

GISELA UNIS

T 1458

HISTOPLASMOSE NO TESTE TERAPÊUTICO PARA TUBERCULOSE
Busca de casos pela imunodifusão

MED
T
WC465
U58h
2000

PORTO ALEGRE
2000



GISELA UNIS

HISTOPLASMOSE NO TESTE TERAPÊUTICO PARA TUBERCULOSE
Busca de casos pela imunodifusão

Dissertação apresentada no curso de
Pós-Graduação em Pneumologia da
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, para obtenção do grau de Mestre.

Professor orientador:
Dr. LUIZ CARLOS SEVERO

FICHA CATALOGRÁFICA

MED
T
WC465 U58n 2000

05189980

[0289040] Unis, Gisela. Histoplasmose no teste terapêutico para tuberculose: busca de casos pela imunodifusão. 2000. 65 f. : il.

UNIS, Gisela

Histoplasmose no teste terapêutico para tuberculose. Busca de casos pela imunodifusão / Gisela Unis. -- Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2000.

X, 65p.

Dissertação de Mestrado - Pneumologia -- Faculdade de Medicina.

1. Histoplasmose.
2. *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum*.
3. Tuberculose
4. Teste terapêutico.
5. Imunodifusão.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Luiz Carlos Severo pelo estímulo, orientação impecável, disposição e atenção minuciosa dispensados, legítimo “mestre”.

Ao Dr. José da Silva Moreira, representando o curso de Pós-Graduação em Pneumologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

À toda equipe do Laboratório de Microbiologia Clínica pela total disposição em ajudar, em especial ao Flávio de Mattos Oliveira pela colaboração durante todo o processo de realização da dissertação e à Luciana Silva Guazelli pela realização das provas sorológicas.

Ao Dr. Virgílio Tonietto e à Dra Marisa Pereira pela disponibilização dos prontuários e pela preciosa colaboração com referência aos dados clínicos.

À toda equipe do Serviço de Tisiologia do Centro de Saúde Modelo em especial Naná, Teresa, Gláucia e Walmor, incansáveis na colaboração para busca de pacientes e bom humor contagiante e ao Walmor pela colheita do material.

Ao Dr. Klaus Irion pela interpretação radiológica, pela disponibilidade e sempre boa vontade em colaborar.

À querida amiga Helena Barreto dos Santos pela colaboração e disponibilidade, em especial pela análise estatística.

Ao secretário da Pós-Graduação Marco Aurélio da Silva pela eterna disposição em ajudar.

Aos meus pais, Luiz e Reislá pelo apoio incondicional.

Ao Zé e ao Nelson pelas horas de descontração.

À Yara e a Joice pelo apoio e pelas horas de desconcentração.

Ao Renato pela arte final, suporte em informática e por acompanhar todo o trabalho ao meu lado, sempre me estimulando.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de Mestrado.

À todos que, de uma forma ou de outra, colaboraram para a realização deste trabalho.

RESUMO

Foram analisados soromicologicamente, para histoplasmose e paracoccidioidomicose, 65 pacientes em teste terapêutico para tuberculose pulmonar e/ou pleural, no período de março à julho de 1998, atendidos no Centro de Saúde Modelo (Secretaria de Saúde e do Meio Ambiente) em Porto Alegre. Entre os pacientes, foi identificado um caso de histoplasmose disseminada em paciente com Aids, no segundo teste terapêutico para tuberculose sem resposta clínica aos tuberculostáticos. Não foram identificados casos de paracoccidioidomicose.

A histoplasmose é uma realidade em nosso meio e é necessário diagnosticá-la, uma vez que é possível alterar o curso da doença, principalmente em pacientes imunodeprimidos. Propõe-se como triagem mínima o teste de imunodifusão pela sua praticidade econômica e técnica.

Foram revisados e discutidos brevemente 45 casos clínicos de histoplasmose e três levantamentos de intradermoreação com histoplasmina no estado do Rio Grande do Sul. Tanto os relatos de caso como os inquéritos epidemiológicos reforçam a necessidade de maiores estudos sobre a histoplasmose em nosso meio.

SUMMARY

From march to july, 1998, a soromycologic analysis for histoplasmosis and paracoccidioidomycosis was done in 65 patients receiving medication for an unproved tuberculosis in a public medical center (Centro de Saúde Modelo) situated in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Among these patients, a case of disseminated histoplasmosis was identified in a patient with Aids in her second treatment for tuberculosis without clinical improvement. It was not identified any case of paracoccidioidomycosis.

Histoplasmosis is a reality in our state and it is very important to make the diagnosis, once it is possible to change its natural course, specially in imunodepressed patients. It is proposed the immunodifusion test as a minimal trial as it is economically and technically feasible.

A review and a brief discussion of 45 clinical cases of histoplasmosis and three studies of prevalence of cutaneous positivity to histoplasmin in the State of Rio Grande do Sul were done. Both the cases and the epidemiologic surveillances reinforce the need for further studies about histoplasmosis in our state.

SUMÁRIO

Resumo.....	IV
Summary.....	VI
Lista de tabelas.....	X
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Aspectos históricos.....	3
1.1.1. Nótula histórica.....	6
1.2. Aspectos gerais.....	7
1.2.1. Ecologia.....	7
1.2.2. Aspectos clínicos.....	9
1.2.3. Classificação clínica.....	14
1.2.4. Aspectos diagnósticos.....	15
1.3. Histoplasmoze no Rio Grande do Sul.....	17
1.4. Justificativa.....	23
2. OBJETIVOS.....	24
2.1. Objetivo geral.....	25
2.2. Objetivos específicos.....	25
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	26
3.1. Área de estudo.....	27
3.2. Casuística.....	28
3.3. Variáveis de risco.....	29
3.4. Análise estatística.....	29
4. RESULTADOS.....	30
4.1. Relato do caso.....	35
5. DISCUSSÃO.....	42
6. CONCLUSÕES.....	49
ANEXOS.....	51
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57

Lista de tabelas:

1. Micoses sistêmicas.....	2
2. Características da histoplasmose pulmonar aguda.....	10
3. Quarenta e cinco casos de histoplasmose relatados no Rio Grande do Sul....	19
4. Três Inquéritos epidemiológicos com histoplasmina realizados no Rio Grande do Sul.....	20
5. Descrição da população estudada.....	31
6. Fatores de risco na população estudada.....	31
7. Fatores relacionados à tuberculose na população estudada.....	32
8. Doenças associadas na população estudada.....	33
9. Sorologia para HIV na população estudada.....	33
10. Tipo de tuberculose na população estudada.....	33
11. Imunodifusão para histoplasmose na população estudada.....	34
12. Imunodifusão para paracoccidiodomicose na população estudada.....	34
13. Distribuição de casos de tuberculose notificados em 1998 por unidade federada, Brasil	44

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

As micoses sistêmicas, causadas por fungos de dimorfismo térmico, habitam saprobioticamente o solo (fase filamentosa), se encontram em regiões endêmicas e apresentam uma forma semelhante a uma levedura ou esférula nos tecidos (Tabela 1). Um dos fatores limitantes para o estudo destas infecções é a falta de notificação compulsória.

TABELA 1 - MICOSES SISTÊMICAS POR FUNGOS DIMÓRFICOS TÉRMICOS

MICOSES SISTÊMICAS	PATÓGENOS PRIMÁRIOS
BLASTOMICOSE	<i>Blastomyces dermatitidis</i>
COCCIDIOIDOMICOSE	<i>Coccidioides immitis</i>
HISTOPLASMOSE	<i>Histoplasma capsulatum</i>
PARACOCIDIOIDOMICOSE	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>

A blastomicose tem como principais áreas endêmicas os Estados Unidos e o Canadá, tendo sido descritos casos na África (KWON-CHUNG & BENNETT, 1992). A coccidioidomicose é endêmica nos Estados Unidos, México e algumas áreas da América Central e América do Sul (AMPEL, 2000). Recentemente, documentou-se o nordeste brasileiro como região endêmica de coccidioidomicose (MARTINS et al., 1997).

A micose sistêmica mais conhecida no Brasil é a paracoccidioidomicose (BRUMMER, CASTANEDA, RESTREPO, 1993). Quanto à histoplasnose, não temos uma idéia exata da prevalência em nosso meio (LONDERO & RAMOS, 1978).

1.1. Aspectos históricos

A histoplasnose foi descrita pela primeira vez em 1905 por Samuel Taylor Darling, patologista americano recém chegado ao Panamá, durante a construção do canal, influenciado pelos trabalhos de Leishman e Donovan que haviam descrito calazar em Calcutá e Madras, respectivamente. A doença foi descrita enquanto examinava tecidos de autópsia de um nativo da Martinica que morreu de uma doença febril, progressiva, com anemia e hepatoesplenomegalia. O nome do agente, *Histoplasma capsulatum*, originou-se do aspecto microscópico do fungo, a sua forma tecidual, que, na opinião de Darling, parecia ter cápsula, sugeria um plasmódio e estava fagocitado num histiócito (DARLING, 1906). A micose foi descrita como protozoose americana. O nome persistiu apesar do fato de ele ser um fungo, sugerido pela primeira vez por ROCHA-LIMA (1912) e de ter sido comprovado por microscopia que ele não possuía uma cápsula. DEMONBREUN (1934) demonstrou o dimorfismo térmico do fungo, micelial em temperatura ambiente e leveduriforme a 37°C.

Gradualmente mais casos foram relatados, a maioria proveniente de autópsias e a maior parte dos Estados Unidos central. Uma revisão feita por PARSONS & ZARAFONETIS (1945) arrolou 71 casos da literatura mundial estabelecendo aspectos patológicos e principais manifestações clínicas. A micose era tida como rara e fatal. Mais tarde esta forma descrita por PARSONS & ZARAFONETIS, confirmada e acrescida por várias revisões foi chamada de histoplasnose disseminada (GOODWIN et al., 1980). No mesmo período, vários estudos realizados pelo Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos definiram uma grande área com uma incidência extremamente alta de reatividade cutânea à histoplasmina nos Estados Unidos central (PALMER, 1945).

PALMER (1945) registrou a ocorrência de uma forma subclínica e sua grande prevalência a partir de estudos em pessoas aparentemente saudáveis com pequenas calcificações em seus pulmões e não-reatores à tuberculina.

EMMONS (1949) e outros pesquisadores do Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos demonstraram que o solo era o habitat natural do *H. capsulatum*. Dois anos após, AJELLO & ZEIDBERG (1951) demonstraram que o crescimento do fungo era mais abundante em solos próximos a galinheiros.

A histoplasmose aguda, usualmente regressiva, mas frequentemente sintomática, foi descrita entre 1948 e 1953. A doença, semelhante à Influenza, autolimitada, atacou grupos de indivíduos sujeitos à exposição maciça a conídios do *H. capsulatum*, como regra de solo enriquecido com excrementos de pássaros (GRAYSTON & FURCOLOW, 1953).

Várias epidemias de histoplasmose foram relatadas a partir de 1947 confirmando a importância de excrementos de pássaros e morcegos como fontes de contaminação (ZEIDBERG et al., 1952; GOODWIN, LOYD, DES PREZ, 1981). Provavelmente a maior epidemia descrita envolveu aproximadamente 150.000 pessoas em Indianápolis, Indiana em 1978 e 1979 (WHEAT et al., 1981).

A histoplasmose pulmonar crônica, semelhante à tuberculose, foi primeiramente descrita em autópsia por MELENEY (1941) e em um paciente vivo em 1948 (JOHNSON & BATSON, 1948; BUNNELL & FURCOLOW, 1948). Estimulados pela semelhança entre a histoplasmose pulmonar crônica e a tuberculose, FURCOLOW et al. procurou entre os pacientes internados em sanatórios com tuberculose cavitária avançada nos Estados Unidos central e encontrou vários pacientes com positividade para o *H. capsulatum* ao invés do *M. tuberculosis* em cultivo do escarro (FURCOLOW & BRASHER, 1956; FURCOLOW et al., 1962). Muitos casos de histoplasmose cavitária progressiva evoluíram para insuficiência respiratória e morte. A doença ficou identificada

como lentamente progressiva e quase sempre fatal até que estudos mais recentes mostraram formas mais precoces e regressivas.

Os casos de histoplasmose da literatura mundial foram revisados, formando um quadro da distribuição geográfica da histoplasmose doença e da infecção por *H. capsulatum*, pela sensibilidade à histoplasmina (MOCHI & EDWARDS, 1952; EDWARDS & KLAER, 1956; AJELLO, 1958). A partir destes dados a micose ficou reconhecida como doença das Américas, pela sua prevalência. Em um período relativamente curto de tempo desde o primeiro relato da doença, cinquenta anos, já se conhecia o agente etiológico, a patogênese, variações do quadro clínico, testes diagnósticos e epidemiologia da histoplasmose (SCHWARZ & BAUM, 1957).

GOODWIN & DES PREZ (1973) classificaram a micose em formas clínicas de acordo com o estado imunitário do paciente e da quantidade de propágulos inalados. Os autores enfatizaram que a doença é na maioria das vezes assintomática e regressiva. Os adultos normais são mais suscetíveis a produzir sintomas quando há uma exposição maciça ao agente. A síndrome clínica produzida é diferente naqueles não previamente expostos daqueles previamente infectados.

1.1.1. NÓTULA HISTÓRICA

1905	DARLING	Descrição da doença disseminada.
1912	ROCHA-LIMA	Sugere etiologia fúngica.
1934	DODD TOMPKINS	Diagnóstico antemortem.
	DE MONBREUN	Isolamento e identificação do <i>Histoplasma capsulatum</i> em seu dimorfismo.
1945	CHRISTIE PETERSON	Correlação entre reatividade cutânea à histoplasmina e a presença de calcificações pulmonares em pacientes não reatores à tuberculina.
	PARSONS ZARAFONETI	Revisão das manifestações clínicas.
1947	CAIN DEVINS	Microepidemia de histoplasmose.
1949	EMMONS	Habitat natural do <i>H. capsulatum</i> - solo.
1951	AJELLO ZEIDBERG	Crescimento do fungo mais abundante em solos próximos a galinheiros.
1955	STRAUB SCHWARZ	Complexo primário pulmonar.
	GROCOTT	Coloração para reconhecimento do fungo em tecido
1956	EDWARDS	Sensibilidade à histoplasmina no mundo.
	FURCOLOW	Histoplasmose em sanatórios para tuberculose.
1972	KWON-CHUNG	Forma perfeita
1973	GOODWIN DES PREZ	Classificação clínica da micose.

1.2. Aspectos Gerais

1.2.1. Ecologia

A histoplasmose humana é causada por duas variedades do fungo *Histoplasma capsulatum*. A forma clínica mais comum da histoplasmose é causada pelo *H. capsulatum* variedade *capsulatum* que será abordada neste estudo, sendo referido somente como *H. capsulatum*. O *H. capsulatum* variedade *duboisii* é o agente da histoplasmose africana. Uma terceira variedade (*farcinimosum*) é responsável pela linfangite epizoótica em cavalos e mulas (KWON-CHUNG & BENNETT, 1992).

O *H. capsulatum* existe, na natureza, na forma filamentosa e, na temperatura corporal dos mamíferos, na forma de levedura. Seu habitat natural é o solo. Em cultivos à temperaturas abaixo de 35°C e em substratos naturais ele cresce como um fungo filamentoso que produz macroconídios (8-16µm de diâmetro) e microconídios (2-5µm)(PINE, 1960). Os microconídios são considerados os mais infecciosos devido ao seu tamanho, já que quando inalados podem alcançar e se estabelecer em áreas não ciliadas de troca gasosa na árvore brônquica (ductos alveolares e alvéolos) (PINE, 1960; GOODWIN & DES PREZ, 1978). A forma de levedura existe nos tecidos como parasitos dos macrófagos, tem formato ovóide, medindo 1.5 a 2µm por 3 a 3.5µm, sua reprodução ocorre através de brotamento (PINE, 1960).

O *H. capsulatum* cresce em solos com alto conteúdo de nitrogênio, geralmente associado com excremento de pássaros e morcegos (EMMONS, 1949; AJELLO & ZEIDBERG, 1951). O organismo foi isolado pela primeira vez perto de um galinheiro e desde então foi várias vezes encontrado em cavernas, galinheiros, locais habitados por aves e morcegos onde os solos são enriquecidos com as fezes desses animais e há condições ideais de umidade e temperatura. FURCOLOW (1958) relacionou a temperatura entre 22 e 29°C e

umidade de 67 a 87% com a maior presença de testes cutâneos positivos e isolamento do solo.

O vetor principal de disseminação em ambientes abertos é o vento. Em ambientes fechados, como cavernas, são as aves e os morcegos que contribuem para disseminação dos conídios (AJELLO, 1960).

A distribuição do fungo tem sido definida pela determinação da reatividade cutânea à histoplamina em várias partes do mundo. Ele está distribuído nas zonas temperadas do mundo, mas é mais fortemente endêmico nos Estados Unidos central (EDWARDS & BILLINGS, 1971). No Brasil, desde 1949, foram realizados vários inquéritos epidemiológicos que evidenciaram diferentes prevalências da infecção em diversas regiões (LONDERO & RAMOS, 1978). No Rio Grande do Sul, o estudo realizado por Zembrzuski mostrou uma positividade de 89% no vale do rio Jacuí e de 48% em uma cidade localizada na encosta do planalto, demonstrando que este estado é endêmico para histoplasmose (ZEMBRZUSKI, 1993).

1.2.2. Aspectos clínicos

A infecção por *H. capsulatum* em populações normais é essencialmente assintomática e sem conseqüências clínicas significantes (GOODWIN & DES PREZ, 1978). A inalação de conídios causa uma infecção nos pulmões, há uma disseminação hematogênica do organismo. A infecção é controlada restando apenas calcificações residuais nos pulmões e algumas vezes no baço (GOODWIN et al., 1981). Este padrão é similar ao que ocorre na infecção primária na tuberculose.

A infecção primária é sintomática ocasionalmente em lactentes, crianças jovens e raramente em adultos (GOODWIN & DES PREZ, 1978). Assim como na tuberculose primária, em lactentes e crianças jovens há a possibilidade de se tornar disseminada e progressiva. A incidência de infecção primária sintomática é desconhecida porque seu reconhecimento é raro. A forma leve pode se apresentar como um resfriado que inclui tosse seca, dor pleurítica, dispnéia e rouquidão. Na forma moderadamente severa os sinais incluem febre, sudorese noturna, perda de peso, cianose e ocasionalmente hemoptise. Neste grupo de pacientes, algumas vezes o organismo pode ser isolado do escarro através de cultivo. Nos achados radiológicos há infiltrados disseminados ou focos nodulares mínimos. A linfadenopatia hilar e o complexo primário pulmonar estão quase sempre presentes. Em todos os estágios da doença a aparência radiológica é essencialmente idêntica a da tuberculose e só pode ser diferenciada através de técnicas sorológicas, cortes de tecidos apropriadamente corados e isolamento em cultivo (RIPPON, 1988).

A histoplasmose aguda, também conhecida como histoplasmose epidêmica, ocorre quando há exposição com grande inalação de conídios de *H. capsulatum*. As circunstâncias que favorecem a exposição são um local

com a presença do fungo em abundância, as condições do pó, e um evento que levante a poeira como, por exemplo, varrer um galinheiro contaminado (GOODWIN & DES PREZ, 1978).

A doença é mais grave naqueles onde a infecção é primária. Na reinfecção, o período de incubação é maior, o hospedeiro é previamente sensibilizado ao antígeno, já apresentando mecanismos imunes celulares. (Tabela 2)

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DA HISTOPLASMOSE PULMONAR AGUDA

	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	Nodulação miliar
	Adenopatia hilar	Sem adenopatia
	Possível envolvimento pleural	Sem envolvimento pleural
Calcificação tardia	Usual	Nenhuma

GOODWIN & DES PREZ, 1978

A infecção oportunística ocorre naqueles pacientes com alguma anormalidade ou fator predisponente. Na doença disseminada há algum defeito na imunidade celular, enquanto na doença cavitária crônica é um defeito estrutural ou anatômico que predispõe a colonização pelo fungo.

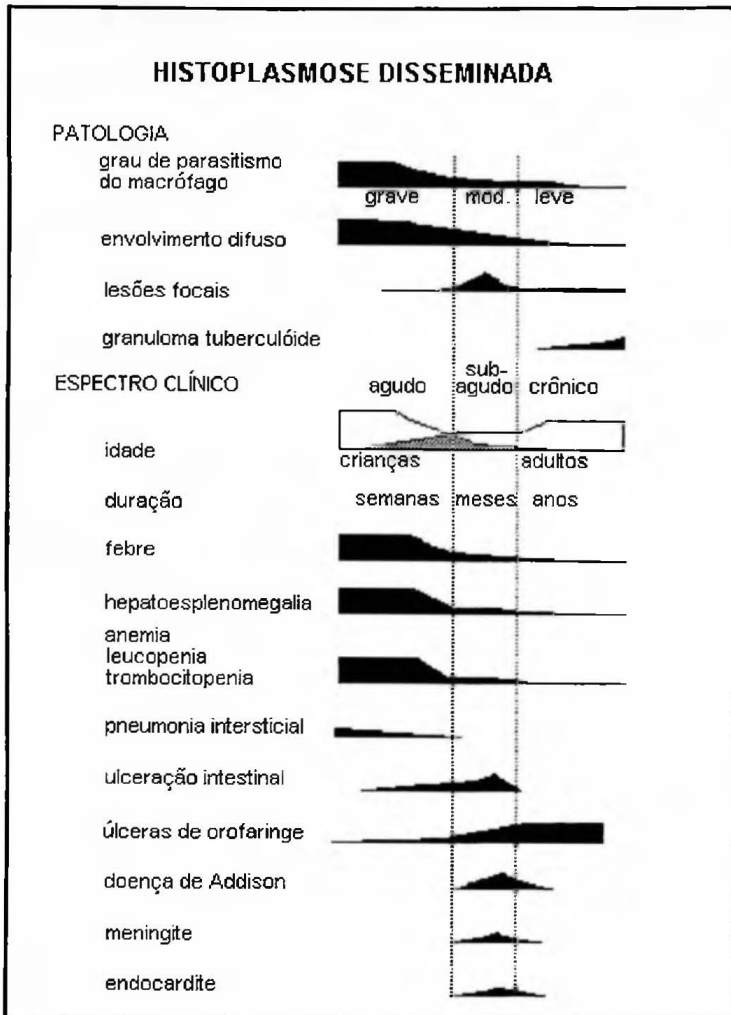


Figura 1 - Aspectos clínicos e anatomia patológica da histoplasmose disseminada (GOODWIN & DES PREZ, 1978)

A doença disseminada é classificada em grave, crônica moderada e crônica leve segundo aspectos da anatomia patológica (Figura 1).

A doença grave ocorre, na maioria das vezes, em crianças durante o primeiro ano de vida. Os sintomas iniciais são tosse, mal estar, febre, anorexia, emagrecimento.

Náuseas, vômitos e diarreia podem ocorrer. A pneumonia intersticial é comum, assim como a hepatoesplenomegalia. Os distúrbios hematológicos são anemia, leucopenia e trombocitopenia. Se não tratada, o curso da doença é fatal em 2 a 10 semanas (GOODWIN et al., 1980).

A doença crônica moderada é mais comum em adultos, apresenta alguns achados da doença grave, porém menos proeminentes e de curso mais crônico. Devido a tendência de lesões focais, o quadro clínico é de destruição de órgãos. Pode haver doença de Addison, meningite, ulceração intestinal ou endocardite. O curso natural da doença é de 6 a 12 meses.

A forma mais comum de histoplasmose disseminada no adulto é a doença crônica leve. A úlcera de orofaringe ocorre em pelo menos 75% dos casos. O curso é lento, apresentando febre baixa intermitente, perda de peso e fadiga por anos. A úlcera de mucosa é o achado mais proeminente e é quem traz o diagnóstico através de biópsia realizada para descartar malignidade. Esta forma da doença se apresenta muitas vezes com envolvimento de um único órgão; como endocardite, meningite, nódulos subcutâneos ou lesões cutâneas.

A histoplasmose pulmonar crônica se desenvolve usualmente em um paciente portador de doença broncopulmonar obstrutiva crônica (DBPOC) com enfisema bolhoso e centrilobular, conforme foi descrito por FURCOLOW & BRASHER (1956); GOODWIN et al. (1976); WHEAT et al. (1984) em análise de duas grandes epidemias urbanas. A história natural desta doença não está claramente definida, mas na sua forma mais comum ela parece ser autolimitada, resolvendo-se espontaneamente em poucas semanas. Mais de 90 por cento de tais pacientes apresentarão testes sorológicos para histoplasma positivos. Aproximadamente 60 por cento dos pacientes apresentarão cultivo do escarro positivo. Tanto na doença cavitária como na doença não cavitária todos os pacientes positivam para banda M no teste de imunodifusão (WHEAT et al., 1982). Os sinais e sintomas associados com histoplasmose pulmonar crônica são comuns aos da tuberculose cavitária, porém menos pronunciados (GOODWIN et al., 1976).

O histoplasmoma, assim como o tuberculoma, é um nódulo fibroso que se desenvolve ao redor de um foco primário de infecção pulmonar cicatrizado. O seu crescimento é lento, podendo atingir 3 a 4 cm em 10 a 20 anos. A calcificação no centro necrótico ocorre cedo, é central, em forma de lâminas ou anéis concêntricos. Este padrão de calcificação pode ser reconhecido radiologicamente em muitos casos (GOODWIN & SNELL,

1969). O histoplasmoma pode também, raramente, ocorrer ao redor de um foco primário cicatrizado nos linfonodos hilares ou mediastinais, causando fibrose mediastinal (GOODWIN, NICKELL, DES PREZ, 1972).

1.2.3. Classificação clínica da histoplasmose

HOSPEDEIRO NORMAL

Exposição leve

Infecção primária usualmente assintomática

Infecção primária ocasionalmente sintomática (crianças jovens)

Reinfecção assintomática

Exposição acentuada

Histoplasmose pulmonar aguda

Tipo primário

Tipo reinfecção

HOSPEDEIRO ANORMAL

Infecção oportunistica

Histoplasmose disseminada (defeito imune)

Histoplasmose pulmonar crônica (defeito estrutural)

Resposta fibrótica excessiva à infecção primária cicatrizante

Histoplasmoma

Fibrose mediastinal ou colagenose

GOODWIN & DES PREZ, 1973.

1.2.4. Aspectos diagnósticos

Os testes imunológicos têm se mostrado úteis no diagnóstico das doenças fúngicas. Embora os cultivos positivos sejam a prova cabal para infecção fúngica, os cultivos apresentam algumas limitações. Na histoplasmose, o cultivo é positivo em 65 a 90% dos pacientes com histoplasmose cavitária ou disseminada mas é geralmente negativo nas síndromes autolimitadas. Muitas vezes uma toracotomia é necessária para obter material adequado para exame histopatológico e cultivo em pacientes criticamente doentes ou com achados radiológicos sugestivos de câncer. O período de duas a quatro semanas para reconhecer o crescimento do *Histoplasma* em cultivo também limita o seu uso (WHEAT, 1993).

Os testes sorológicos para histoplasmose, se bem realizados, são positivos em mais de 90% dos pacientes, incluindo aqueles com doença cavitária ou disseminada (WHEAT et al., 1982). O teste de fixação do complemento (FC) é mais sensível mas mais difícil de realizar e interpretar que a imunodifusão. Por razões técnicas ele necessita de laboratórios com grande demanda e pessoal especializado, usualmente laboratórios de referência (GOODWIN et al., 1981). O teste usa o antígeno miceliano e o antígeno da fase de levedura.

O teste de imunodifusão (ID), usando histoplasmina concentrada, é considerado um teste adjunto ao teste FC; este como prognóstico, aquele como diagnóstico. É uma técnica simples e pouco onerosa, podendo ser realizada em qualquer laboratório. Ele se torna positivo na terceira ou quarta semana após a infecção. A presença de uma linha M significa recuperação da doença ou infecção precoce. A linha H corresponde a presença de infecção ativa. Ela desaparece com a resolução da doença mas pode permanecer presente até dois anos após a cura clínica (RIPPON, 1988). O teste ID é mais específico mas menos sensível que o teste FC e menos de 20% demonstram a banda H (WHEAT, 1993). Segundo KAUFMAN (1983), os testes de FC ou ID podem ser

usados para o diagnóstico tanto isolados como em combinação. A especificidade dos testes de FC e ID são de 94.5% e 99.5%, respectivamente (MACKENZIE, 1983).

No teste FC, títulos da fase de levedura de 1:32 ou maiores são considerados altamente sugestivos e títulos de 1:8 e 1:16 como evidência presuntiva de histoplasmose. Títulos miceliais de pelo menos 1:8 e bandas M ou H pela ID são tão específicas quanto os títulos da fase de levedura de 1:32 ou maiores e devem ser considerados como altamente sugestivos de histoplasmose (KAUFMAN, 1971; WHEAT, 1982).

O teste cutâneo com histoplasmina promove a produção de anticorpos anti-*Histoplasma* em indivíduos com teste cutâneos positivos, funcionando como dose de reforço (efeito *booster*). Estes anticorpos são detectados pela FC (usualmente títulos 1:8 ou 1:16) e pela ID. Este efeito *booster* complica a interpretação dos testes sorológicos. Portanto, o teste cutâneo fica restrito a sua maior indicação, levantamento epidemiológico.

O radioimunoensaio para antígenos polissacarídeos do *Histoplasma* (HPA) foi desenvolvido por Wheat e mostrou ser importante na detecção de histoplasmose disseminada (WHEAT et al., 1983). Nos pacientes imunocompetentes, o antígeno desaparece com o tratamento. Sua persistência sugere infecção ativa ou Aids onde há necessidade de uma terapia supressiva crônica (WHEAT, 1993). Este teste, de grande potencialidade, tem duas restrições importantes, a radiação e o fato de não estar amplamente disponível.

1.3. Histoplasmose no Rio Grande do Sul

A magnitude da histoplasmose no Rio Grande do Sul começou a ser verificada a partir dos casos publicados e inquéritos intradérmicos realizados nas duas últimas décadas, embora em 1960, em artigo intitulado “Micoses Pulmonares no Brasil”, Carneiro já tivesse chamado atenção para a doença, sua semelhança com a tuberculose, a idéia errônea da literatura médica nacional que sugeria a raridade da histoplasmose e a não publicação de casos reconhecidos (CARNEIRO, 1960). Neste artigo se comentam dois casos de histoplasmose pulmonar diagnosticados em Porto Alegre através de cultivo do escarro. No mesmo ano, foi relatado caso de doença disseminada diagnosticado por biópsia hepática (FAGUNDES & LIMA, 1960). Em 1965, é publicado um caso da forma disseminada juvenil proveniente de Jaguarí. Neste artigo se comenta serem 20 os casos verificados no Brasil, sendo 11, achados de necrópsia. Os autores também comentam que a doença deve ser mais freqüente do que se supõe (AGOSTINI et al., 1965). Ao todo, foram relatados 6 casos de histoplasmose no Rio Grande do Sul até os anos 80, contando com um caso publicado no Uruguai de um brasileiro residente em Uruguaiana (CONTI-DIAZ & LUZ, 1968) e um caso de histoplasmoma encefálico diagnosticado em 1979 e publicado por COUTINHO et al. em 1981.

A partir de 1980 foram diagnosticados 39 casos de histoplasmose. Inicialmente, houve um predomínio de histoplasmose pulmonar aguda, diagnosticado em vigência de teste terapêutico para tuberculose (SEVERO et al., 1981, 1986, 1993; SEVERO, KAEMMERER, CHAIEB, 1982). Todos evoluíram bem, quatro sem medicação específica e dois com itraconazol. Dos 28 casos de histoplasmose disseminada descritos, vinte e sete (96,4%) estavam associados à Aids e um caso à mieloma múltiplo (PINOTTI et al., 1983; ROCHA &

SEVERO, 1994; MEZZARI et al., 1992; LOPES et al., 1994b). Dois destes pacientes tinham tuberculose comprovada associada (PINOTTI et al., 1983; MEZZARI et al., 1992).

No estudo de 25 casos de histoplasmose e Aids, um terço dos pacientes estava sendo tratado para tuberculose, sem confirmação diagnóstica (ROCHA & SEVERO, 1994). Foram publicados dois casos de peritonite isolada por *H. capsulatum* durante diálise peritoneal ambulatorial contínua (LOPES et al., 1993, 1994). Dois casos de histoplasmose pulmonar crônica foram publicados por SEVERO et al., 1997. Um dos pacientes (caso 2) foi tratado para tuberculose mesmo com pesquisa de BAAR no escarro e teste tuberculínico negativos. Em 1998 foi publicado um caso de histoplasmose disseminada aguda na infância, em um paciente de 19 meses de idade, não imunossuprimido, o oitavo caso publicado no Brasil (SEVERO et al., 1998). O sumário da casuística de histoplasmose do Rio Grande do Sul pode ser observado na Tabela 3.

O isolamento no solo do Rio Grande do Sul foi descrito pela primeira vez em 1986 por SEVERO e colaboradores que, através da história clínica e de dados epidemiológicos em um caso de histoplasmose pulmonar aguda, identificaram a fonte natural do *H. capsulatum* em uma área rural de General Câmara (SEVERO et al., 1986).

A histoplasmose-infecção foi primeiramente abordada por um inquérito intradérmico com histoplasmina realizado em 1950 na Casa de Correção de Porto Alegre, aplicado em 870 detentos. Destes, 127 (14,6%) apresentaram sensibilidade à histoplasmina (MARSIAJ, PY, PÊGAS, 1950). Em 1959, foram pesquisados 113 universitários em Santa Maria, achando-se uma positividade de 9.7% (FISCHMAN, 1959). Mais tarde, realizou-se um inquérito epidemiológico pela prova intradérmica com histoplasmina em duas regiões do Rio Grande do Sul, demonstrando que o vale do rio Jacuí é área hiperendêmica para esta doença (ZEMBRZUSKI et al., 1996). Comparando a população do Vale do Rio Jacuí

(Cachoeira do Sul) com a da encosta do planalto (Santo Ângelo), a prevalência de testes positivos foi de 89 e 48%, respectivamente (Tabela 4).

TABELA 3 - QUARENTA E CINCO CASOS DE HISTOPLASMOSE RELATADOS NO RIO GRANDE DO SUL.

N ^o DE CASOS	TIPO DA DOENÇA	DIAGNÓSTICO	REFERÊNCIA
2	pulmonar	cultivo do escarro	CARNEIRO, 1960
1	disseminada	histologia	FAGUNDES & LIMA, 1960
1	disseminada juvenil	histologia	AGOSTINI et al., 1965
1	não descrito	não descrito	CONTI-DIAZ & LUZ, 1968
1	histoplasmoma encefálico	histologia	COUTINHO et al., 1981
2	pulmonar aguda	histologia	SEVERO et al., 1981
1	pulmonar aguda	histologia	SEVERO et al., 1982
1	pulmonar aguda	histologia, cultivo, ID, FC	SEVERO et al., 1986
2	pulmonar aguda	imunodifusão	SEVERO et al., 1993
1	disseminada	histologia	PINOTTI et al., 1983
1	disseminada	histologia e cultivo	MEZZARI et al., 1992
1	disseminada	histologia e cultivo	LOPES et al., 1994b
25	disseminada	histologia, cultivo, ID	SEVERO & ROCHA, 1988 ROCHA & SEVERO, 1994
1	disseminada aguda	histologia, cultivo, ID	SEVERO et al., 1998
1	peritonite	histologia e cultivo	LOPES et al., 1993
2	pulmonar crônica	histologia e cultivo	SEVERO et al., 1997
1	peritonite	cultivo	LOPES et al., 1994a

**TABELA 4 - TRÊS INQUÉRITOS EPIDEMIOLÓGICOS COM HISTOPLASMINA
REALIZADOS NO RIO GRANDE DO SUL**

Cidade	População estudada		Reações positivas	Diluição	Referência
		Nº	%		
Porto Alegre	Presidiários	870	14.6	1:100	MARSIAJ et al., 1950
Várias	Universitários	113	9.7	1:1000	FISCHMAN, 1959
Cachoeira do Sul	Soldados	191	89	1:500	ZEMBRZUSKI, 1993
Santo Ângelo	Soldados	161	48	1:500	ZEMBRZUSKI, 1993

No Rio Grande do Sul, a casuística do Laboratório de Microbiologia Clínica, Instituto de Pesquisa e Diagnóstico (IPD), Santa Casa foi de 151 casos de outubro de 1978 à abril de 1999 (SEVERO, dados não publicados, 1999), ver Figura 2.

O alto índice de positividade à histoplasmina (ZEMBRZUSKI, 1993), os casos de histoplasmose publicados, incluindo o número surpreendente de histoplasmose disseminada como infecção oportunística em pacientes com Aids (ROCHA, 1992) e a casuística do Laboratório de Microbiologia Clínica, IPD, Santa Casa corroboram a idéia de estarmos em região hiperendêmica da micose (SEVERO, 1998).

A distribuição no mapa do Rio Grande do Sul (Figuras 2 e 3), corroborado pelo teste cutâneo de ZEMBRZUSKI (1993), identificou os vales dos rios Jacuí e Vacacaí como endêmicos para histoplasmose à semelhança dos Estados Unidos com o predomínio da micose nos vales dos rios Mississipi, Ohio e Missouri (RIPPON, 1988).

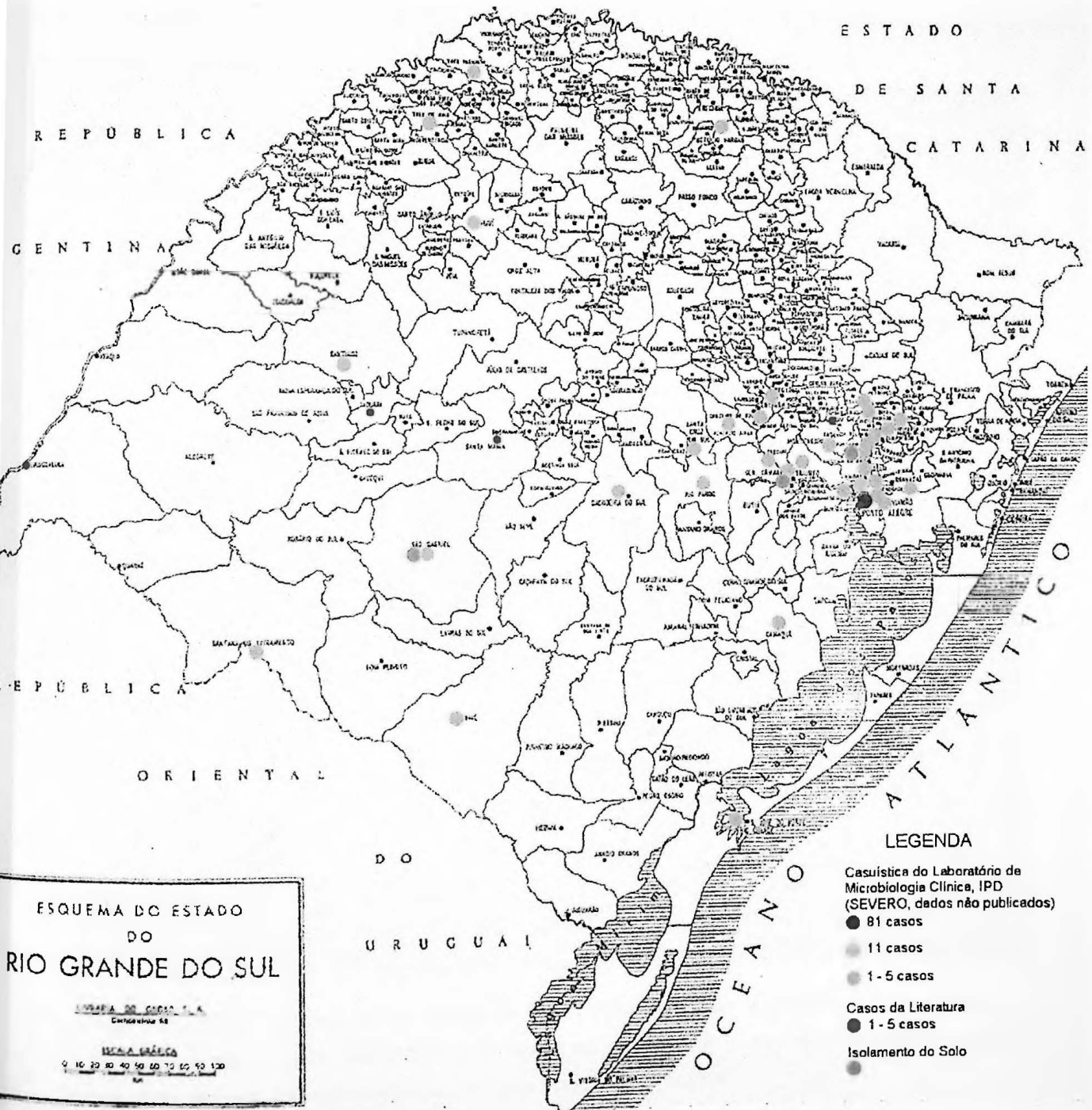


Figura 2 - Casos de histoplasmose distribuídos no Rio Grande do Sul



Figura 3 - Mapa do relevo do Rio Grande do Sul. A faixa azul junto ao paralelo 30' (Porto Alegre – Uruguaiana) mostra a bacia hidrográfica do rio Jacuí e seus afluentes; ao norte, o planalto e ao sul, o maciço cristalino. A distribuição da histoplasnose da figura 2 segue o vale dos rios.

1.4. Justificativa

É de grande importância a separação entre tuberculose e as micoses sistêmicas porque elas têm tratamentos específicos. Quando não diagnosticadas, as micoses são muitas vezes tratadas como tuberculose, retardando uma terapêutica efetiva, podendo acarretar em seqüelas importantes para os pacientes ou mesmo a morte.

Vários autores salientam a semelhança da histoplasmose com a tuberculose em todas as apresentações clínicas da doença. GOODWIN & DES PREZ (1978), ao descreverem a infecção primária na histoplasmose, comentam sua semelhança com a infecção primária na tuberculose. LOEWEN, PROCKNOW, LOOSLI (1960) referem que a histoplasmose pulmonar aguda e crônica frequentemente não podem ser distinguidas clínica ou radiologicamente da tuberculose. As alterações radiológicas da reinfecção na histoplasmose aguda, granulomatose disseminada, são indistinguíveis da tuberculose miliar (GOODWIN & DES PREZ, 1978). RIPPON (1988) descreve que, em todos os estádios de sua patogênese, a histoplasmose mimetiza a tuberculose, dificultando a diferenciação dessas doenças. Somente o cultivo e/ou evidência sorológica adequada provêm o diagnóstico correto.

É necessário realizar um estudo para verificar a real magnitude do problema, incluindo, nos diagnósticos diferenciais de infecções respiratórias granulomatosas ou infecções disseminadas, a possibilidade de serem de origem fúngica.

O primeiro passo no diagnóstico de uma doença é ter em mente a possibilidade de sua existência. No caso da histoplasmose, é de fundamental importância saber o benefício e a limitação das técnicas de laboratório. Chamar atenção para estes dois tópicos justifica o presente trabalho.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Identificar casos de histoplasmosose no teste terapêutico para tuberculose.

2.2. Objetivos específicos

1. Triagem sorológica

1.1 Levantar a prevalência de histoplasmosose na população de pacientes em tratamento para tuberculose pulmonar e/ou pleural sem confirmação baciloscópica (teste terapêutico), em um posto de saúde da região metropolitana, referência para o tratamento da tuberculose, através de imunodifusão;

1.2 Realizar triagem sorológica para paracoccidiodomicose através de imunodifusão.

2. Divulgar técnicas simples para a triagem da histoplasmosose.

3. Reavaliar critérios de teste terapêutico para tuberculose, indicando critério de suspeita de histoplasmosose.

4. Revisar a literatura sobre histoplasmosose no Rio Grande do Sul.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Área de estudo

O presente trabalho foi realizado em um serviço de referência para tuberculose. O local escolhido foi o serviço de Tisiologia do Centro de Saúde Modelo que se localiza no bairro Santana, uma área central de Porto Alegre. Os serviços de tisiologia são regionalizados com o objetivo de controlar a assiduidade do paciente, facilitar o acesso do paciente ao posto e a busca de comunicantes de tuberculose e sintomáticos respiratórios previstos em relação ao número de habitantes da região. O atendimento do serviço de Tisiologia do Centro de Saúde Modelo compreende uma área que se estende do lado direito da Av. Independência no sentido centro-bairro até o lado esquerdo da Av. Bento Gonçalves no sentido centro-bairro. No ano de 1998 foram notificados 1764 casos novos de tuberculose em Porto Alegre, sendo 468 no Centro de Saúde Modelo, vinte e seis e meio por cento (26.5%) dos casos de toda Porto Alegre.

O serviço de Tisiologia do Centro de Saúde Modelo consta de três médicos e quatro auxiliares de enfermagem que fazem atendimento direto aos pacientes. Os pacientes vêm encaminhados por outros médicos para avaliação diagnóstica ou como tuberculosos para tratamento específico. Todos os pacientes são avaliados pelo médico e para cada caso de tuberculose é aberto um prontuário e fornecido os tuberculostáticos. O paciente é acompanhado mensalmente pelo médico. Nos pacientes com tosse produtiva é realizado duas colheitas de escarro para pesquisa de bacilos álcool-ácido resistente (BAAR) pelo método de Ziehl-Neelsen. É solicitado uma amostra de escarro mensal para controle de tratamento. O serviço dispõe de laboratório próprio para preparação e leitura das lâminas. Naqueles pacientes com forte suspeita de tuberculose mas que não foi possível identificar o BAAR, a critério médico, pode-se iniciar a medicação sem

comprovação diagnóstica. Estes casos são denominados de testes terapêuticos e na forma pulmonar, não devem ultrapassar 20 % dos casos iniciados (STRUMPF, TSANG, SAYRE, 1979). Muitas vezes o paciente inicia o teste terapêutico durante hospitalização prévia ao comparecimento no posto, dificultando a avaliação dos critérios utilizados.

3.2. Casuística

Os critérios de inclusão foram:

- estar realizando teste terapêutico para tuberculose pulmonar e/ou pleural;
- frequentar o serviço no período da manhã;
- consentir.

O procedimento realizado com cada paciente se constituiu de uma explicação oral, consentimento por escrito (Anexo I), ficha epidemiológica preenchido pelo examinador (Anexo II) e colheita de amostra de sangue.

O material foi levado ao Instituto de Pesquisas Diagnósticas (IPD), Santa Casa onde foi centrifugado para separar o soro e congelado.

Realizou-se teste de imunodifusão para histoplasmose e paracoccidiodomicose.

Os critérios de exclusão foram:

- familiar substituindo o paciente na consulta;
- recusa do paciente;
- frequentar o posto no horário da tarde;
- diagnóstico de tuberculose extrapulmonar exceto pleural.

Foram analisados no período de um mês de 26.03.98 à 27.04.98 todos os prontuários dos pacientes que tinham consulta marcada num total de 210 prontuários. No período de 10.06.98 à 10.07.98 foram revisados novamente todos

os prontuários dos pacientes com consulta marcada neste período, num total de 179 prontuários. A partir desta data, foram analisados 96 prontuários novos de pacientes inscritos no programa de tuberculose. O número de pacientes realizando teste terapêutico para tuberculose pulmonar e/ou pleural foi de 80, destes, 65 participaram do estudo.

3.3. Variáveis de risco

Para cada paciente foi preenchida uma ficha epidemiológica (Anexo II).

3.4. Análise estatística

Os dados foram digitados no programa *SPSS for windows*. Foi realizado uma análise de frequência simples das variáveis estudadas.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Durante o período do estudo, foram revisados 485 prontuários, destes, 80 estavam realizando teste terapêutico para tuberculose pulmonar e/ou pleural e 65 pacientes participaram do estudo, tendo sido realizado com estes uma ficha epidemiológica e a colheita de uma amostra de sangue.

A mediana da idade dos 65 pacientes foi de 36 anos, sendo a idade mínima de 4 e a idade máxima de 75 anos; 32 pacientes eram do sexo masculino e 33 do sexo feminino. Quarenta e dois (64,6%) eram de cor branca e 23 (35,4%), não branca (Tabela 5).

TABELA 5 – DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Variável	N ^o	%
SEXO		
Masculino	32	49,2
Feminino	33	50,8
COR DA PELE		
Branca	42	64,6
Não branca	23	35,4

Dos 65 pacientes, 17 (26,2%) referiram algum tipo de exposição às reserváreas do *H. capsulatum* e somente um (1,5%) tinha a profissão associada com risco (agricultor)(Tabela 6).

TABELA 6 – FATORES DE RISCO

Variável	N ^o	%
Exposição às reserváreas	17	26.2
Profissão associada à risco		
Agricultor	1	1.5

Trinta e um pacientes (47,7%) haviam sido vacinados previamente com BCG. O teste de Mantoux foi realizado em 42 (64,6%) pacientes, tendo sido

reator forte em 52,3%; reator fraco em 3,1% e não reator em 7,7%. Vinte e seis (40%) pacientes referiram ser comunicantes de tuberculose (Tabela 7).

TABELA 7 – FATORES RELACIONADOS À TUBERCULOSE

Variável	N ^o	%
BCG		
Sim	31	47.7
Não	32	49.2
Não informado	2	3.1
TESTE DE MANTOUX		
Sim	41	63.1
Não	3	4.6
Não informado	21	32.3
RESULTADO DO MANTOUX		
Reator forte	34	82.9
Reator fraco	2	4.9
Não reator	5	12.2
COMUNICANTE DE TUBERCULOSE		
Sim	26	40
Não	36	55.4
Não informado	3	4.6

Quatorze pacientes (21,5%) apresentavam alguma doença associada. Dez (15,4%) apresentavam Aids; dois apresentavam diabetes melito; um apresentava lúpus eritematoso sistêmico e um, câncer de ovário (Tabela 8). A sorologia para o vírus da imunodeficiência adquirida (Anti-HIV) havia sido realizada em 25 pacientes, tendo sido reagente em 10 pacientes, 40% daqueles que realizaram (Tabela 9).

TABELA 8 – DOENÇAS ASSOCIADAS

Variável	N ^o	%
Sem doença	51	78.5
Aids	10	15.4
Diabetes melito	2	3.1
Lúpus Eritematoso Sistêmico	1	1.5
Câncer de ovário	1	1.5

TABELA 9 – SOROLOGIA ANTI-HIV

Variável	N ^o	%
Não realizado	40	61.5
Realizado	25	38.5
Resultado		
Não reagente	15	60
Reagente	10	40

Quarenta pacientes (61,5%) estavam em tratamento para tuberculose pulmonar; 24 (36,9%) para tuberculose pleural e um paciente (1,5%) tinha o diagnóstico de tuberculose pulmonar e pleural (Tabela 10). Dos 41 pacientes com diagnóstico de tuberculose pulmonar, 31 apresentavam pelo menos uma amostra de escarro para bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) negativa; 10 não apresentavam escarro. Todos os pacientes com diagnóstico de tuberculose pleural tinham pesquisa de BAAR negativas no líquido pleural e na biópsia.

TABELA 10 – TIPO DE TUBERCULOSE DIAGNOSTICADA

Variável	N ^o	%
Pulmonar	40	61.5
Pleural	24	36.9
Pulmonar e pleural	1	1.5

A maioria dos pacientes estava sendo tratada com esquema tríplice, rifampicina, isoniazida e pirazinamida (RHZ)(93,8%) e somente quatro (6,2%) tinham história de tratamento prévio para tuberculose. Destes, três eram pulmonares e uma era pleural, três casos sem confirmação da doença e um caso de tuberculose pulmonar há mais de 30 anos sem dados sobre a confirmação.

A imunodifusão para histoplasmose foi realizada nos 65 pacientes tendo sido positiva em um paciente. Cinco amostras de sangue hemolisaram, não tendo sido possível realizar nova colheita (Tabela 11).

TABELA 11 – IMUNODIFUSÃO PARA HISTOPLASMOSE

Variável	N ^o	%
Positiva	1	1.5
Negativa	59	90.8
Não feita	5	7.7

A imunodifusão para paracoccidiodomicose foi realizada nos 65 pacientes tendo sido negativa em 60. Cinco amostras de sangue hemolisaram, não tendo sido possível realizar nova colheita (Tabela 12).

TABELA 12 – IMUNODIFUSÃO PARA PARACOCCIDIOIDOMICOSE

Variável	N ^o	%
Negativa	60	92.3
Não feita	5	7.7

4.1. Relato do caso de histoplasmosose

Identificação: S.S.P., 26 anos, sexo feminino, cor mista, solteira, auxiliar de limpeza em lavanderia de hospital, residente no bairro Santana, natural e procedente de Porto Alegre, RS.

História da doença atual: Paciente refere quadro de dor em hemitórax esquerdo constante, febre, tosse produtiva, astenia, anorexia, emagrecimento de 8kg (56-48kg) desde início de fevereiro. Internou no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) dia 14.02.98 e permaneceu até 20.02.98 onde realizou punção biópsia de pleura à esquerda e iniciou cefuroxime e esquema RHZ como teste terapêutico para tuberculose.

História patológica pregressa: Tratamento prévio para tuberculose pleural sem comprovação diagnóstica (teste terapêutico) em 1995, refere ter feito tratamento irregular, tendo alta por cura provável após 6 meses de tratamento. Na época do diagnóstico, apresentava febre, tosse produtiva e dor em hemitórax direito. Refere melhora com tratamento. Dois meses após a alta, apresentou vários quadros de pneumonia, tendo sido tratada com penicilina G procaína. No mesmo ano, refere ter realizado transfusão sanguínea por anemia.

História patológica familiar: Companheiro da paciente faleceu em 04.05.96 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, apresentava teste Anti-HIV reagente, não sabe a causa do óbito. Filha do casal nascida em 07.01.95, faleceu por doença pulmonar no Hospital Presidente Vargas em 16.04.95.

História Social: Reside em casa de alvenaria, fumante desde os 9 anos, vinha fumando 40 cigarros por dia, refere ter parado há dois meses. Uso de álcool social

História Epidemiológica: Refere já ter tido contato com morcegos em casa, teve galinheiro em casa em 1993 e 1994, trabalhou em um terreiro de umbanda em 1996, limpando galinheiro.

Exame físico: Bom estado geral, mucosas úmidas e hipocoradas, lúcida, orientada e coerente. Tireóide impalpável. Gânglios cervicais palpáveis bilaterais, indolores à palpação, não aderidos a planos profundos. Pele íntegra. Aparelho cardio-vascular: ritmo cardíaco regular em 2 tempos, frequência cardíaca 76bpm Pressão arterial 110/70 mmHg. Ausculta pulmonar: murmúrios vesiculares diminuídos em terço inferior do pulmão esquerdo. Abdome flácido, ruídos hidroaéreos presentes, sem organomegalias, sem dor à palpação. Extremidades sem alterações.

Dados laboratoriais:

Exames realizados durante internação no HCPA:

Hemograma: hematócrito 33 / hemoglobina 10,6 / leucócitos 4900 (bastonados 8%, segmentados 63%) / plaquetas 261000 / tempo de protrombina 100%.

Provas bioquímicas: creatinina 0,6 / sódio 132 / uréia 23 / transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) 9 / transaminase glutâmico-oxaloacética (TGO) 16 / bilirrubina total 0,7 / bilirrubina direta 0,2.

Líquido Pleural: desidrogenase láctica (DHL) 517 / glicemia 42 / proteínas 5,1 / pH 8 / ausência de bactérias / predomínio de linfócitos.

Biópsia de pleura: granuloma epitelióide com necrose, pesquisa de BAAR negativa, pesquisa direta de fungos negativa.

Anti-HIV: reagente nos testes ensaio imunoenzimático (ELISA) e imunofluorescência indireta (IFI).

Exames de BAAR no escarro realizados no posto de saúde:

21.03.96 - uma amostra negativa.

22.05.96 - uma amostra negativa.

30.05.96 - uma amostra negativa.

25.08.97 - duas amostras negativas.

10.02.98 - uma amostra negativa.

26.02.98 - uma amostra negativa.

Exames radiológicos:

Radiogramas de tórax -

14.01.95 - Volumoso derrame pleural à direita com desvio do mediastino para o lado oposto.

28.03.95 - Remissão subtotal do derrame. Infiltração com consolidação ou tumescência na região cernal direita.

04.08.95 - Remissão completa das lesões.

20.05.96 - Consolidação com broncograma aéreo de padrão alvéolo-ductal no segmento posterior do lobo superior direito. Mediastino normal.

03.06.96 - Remissão completa das lesões.

12.09.97 - Questionável infiltração com consolidação no segmento superior do lobo inferior direito.

09.02.98 - Derrame pleural à esquerda de pequeno volume.

10.02.98 - Pós-punção. Regressão parcial do derrame pleural à esquerda.

14.02.98 - Progressão do derrame pleural à esquerda, sendo maior que no controle inicial de 09.02.98.

17.02.98 - Ulterior progressão de volume do derrame pleural à esquerda.

20.02.98 - Aumento de volume do derrame pleural à esquerda em relação ao anterior (Figura 4).

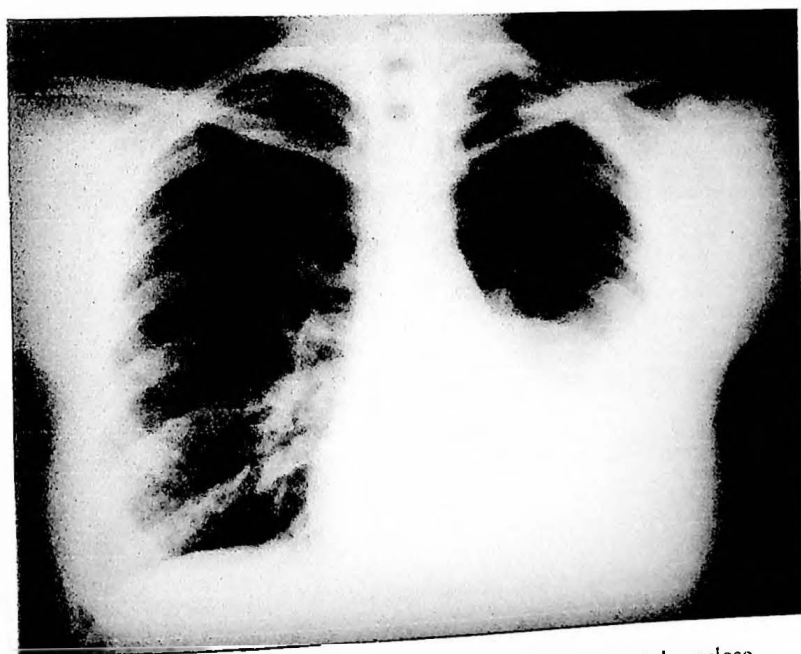


Figura 4 - Radiograma ao iniciar o teste terapêutico para tuberculose.

27.04.98 - Mínima atelectasia, provavelmente residual, no segmento basal posterior do lobo inferior esquerdo. Remissão subtotal do derrame e/ou espessamento pleural (Figura 5).



Figura 5 - Controle radiológico dois meses após.

Tomografia computadorizada de tórax

20.07.98 -

Presença de área de atelectasia subsegmentar na pirâmide basal esquerda, no segmento basal lateral, levemente arredondada, podendo simular nódulo ao estudo radiológico simples.

Outro diminuto nódulo é identificado no segmento basal lateral do lobo inferior direito.

Não se identifica estenose na traquéia e nos brônquios principais.

Pequenos gânglios são identificáveis no mediastino.

O timo tem dimensões ainda dentro dos limites máximos da normalidade para a faixa etária da paciente.

Pequenas áreas de enfisema no ápice do pulmão direito.

Não há derrame pleural relevante.

Outros micronódulos calcificados são identificados no lobo inferior esquerdo, no lobo médio e na língua.

A informação clínica de histoplasmose é compatível com os micronódulos demonstrados ao estudo tomográfico, porém este achado não é diagnóstico (Figura 6).



Figura 6 – Cortes da tomografia computadorizada de tórax realizada 3 meses após o início do tratamento para histoplasmose.

Avaliação micológica realizada durante o estudo:

Exame soromicológico: Imunodifusão para histoplasmose positiva, presença de linhas de precipitação H e M.

Exame micológico: Cultivos de urina e escarro negativos para fungos.

Evolução clínica, radiológica e terapêutica:

No momento da realização do teste de imunodifusão, a paciente havia completado 2 meses de tratamento com RHZ, permanecia sintomática. Foi decidido pela suspensão do esquema RHZ e iniciado com itraconazol 200mg, 2 comprimidos ao dia, a paciente ficou assintomática em um mês e permaneceu utilizando a medicação.

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Vários autores escreveram sobre a semelhança da histoplasmose com a tuberculose em todas as suas apresentações clínicas (DARLING, 1906; WALLS, FURCOLOW, LEHAN, 1958; LOEWEN et al., 1960; FURCOLOW et al., 1962; WHEAT et al., 1984). Desde o primeiro caso, quando a micose foi descrita, foi chamado atenção para a semelhança com tuberculose (DARLING, 1906). GOODWIN et al. (1976) justificou o lento reconhecimento da histoplasmose devido às suas semelhanças clínicas, radiológicas e histopatológicas com a infecção por *M. tuberculosis*. Procurando separar histoplasmose de tuberculose, FURCOLOW et al. (1962) rastreou os sanatórios de tuberculose nos Estados Unidos central de 1955 à 1960 e encontrou quase 3400 (7.5%) pacientes com teste sorológico positivo para histoplasmose em um grupo de 45000 pacientes em mais de 80 hospitais, demonstrando a importância do diagnóstico etiológico da micose.

A histoplasmose tem distribuição cosmopolita. Foi descrita em mais de sessenta países em todos os continentes, porém a maioria dos casos tem sido verificados na região centro-leste dos Estados Unidos da América (vale Ohio-Mississippi). No Brasil, a doença, descrita pela primeira vez em 1941 (VILELA & PARÁ), embora pouco reconhecida, é um importante problema de saúde pública conforme comprovam os casos clínicos, microepidemias, doença animal, isolamento do solo e levantamentos epidemiológicos revisados (LONDERO & RAMOS, 1978). No Rio Grande do Sul, os inquéritos epidemiológicos, o isolamento do solo e os relatos de casos também demonstram a magnitude deste problema em nosso meio, principalmente em populações agrícolas que vivem nos vales dos rios (SEVERO, 1998).

Dos casos de histoplasmose publicados no Rio Grande do Sul, chama atenção a confusão inicial com tuberculose. Quatro dos seis casos de

histoplasmose aguda (SEVERO et al., 1981, 1982, 1986, 1993), um terço de uma série de 25 pacientes com histoplasmose disseminada (ROCHA & SEVERO, 1994) e um de dois casos de histoplasmose crônica (SEVERO et al., 1997) tiveram diagnóstico de histoplasmose em vigência do uso de tuberculostáticos.

Por outro lado, a tuberculose é doença de notificação obrigatória, o que facilita a verificação da sua situação no Brasil. No ano de 1998, foram registrados 82062 casos de tuberculose dos quais 69568 (84.8%) eram pulmonares e destes, 27033 (38.9%) não tiveram confirmação diagnóstica para iniciar o tratamento (Tabela 13). No Rio Grande do Sul, em 1998, no que se refere a forma pulmonar, foram realizados 1100 testes terapêuticos, o que correspondeu a 27.6% do total de casos de tuberculose pulmonar notificados (3990) (Anexo III). Em Porto Alegre, no mesmo período, foram notificados 1279 casos de tuberculose pulmonar sendo 424 testes terapêuticos, 33.2% (dados não publicados, fornecidos pelo Programa de Controle da Tuberculose, Seção de Pneumologia Sanitária da Secretaria de Saúde e do Meio Ambiente do Rio Grande do Sul).

TABELA 13 -. DISTRIBUIÇÃO DE CASOS DE TUBERCULOSE NOTIFICADOS EM 1998 POR UNIDADE FEDERADA, BRASIL

Região	Forma pulmonar		testes terapêuticos(%)
	bacilífera	total	
Brasil	42535	69568	38.9
Norte	4389	5797	24.3
Nordeste	12416	21502	42.3
Sudeste	18748	31652	40.8
Sul	4952	7337	32.5
Centro-Oeste	2030	3280	38.1

Fonte: CNPS/CENEPI/FNS/MS, 1998 (Anexo III).

O número de testes terapêuticos realizados atualmente em todo o Brasil (38.9%) está muito acima do esperado (20%). Isto deve-se em parte pela piora da qualidade do programa de controle da tuberculose (HIJJAR, 1994). Com o advento da Aids houve um aumento no número de casos de tuberculose

extrapulmonar e pulmonar de localização atípica, de mais difícil diagnóstico etiológico (SEPKOWITZ et al., 1995), assim como de micoses sistêmicas que muitas vezes se assemelham clínica e radiologicamente à tuberculose, contribuindo para o aumento do número de testes terapêuticos quando não se faz o diagnóstico etiológico destas doenças.

Como a resposta clínica ao teste terapêutico demora dois meses para ser avaliada, este tempo pode ser precioso para o tratamento da histoplasmose, especialmente em pacientes imunodeprimidos quando a doença é progressiva e grave, com curso fatal se não tratada.

Na busca da histoplasmose entre os pacientes em teste terapêutico para tuberculose, optou-se pelo teste de imunodifusão. O método escolhido usa uma técnica simples e pouco onerosa, podendo ser realizada em laboratórios de microbiologia clínica, o que viabiliza sua utilização como método de triagem naqueles pacientes com critérios para tratamento de prova para tuberculose.

A paracoccidioidomicose é prevalente em nosso meio (LONDERO & RAMOS, 1990) e também é confundida com a tuberculose (RIZZON, SEVERO, PORTO, 1980). O teste de imunodifusão para paracoccidioidomicose apresenta características semelhantes ao da histoplasmose quanto à técnica e viabilidade, é prático e de fácil execução, sendo considerado uma ótima prova de triagem (LONDERO et al., 1981). Por estes motivos foi utilizada nos pacientes do estudo.

O gasto com o teste de imunodifusão conforme a tabela do Sistema Único de Saúde (SUS)(Anexo IV) é de dois reais e vinte e seis centavos(R\$ 2,26) com cada exame enquanto que um tratamento de seis meses para a tuberculose, somente o tratamento com RHZ, custa setenta e oito reais (R\$ 78,00). O custo do tratamento e seus possíveis parafiteos não pode ser comparado com as implicações do não diagnóstico de uma doença tratável cujas conseqüências podem ser devastadoras no caso de um paciente imunodeprimido.

A Aids trouxe um aumento significativo no número de casos de histoplasmose. No Brasil, os dados publicados recentemente pelo Ministério da Saúde (Anexo V) são um indicativo de que a histoplasmose, especialmente em pacientes imunodeprimidos, é um problema maior do que se imaginava. Entre 1980 e 1999 foram notificados 1102 casos de histoplasmose disseminada como doença associada no momento da notificação da Aids entre indivíduos maiores de 12 anos de idade, sendo 3 no período entre 1980 e 1984, trinta e quatro entre 1985 e 1987 e 1065 no período de 1988 à 1998/1999.

A histoplasmose disseminada em pacientes aidéticos não é observada somente em áreas endêmicas, mas também em outros locais, indicando que a recrudescência de uma infecção prévia possa ocorrer neste contexto (ANKOBIAH et al., 1990; McKINSEY et al., 1997). O diagnóstico de histoplasmose disseminada em pacientes aidéticos é especialmente difícil, uma vez que as manifestações da Aids se sobrepõe extensamente às da histoplasmose disseminada, como perda de peso, febre, linfadenopatia generalizada, leucopenia, trombocitopenia e anemia (KWON-CHUNG & BENNETT, 1992). O número de pacientes portadores do vírus HIV encontrados na amostra demonstra a magnitude deste problema e a importância do diagnóstico etiológico. Pelo menos 10 (15,4%) pacientes da amostra eram portadores do vírus HIV ao iniciarem o teste terapêutico para tuberculose. Quarenta pacientes da amostra não haviam realizado o exame, uma vez que o exame Anti-HIV não é feito de rotina nos pacientes que iniciam tratamento para tuberculose.

A exposição a fatores de risco não foi um fator determinante para inclusão no estudo, o que provavelmente selecionaria melhor a amostra. Somente 26% dos pacientes referiram alguma exposição. A escolha deste centro de saúde se deu por este ser um centro de referência para tuberculose em Porto Alegre, atender um grande número de pacientes e ser de fácil acesso. O estudo não se estendeu para outras áreas endêmicas, já que seria necessário um tempo muito maior para

se conseguir uma amostra razoável, além de deslocamento para outras cidades situadas em vales de rios.

A exclusão da tuberculose miliar também pode ter influido contrariamente à procura de casos, já que esta também se assemelha com a histoplasmose (GOODWIN & DES PREZ, 1978) e muitas vezes é tratada sem comprovação diagnóstica. A exclusão se deu pelo fato de que, na maioria das vezes, o diagnóstico da tuberculose extra-pulmonar não é realizado no centro de saúde, dificultando a verificação dos critérios utilizados.

As perdas se deveram principalmente ao não comparecimento do paciente na consulta, fato esperado em um tratamento de longo prazo como o da tuberculose.

O número da amostra foi pequeno para que pudesse haver um resultado com significância estatística. Não foi possível calculá-lo baseado nos casos de histoplasmose já que seu número é subestimado, mesmo assim, aponta para o problema.

O caso encontrado exemplifica e reforça a importância da procura pelo diagnóstico. A história epidemiológica da paciente se enquadra com o perfil dos pacientes com histoplasmose. A história de exposição a galinheiro (SEVERO et al., 1986), o fato da paciente estar realizando o segundo teste terapêutico e a imunodeficiência (ROCHA & SEVERO, 1994) são exemplos disso. Esta paciente preenchia todos os critérios de realização de teste terapêutico para tuberculose, uma vez que apresentava exame de BAAR no escarro negativo, líquido pleural com características sugestivas e biópsia de pleura com pesquisa de BAAR negativa. Desde o início da sintomatologia, em 1995, a paciente passou por períodos de remissão e exacerbação dos sintomas por 3 anos, além do tratamento com tuberculostáticos e de vários tratamentos com antibióticos como teste terapêutico para pneumonias, sujeitando-se aos parafeitos de todas as drogas utilizadas. É possível que este teste tivesse sido útil no diagnóstico da doença que

provocou a morte da sua filha. Não há dados suficientes para definir o caso. A importância do diagnóstico também se dá pelo fato de que em pacientes imunodeprimidos a doença não é autolimitada, sendo inclusive necessária a manutenção da medicação indefinidamente.

Por fim, no Rio Grande do Sul, foram identificadas todas formas clínicas de histoplasmose (SEVERO, dados não publicados, 1999). Na era pré-Aids predominou a histoplasmose pulmonar aguda (Tabela 3), com facilidade de isolamento do *H. capsulatum* do solo (SEVERO et al., 1986). Além disso, a histoplasmose disseminada aguda em lactente (SEVERO et al., 1998) e a histoplasmose pulmonar crônica cavitária (SEVERO et al., 1997) são características de região hiperendêmica.

Com o surgimento da pandemia de Aids, houve emergência da doença disseminada, clinicamente generalizada, com tropismo mucocutâneo acentuado (82%). Mesmo que um terço destes casos tenha sido confundido com tuberculose, a piora clínica em vigência dos tuberculostáticos e o surgimento da lesão mucocutânea levaram ao diagnóstico (ROCHA & SEVERO, 1994).

Estes fatos tornam mandatário a continuidade do estudo da histoplasmose em nosso meio. Como foi alertado por LONDERO & RAMOS (1978), a histoplasmose é problema de saúde pública no Brasil. Com os dados do Ministério da Saúde sobre histoplasmose e Aids (Anexo V), esta projeção foi confirmada.

Recomenda-se, como investigação diagnóstica mínima, a imunodifusão para pacientes em teste terapêutico para tuberculose, especialmente naqueles expostos à fatores de risco para histoplasmose e imunodeprimidos.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

1. Nem todos os pacientes que realizam teste terapêutico para tuberculose têm a doença.
2. A histoplasmose é uma das infecções que é confundida com a tuberculose.
3. A imunodifusão serve para triar casos de histoplasmose nos pacientes que estão realizando teste terapêutico para tuberculose.
4. A imunodifusão para histoplasmose é economicamente e tecnicamente viável de ser realizada pelo SUS.
5. A histoplasmose é uma realidade em nosso meio e é necessário diagnosticá-la, uma vez que é possível alterar o curso da doença, principalmente em pacientes imunodeprimidos.
6. Demonstrou-se a importância do diagnóstico correto em um paciente imunodeprimido e sua evolução com o tratamento adequado.
7. Um critério de suspeita de histoplasmose ou outra micose sistêmica é a não resposta ao teste terapêutico com tuberculostáticos.
8. Não foram encontrados casos de paracoccidioomicose.
9. Foram revisados 45 casos de histoplasmose e 3 levantamentos epidemiológicos pela prova intradérmica com histoplasmina, na literatura do Rio Grande do Sul.

ANEXOS

ANEXO I**CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO**

Este estudo tem por objetivo investigar histoplasmosose nos pacientes que estão realizando teste terapêutico para tuberculose. Para isso é necessário uma coleta de sangue e a sua colaboração no preenchimento de um questionário.

Pelo presente Consentimento Pós-Infomação, declaro que fui informado, de forma clara e detalhada, dos objetivos, da justificativa, do exame a que serei submetido, dos possíveis riscos e benefícios do presente estudo.

Fui igualmente informado:

- da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a respeito de qualquer assunto relativo ao estudo;

- da liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento, deixando de participar do estudo;

- da segurança de que não serei identificado e que se manterá o caráter confidencial das informações fornecidas por mim e relacionadas com a minha privacidade;

- da disponibilidade de tratamento médico e a indenização, conforme estabelece a legislação, caso existam danos à minha saúde, diretamente causados por este estudo.

A pesquisadora responsável por este estudo é a Dra Gisela Unis.

Data: ____ / ____ / ____

Nome e Assinatura do Voluntário:

Assinatura do Pesquisador Responsável:

ANEXO II

FICHA EPIDEMIOLÓGICA

LOCAL : **CENTRO DE SAÚDE MODELO** N° PRONT: _____ N°: _____

NOME DO PACIENTE : _____

IDADE : _____ DATA DE NASCIMENTO : ___/___/___

SEXO : M () F () COR : B () P () M ()

NATURALIDADE : _____ PROCEDÊNCIA : _____

ENDEREÇO : _____

TEL : _____ PROFISSÃO : _____

CONTATO COM ANIMAIS : _____

VIAGEM OU PASSATEMPO(relevante) : _____

TRATAMENTO ANTERIOR/TBC : S () N ()

PERÍODO : _____ ESQUEMA : _____

CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA : _____

TIPO TBC : _____

BCG : S () N () COMUNICANTE : S () N ()

ANTI-HIV : NÃO REAGENTE () REAGENTE () INDETERMINADO () NF ()

DOENÇAS ASSOCIADAS : _____

HISTÓRIA TERAPÊUTICA : Corticóide: _____

Antibiótico: _____

Antifúngico: _____

DATA DE INÍCIO DO TESTE TERAPÊUTICO : ___/___/___

BAAR ESCARRO 1° AMOSTRA : _____ 2° AMOSTRA : _____

TESTE TUBERCULÍNICO : S () _____ mm N ()

TIPO TBC : _____

ESQUEMA TERAPÊUTICO : _____

IMUNODIFUSÃO PARA HISTOPLASMOSE

DATA DA COLETA : ___/___/___ RESULTADO : _____

IMUNODIFUSÃO PARA PARACOCCIDIOIDOMICOSE

DATA DA COLETA : ___/___/___ RESULTADO : _____

TUBERCULOSE – DISTRIBUIÇÃO DE CASOS NOVOS NOTIFICADOS E COEFICIENTES DE INCIDÊNCIA – BRASIL, COEFICIENTE DE INCIDÊNCIA – BRASIL, MACRORREGIÃO E UNIDADES FEDERADAS – 1998

UF/MACRORREGIÃO	PULMONAR		EXTRAPULMONAR	TODAS FORMAS	POPULAÇÃO	COEFICIENTE DE INCIDÊNCIA (P/100.000 HABITANTES)			
	BACILIFERA	TOTAL*				BACILIFERA	TOTAL PULM	EXTRAPUL	T. FORMAS
BRASIL	42535	69568	12494	82062	161.790.311	26,3	43,0	7,7	50,7
NORTE	4389	5797	608	6405	11.868.725	37,0	48,8	48,8	54,0
RONDONIA	302	496	42	538	1.276.173	23,7	38,9	3,3	42,2
ACRE	82	156	20	176	514.050	16,0	30,3	3,9	34,2
AMAZONAS	1302	1735	277	2012	2.520.684	51,7	68,8	11,0	79,8
RORAIMA	111	177	29	206	260.705	42,6	67,9	11,1	79,0
PARA	2190	2690	205	2895	5.768.476	38,0	46,6	3,6	50,2
AMAPA	199	200	15	215	420.834	47,3	47,5	3,6	51,1
TOCANTINS	203	343	20	363	1.107.803	18,3	31,0	1,8	32,8
NORDESTE	12416	21502	2615	24117	45.811.342	27,1	46,9	5,7	52,6
MARANHAO	1400	3200	300	3500	5.356.853	26,1	59,7	5,6	65,3
PIAUI	772	1172	225	1397	2.714.999	28,4	43,2	8,3	51,5
CEARA	2167	3286	350	3636	7.013.376	30,9	46,9	5,0	51,8
R.GDENORTE	666	1129	111	1240	2.264.397	25,4	43,0	4,2	47,2
PARAIBA	717	1354	193	1547	3.353.624	21,4	40,4	5,8	46,1
PERNAMBUCO	1453	3000	304	3304	7.523.755	19,3	39,9	4,0	43,9
ALAGOAS	627	889	135	1024	2.688.117	23,3	33,1	5,0	38,1
SERGIPE	399	537	77	614	1.684.953	23,7	31,9	4,6	36,4
BAHIA	4215	6935	920	7855	12.851.268	32,8	54,0	7,2	61,1
SUDESTE	18748	31652	6777	38429	68.961.343	27,2	45,9	9,8	55,7
MINAS GERAIS	3672	4825	1072	5897	17.100.314	21,5	28,2	6,3	34,5
ESPIRITO SANTO	908	1250	253	1503	2.895.547	31,4	43,2	8,7	51,9
RIO DE JANEIRO	4928	10000	2650	12650	13.681.410	36,0	73,1	19,4	92,5
SAO PAULO	9240	15577	2802	18379	35.284.072	26,2	44,1	7,9	52,1
SUL	4952	7337	1928	9265	24.154.080	20,5	30,4	8,0	38,4
PARANA	1230	2142	432	2574	9.258.813	13,3	23,1	4,7	27,8
SANTA CATARINA	832	1205	339	1544	5.028.339	16,5	24,0	6,7	30,7
RIO G. DO SUL	2890	3990	1157	5147	9.866.928	29,3	40,4	11,7	52,2
CENTRO-OESTE	2030	3280	566	3846	10.994.821	18,5	29,8	5,1	35,0
MATO G. DO SUL	465	818	103	921	1.995.821	23,3	41,0	5,2	46,2
MATO GROSSO	652	1072	144	1216	2.331.663	28,0	46,0	6,2	52,2
GOIAS	606	881	171	1052	4.744.174	12,8	18,6	3,6	22,2
DISTRITO FEDERAL	307	509	148	657	1.923.406	16,0	26,5	7,7	34,2

* AP, MA, PE, ES, RIO – Dados estimados Pop. IBGE

FONTE: CNPS/CENEPI/FNS/MS

ANEXO IV



Laboratório de Microbiologia Clínica
 Instituto Especializado em Pesquisa e Diagnóstico - IPD

Tabela de preços do SUS para exames microbiológicos

Código	Exame	Preço
562.2	Direto para fungos	2,24
564.9	Cultivo para fungos	3,46
562.2	BAAR	2,24
564.9	Cultura para BAAR	3,46
538.0	Imunodifusão H. capsulatum	2,26
538.0	Imunodifusão A. fumigatus	2,26
538.0	Imunodifusão A. flavus	2,26
538.0	Imunodifusão A. niger	2,26
538.0	Imunodifusão P. brasiliensis	2,26

TABELA XVIII – Distribuição das doenças associadas, sinais e sintomas, quando da notificação do caso de aids em maiores de 12 anos de idade, por período de diagnóstico. Brasil, 1980-1999*

Agente etiológico/agravos/sinais/sintomas	1980-1984			1985-1987			1988-1998/1999			Total		
	Nº	%	(%)	Nº	%	(%)	Nº	%	(%)	Nº	%	(%)
Critério Rio de Janeiro/Caracas**												
CAQUEXIA OU PERDA DE PESO > 10%	87	10,5	(52,1)	1556	9,6	(36,3)	83355	11,3	(57,1)	84998	11,3	(56,5)
CANDIDÍASE ORAL OU LEUCOPLASIA PILOSA	87	10,5	(52,1)	1983	12,2	(46,3)	79225	10,8	(54,3)	81295	10,8	(54,1)
ASTENIA >= 1 MÊS	65	7,8	(38,9)	1015	6,2	(23,7)	72877	9,9	(50,0)	73957	9,8	(49,2)
FEBRE >= 38°C COM DURAÇÃO >= 1 MÊS	89	10,7	(53,3)	1578	9,7	(36,8)	68892	9,4	(47,2)	70559	9,4	(46,9)
TOSSE PERSISTENTE OU QUALQUER PNEUMONIA (EXCETO TUBERCULOSE)	29	3,5	(17,4)	757	4,7	(17,7)	57295	7,8	(39,3)	58081	7,7	(38,6)
ANEMIA E/OU LINFOPENIA E/OU TROMBOCITOPENIA	41	4,9	(24,6)	460	2,8	(10,7)	52259	7,1	(35,8)	52760	7,0	(35,1)
DIARREIA >= 1 MÊS	59	7,1	(35,3)	1110	6,8	(25,9)	50580	6,9	(34,7)	51749	6,9	(34,4)
DERMATITE PERSISTENTE	4	0,5	(2,4)	197	1,2	(4,6)	30447	4,1	(20,9)	30648	4,1	(20,4)
DISFUNÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL	16	1,9	(9,6)	387	2,4	(9,0)	29182	4,0	(20,0)	29585	3,9	(19,7)
LINFADENOPATIA >= A 1 CM. COM 2 OU MAIS SÍTIOS EXTRA-INGUINAIS. >= A 1 MÊS DE DURAÇÃO	39	4,7	(23,4)	727	4,5	(17,0)	26806	3,6	(18,4)	27572	3,7	(18,3)
TUBERCULOSE PULMONAR CAVITÁRIA OU NÃO ESPECIFICADA	16	1,9	(9,6)	594	3,7	(13,9)	22990	3,1	(15,8)	23600	3,1	(15,7)
TUBERCULOSE DISSEMINADA / EXTRA-PULMONAR / NÃO CAVITÁRIA	28	3,4	(16,8)	552	3,4	(12,9)	18228	2,5	(12,5)	18808	2,5	(12,5)
HERPES ZOSTER EM INDIVÍDUO COM IDADE MENOR OU IGUAL A 60 ANOS	15	1,8	(9,0)	268	1,6	(6,3)	11810	1,6	(8,1)	12093	1,6	(8,0)
SARCOMA DE KAPOSI	29	3,5	(17,4)	570	3,5	(13,3)	6581	0,9	(4,5)	7180	1,0	(4,8)
Critério CDC (adaptado)												
PNEUMONIA POR <i>P. carinii</i>	53	6,4	(31,7)	1173	7,2	(27,4)	34045	4,6	(23,3)	35271	4,7	(23,5)
CANDIDÍASE (ESÓFAGO, TRAQUEIA, BRÔNQUIOS, PULMÃO)	63	7,6	(37,7)	1249	7,7	(29,2)	32843	4,5	(22,5)	34155	4,5	(22,7)
TOXOPLASMOSE CEREBRAL	18	2,2	(10,8)	581	3,6	(13,6)	22605	3,1	(15,5)	235204	3,1	(15,4)
HERPES SIMPLES (MUCO-CUTÂNEO > 1 MÊS, ESÓFAGO, BRÔNQUIOS, PULMÃO)	24	2,9	(14,4)	467	2,9	(10,9)	8405	1,1	(5,8)	8896	1,2	(5,9)
CRÍPTOCOCOSE (EXTRA-PULMONAR)	15	1,8	(9,0)	297	1,8	(6,9)	6601	0,9	(4,5)	6913	0,9	(4,6)
CITOMEGALOVIROSE	28	3,4	(16,8)	218	1,3	(5,1)	5751	0,8	(3,9)	5997	0,8	(4,0)
CRÍPTOSPORIDIASE	4	0,5	(2,4)	215	1,3	(5,0)	4472	0,6	(3,1)	4691	0,6	(3,1)
MICOBACTERIOSES DISSEMINADAS (NÃO TUBERCULOSE)	1	0,1	(0,6)	58	0,4	(1,4)	3626	0,5	(2,5)	3685	0,5	(2,5)
ISOSPORIASE	4	0,5	(2,4)	67	0,4	(1,6)	2471	0,3	(1,7)	2542	0,3	(1,7)
LINFOMA NÃO HODGKIN	3	0,4	(1,8)	55	0,3	(1,3)	1295	0,2	(0,9)	1353	0,2	(0,9)
SALMONELOSE (SEPTICEMIA RECORRENTE)	4	0,5	(2,4)	56	0,3	(1,3)	1288	0,2	(0,9)	1348	0,2	(0,9)
LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA	4	0,5	(2,4)	22	0,1	(0,5)	1272	0,2	(0,9)	1298	0,2	(0,9)
HISTOPLASMOSE DISSEMINADA	3	0,4	(1,8)	34	0,2	(0,8)	1065	0,1	(0,7)	1102	0,1	(0,7)
LINFOMA PRIMÁRIO DO CEREBRO	1	0,1	(0,6)	11	0,1	(0,3)	475	0,1	(0,3)	487	0,1	(0,3)
TOTAL	829	100,0		16257	100,0		736741	100,0		753827	100,0	

(*) 1999 (dados preliminares até a semana 08, terminada em 27/02)

() Os dados entre parênteses resultam da razão diagnósticos/casos registrados.

(**) Vide nota técnica nº 4.

Dados sujeitos a revisão

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGOSTINI, A.; OMIZZOLO, F.; LONDERO, A.T.; DEGRAZIA, C.O. - Histoplasmosse no Brasil. Apresentação de um caso. **Hospital 68 (Rio de Janeiro)**: 173-178, 1965.
- AJELLO, L. - Geographic distribution of *Histoplasma capsulatum*. **Mykosen 1**: 147-155, 1958.
- AJELLO, L. - *Histoplasma capsulatum* soil studies. **Mykosen 3**: 43-48, 1960.
- AJELLO, L. & ZEIDBERG, L.D. - Isolation of *Histoplasma capsulatum* and *Allescheria boydii* from soil. **Science 113**: 662-663, 1951.
- AMPEL, N.M. - Coccidioidomycosis. In: SAROSI, G.A. & DAVIES, S.F., ed. - **Fungal diseases of the lung**. 3.ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p.59-77.
- ANKOBIAN, W.A.; VAIDYA, K.; POWELL, S.; CARRASCO, M.; ALLAM, A.; CHECHANI, V.; KAMHOLZ, S.L. - Disseminated histoplasmosis in AIDS. Clinicopathologic features in seven patients from a non-endemic area. **N Y State J Med 90**: 234-238, 1990.
- BRUMMER, E.; CASTANEDA, E.; RESTREPO, A. - Paracoccidioidomycosis: an update. **Clin Microbiol Rev 6**: 89-117, 1993.
- BUNNELL, I.L. & FURCOLOW, M.L. - A report of 10 proved cases of histoplasmosis. **U.S. Publ Health Rep 63**: 299-346, 1948.
- CAIN, J.C.; DEVINS, E.J.; DOWING, J.E. - An unusual pulmonary disease. **Arch Int Med 79**: 626-641, 1947.
- CARNEIRO, J.F. - Micoses pulmonares no Brasil. **Rev Serv Nac Tuberc 4**: 183-210, 1960.
- CHRISTIE, A. & PETERSON, J.C. - Pulmonary calcification in negative reactors to tuberculin. **Am J Pub Health 35**: 1131-1147, 1945.
- CONTI-DÍAZ, I.A. & LUZ, S. - Histoplasmosis en el Uruguay. **Tórax 17 (Montevideo)**: 46-49, 1968.

- COUTINHO, L.M.B.; GELPI, A.L.; ANICET, A.; SANTIAGO, R.G.; FERNANDEZ, L.N.; FONTANARI, J. - Histoplasmosas encefálicas múltiplos. Estudo autópsico de um caso. **Arq Neuro-Psiq** 39: 340-349, 1981.
- DARLING, S.T. - A protozoön general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necroses in the liver, spleen and lymphnodes. **JAMA** 46: 1283-1285, 1906.
- DODD, K. & TOMPKINS, E.H. - Case of histoplasmosis of Darling in infant. **Am Trop Med** 14: 127-137, 1934.
- DEMONBREUN, W.A. - Cultivation and cultural characteristics of Darling's *Histoplasma capsulatum*. **Am J Trop Med** 14: 93-125, 1934.
- EDWARDS, P.Q. & BILLINGS, E.L. - Worldwide pattern of skin sensitivity to histoplasmin. **Am J Trop Med Hyg** 20: 289-319, 1971.
- EDWARDS, P.Q. & KLAER, J.H. - World-wide geographic distribution of histoplasmosis and histoplasmin sensitivity. **Amer J Trop Med Hyg** 5: 235-257. 1956.
- EMMONS, C.W. - Isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil. **Public Health Rep** 64: 892-896, 1949.
- FAGUNDES, L.A. & LIMA, J.P. - Histoplasmosose. Apresentação de 1 caso. **Med Cir Farm** 288: 170-174, 1960.
- FISCHMAN, O. - Inquérito histoplasminico. Dados obtidos sobre 113 universitários, em Santa Maria. **Rev Fac Agro Vet UFRGS** 2: 45-51, 1959.
- FURCOLOW, M.L. - Recent studies on the epidemiology of histoplasmosis. **Ann NY Acad Sci** 72: 129-163, 1958.
- FURCOLOW, M.L. & BRASHER, C.A. - Chronic progressive (cavitary) histoplasmosis as problem in tuberculosis sanatoriums. **Amer Rev Tuberc Pulm Dis** 73: 609-619, 1956.
- FURCOLOW, M.L.; SCHUBERT, J.; TOSH, F.E.; DOTO, I.L.; LYNCH Jr, H.J. - Serologic evidence of histoplasmosis in sanatoriums in the U.S.. **JAMA** 180: 109-114, 1962.

- GOODWIN, R.A. & DES PREZ, R.M. - Histoplasmosis, state of the art. **Am Rev Respir Dis** 117: 929-956, 1978.
- GOODWIN, R.A. & DES PREZ, R.M. - Pathogenesis and clinical spectrum of histoplasmosis. **Southern Med J** 66: 13-25, 1973.
- GOODWIN, R.A.; LOYD, J.E.; DES PREZ, R.M. - Histoplasmosis in normal hosts. **Medicine** 60: 231-266, 1981.
- GOODWIN, R.A.; NICKEL, J.A.; DES PREZ, R.M. - Mediastinal fibrosis complicating healed primary histoplasmosis and tuberculosis. **Medicine** 51: 227-246, 1972.
- GOODWIN, R.A.; OWENS, F.T.; SNELL, J.D.; HUBBARD, R.D.; BUCHANAN, R.D.; TERRY, R.T. & DES PREZ, R.M. - Chronic pulmonary histoplasmosis. **Medicine** 55: 413-452, 1976.
- GOODWIN, R.A.; SHAPIRO, J.L.; THURMAN, G.H.; THURMAN, S.S. & DES PREZ, R.M. - Disseminated histoplasmosis: clinical and pathological correlations. **Medicine** 59:1-33, 1980.
- GOODWIN, R.A. & SNELL, J.D. - The enlarging histoplasma: concept of a tumor-like phenomenon encompassing the tuberculoma and coccidioidoma. **Am Rev Respir Dis** 100: 1-12, 1969.
- GRAYSTON, J.T. & FURCOLOW, M.L. - The occurrence of histoplasmosis in epidemics-epidemiological studies. **Am J Pub Health** 43: 665-676, 1953.
- GROCOTT, R.G. - A stain for fungi in tissue sections and smears using Gomori's methenamine-silver nitrate technic. **Am J Clin Path** 25: 975-979, 1955.
- HIJJAR, M.A. - Controle das doenças endêmicas no Brasil - Tuberculose. **Rev Soc Bras Med Trop** 27 (Supl III): 23-26, 1994.
- JOHNSON, H.E. & BATSON, R. - Benign pulmonary histoplasmosis; case report with brief review of literature. **Dis Chest** 14: 517-524, 1948.

- KAUFMAN, L. - Serological tests for histoplasmosis: their use and interpretation. In: AJELLO, L.; CHICK, E.W.; FURCOLOW, M.L. - **Histoplasmosis: Proceedings of the Second National Conference held at the Center for Disease Control, Atlanta, Georgia.** Springfield, Illinois; Charles C. Thomas, 1971. p.321-326.
- KAUFMAN, L. - Mycoserology: its vital role in diagnosing systemic mycotic infections. **Jpn J Med Mycol** 24:1-8, 1983.
- KWON-CHUNG, K.J. - *Emonsia capsulata*: perfect state of *Histoplasma capsulatum*. **Science** 177: 368-369, 1972.
- KWON-CHUNG, K.J. & BENNETT, J.E. - Blastomycosis. In: _____ - **Medical mycology.** Philadelphia, Lea & Febiger, 1992. p.248-279.
- KWON-CHUNG, K.J. & BENNETT, J.E. - Histoplasmosis. In: _____ - **Medical mycology.** Philadelphia, Lea & Febiger, 1992. p.464-513.
- LIMA, R.H. - Beitrag zur Kenntniss der Blastomycosen. Lymphangitis epizootica und Histoplasmosis. **Zentralbl Bakt** 67: 233-249, 1912.
- LOEWEN, D.F.; PROCKNOW, J.J.; LOOSLI, C.G. - Chronic active pulmonary histoplasmosis with cavitation: a clinical and laboratory study of thirteen cases. **Am J Med** 28: 252-280, 1960.
- LONDERO, A.T.; LOPES, J.O.S.; RAMOS, C.D.; SEVERO, L.C. - A prova da dupla difusão em gel de ágar no diagnóstico da Paracoccidiodomicose. **Rev AMRIGS** 25: 272-275, 1981.
- LONDERO, A.T. & RAMOS, C.D. - The status of histoplasmosis in Brazil. **Mycopathologia** 64: 153-156, 1978.
- LONDERO, A.T. & RAMOS, C.D. - Paracoccidiodomicose. Estudo clínico e micológico de 260 casos observados no interior do estado do Rio Grande do Sul. **J Pneumol** 16: 129-132, 1990.
- LOPES, J.O.; ALVES, S.H.; BENEVENGA, J.P.; REGIO, O.R.; CALIL, A. - *Histoplasma capsulatum* peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Mycopathologia** 122: 101-102, 1993.

- LOPES, J.O.; ALVES, S.H.; BENEVENGA, J.P.; ROSA, A.C. - The second case of peritonitis due to *Histoplasma capsulatum* during continuous ambulatory peritoneal dialysis in Brazil. **Mycoses** 37: 161-163, 1994a.
- LOPES, J.O.; STREHER, L.A.; SCHOPF, L.F.; BENEVENGA, J.P.; FENALTE, A.A.; RIGHI, R.A. - Lesões cutâneas na histoplasmose disseminada progressiva associada com SIDA. **Rev Soc Br Med Trop** 27: 171-174, 1994b.
- MACKENZIE, D.W.R. - Serodiagnosis. In: HOWARD, D.H., ed. - **Fungi Pathogenic for humans and animals (in three parts). Part B - Pathogenicity and detection: I.** New York, Marcel Dekker, 1983. p.121-218.
- MARSIAJ, N.; PY, A.; PÊGAS, N. - Primeiras pesquisas sobre sensibilidade cutânea à histoplasmina no estado do Rio Grande do Sul. **Rev Bras Med** 7:157-163, 1950.
- MARTINS, M.A.; ARAÚJO, E.M.P.A.; KUWAKINO, M.H.; HEINS-VACCARI, E.M.; DEL NEGRO, G.M.B.; VOZZA JÚNIOR, J.A.; LACAZ, C.S. - Coccidioidomycosis in Brazil. A case report. **Rev Inst Med trop S Paulo** 39: 299-304, 1997.
- McKINSEY, D.S.; SPIEGEL, R.A.; HUTWAGNER, L.; STANFORD, J.; DRIKS, M.R.; BREWER, J.; GUPTA, M.R.; SMITH, D.L.; O'CONNOR, M.C.; DALL, L. - Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: risk factors, and pathophysiology. **Clin Infect Dis** 24: 1195-1203, 1997.
- MELENEY, H.E. - Pulmonary histoplasmosis; report of 2 cases. **Am Rev Tuberc** 44: 240-247, 1941.
- MEZZARI, A.; CAUDURO, P.F.; DIAS, C.A.; CARDONI, M.G. - *Histoplasma capsulatum*: relato de um caso em aidético. **Rev AMRIGS** 36: 294-296, 1992.
- MOCHI, A. & EDWARDS, P.Q. - Geographical distribution of histoplasmosis and histoplasmin sensitivity. **Bull World Hlth Org** 5: 259-291, 1952.
- PALMER, C.E. - Nontuberculous pulmonary calcification and sensitivity to histoplasmin. **Public Health Rep** 60: 513-520, 1945.

- PARSONS, R.J. & ZARAFONETIS, C.J.D. - Histoplasmosis in man: report of seven cases and a review of seventy-one cases. **Arch Intern Med** 75: 1-23, 1945.
- PINE, L. - Morphological and physiological characteristics of *Histoplasma capsulatum*. In: SWEANY, H.D. - **Histoplasmosis**. Springfield, Charles C. Thomas, 1960. p.40-75.
- PINOTTI, A.F.F.; SEVERO, L.C.; RANDON, M.; RIGATTO, M.; HAASE, H.B. - Histoplasmosse disseminada associada à tuberculose em pacientes imunodeprimidos. **Rev Ass Med Bras** 29: 68-70, 1983.
- RIPPON, J.W. - Histoplasmosis. In: _____ - **Medical Micology**. 3.ed. W.B. Saunders, 1988. p.381-423.
- RIZZON, C.F.C.; SEVERO, L.C.; PORTO, N.S. - Paracoccidioidomicose. Estudo de 82 casos observados em Porto Alegre, RS. **Rev AMRIGS** 24: 15-17, 1980.
- ROCHA, M.M - **Histoplasmosse disseminada em pacientes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Estudo de 25 casos**. Porto Alegre, 1992. [Dissertação de Mestrado - Universidade Federal do Rio Grande do Sul]
- ROCHA, M.M. & SEVERO, L.C. - Histoplasmosse disseminada em pacientes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Estudo de 25 casos. **Rev Inst Med trop S Paulo** 36: 167-170, 1994.
- SCHWARZ, J. & BAUM, G.L. - The history of histoplasmosis, 1906 to 1956. **N Engl J Med** 256: 253-258, 1957.
- SEPKOWITZ, K.A.; RAFFALLI, J.; RILEY, L.; KIEHN, T.E.; ARMSTRONG, D. - Tuberculosis in the AIDS era. **Clin Microbiol Rev** 8: 180-199, 1995.
- SEVERO, L.C. - Histoplasmosse - mudando o entendimento epidemiológico no Rio Grande do Sul. **Rev Méd Sta Casa** 9: 1687-1689, 1998.
- SEVERO, L.C.; KAEMMERER, A; CHAIEB, J.A. - Histoplasmosse aguda em criança. Relato de um caso e revisão da literatura brasileira. **J Ped** 52: 237-238, 1982.

- SEVERO, L.C.; PETRILLO, V.F.; CAMARGO, J.J.; GEYER, G.R.; PORTO, N.S. - Acute pulmonary histoplasmosis and first isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil of Rio Grande do Sul, Brasil. **Rev Inst Med trop S Paulo** 28: 51-55, 1986.
- SEVERO, L.C.; PICON, P.D.; LONDERO, A.T.; RUBIÃO, H.F.º.J. - Histoplasmose aguda. Relato de dois casos. **Rev AMRIGS** 25: 64-67, 1981.
- SEVERO, L.C.; RIZZON, C.F.C.; ROESCH, E.W.; OLIVEIRA, F.M.; PORTO, N.S. - Chronic pulmonary histoplasmosis in Brazil: report of two cases with cavitation diagnosed by transthoracic needle biopsy. **Rev Inst Med trop S Paulo** 39: 293-297, 1997.
- SEVERO, L.C.; RIZZON, C.F.C.; ROESCH, E.W.; PORTO, N.S. - Histoplasmose pulmonar aguda: episódio em casal de adultos. **Rev AMRIGS** 37: 281-283, 1993.
- SEVERO, L.C. & ROCHA, M.M. - Histoplasmose disseminada associada à SIDA/AIDS. Apresentação de caso e revisão de aspectos diagnósticos. **Rev AMRIGS** 32: 113-115, 1988.
- SEVERO, L.C.; ZARDO, I.B.; ROESCH, E.W.; HARTMANN, A.A. - Acute disseminated histoplasmosis in infancy in Brazil: report of a case and review. **Rev Iberoam Micol** 15: 48-50, 1998.
- STRAUB, M. & SCHWARZ, J. - The healed primary complex in histoplasmosis. **Am J Clin Pathol** 25: 727-741, 1955.
- STRUMPF, I.J.; TSANG, A.Y.; SAYRE, J.W. - Re-evaluation of sputum staining for diagnosis of pulmonary tuberculosis. **Am Rev Respir Dis** 119: 599-602, 1979.
- VILELA, E. & PARÁ, M. - Histoplasmose em criança no estado de Minas Gerais. **Rev Bras Biol** 1: 449-456, 1941.
- WALLS, K.; FURCOLOW, M.L.; LEHAN, P.H. - Histoplasmosis as a problem in tuberculosis sanatoriums throughout the United States. **J Lab Clin Med** 51:266-270, 1958.

WHEAT, L.J. - The role of the serologic diagnostic laboratory and the diagnosis of fungal disease. In: SAROSI, G.A.; DONEN, S.F. - **Fungal diseases of the lung**. 2.ed. New York, Raven Press, 1993. p.29-38.

WHEAT, J.; FRENCH, M.L.V.; KOHLER, R.B.; ZIMMERMAN, S.E.; SMITH, W.R.; NORTON, J.A.; EITZEN, H.E.; SMITH, C.D.; SLAMA, T.G. - The diagnostic laboratory tests for histoplasmosis: analysis of experience in a large urban outbreak. **Ann Intern Med** 97: 680-685, 1982.

WHEAT, J.; KOHLER, R.B.; FRENCH, M.L.V.; GARTEN, M.; KLEIMAN, M.; ZIMMERMAN, S.E.; SCHLECH, W.; HO, J.; WHITE, A.; BRAHMI, Z. - Immunoglobulin M and G histoplasmal antibody response in histoplasmosis. **Am Rev Respir Dis** 128: 65-70, 1983.

WHEAT, L.J.; SLAMA, T.G.; EITZEN, H.E.; KOHLER, R.B.; FRENCH, M.L.V.; BIESECKER, J.L. - A large urban outbreak of histoplasmosis: clinical features. **Ann Intern Med** 94: 331-337, 1981.

WHEAT, L.J.; WASS, J.; NORTON, J.; KOHLER, R.B.; FRENCH, M.L.V. - Cavitory histoplasmosis occurring during two large urban outbreaks. Analysis of clinical, epidemiologic, roentgenographic, and laboratory features. **Medicine** 63: 201-209, 1984.

ZEIDBERG, L.D.; AJELLO, L.; DILLON, A.; RUNYON, L.C. - Isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil. **Am J Publ Health** 42: 930-935, 1952.

ZEMBRZUSKI, M.M - **Inquérito intradérmico com histoplasmina e paracoccidioidina em duas regiões do Rio Grande do Sul**. Porto Alegre, 1993. [Dissertação de Mestrado - Universidade Federal do Rio Grande do Sul]

ZEMBRZUSKI, M.M.; BASSANESI, M.C.; WAGNER, L.C.; SEVERO, L.C. Inquérito intradérmico com histoplasmina e paracoccidioidina em duas regiões do Rio Grande do Sul. **Rev Bras Med Trop** 28: 1-3, 1996.



