

## HISTOPLASMOSE EM CÃES E GATOS NO BRASIL

TELES, Alessandra Jacomelli<sup>1</sup>;  
GOMES, Angelita dos Reis<sup>2</sup>;  
CABANA, Ângela Leitzke<sup>2</sup>;  
OSÓRIO, Luiza da Gama<sup>3</sup>;  
MARTINS, Otávia de Almeida<sup>1</sup>;  
WALLER, Stefanie Bressan<sup>4</sup>;  
FARIA, Renata Osório de<sup>5</sup>;  
MEIRELES, Mário Carlos Araújo Meireles<sup>6</sup>.

<sup>1</sup>Mestranda do Programa de Pós graduação em Veterinária da UFPEL, <sup>2</sup>MSc., Doutoranda do Programa de Pós graduação em Veterinária da UFPEL, <sup>3</sup>MSc., Doutoranda do Programa de Pós graduação em Ciências Veterinárias da UFRGS, <sup>4</sup>Mestranda do Programa de Pós graduação em Ciências Veterinárias da UFRGS, <sup>5</sup>Dra. Prof. Adjunta de Doenças Infecciosas dos Animais Domésticos da UFPEL, <sup>7</sup>Dr. Prof. Associado de Doenças Infecciosas dos Animais Domésticos da UFPEL.

### RESUMO

**A** histoplasmose é causada pelo *Histoplasma capsulatum*, um fungo dimórfico, saprófita do solo, endêmico em regiões com elevada umidade e índice pluviométrico. Embora possa estar presente em excrementos de aves e morcegos não configura uma zoonose. Os animais se infectam através da inalação de microconídeos fúngicos e podem desenvolver uma infecção assintomática, pulmonar ou sistêmica. Nos últimos anos, observa-se um aumento considerável de relatos de enfermidades causadas por este fungo, acometendo diferentes espécies animais. Considerando-se o potencial patogênico do *H. capsulatum* associado à utilização crescente de terapias imunossupressivas e à melhor capacidade diagnóstica no contexto atual da Medicina Veterinária, avalia-se a possível emergência de enfermidades fúngicas. O presente trabalho se propôs a realizar detalhada revisão de literatura, abordando os aspectos clínicos, laboratoriais, epidemiológicos, etiológicos e terapêuticos da histoplasmose, compilando dados sobre a frequência da identificação desse fungo em cães e gatos no Brasil.

**Palavras-chave:** Caninos. Felinos. *Histoplasma* sp. Micose sistêmica.

## INTRODUÇÃO

A histoplasmose é uma doença fúngica sistêmica de caráter clínico agudo ou crônico, que pode resultar em infecção subclínica, pulmonar ou disseminada, acometendo humanos e animais. Esta micose é causada pelo fungo dimórfico saprófita do solo, *Histoplasma capsulatum*, que se apresenta no ambiente sob a forma filamentosa e no organismo do hospedeiro adquire a morfologia leveduriforme (LACAZ et al., 2002).

Atualmente relatos indicam que a histoplasmose é comum em gatos assim como em cães, contrariando estudos anteriores que apontavam os gatos menos suscetíveis que cães. Sendo que dentre as micoses sistêmicas mais frequentes na clínica de pequenos animais, a histoplasmose é a segunda de maior ocorrência em gatos. A infecção por *H. capsulatum* nestas duas espécies geralmente é subclínica e apresenta uma variedade de manifestações clínicas, muitas vezes com sinais inespecíficos como febre, anorexia, emagrecimento progressivo e letargia (BRILHANTE et al., 2012; BROMEL; SYKES, 2005; COELHO et al., 2010).

Diante da escassez de informações sobre esta micose no âmbito da veterinária de pequenos animais e tendo em vista a grande importância desta enfermidade em saúde pública, o objetivo do presente trabalho é uma detalhada revisão de literatura apresentando dados epidemiológicos da histoplasmose em cães e gatos no Brasil.

## ETIOLOGIA

*H. capsulatum* está presente em solos úmidos com pH ácido e elevado teor de nitrogênio. Excrementos de aves e de morcegos favorecem seu crescimento, por este motivo pode ser encontrado nos habitats desses animais, como cavernas, minas, árvores ocas, sótãos ou porões de casas, galinheiros, construções abandonadas e áreas rurais (DEUS FILHO et al., 2009).

Na natureza, o *H. capsulatum* apresenta-se na sua morfologia filamentosa. Nesta forma, as colônias apresentam crescimento lento, textura algodoadosa e coloração de anverso branca a creme, tornando-se acastanhadas com o passar do tempo, e reverso incolor ou amarelo acastanhado. Microscopicamente são observadas hifas hialinas septadas ramificadas, com

cerca de 1 a 3 µm de diâmetro; observam-se macro e microconídios em várias fases de desenvolvimento. Os microconídios podem ser piriformes ou esféricos, medindo de 2 a 4 µm de diâmetro. Os macroconídios medem em torno 8 a 15 µm de diâmetro, têm parede espessa e inicialmente lisa, apresentando, posteriormente, projeções verrucosas ou digitiformes, conhecidas como macroconídios tuberculados ou estalagmoconídios (KAUFFMAN, 2007).

Na fase parasitária, ou quando incubadas à temperatura de 37 °C, as colônias são cremosas, lisas, brilhantes e úmidas, e possuem coloração branca, tendendo a escurecer com o tempo. No exame microscópico dessa fase é possível observar pequenas células leveduriformes com cerca de 1 a 5 µm de diâmetro, ovaladas e frequentemente apresentam gemulação única (FERREIRA; BORGES, 2009).

O fungo é um ascomiceto, que em sua forma sexual é chamado *Emmonsiiella capsulata*. Na forma assexuada, existem três variedades do fungo *H. capsulatum*: *H. capsulatum* var. *capsulatum*, responsável por causar histoplasmose clássica, a apresentação mais comum da enfermidade, *H. capsulatum* var. *duboisii* e *H. capsulatum* var. *farcinosum* (KAUFFMAN, 2007).

## **EPIDEMIOLOGIA**

Nas últimas décadas, o fungo *H. capsulatum* tem sido descrito como um patógeno de caráter oportunista em pacientes humanos com distúrbios de imunidade celular, tais como transplantados, doentes imunodeprimidos, pacientes em corticoterapia prolongada e, principalmente, pacientes acometidos com a síndrome da imunodeficiência adquirida (CURY et al., 2001; FERREIRA; BORGES, 2009).

*H. capsulatum* tem distribuição mundial principalmente em regiões de clima tropical e temperado, sendo endêmico no Continente Americano, embora alguns casos isolados de histoplasmose clássica tenham sido relatados na Europa e Ásia (QUIST et al., 2011). A variedade *capsulatum*, responsável pela forma clínica mais comum da doença tem maior ocorrência nas Américas. Enquanto as variedades *duboisii* ocorrem nas regiões tropicais da

África e *farciminosum* na Europa, África e Ásia, responsável pela linfangite epizoótica em equinos e mulas e já tendo sido relatada como agente causador da micose em cães no Japão (UEDA et al., 2003).

Nos EUA a maior prevalência localiza-se entre as bacias dos rios Ohio, Missouri e Mississipi, regiões que apresentam condições climáticas apropriadas para o crescimento desse fungo, como elevada umidade relativa do ar (67 a 87%) e índice de precipitação pluviométrica, assim como temperatura média entre 20 e 30 °C (FURCOLOW, 1958; QUIST et al., 2011).

No Brasil já foram relatados surtos e/ou microepidemias em humanos nos Estados de Espírito Santo, Mato Grosso, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo (FERREIRA; BORGES, 2009), Rio Grande do Sul (SEVERO et al., 2001; UNIS et al., 2005), Santa Catarina, Distrito Federal, Paraíba, Amazonas, Bahia (OLIVEIRA et al., 2006) e Ceará (PONTES et al., 2010). Utilizando o teste de reação dérmica com histoplasmina avaliou-se a prevalência, em diversas regiões do País, que apresentou taxas entre 2,6 a 93,2% (LEIMANN et al., 2005), sendo encontrados os índices mais altos de positividade no Rio de Janeiro (AIDE, 2009).

Assim como em humanos, vários animais, domésticos e silvestres, podem ser acometidos por esta micose. Casos já foram relatados em cães (CORDEIRO et al., 2011; FERNANDES et al., 2003; TYRE et al., 2007), gatos (BRILHANTE et al., 2012; CARNEIRO et al., 2005; MAVRAPOLOU et al., 2010), equídeos (JOHNSTON et al., 1995; NUNES et al., 2006; REZABEK et al., 1993; RICHTER et al., 2003), roedores e marsupiais (NAIFF et al., 1996; SILVA-VERGARA et al., 2001), gazelas (FARIÑAS et al., 2009) e aves (QUIST et al., 2011).

Mesmo com o aparecimento de novos casos em animais no Brasil, dados epidemiológicos são escassos e sua prevalência é desconhecida. *H. capsulatum* já foi isolado de várias espécies animais incluindo silvestres na região Amazônica (NAIFF et al., 1996) e no Rio de Janeiro, dentre estes, roedores e marsupiais (ZANCOPÉ-OLIVEIRA; WANKE, 1986). Os dados sobre a ocorrência dessa micose em caninos e felinos foram relacionados na Tabela 1.

**Tabela 1** – Frequência da identificação de *H. capsulatum* em cães e gatos no Brasil.

Estado	Referência	Diagnóstico	Espécie	Animais (n)
São Paulo	Pará (1946)	CF	Cão	1
Minas Gerais	Silva et al. (1961)	CF	Cão	1
Bahia	Madureira (1963)	HP	Cão	1
Rio de Janeiro	Ribeiro (1985)	DNR	Cão	1
São Paulo	Forjaz e Fischman (1985)	CF	Cão	1
Rio de Janeiro	Silva-Ribeiro et al. (1987)	HTP/HP/CF	Cão	16
Mato Grosso	Fernandes et al. (2003)	CF	Cão	1
Minas Gerais	Carneiro et al. (2005)	CT	Gato	1
Rio de Janeiro	Silva (2007)	CT	Cão	1
Ceará	Cordeiro et al. (2011)	IDGA	Cão	5
Ceará	Brilhante et al. (2012)	CF	Gato	3

CF - Cultura Fúngica

CT - Citologia

HP – Histopatologia

IDGA – Imunodifusão em gel de ágar

HTP – Teste cutâneo com histoplasmina

A identificação de animais domésticos e silvestres naturalmente infectados por *H. capsulatum* é uma ferramenta importante para monitorar a ocorrência do fungo em uma determinada região, pois estes atuam como sentinelas (marcadores epidemiológicos) para a presença do micro-organismo, indicando a existência de fontes de infecção para humanos e animais (CANTEROS et al., 2010; ZANCOPE-OLIVEIRA; WANKE, 1986).

A histoplasmose acomete cães e gatos de qualquer idade. Porém, é mais relatada em animais jovens. Raças de cães destinadas a esporte e trabalho como os Weimaraners, Terriers, Pointers e Spaniels britânicos são relatadas na literatura como mais propensas a adquirir essa micose (SELBY et al., 1981). Em um estudo de frequência de casos relatados, gatos persas foram apontados com maior predisposição a contrair essa enfermidade (GINGERICH; GUPTILL, 2008).

## PATOGENIA

Homens e animais adquirem a infecção primordialmente através da inalação de propágulos fúngicos na fase filamentosa, sendo que as partículas infectantes são os microconídios, devido ao seu pequeno tamanho, que favorece a penetração nos alvéolos pulmonares. Após

a inalação, os microconídios estimulam a resposta inflamatória do hospedeiro, composta por células mononucleadas e macrófagos, que não têm capacidade de destruir o patógeno (FERREIRA; BORGES, 2009), acarretando, na maioria das vezes, infecção pulmonar primária leve ou subclínica. A infecção por via oral também pode ocorrer, uma vez que alguns animais apresentam somente sinais gastrintestinais (STARK, 1982).

Devido à temperatura corporal do hospedeiro (37 °C) ocorre a conversão da forma micelial do fungo para leveduriforme. *H. capsulatum* tem capacidade de multiplicar-se no interior das células do sistema retículo endotelial, e através destas atingir os linfonodos pulmonares, ganhando acesso à circulação sanguínea e disseminando-se para vários órgãos, podendo produzir focos inflamatórios locais (GUIMARÃES et al., 2006; KROETZ; DEEPE, 2012; WOODS, 2003).

Após a terceira semana de infecção ocorre resposta imune, com presença de células gigantes, formação de granulomas e necrose caseosa com posterior calcificação desses focos. Nesse período também há a produção de anticorpos. Normalmente essa resposta leva à cura clínica, mas algumas partículas fúngicas podem permanecer em latência e a imunodepressão permite que haja a reativação da infecção (FERREIRA; BORGES, 2009).

O micro-organismo pode adotar estratégias de sobrevivência para proteção contra as defesas do hospedeiro, como a produção de melanina pelas células leveduriformes de *H. capsulatum* tanto durante a infecção em mamíferos quanto *in vitro*. A melanização está associada à virulência do micro-organismo e interfere com a ação de drogas antifúngicas, reduzindo a suscetibilidade à anfotericina B (DUIN et al., 2002).

## **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

A apresentação clínica da infecção por *H. capsulatum* depende do estado imunológico do hospedeiro, do número de partículas fúngicas inaladas e da virulência dos microconídios (GUIMARÃES et al., 2006).

Em cães e gatos, a histoplasmose apresenta amplo espectro de síndromes clínicas, sendo classificada sob três formas: assintomática, respiratória e disseminada. A histoplasmose

assintomática ou subclínica é a forma mais comum da doença. Neste tipo de manifestação não há sinais clínicos, porém, os animais que vivem em regiões endêmicas comumente reagem positivamente à histoplasmina (COELHO et al., 2010). A forma pulmonar geralmente é benigna e autolimitante, mas pode se apresentar como uma enfermidade complicada que inclui histórico de perda de peso, inapetência e sinais respiratórios, como tosse crônica leve, dispneia, taquipneia e efusão pleural (BRÖMEL; SYKES, 2005). A forma disseminada envolve múltiplos órgãos ou sistemas, afetando principalmente o fígado, baço, medula óssea e trato gastrointestinal (CLINKENBEAR et al., 1987). Os sinais clínicos comuns de histoplasmose disseminada são inespecíficos e incluem perda de peso, inapetência, febre e letargia. Outros achados clínicos observados são anemia (normocítica, normocrômica, não regenerativa), linfadenopatia, esplenomegalia, hepatomegalia ocasionalmente acompanhada por icterícia e ascite (BRILHANTE et al., 2012; BRÖMEL; SYKES, 2005; GINGERICH; GUPTILL, 2008).

Os sinais gastrointestinais são mais comuns em cães e iniciam com o envolvimento do intestino grosso, cursando com diarreia com hematoquezia, muco e tenesmo, podendo evoluir pra diarreia aquosa (CLINKENBEARD et al., 1987). Embora incomum, podem ocorrer sinais neurológicos, lesões cutâneas, envolvimento ocular e ósseo (LAVELY et al., 2005; TYRE et al., 2007).

## **MÉTODOS DIAGNÓSTICOS**

O diagnóstico definitivo da histoplasmose é realizado com base na associação dos sinais clínicos, exames complementares e identificação do *H. capsulatum* no organismo do animal através de métodos laboratoriais. O histórico do animal é importante, considerando cães e gatos com acesso a locais com presença de morcegos, possivelmente contaminados pelo fungo, torna a histoplasmose um diagnóstico diferencial importante em animais provenientes de áreas endêmicas (BROMEL; SYKES, 2005).

O exame micológico é considerado o padrão-ouro do diagnóstico de histoplasmose, fundamenta-se na observação de estruturas fúngicas de *H. capsulatum* através de exame direto e cultivo de materiais biológicos. A cultura micológica pode ser realizada com

amostras de punção de medula óssea, linfonodos, lavado bronco alveolar e biopsias ou *swabs* cutâneos. Os meios de cultivo normalmente utilizados são ágar-Sabouraud dextrose, ágar-batata e Mycosel®, as amostras são incubadas a temperatura ambiente (25 °C) por 6 a 12 semanas (GUIMARÃES et al., 2006; UNIS et al., 2004). Sob essas condições, o fungo desenvolve-se inicialmente com morfologia filamentosa. Embora apresentem à micromorfologia macroconídios tuberculados sugestivos do fungo *H. capsulatum*, para diagnóstico definitivo de histoplasmose é necessário a caracterização do dimorfismo térmico através da conversão para fase leveduriforme, realizada em meio de cultivo ágar infusão de cérebro-coração (BHI) a 35-37 °C (UNIS et al., 2004). A estrutura das leveduras do *H. capsulatum* é muito semelhante à de outros micro-organismos patogênicos, e essas características podem levar a erro durante a identificação convencional para fins de diagnóstico (KAUFFMAN, 2007).

A cultura fúngica é um procedimento demorado, o que pode tardar o início de terapia adequada. Os cultivos para identificação do fungo devem ser manipulados com máxima precaução, devido ao seu potencial patogênico na fase micelial, sendo necessária a adoção de medidas de segurança laboratorial nível três para realização do diagnóstico (COELHO et al., 2010).

Geralmente, no exame histopatológico e citológico, o micro-organismo é visualizado parasitando macrófagos, porém a sensibilidade deste método diagnóstico é baixa, devido à dificuldade na observação das leveduras e que elas podem ser confundidas pela sua semelhança com, por exemplo, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* e outros patógenos intracelulares. Por este motivo utilizam-se colorações específicas, como a prata-metenamina de Gacott, que se liga à quitina da parede celular dos fungos (LACAZ et al., 2002).

Os testes sorológicos para detecção de anticorpos contribuem com um diagnóstico mais rápido, específico e sensível, porém pode haver resultados falso-positivos, devido a reações cruzadas com outros patógenos fúngicos que compartilham as mesmas estruturas antigênicas. Outro empecilho desse método diagnóstico são os resultados falso-negativos em animais imunodeprimidos ou em infecções agudas, devido à formação de anticorpos somente na terceira ou quarta semana após a exposição ao fungo. Os exames sorológicos



utilizados são a imunodifusão dupla (ID) e a reação de fixação do complemento, entretanto, atualmente o teste de ELISA indireto complementa esse tipo de diagnóstico por ser uma técnica de maior especificidade e mais sensível (GUIMARÃES et al., 2004).

A ID detecta anticorpos circulantes contra os antígenos M e H do *H. capsulatum* (GUIMARÃES et al., 2006). A linha de precipitação M surge no início da infecção e permanece após a cura, enquanto que a linha H é detectada em associação a linha do antígeno M em animais com infecção ativa e progressiva da doença (KAUFFMAN, 2007). No entanto, esse método diagnóstico teve positividade baixa em estudos com cães e gatos (CLINKENBEARD et al., 1987).

Atualmente a utilização de técnicas moleculares possibilita um resultado precoce e mais acurado, pois tem maior sensibilidade e especificidade. O diagnóstico molecular através da PCR com modificações, PCR *nested*, detecta o DNA ribossômico (DNAr) do agente em amostras clínicas de animais infectados. Através das regiões ITS (*Internal Transcribed Spacer*) permite a identificação de gênero e/ou de espécie, principalmente na evidência de polimorfismos do fungo (JIANG et al., 2000). Outros componentes gênicos podem ser detectados por esse método como o gene que codifica para a proteína de 100 kDa, específica do *H. capsulatum* e o gene que codifica para o antígeno M do *H. capsulatum* (BIALEK et al., 2002, GUEDES et al., 2003).

Em um estudo utilizando a PCR *nested* em amostras de pele ulceradas de um cão doente no Japão e posterior sequenciamento das regiões ITS do DNAr demonstrou 99,7% de semelhança com *Ajellomyces capsulatus*, o teleomorfo de *H. capsulatum* (UEDA et al., 2003).

Embora não haja achados patognômicos para histoplasmose em exames laboratoriais, alguns exames não específicos podem complementar o diagnóstico como: hemograma, broncoscopia e radiografias (COELHO et al., 2010).

## TRATAMENTO

O *H. capsulatum* é sensível a diversos antifúngicos, tais como anfotericina B, cetoconazol, itraconazol e fluconazol (FERREIRA; BORGES, 2009). Em cães e gatos, o tratamento de

eleição para histoplasmose é o itraconazol. Recomenda-se a administração uma ou duas vezes ao dia, na dose 10 mg/kg, por via oral durante um período mínimo de 4 a 6 meses, até pelo menos 2 meses após o desaparecimento dos sinais clínicos (BRÖMEL; SYKES, 2005). Considera-se, entretanto, que a terapia com itraconazol por período maior que dois meses possa causar um aumento moderado da enzima ALT (alanina aminotransferase), geralmente assintomático (HODGES et al., 1994). Porém, dados demonstram que o itraconazol foi eficaz na dose de 5 mg/kg por via oral a cada 12 horas pelo período de 60 a 130 dias no tratamento de gatos com histoplasmose disseminada (HODGES et al., 1994). O fluconazol pode ser uma alternativa em animais que apresentem lesões intra-oculares e sinais neurológicos, devido à sua melhor penetração nestes tecidos, comparado ao itraconazol (BRÖMEL; SYKES, 2005). A dose preconizada do fluconazol é de 2,5 a 5 mg/kg, por via oral a cada 12 ou 24 horas, o período do tratamento é idêntico ao do itraconazol (COELHO et al., 2010).

Embora o itraconazol seja mais eficaz e com menores efeitos colaterais que o cetoconazol, este último comumente apresenta custo mais acessível. Entretanto, sua eficácia pode ser questionável frente ao *H. capsulatum* e toxicidade relativamente elevada, uma vez que estudo utilizando cetoconazol como tratamento em 16 gatos, demonstrou que 11 foram a óbito (DAVIES; TROY, 1996). Já, o mesmo fármaco foi curativo em um cão apresentando lesões cutâneas de histoplasmose, utilizando-se a dose de 20 mg/kg por 6 meses (MACKIE et al., 1997).

Em humanos, a anfotericina B é utilizada como o antifúngico mais eficiente para o tratamento dessa micose (FERREIRA; BORGES, 2009). Esse medicamento também demonstrou resultado positivo no tratamento da histoplasmose disseminada e localizada em cães, embora apresente sinais adversos como diminuição do apetite, flebite, letargia e azotemia devido à nefrotoxicidade (MITCHELL; STARK, 1980). A utilização de anfotericina B (na dose 0,25-0,5 mg/kg IV a cada 48 horas até uma dose cumulativa de 5-10 mg/kg em cães e 4-8 mg/kg em gatos) em associação com itraconazol ou cetoconazol fornece um controle eficaz de formas mais severas de histoplasmose (COELHO et al., 2010).

Durante e após a terapia antifúngica é indicado o monitoramento dos sinais clínicos e alterações laboratoriais associadas à histoplasmose e efeitos colaterais dos antifúngicos

utilizados. Os exames complementares indicados são hemograma completo e bioquímica hepática, para avaliação de alterações hematológicas e das enzimas hepáticas, principalmente aumento da atividade da ALT. É recomendado também a radiografia torácica para o acompanhamento do aumento ou remissão de lesões pulmonares, a ultrassonografia abdominal pode ser realizada para observação de aumento de baço e fígado (BRÖMEL; SYKES, 2005).

O prognóstico depende do envolvimento sistêmico e da gravidade dos sinais clínicos associados. Em cães com histoplasmose pulmonar e gatos que não estejam severamente debilitados, o prognóstico é favorável após um tratamento prolongado com itraconazol (COELHO et al., 2010).

## **CONCLUSÃO**

Avalia-se que a frequência de doenças causadas por fungos pode ser grandemente subestimada, principalmente em Medicina Veterinária. Pouco se sabe acerca da real ocorrência destas doenças em animais no Brasil, uma vez que infecções fúngicas não são doenças de notificação obrigatória e a estimativa de sua ocorrência é dependente de relatos de casos e mais recentemente de inquéritos epidemiológicos regionais. Assim, observa-se que informações e relatos de histoplasmose em animais ainda são escassos. Reforça-se a falta de evidências da transmissão de *H. capsulatum* a partir de animais para os seres humanos, sendo assim descartada a característica zoonótica desta micose. No âmbito da saúde pública, há um grande benefício em utilizar a vigilância epidemiológica desta micose em animais, uma vez que atuam como sentinelas da histoplasmose, podendo servir de alerta à exposição humana.

## **Agradecimentos**

Aos órgãos financiadores CAPES, CNPq e FAPERGS e ao Laboratório de Micologia da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas/MICVET/UFPEL.

## HISTOPLASMOSIS IN DOGS AND CATS IN BRAZIL

### ABSTRACT

**H**istoplasmosis is caused by *Histoplasma capsulatum*, a dimorphic and soil saprophytic fungus, endemic in regions with high humidity and rainfall. While the agent may be present in droppings from birds and bat it does not entail a zoonosis. The animals become infected through the inhalation of fungal microconidia and may develop an asymptomatic, pulmonary or systemic, infection. In recent years it has been a considerable increase in reports of diseases caused by this fungus, affecting different animal species. Considering the pathogenic potential of *H. capsulatum* associated with the increased use of immunosuppressive therapies and a better diagnostic capacity in Veterinary Medicine, we evaluated the possible emergence of fungal diseases. This study aimed to perform a detailed literature review addressing the clinical, laboratory, epidemiological, etiological and therapeutic aspects of histoplasmosis, compiling data on the frequency of identification of fungal pathogens in dogs and cats in Brazil.

**Keywords:** Dogs. Cats. *Histoplasma* sp. Systemic mycosis.

## LA HISTOPLASMOSIS EN PERROS Y GATOS EN BRASIL

### RESUMEN

**L**a histoplasmosis es causada por el *Histoplasma capsulatum*, un hongo dimórfico, saprófito del suelo, endémico en regiones con alta humedad y precipitaciones. Aún pudiendo hacerse presente en excrementos de pájaros y murciélagos no se considera una zoonosis. Los animales se infectan a través de la inhalación de microconídeos y pueden desarrollar una infección asintomática, pulmonar o sistémica. En los últimos años ha habido un aumento considerable de relatos de enfermedades causadas por este hongo, que afecta distintas especies animales. Teniendo en cuenta el potencial patógeno del *H. capsulatum* asociado con el aumento del uso de terapias inmunosupresoras y mejores capacidades de diagnóstico al contexto actual de la Medicina Veterinaria, se evalúa la posible aparición de enfermedades causadas por hongos. El presente trabajo, se propone realizar una detallada revisión de la literatura, abordando los aspectos clínicos, laboratoriales, epidemiológicos, etiológicos y terapéuticos de la histoplasmosis, reuniendo datos sobre la frecuencia de identificación del hongo en perros y gatos en Brasil.

**Palabras clave:** Perros. Gatos. *Histoplasma* sp. Micosis sistémica.

## REFERÊNCIAS

- AIDÉ, M. A. Histoplasmosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 11, p. 1145-1151, 2009.
- BIALEK, R.; FEUCHT, A.; AEPINUS, C.; et al. Evaluation of two nested PCR assays for detection of *Histoplasma capsulatum* DNA in human tissue. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 40, p. 1644-1647, 2002.
- BRILHANTE, R. S. N.; COELHO, C. G. V.; SIDRIM J. J. C.; et al. Feline Histoplasmosis in Brazil: Clinical and Laboratory Aspects and a Comparative Approach of Published Reports. **Mycopathologia**, v. 173, p. 193-197, 2012.
- BROMEL, C.; SYKES, J. Histoplasmosis in dogs and cats. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 20, p. 227-232, 2005.
- CANTEROS, C. E.; MADARIAGA, M. J, LEE, W.; et al. Agentes de micosis endêmicas em un área rural de Argentina: estudio seroepidemiológico em perros. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 27, n. 1, p. 14-19, 2010.
- CARNEIRO, R. A.; LAVALLE, G. E.; ARAÚJO, R. B. Histoplasmose cutânea em gato: relato de caso. **Arquivo brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 57, p. 158-161, 2005.
- CLINKENBEARD, K. D.; COWELL, R. L.; TYLER, R. D. Disseminated histoplasmosis in cats: 12 cases (1981-1986). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 190, n. 11, p. 1445-1448, 1987.
- COELHO, C. G. V., BRILHANTE, R. S. N.; CORDEIRO, R. A.; et al. Histoplasmose em Medicina Veterinária: enfoque para cães e gatos. **Clínica Veterinária**, v. XV, p. 44-50, 2010.
- CORDEIRO, R. A.; COELHO, C. G. V.; BRILHANTE, R. S. N.; et al. Serological evidence of *Histoplasma capsulatum* infection among dogs with leishmaniasis in Brasil. **Acta Tropica**, v. 119, p. 203-205, 2011.
- CURY, G. C.; DINIZ FILHO, A.; CRUZ, A. G. C.; et al. Surto de histoplasmose em Pedro Leopoldo, Minas Gerais, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 34, n. 5, p. 483-486, 2001.
- DAVIES, C.; TROY, G. C. Deep mycotic infections in cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 32, p. 380-391, 1996.
- DEUS FILHO, A.; WANKE, B.; CAVALCANTI, M. A. S.; et al. B. Histoplasmose no Nordeste do Brasil - Relato de três casos. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v. XV, p. 109-114, 2009.

DUIN, D. V.; CASADEVALL, A.; NOSANCHUK, J. D. Melanization of *Cryptococcus neoformans* and *Histoplasma capsulatum* reduces their susceptibilities to amphotericin B and caspofungin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, n. 11, p. 3394-3400, 2002.

FARIÑAS, F.; FOLRES, L.; RODRÍGUES, P.; et al. Histoplasmosis diseminada en una gacela dorca (*Gazella dorcas neglecta*) mantenida en condiciones de cautividad en España. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 26, n. 2, p. 152-154, 2009.

FERNANDES, C. G. N.; MOURA, S. T.; AVILA, M.; et al. Histoplasmosose em um cão na zona urbana de Cuiabá, Mato Grosso. **Clínica Veterinária**, n. 46, p. 44-46, 2003.

FERREIRA, M. S.; BORGES A. S. Histoplasmosose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 2, p. 192-198, mar-abr 2009.

FORJAZ, M. H. H.; FISCHMAN, O. Animal histoplasmosis in Brazil - Isolation of *Histoplasma capsulatum* from a dog on the northern coast of São Paulo. **Mykosen**, v. 28, n. 4, p. 191-194, 1985.

FURCOLOW, M. L. Recent studies on the epidemiology of histoplasmosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 72, n. 3 p. 129-163, 1958.

GINGERICH, K.; GUPTILL, L. Canine and feline histoplasmosis: A review of a widespread fungus. **Veterinary Medicine**, v. 103, n. 5, p. 248, 2008.

GUEDES, H. L. M.; GUIMARÃES, A. J. ; MUNIZ, M. M.; et al. PCR assay for identification of *Histoplasma capsulatum* based on the nucleotide sequence of the M antigen. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 41, p. 535-539, 2003.

GUIMARÃES, A. J. M.; PIZZINI, C. V.; GUEDES, H. L. M.; et al. ELISA for early diagnosis of histoplasmosis. **Journal of Medical Microbiology**, v. 53, p. 509-514, 2004.

GUIMARÃES, A. J. NOSANCHUK, J. D.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M. Diagnosis of histoplasmosis. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 37, p. 1-13, 2006.

HODGES, R. D.; LEGENDRE, A. M.; ADAMS, L. G.; et al. Itraconazole for the treatment of histoplasmosis in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 8, p. 409-413, 1994.

JIANG, B.; BARTLETT, M. S. ; ALLEN, S. D.; et al. Typing of *Histoplasma capsulatum* isolates based on nucleotide sequence variation in the internal transcribed spacer regions of rRNA genes. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 38, p. 241-245, 2000.

JOHNSTON, P. F.; REAMS, R.; JAKOVljeVIC, S.; et al. Disseminated histoplasmosis in a horse. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 36, p. 707-709, 1995.

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

KROETZ, D. N.; DEEPE, G. S. The role of cytokines and chemokines in *Histoplasma capsulatum* infection. **Cytokine**, v. 58, p. 112–117, 2012.

LACAZ, C. S.; PORTO, E. ; MARTINS, J. E. C; et al. T. **Tratado de Micologia Médica Lacaz**. 9ª ed. São Paulo: Sarvier, 2002, 1104p.

LAVELY, J.; LIPSITZ, D. Fungal Infections of the central nervous system in the dog and cat. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 20, p. 212-219, 2005.

LEIMANN, B. C. Q.; PIZZINI, C. V.; MUNIZ, M. M.; et al. Histoplasmosis in a Brazilian center: clinical forms and laboratory tests. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 22, p. 141-146, 2005.

MACKIE, J. T.; KAUFMAN, L.; ELLIS, D. Confirmed histoplasmosis in an Australian dog. **Australian Veterinary Journal**, v. 75, p. 362-363, 1997.

MADUREIRA, D. H. Comunicação de um caso de histoplasmosose em Salvador, Bahia, Brasil (infecção natural em cão). **Imprensa Oficial da Bahia**, 1963, p. 2-10.

MAVRAPOULOU, A.; GRANDI, G.; CALVI, L.; et al. Disseminated histoplasmosis in a cat in Europe. **Journal of Small Animal Practice**, v. 51, p. 176-180, 2010.

MITCHELL, M.; STARK, D. R. Disseminated canine histoplasmosis: A clinical survey of 24 cases in Texas. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 21, p. 95-100, 1980.

NAIFF, R. D.; BARRET, T. B.; NAIFF, M. F.; et al. New records of *Histoplasma capsulatum* from wild animals in the Brazilian Amazon. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 38, n. 4, p. 273-277, 1996.

NUNES, J. MACKIE, J. T.; KIUPEL, M. Equine histoplasmosis presenting as a tumor in the abdominal cavity. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 18, p. 508-510, 2006.

OLIVEIRA, F. M. et al. Microepidemia de histoplasmosose em Blumenau, Santa Catarina. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, n. 4, p. 375-378, 2006.

PARÁ, M. Histoplasmosis in Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 26, p. 273-292, 1946.

PONTES, L. B.; LEITÃO, T. M. J. S.; LIMA, G. G; et al. Características clínico-evolutivas de 134 pacientes com histoplasmosose disseminada associada a SIDA no Estado do Ceará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 1, p. 27-31, 2010.

QUIST, E. M.; BELCHER, C.; LEVINE, G.; et al. Disseminated histoplasmosis with concurrent oral candidiasis in an Ecletus parrot (*Ecletus roratus*). **Avian Pathology**, v. 40, n. 2, p. 207-211, 2011.

REZABEK, G. B.; DONAHUE, R. C.; GILES, R. C.; et al. Histoplasmosis in Horses. **Journal of Comparative Pathology**, v. 109, p. 47-55, 1993.

RIBEIRO, V. L. S. **Histoplasmose canina no Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 1985. 80p. Dissertação (Mestrado em Biologia Parasitária), Fundação Oswaldo Cruz, 1985.

RICHTER, M.; HAUSER, B.; KAPS, S.; et al. Keratitis due to *Histoplasma spp.* in a horse. **Veterinary Ophthalmology**, v. 6, n. 2, p. 99-103, 2003.

SELBY, L. A.; BECKER, S. B.; HAYES, H. W. Epidemiologic risk factors associated with canine systemic mycoses. **American Journal of Epidemiology**, v. 113, n. 2, p. 133-139, 1981.

SEVERO, L. C.; OLIVEIRA, F. M.; IRION, K.; et al. Histoplasmosis in Rio Grande do Sul, Brazil: a 21-year experience. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 43, n. 4, p. 183-187, 2001.

SILVA, A. V. **Histoplasmose em cão – Relato de caso**. Rio de Janeiro: Universidade Castelo Branco, 2007. 20p. Monografia (Especialização em Patologia Clínica), Universidade Castelo Branco, Curso de Pós-graduação Qualittas/UCB, 2007.

SILVA, J. M. L.; BARBOSA, M.; HIPOLITO, O. Um caso de histoplasmose em cão em Minas Gerais. **Arquivo da Escola Superior de Veterinária do Estado de Minas Gerais**, v. 13, p. 40-43, 1961.

SILVA-RIBEIRO, V. L.; FERREIRA-DACRUZ, M. F.; WANKE, B.; et al. Canine histoplasmosis in Rio de Janeiro: natural and experimental infections. **Journal of Medical Veterinary Mycology**, v. 25, n. 5, p. 319-322, 1987.

SILVA-VERGARA, M. L.; MARTINEZ, R.; MALTA, M. H. B.; et al. *Histoplasma capsulatum* isolated from *Didelphis albiventris* (*Marsupialia: Didelphidae*) in the state of Minas Gerais, Brazil. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 18, p. 180-182, 2001.

STARK, D. R. Primary gastrointestinal histoplasmosis in a cat. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 18, p. 154-156, 1982.

TYRE, E.; EISENBART, D.; FOLEY, P.; et al. Histoplasmosis in a dog from New Brunswick. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 48, p. 734-736, 2007.



UEDA, Y.; SANO, A.; TAMURA, M.; et al. Diagnosis of histoplasmosis by detection of the internal transcribed spacer region of fungal rRNA gene from a paraffin - embedded skin sample from a dog in Japan. **Veterinary Microbiology**, v. 94, p. 219-224, 2003.

UNIS, G.; PÊGAS, K. L.; SEVERO, L. C. Histoplasmoma pulmonar no Rio Grande do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, n. 1, p. 11, 2005.

UNIS, G.; SILVA, V. B., SEVERO, L. C. Histoplasmose disseminada e SIDA: Importância do meio de cultivo para o espécime clínico-broncoscópico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 3, p. 234-237, 2004.

WOODS, J. P. Knocking on the right door and making a comfortable home: *Histoplasma capsulatum* intracellular pathogenesis. **Current Opinion in Microbiology**, v. 6 p. 327-331, 2003.

ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M.; WANKE, B. Isolamento do *Histoplasma capsulatum* de animais silvestres no município do Rio de Janeiro. **Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v. 2, n.1, p. 42-52, 1986.

*Autor para correspondência:*

*Alessandra Jacomelli Teles.*

*MICVET - Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Micologia Veterinária, Departamento de Veterinária Preventiva,  
Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas.  
Campus Universitário Capão de Leão, s/nº, caixa postal 354, CEP – 96010-900, RS, Brasil.*

*Ale.teles@gmail.com*