreaks demonstrate the abundance of *H. capsulatum* in the soil and, together with the occurrence of all forms of the disease, confirms the assumption that Rio Grande do Sul is a hyperendemic region for histoplasmosis.

J Bras Pneumol 2005; 31(1): 52-9.

Descritores - Histoplasmose/epidemiologia. Histoplasmose/diagnóstico. *Histoplasma*. Registros médicos. Estudos retrospectivos.

Key words - Histoplasmosis/epidemiology. Histoplasmosis/diagnostic. *Histoplasma*. Medical records. Retrospective studies.

*Trabalho realizado no Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar, Porto Alegre - RS.

Endereço para correspondência: Luiz Carlos Severo, Laboratório de Micologia, Hospital Santa Rita, Santa Casa-Complexo Hospitalar. Rua Annes Dias 285. CEP 90020-090. Tel: 55-51 3214 8435. E-mail: severo@santacasa.tche.br
Recebido para publicação, em 10/5/04. Aprovado após revisão, em 22/9/04.

INTRODUÇÃO

A infecção humana por *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (*H. capsulatum*) é benigna e regressiva⁽¹⁾. As manifestações clínicas da doença dependem do estado imunológico e anatomia do hospedeiro, bem como da concentração de propágulos fúngicos inalados. A deficiência de imunidade celular predispõe à doença disseminada e potencialmente fatal, se não tratada. O desarranjo anatômico do parênquima pulmonar (enfisema) propicia a colonização dos espaços aéreos quando de uma exposição prolongada ao fungo, e por mecanismo alérgico, desencadeia a doença crônica, acarretando fibrose pulmonar⁽²⁾. Por outro lado, em um hospedeiro hígido, somente uma inalação maciça de propágulos fúngicos desencadeia a histoplasmose pulmonar aguda⁽³⁾.

O objetivo deste estudo foi identificar os aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais de pacientes com histoplasmose pulmonar aguda no Rio Grande do Sul em um período de 25 anos e revisar brevemente essa apresentação da micose no Brasil.

MÉTODO

Os critérios para o diagnóstico de histoplasmose pulmonar aguda e inclusão no trabalho foram: doença clínica compatível em residente do Rio Grande do Sul; evidência laboratorial de histoplasmose, ou seja, cultivo positivo para *H. capsulatum*, achado histopatológico demonstrando elementos fúngicos consistentes com *H. capsulatum* ou presença de bandas H e/ou M por imunodifusão; e cultivo e/ou evidência histopatológica do *H. capsulatum* somente em localização pulmonar em paciente sem defeito anatômico no pulmão. Os materiais utilizados para diagnóstico foram escarro, lavado broncoalveolar ou fragmento de biópsia pulmonar. Os esfregaços em lâmina foram corados pela técnica de Gomori-Grocott com metenamina argêntica. O cultivo foi realizado através de semeadura do material em meios *ágar-Sabouraud* (DIFCO), cloranfenicol (União Química, 1%) e *Mycose*[®] (BBL), com processamento em capela de fluxo laminar classe IIB (Trox Brasil Ltda, modelo FLV, série 636) e incubação a 25°C. Cultivos positivos para

Histoplasma capsulatum var. *capsulatum* foram confirmados pelo aspecto micromorfológico (macroconídios tuberculados) e caracterização do dimorfismo térmico, pela conversão para a fase leveduriforme em ágar infusão de cérebro-coração (BHI) a 37°C.

Microepidemias foram diagnosticadas com a comprovação de um caso ou evidência soromicológica (imunodifusão) com história clínica compatível. Os prontuários foram revisados quanto à idade, sexo, raça, história epidemiológica, procedência, sinais e sintomas, condição associada ou predisponente, soromicologia, tratamento e evolução, a partir da revisão do livro de registros do Laboratório de Micologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre. Foram revisadas as microepidemias publicadas no Brasil.

RESULTADOS

Foram revistos 212 prontuários clínicos de pacientes com histoplasmose que constam nos arquivos do laboratório num período de 25 anos (1977 a 2002). Dezoito apresentaram quadro de histoplasmose pulmonar aguda (8,5%). A idade variou de 8 a 63 anos (média de 35,4; mediana de 34,5). Doze pacientes eram do sexo masculino (67%). A história epidemiológica sugestiva de contato com nicho ecológico do fungo pôde ser identificada em 11 pacientes (61%): 8 haviam tido contato com fezes de galinha e 3 com fezes de morcego. O período entre o contato e o aparecimento dos sintomas variou de sete dias a onze meses. O tipo primário de histoplasmose pulmonar aguda foi o mais freqüente (17/95%), com surgimento agudo de sintomas respiratórios e sistêmicos, associados a infiltrado micronodular difuso ao exame radiológico do tórax. Um paciente apresentou padrão radiológico incomum com presença de opacidades nodulares (Caso 17). Três apresentaram adenopatia mediastinal bilateral. Sete pacientes foram diagnosticados em grupos, três de uma mesma família (Casos 6, 7 e 8), um casal (Casos 12 e 13) e dois irmãos (Casos 1 e 2), e o restante foi de casos isolados. Um paciente apresentou a doença tipo re-infecção por exposição no mesmo galinheiro onde havia sido infectado havia um ano.

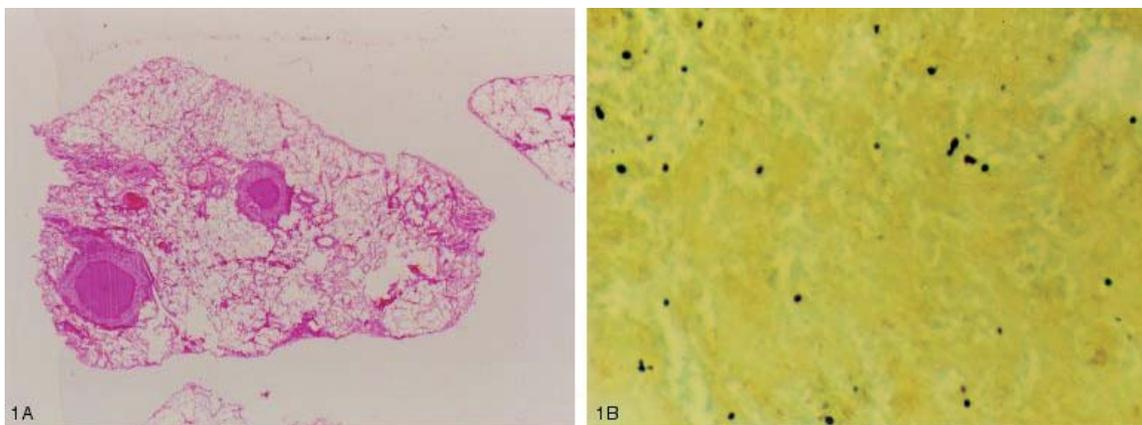


Figura 1 - A. Granuloma tuberculóide com necrose caseosa, coloração de hematoxilina-eosina(100 X). B. Presença de elementos leveduriformes ovalados pequenos e unibrotantes, coloração de Gomori-Grocott com metenamina argêntica (400 X).

Padrão histológico: cortes teciduais das biópsias pulmonares, corados com hematoxilina e eosina, demonstraram granuloma tuberculóide com necrose caseosa em todos os casos em que foram realizados (13) (Figura 1A). Elementos leveduriformes ovalados, pequenos e unibrotantes, sugestivos de *H. capsulatum*, foram visualizados na zona central de necrose caseosa com método de Gomori-Grocott com metenamina argêntica (Figura 1B). Os outros 5 pacientes eram casos de grupo. Destes, 3 tiveram diagnóstico por imunodifusão. O cultivo foi realizado em 6 pacientes, tendo sido positivo em 3 deles.

Dez pacientes curaram-se espontaneamente (56%) e 8 (44%) utilizaram cetoconazol ou itraconazol por um período que variou de dois meses a um ano, com boa evolução (Tabela 1). Quatro dos 18 pacientes (22%) foram tratados para tuberculose antes do diagnóstico.

A seguir são apresentados os casos representativos de histoplasmose pulmonar aguda, referentes a uma microepidemia (novo surto no Rio Grande do Sul):

Caso 6, 34 anos, sexo masculino, cor branca:

História epidemiológica: contato com fezes de galinha trazidas de São Gabriel (RS).

Sintomatologia: dispnéia aos esforços, dor torácica ventilatório-dependente, tosse seca, febre, prostração, emagrecimento, de início súbito.

Estudo imagético: radiograma de tórax com lesões nodulares imprecisas, com predomínio em metades inferiores dos pulmões.

Avaliação micológica: soromicologia com

imunodifusão para *H. capsulatum* positiva, presença de banda M; histopatologia em segmento de línghula (obtido por biópsia pulmonar) corado por hematoxilina e eosina com granuloma com necrose hemorrágica e vasculite em parênquima pulmonar; técnica de Gomori-Grocott com metenamina argêntica com elementos leveduriformes pequenos unibrotantes sugestivos de *H. capsulatum*.

Tratamento e evolução: observação ambulatorial sem tratamento antifúngico, com regressão espontânea dos sintomas e cura clínica.

Caso 7, 29 anos, sexo feminino, cor branca:

História epidemiológica: contato com fezes de galinha trazidas de São Gabriel.

Sintomatologia: tosse seca, dispnéia, dor torácica, febre, cefaléia, prostração, emagrecimento, de início súbito.

Estudo imagético: radiograma de tórax com infiltrado difuso micronodular, em ambos pulmões.

Avaliação micológica: soromicologia com imunodifusão para *H. capsulatum* negativa; o exame histopatológico não foi realizado.

Tratamento e evolução: observação ambulatorial sem tratamento antifúngico, com regressão espontânea dos sintomas e cura clínica.

Caso 8, 18 anos, sexo feminino, cor branca:

História epidemiológica: contato com fezes de galinha trazidas de São Gabriel.

Sintomatologia: tosse com expectoração purulenta, dispnéia, febre, prostração, dor no corpo e na garganta, de início súbito.

TABELA 1
Casos de histoplasmosse pulmonar aguda diagnosticados pelo Laboratório de Micologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, de 1997 a 2002

Caso	Idade	Sexo	Sintomas T R S	Estudo radiológico do tórax	H&E	Diagnóstico			Tratamento		
						GMS	Cult	IDh	específico	Evo- lução	
1*	24, M	60	+	+	Infiltrado micronodular disseminado bilateral	GTNC	+	NF	NF	Não	Cura
2*	35, M	60	+	+	Micronódulos disseminados bilaterais.	NF	NF	NF	+M	Não	Cura
3	8, M	90	+	+	Infiltrado pulmonar intersticial micronodular difuso e linfadenopatia hilar bilateral.	GTNC	+	-	NF	Não	Cura
4	23, M	21	+	+	Nódulos e micronódulos disseminados em ambos os pulmões e prováveis adenomegalias interlobulares e paratraqueais.	GTNC	+	+	+M	Não	Cura
5	46, M	15	+	+	Numerosos nódulos de extensão acinar ou lobular, disseminados por ambos os pulmões.	GTNC	+	+	+M	Não	Cura
6*	34, M	16	+	+	Lesões nodulares de extensão acinar ou lobular, bilaterais.	GTNC	+	NF	+M	Não	Cura
7*	29, F	12	+	+	Infiltrado difuso micronodular bilateral.	NF	NF	NF	-	Não	Cura
8*	18, F	27	+	+	Infiltrado intersticial difuso bilateral.	NF	NF	NF	NF	Não	Cura
9	51, M	7	+	+	Infiltrado pulmonar difuso bilateral.	GTNC	+	NF	-	Ceto 6m	Cura
10	59, M	120	+	+	Infiltrado intersticial de padrão granular, adenomegalias interlobares bilaterais.	GTNC	+	+	NF	Ceto 6m	Cura
11	54, F	180	+	+	Infiltrado pulmonar difuso reticular fino, bilateral, simétrico.	GTNC	+	NF	-	Ceto	Cura
12*	23, F	14	+	+	Restritas lesões infiltrativas bilaterais, algumas nodulares com possíveis adenomegalias interlobulares bilaterais.	NF	NF	NF	+M	Ceto 2m	Cura
13*	23, M	14	+	+	Várias lesões nodulares imprecisas, micronódulos e estrias disseminadas, bilaterais e simétricos. Pequenas adenomegalias mediastino-pulmonares bilaterais.	NF	NF	NF	+M e H	Ceto 2m	Cura
14	38, M	45	+	+	Infiltrado pulmonar difuso reticulonodular bilateral simétrico.	GTNC	+	NF	-	Ceto 15d	Cura
15	39, F	730	+	-	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	GTNC	+	NF	-	Itra 6m Itra 12m	Cura
16	31, F	150	+	+	Infiltrado nodular e micronodular com predomínio nos dois terços inferiores dos pulmões.	GTNC	+	NF	+M	Não	Reinfecção Boa
17	63, M	330	+	+	TCT- infiltrado pulmonar difuso bilateral com zonas de granulopacidade e algumas opacidades nodulares centrais.	GTNC	+	-	-	Itra	Cura
18	40, M	15	+	+	Lesões micronodulares bilaterais predominando em zonas mais caudais de ambos pulmões, alguma confluentes, possíveis adenopatias paratraqueais.	GTNC	+	-	NF	Não	Cura

T: tempo(meses); R: respiratórios; S: sistêmicos; TCT: tomografia computadorizada de tórax; H&E: hematoxilina-eosina; GMS: Gomori-Grocott com metenamina argêntica Cult: cultivo; IdH: imunodifusão para histoplasmosse; GTNC: granuloma tuberculóide com necrose caseosa; Ceto: cetoconazol; Itra: itraconazol; NR: não referido; NF: não feito. * microepidemias

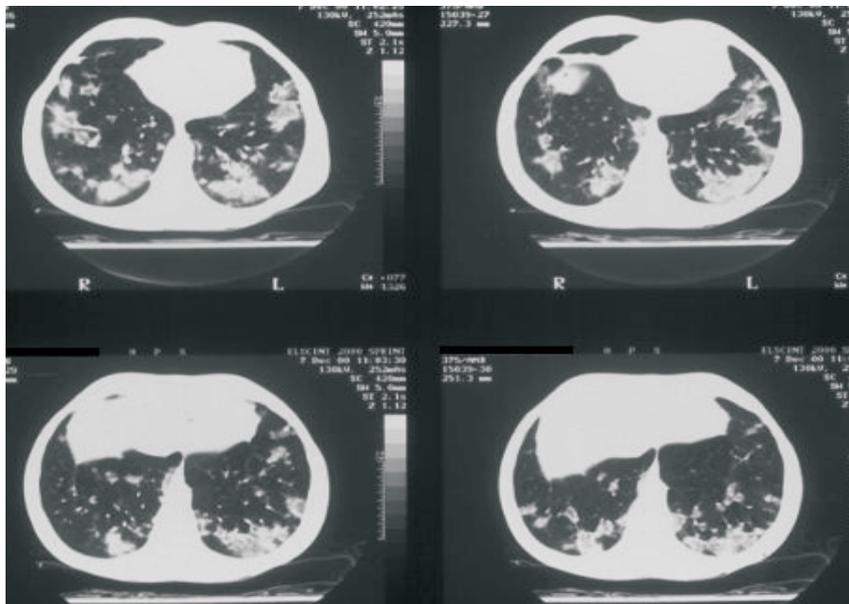


Figura 2 - infiltrado pulmonar difuso bilateral com zonas de granuloides e algumas opacidades nodulares centrais .

Estudo imagético: radiograma de tórax com infiltrado intersticial difuso em ambos pulmões.

Avaliação micológica: não foi realizada.

Tratamento e evolução: observação ambulatorial sem tratamento antifúngico, com regressão espontânea dos sintomas e cura clínica.

Esses três casos foram de ocorrência simultânea. Os indivíduos viviam em um apartamento na zona urbana de Porto Alegre (RS). Usaram como adubo orgânico, em floreira do apartamento, fezes de galinha provenientes de São Gabriel.

O caso seguinte, também representativo de histoplasmose pulmonar aguda, constituiu um caso isolado.

Caso 17, 63 anos, sexo masculino, cor branca: História epidemiológica: não foi referida.

Sintomatologia: dor torácica anterior, dispnéia aos grandes esforços, tosse com expectoração purulenta, anorexia e emagrecimento de 9 kg em 11 meses.

Estudo imagético: tomografia computadorizada de tórax com infiltrado pulmonar difuso bilateral, com zonas de granuloides e algumas opacidades nodulares centrais. Não havia evidência de adenomegalias no mediastino (Figura 2).

Avaliação micológica: soromicologia com imunodifusão para *H. capsulatum* negativa;

histopatologia: segmento de língua (obtido por biópsia pulmonar) corado por hematoxilina e eosina com granuloma tuberculóide com necrose caseosa e fibrose em parênquima pulmonar; técnica de Gomori-Grocott com metenamina argêntica com numerosos elementos leveduriformes pequenos ovóides e esferóides, unibrotantes, sugestivos de *H. capsulatum*; o exame de cultivo foi negativo.

Tratamento e evolução: itraconazol 200mg/dia, com regressão dos sintomas e cura clínica.

Este padrão radiológico incomum é sugestivo de grande inóculo em zona não endêmica, causando grande reação inflamatória⁽¹⁾. O cultivo é positivo somente em 15% nas formas auto-limitadas⁽⁴⁾.

No Brasil, foram relatadas cinco microepidemias envolvendo 50 pacientes e um cachorro até 1.978⁽⁷⁾. Após essa data, foram descritas treze microepidemias no Rio de Janeiro envolvendo 102 pacientes⁽⁸⁻¹²⁾, uma na Paraíba⁽¹³⁾, uma no Amazonas⁽¹⁴⁾, uma em Minas Gerais⁽¹⁵⁾, uma na Bahia⁽¹⁶⁾ e duas no Rio Grande do Sul^(17,18) (Quadro 2). Durante o período do estudo, além das duas microepidemias publicadas^(17,18), uma nova é relatada (Casos 6, 7 e 8).

QUADRO 1		
Classificação de Goodwin & Des Prez		
	PRIMÁRIA	REINFECÇÃO
Período de incubação	10-18 dias	3-7 dias
Gravidade da doença	Mais grave	Menos grave
Localização geográfica	Periferia da área endêmica	Área altamente endêmica
População da área endêmica	Imigrantes	Nativos
Achados radiológicos	Broncopneumonia Adenopatia hilar Possível envolvimento pleural	Nodulação miliar Sem adenopatia Sem envolvimento pleural
Calcificação tardia	Usual	Nenhuma

Fonte: Goodwin RA, Des Prez RM⁽³⁾

DISCUSSÃO

A histoplasmose pulmonar aguda caracteriza-se por sintomas respiratórios que surgem uma a três semanas após exposição maciça ao *H. capsulatum*⁽²⁾. O tempo de exposição determina a gravidade da doença: períodos curtos como 20 minutos proporcionam sintomas leves, enquanto que uma exposição de 50 a 60 horas acarreta doença grave⁽⁵⁾. Existem três padrões radiológicos que surgem após um grande inóculo: pneumonia nodular, infiltrado micronodular e padrão miliar. O primeiro é o menos comum, e sugere grande reação inflamatória em hospedeiro sem infecção prévia, em localização periférica à área endêmica. O segundo padrão é o mais freqüente e o terceiro sugere re-exposição de hospedeiro previamente infectado, que manteve alto nível de imunidade⁽¹⁾. O curso da doença é autolimitado com regressão espontânea dos sintomas⁽³⁾. Os achados diferenciam-se na dependência de o hospedeiro já ser previamente infectado ou não. O Quadro 1 enumera as principais diferenças entre infecção primária e reinfeção.

A apresentação clínica de tosse, febre, dispnéia e astenia manifestam-se em um paciente previamente hígido e pode, na maioria das vezes, ser associada com episódio epidemiologicamente relevante⁽¹⁾. Em onze pacientes (61%) foi possível associar atividade específica (contato com fezes de galinha ou morcego) com desencadeamento da doença, como observado na microepidemia representativa. Devido à ocorrência simultânea dos casos e à fácil identificação da fonte de exposição, as microepidemias são mais facilmente reconhecidas do que os casos isolados. Nestes, é necessária grande suspeição clínica ou preferentemente investigação micológica de rotina que inclua soromicologia (imunodifusão), coloração

especial para fungos nos cortes histológicos e exame de cultivo para fungos dos fragmentos de tecido obtidos por biópsia⁽²⁾.

As micoses sistêmicas, particularmente a histoplasmose, por serem doenças granulomatosas, simulam a tuberculose nos aspectos clínicos, radiológicos e histopatológicos. A diferenciação diagnóstica demanda colorações especiais e isolamento em cultivo do agente etiológico. A presença de granuloma tuberculóide com necrose caseosa nos cortes teciduais das biópsias pulmonares, corados com hematoxilina e eosina, direciona erroneamente o médico para a hipótese diagnóstica de tuberculose. De fato, o nome tuberculóide provém da palavra tubérculo, de forma pequena e arredondada e não da doença tuberculose. Neste estudo, 22% dos pacientes estiveram sujeitos às complicações e aos efeitos deletérios de um tratamento para tuberculose e ao retardo diagnóstico da doença. Uma rotina diagnóstica que inclua a técnica de Gomori-Grocott com metenamina argêntica e/ou imunodifusão para histoplasmose nos pacientes com diagnóstico presuntivo de tuberculose revela casos não suspeitados⁽⁶⁾.

Os tipos de casos de histoplasmose encontrados, a forma pulmonar aguda, com a presença de casos isolados e em microepidemias, o isolamento do solo⁽¹⁹⁾, a alta reatividade cutânea à histoplasmina⁽²⁰⁾, o grande número da forma disseminada em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida⁽²¹⁾, a doença disseminada aguda na infância⁽²²⁾ e a forma pulmonar crônica⁽²¹⁾ apontam o Rio Grande do Sul, assim como outras regiões do país, como hiperendêmico para a histoplasmose.

QUADRO 2

Ano	Cidade	UF	Fontes de infecção	Atividade	Casos	Soro- logia	Histo- plas- mina	Isolamento do solo	Referência
1958	Paraíba do Sul	RJ	Grua com morcegos	Lazer e estudo	13 *	0	1	NF	Paula, 1959 ⁽²³⁾
1959	Santa Teresa	RJ	Caixa d'água	Lazer	7	NR	NR	NF	Paula, Aidé, 1979 ⁽⁹⁾
1966	Ubatuba	SP	Forro de casa	Limpeza	8	6	7	(+) Fezes de morcego	Fava Netto <i>et al.</i> , 1967 ⁽²⁴⁾
1967	Brasília	DF	Grua com morcegos	Lazer	14	8	13	(+) Solo	Schmidt <i>et al.</i> , 1973 ⁽²⁵⁾
1971/73	Ubatuba	SP	Grua com morcegos	Lazer	10	10	9	NF	Fava Netto <i>et al.</i> , 1976 ⁽²⁶⁾
1972	Vassouras	RJ	Grua com morcegos	Garimpo	5	NR	NR	NF	Paula, Aidé, 1979 ⁽⁹⁾
1975	Rio de Janeiro	RJ	Grua com morcegos	Lazer	5	0	5	NF	Rêgo <i>et al.</i> , 1976 ⁽²⁷⁾
1978	Angra dos Reis	RJ	Grua com morcegos	Lazer	8	NR	8	NF	Paula, Aidé, 1985 ⁽¹⁰⁾
1978	Canoas	RS	Oco de árvore com morcegos	Colheita de guano	2 *	1	NR	NF	Severo <i>et al.</i> , 1981 ⁽¹⁷⁾
1981	Rio do Ouro	RJ	Grua	Lazer	10 **	NR	NR	(+) Solo	Paula, Aidé, 1985 ⁽¹⁰⁾
1981	São Gonçalo	RJ	Mina abandonada	Lazer	10	8	NR	(+) Solo e fezes	Wanke, 1985 ⁽⁸⁾
1981	São Gonçalo	RJ	Mina abandonada	Estudo	4 **	4	NR	(+) Solo e fezes	Wanke, 1985 ⁽⁸⁾
1981	Itaipava-Petrópolis	RJ	Minas abandonadas	Lazer	10	9	NR	(+) Solo e fezes	Wanke, 1985 ⁽⁸⁾
1982	São Gonçalo	RJ	Grua com morcegos	Lazer	6 **	5	NR	NF	Verbicário <i>et al.</i> , 1993 ⁽¹¹⁾
1982	Itaipava-Petrópolis	RJ	Minas abandonadas	Lazer	5	2	NR	(+) Solo	Wanke, 1985 ⁽⁸⁾
1982	Niterói	RJ	Mina abandonada	Lazer	6 **	5	NR	(+) Solo	Wanke, 1985 ⁽⁸⁾
1984	Pendotiba/Niterói	RJ	Galeria de águas	Estudo	17	8	17	(+) Solo	Paula, Aidé, 1985 ⁽¹⁰⁾
1984	Tingüá	RJ	Galinheiro	Limpeza	12	NR	NR	NR	Paula, Aidé, 1985 ⁽¹⁰⁾
1986	Borborema	PB	Chaminé com morcegos	Limpeza	6	4	5	(+) Fezes de morcego	Fernandes <i>et al.</i> , 1989 ⁽¹³⁾
1993	Taquari	RS	Galinheiro	Limpeza	2	2	NR	NF	Severo <i>et al.</i> , 1993 ⁽¹⁸⁾
1993	Manaus	AM	Grua com guano	Lazer	8	8	NR	NF	Suzaki <i>et al.</i> , 1995 ⁽¹⁴⁾
1997	Pedro Leopoldo	MG	Caverna com morcegos	Lazer	4	3	NR	NF	Cury <i>et al.</i> , 2001 ⁽¹⁵⁾
2000	Jequié	BA	Porão com morcegos	Limpeza	4 *	4	NR	NF	Martins <i>et al.</i> , 2000 ⁽¹⁶⁾
2003	Niterói	RJ	Forno desativado	Limpeza	5	5	NR	NF	Martins <i>et al.</i> , 2003 ⁽¹²⁾
	Total				181				

NR: não referido; NF: não feito.

* um caso confirmado por histopatologia; ** um caso confirmado por cultivo granuloma tuberculóide com necrose caseosa; Cetoz: cetoconazol; Itra: itraconazol. *** microepidemias

REFERÊNCIAS

1. Goodwin RA, Loyd JE, Des Prez RM. Histoplasmosis in normal hosts. *Medicine (Baltimore)*. 1981;60:231-66.
2. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Histoplasmosis. In: Kwon-Chung KJ, Bennett JE. *Medical mycology*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992. p.248-79.
3. Goodwin RA, Des Prez RM. Histoplasmosis, state of the art. *Am Rev Respir Dis*. 1978;117:929-56.
4. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin N Am*. 2003;17:1-19.
5. Larsh HW. Histoplasmosis. In: di Salvo AF. *Occupational mycoses*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983. p.29-42.
6. Unis G. Histoplasmoze no teste terapêutico para tuberculose. Busca de casos pela imunodifusão [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2000.
7. Londero AT, Ramos CD. The status of histoplasmosis in Brazil. *Mycopathologia*. 1978;3:153-6.
8. Wanke B. Histoplasmoze. Estudo epidemiológico, clínico e experimental [tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1985.
9. Paula A, Aidé MA. Histoplasmoze no Brasil. *JBM*. 1979;37:67-81.
10. Paula A, Aidé MA. As microepidemias de histoplasmoze do Estado do Rio de Janeiro. *JBM*. 1985;49:18-28.
11. Verbicário LPS, Andrade E, Alvim MAM, Andrade CRM, Gabetto JM, Pinho RR, et al. Histoplasmoze aguda: reavaliação de seis casos 10 anos após a microepidemia. *Arq Bras Med*. 1993;67:361-4.
12. Martins EML, Marchiori E, Damato SD, Pozes AS, Silva ACG, Dalston M. Histoplasmoze pulmonar aguda: relato de uma microepidemia. *Radiol Bras*. 2003;36:147-51.
13. Fernandes FO, Costa W, Wanke B, Oliveira RZ. Microepidemia de histoplasmoze capsulata. Clínica e epidemiologia do primeiro surto ocorrido no Estado da Paraíba. *CCS*. 1989;11:189-99.
14. Suzaki A, Kimura M, Kimura S, Shimada K, Miyaji M, Kaufman L. An outbreak of acute pulmonary histoplasmosis among travelers to a bat-inhabited cave in Brazil. *Kansenshogaku Zasshi*: 1995;69:444-9.
15. Cury GC, Diniz Filho A, Costa e Cruz AG, Hobaika ABS. Surto de histoplasmoze em Pedro Leopoldo, Minas Gerais, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001;34:483-6.
16. Martins ACP, Neves MLC, Lopes AA, Santos NNQ, Araújo NN, Pereira KM. Histoplasmosis presenting as acute respiratory distress syndrome after exposure to bat feces in a home basement. *Braz J Infect Dis*. 2000;4:103-6.
17. Severo LC, Picon PD, Londero AT, Rubião HFJ. Histoplasmoze aguda. Relato de dois casos. *Rev AMRIGS*. 1981;25:64-7.
18. Severo LC, Rizzon CFC, Roesch EW, Porto NS. Histoplasmoze pulmonar aguda: episódio em casal de adultos. *Rev AMRIGS*. 1993;37:281-3.
19. Severo LC, Petrillo VF, Camargo JJ, Geyer GR, Porto NS. Acute pulmonary histoplasmosis and first isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil of Rio Grande do Sul, Brasil. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1986;28:51-5.
20. Zembrzowski MM, Bassanesi MC, Wagner LC, Severo LC. Inquérito intradérmico com histoplasmina e paracoccidioidina em duas regiões do Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1996;28:1-3.
21. Severo LC, Oliveira FM, Irion K, Porto NS, Londero AT. Histoplasmosis in Rio Grande do Sul, Brazil: a 21-year experience. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2001;43:183-7.
22. Severo LC, Zardo IB, Roesch EW, Hartmann AA. Acute disseminated histoplasmosis in infancy in Brazil: report of a case and review. *Rev Iberoamer Micol*. 1998;15:48-50.
23. Paula A. Microepidemia de histoplasmoze. *Rev Serv Nac Tuberc*. 1959;3:11-20.
24. Fava Netto C, Andrade e Silva U, Chammas F, Lacaz CS. Histoplasmoze epidêmica. Estudo clínico, radiológico, micológico e imunológico de surto ocorrido no Estado de São Paulo. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1967;9:222-32.
25. Schmidt S, Machado OP, Galvão AB. Microepidemia de histoplasmoze na zona rural de Brasília, DF. 2. Estudos epidemiológico e parasitológico da fonte de infecção. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1973;7:107-15.
26. Fava Netto C, Almeida Neto JM, Guerra MAG, Costa EO. Histoplasmoze epidêmica. Novos surtos ocorridos no litoral norte do Estado de São Paulo. Inquérito epidemiológico com histoplasmina e paracoccidioidina. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1976;18:108-12.
27. Rêgo AP, Bethlem N, Magarão S, Miranda JL, Bethlem E. Microepidemia de histoplasmoze. *JBM*. 1976;31:40-8.