ANA CLARA GRINGS

HISTOPLASMOSE EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO DE TUBERCULOSE NO VALE DO SINOS, RIO GRANDE DO SUL, BRASIL.

Dissertação apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, para obtenção do Título de Mestre.

PORTO ALEGRE
2011

ANA CLARA GRINGS

HISTOPLASMOSE EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO DE TUBERCULOSE NO VALE DO SINOS, RIO GRANDE DO SUL, BRASIL.

Dissertação apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, para obtenção do Título de Mestre.

Professor Orientador:
Dr. LUIZ CARLOS SEVERO

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Grings, Ana Clara
Histoplasmose em pacientes com diagnóstico presuntivo de tuberculose no Vale do Sinos, Rio Grande do Sul, Brasil. / Ana Clara Grings. -- 2011.
68 f.

Orientador: Luiz Carlos Severo.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Histoplasmose. 2. *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. 3. Tuberculose. 4. Rio Grande do Sul. I. **Severo, Luiz Carlos, orient. II. Título.**

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

“Não fique maravilhado diante do novo, nem assustado pelo que ontem vos era desconhecido. Não recue diante do mistério, mas procure enfrentá-lo e desvendá-lo... Não se considere o único dono da verdade e do conhecimento, pois um diploma não faz o cientista. Somente assim poderá cumprir sua missão, ser útil ao próximo... E faça tudo com amor, pois será um dia esplêndido aquele em que, dos progressos da ciência, participará também o coração.”

LOUIS PASTEUR (1822- 1895)

DEDICATÓRIA

Ao Professor Luiz Carlos Severo, por ter me dado o privilégio de ser meu mestre.

Aos meus pais Paulo e Rejane.

Ao meu esposo Jonas.

AGRADECIMENTOS

Ao Mestre Luiz Carlos Severo pela orientação, incentivo, dedicação e sabedoria.

À Cecília Severo pela colaboração no processo de realização da dissertação.

A toda equipe do Laboratório de Micologia da Santa Casa pelo apoio.

À Michele Vetter e Laís Rizzo, parceiras de corrida, pela amizade.

Ao meu esposo Jonas Tomazi pelo companheirismo e incentivo.

Aos meus pais Paulo e Rejane pela confiança, paciência e amor.

RESUMO

GRINGS, Ana Clara. **Histoplasmose em pacientes com diagnóstico presuntivo de tuberculose no Vale do Sinos, Rio Grande do Sul, Brasil.** 2011. Dissertação (mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Introdução: A tuberculose e a histoplasmose são clínica-radiológica e histopatologicamente semelhantes, o que pode levar ao tratamento equivocado. Neste sentido, a importância do atual projeto é a confirmação de casos de histoplasmose em pacientes com suposta tuberculose, no Vale d Sinos – Rio Grande do Sul. **Objetivo:** Demonstrar a prevalência de histoplasmose a partir da detecção de anticorpos anti- *Histoplasma capsulatum* (*H*. *capsulatum*) em pacientes que possuíam diagnóstico inconclusivo e que receberam tratamento para tuberculose. **Métodos e resultados:** A primeira fase do estudo foi retrospectiva, com análise de prontuários para a seleção de pacientes cadastrados no Sistema Único de Saúde que receberam tratamento tuberculostático sem diagnóstico etiológico conclusivo para tuberculose. A segunda fase do estudo foi prospectiva, onde o soro dos pacientes que se enquadraram nos critérios de inclusão/exclusão foi analisado por imunodifusão radial dupla para a detecção da presença de anticorpos anti-*H*. *capsulatum*. Dos 42 soros testados, três (7,14%) tiveram resultado positivo para a presença de anticorpos anti-*H. capsulatum*. **Conclusão:** A ausência de achados etiológicos conclusivos para a tuberculose aliados à positivação da imunodifusão para *H. capsulatum*, demonstra que três pacientes apresentavam histoplasmose e não tuberculose, sugerindo a necessidade de pesquisa da micose nos casos com suspeita de tuberculose, mas sem confirmação diagnóstica.

Palavras chave: Tuberculose, Histoplasmose, *Histoplasma capsulatum,* imunodifusão radial dupla, Rio Grande do Sul.

ABSTRACT

GRINGS, Ana Clara**. Histoplasmosis in patients with presumptive tuberculosis diagnose on Vale do Sinos, Rio Grande do Sul, Brasil**. 2011. Dissertação (mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Introduction: Tuberculosis and histoplasmosis are clinic-radiologic and hitopatologically similar, and so the treatment may be mistaken. In this sense, the importance of this project is to confirm histoplasmosis cases on patients who are being treated for supposed tuberculosis, in Vale do Sinos – Rio Grande do Sul. **Aim:** To demonstrate the prevalence of histoplasmosis by the presence of anti-*Histoplasma capsulatum* (*H. capsulatum*) antibodies in patients whose diagnosis is inconclusive and who have been treated for tuberculosis. **Methods and Results:** The first stage of the study was retrospective, by the analysis of medical records to select patients who are filed on Sistema Único de Saúde and who have received tuberculostatic treatment without conclusive etiologic diagnosis for tuberculosis. The second stage of the study was prospective, and the serum of patients who are integrated to inclusion/exclusion criteria was examined by double radial im munodiffusion to detect the presence of anti-*H. capsulatum* antibodies. From the 42 serum which were tested, three of them (7,14%) have had positive results for the presence of anti-*H. capsulatum* antibodies. **Conclusion:** The lack of conclusive etiologic find for tuberculosis associated to the positivation of immunodiffusion for *H. capsulatum*, proves that three patients have showed histoplasmosis and not tuberculosis, proposing then the necessity of a research of mycosis on the cases which there is the suspect of tuberculosis, but without diagnostic confirmation.

Key-words: Tuberculosis, Histoplasmosis, *Histoplasma capsulatum,* double radial immunodiffusion, Rio Grande do Sul.

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

BAAR – Bacilo álcool-ácido resistente

BHI – *Brain heart infusion*

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

GL – Gay Lussac

GMS – *Gomori Methenamine Silver*

H. capsulatum – Histoplasma capsulatum

HIV - *Human Immunodeficiency Virus*

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ID – Imunodifusão radial dupla

KdA - Kilodaltons

KOH – Hidróxido de potássio

M. tuberculosis – Micobacterium tuberculosis

N – Total

RS – Rio Grande do Sul

RX – Radiograma de tórax

SINAN - Sistema de Informação de Notificação e Agravos de Notificação

TC – Tomografia computadorizada

TCC – Trabalho de conclusão

UBS- Unidade básica de saúde

Var. – Variedade

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Esquema de distribuição de reagentes na técnica de imunodifusão radial dupla..... 31

FIGURA 2. Esquema demonstrativo de resultado positivo na técnica de imunodifusão radial dupla..... 32

FIGURA 3. Relação de exames realizados por frequência (%) dos 278 casos notificados como tuberculose na plataforma SINAN no período de dezembro de 2004 a janeiro de 2010..... 35

FIGURA 4. Seguimento dos 71 pacientes com diagnóstico de tuberculose, porém sem comprovação laboratorial..... 36

FIGURA 5. ID do soro da paciente da cidade de Rolante, positiva para a presença de banda M e negativa para a presença de banda H (caso ilustrativo)..... 41

FIGURA 6. Casos de histoplasmose diagnosticados pelo Laboratório de Micologia, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre no período de 1978 a 2010, incluindo os casos do atual estudo..... 42

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Tipos de histoplasmose, pacientes acometidos e manifestações clínicas..... 12

TABELA 2. Casos publicados de histoplasmose no Rio Grade do Sul no período de 1960 a 2011..... 19

TABELA 3. Causa *mortis* dos 13 pacientes com suspeita de tuberculose que foram a óbito antes do início do atual estudo..... 37

TABELA 4. Características sócio-demográficas dos 42 pacientes com diagnóstico inconclusivo para tuberculose participantes do estudo..... 38

TABELA 5. Dados obtidos através da análise dos prontuários publicados na plataforma SINAN, referente aos 3/42 pacientes participantes do estudo que apresentaram anticorpos anti-*H. capsulatum* no teste de ID..... 40

TABELA 6. Dados obtidos através de visita ao domicilio do paciente e utilização de formulário de entrevista (anexo III), data da colheita sanguínea e resultado da ID..... 41

SUMÁRIO

FICHA CATALOGRÁFICA III
DEDICATÓRIA V
AGRADECIMENTOS VII
RESUMO IX
ABSTRACT XI
LISTA DE ABREVIATURAS XIII
LISTA DE FIGURAS XV
LISTA DE TABELAS XVII
SUMÁRIO XIX
1. INTRODUÇÃO 1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 3
2.1 Histoplasmose 4
2.1.1 Infecção por *Histoplasma capsulatum* 5
2.1.2 Infecção assintomática – Histoplasmoma 6
2.1.3 Histoplasmose pulmonar aguda 7
2.1.4 Histoplasmose disseminada 8
2.1.5 Histoplasmose pulmonar crônica 10
2.1.6 Diagnóstico de histoplasmose 11
2.1.6.1 Diagnóstico por imagem 13
2.1.6.2 Diagnóstico micológico 13
2.1.6.3 Diagnóstico histopatológico 15
2.1.6.4 Diagnóstico imunológico 15
2.1.6.5 Teste histoplasmínico 16
2.1.7 Histoplasmose no Rio Grande do Sul 17
2.2 Tuberculose 20
2.2.1 Sintomatologia da tuberculose 21
2.2.2 Tipos de tuberculose 21
2.2.3 Diagnóstico de tuberculose 22
3. OBJETIVOS 25
3.1 Objetivo geral 26
3.2 Objetivos específicos 26
4. MATERIAIS E MÉTODOS 27

4.1 Delineamento do estudo 28
4.2 População do estudo 28
4.3 Estudo retrospectivo 29
4.4 Estudo prospectivo 29
4.4.1 Colheita de dados clínicos e sócio-demográficos 29
4.4.2 Soromicologia 30
4.4.2.1 Colheita sanguínea 30
4.4.2.2 Imunodifusão radial dupla (ID) 30
4.5 Aspectos éticos 33
5. RESULTADOS 34
5.1 Resultados gerais 35
5.2 Relato dos casos positivos 39
6. DISCUSSÃO 43
7. CONCLUSÕES 49
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS 51
9. REFERÊNCIAS 53
ANEXO I – Aprovação do comitê de ética em pesquisa Feevale 65
ANEXO II – Formulário de entrevista 66
ANEXO III – Termo de consentimento livre e esclarecido para colheita de dados 67
ANEXO IV – Termo de consentimento livre e esclarecido para colheita sanguínea 68

1. INTRODUÇÃO

Muitas infecções são similares, possuem a mesma população alvo e exibem o mesmo espectro clínico. Uma comparação clássica é de histoplasmose *versus* tuberculose, que são duas infecções extremamente similares do ponto de vista clínico, radiológico e histopatológico, o que gera equívocos terapêuticos (Chadi e Wheat, 2010; Zollner et al.,2010).

Ao revisarmos a literatura, encontramos casos de dúvidas frente a tais doenças já no ano de 1945, quando Christie e Peterson utilizaram o antígeno do *H. capsulatum* para aplicarem o teste intradérmico com histoplasmina em pacientes com resultado negativo para tuberculina, porém com a sintomatologia previamente classificada como tuberculose. O experimento repetido em programa de saúde pública nos Estados Unidos confirmou estes achados (Goodwin e Des Prez, 1973; Zollner et al.,2010).

Esta semelhança demanda conhecimento satisfatório sobre a clínica de ambas e também um amplo conhecimento a respeito de seus agentes patogênicos, resposta imunológica do hospedeiro, relação entre ambos e potencialidades e limitações dos testes diagnósticos para a correta conduta frente ao enfermo (Goodwin e Des Prez, 1973).

Tendo em vista a precariedade de parte do sistema de saúde pública do Brasil e a falta de conhecimento da similaridade clínica e diagnóstica de tais infecções, devemos ressaltar a importância de atualização de dados epidemiológicos de tais doenças, para demonstrarmos a necessidade da melhoria diagnóstica para tratar adequadamente os pacientes.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Histoplasmose

O fungo dimórfico, *Histoplasma capsulatum*, ocorre em sua forma micelial na natureza, porém existe em sua fase leveduriforme à temperatura corporal (37℃) de homens e animais. O fungo habita o solo em áreas endêmicas e tem distribuição mundial em zonas temperadas (Goodwin e Des Prez, 1973).

Atualmente, a infecção por este microrganismo já foi diagnosticada em mais de 60 países em todos os continentes, porém as principais zonas endêmicas são América do Norte, América do Sul (principalmente Brasil), África e Ásia, sendo que a variedade do fungo *H. capsulatum* pode ser diferente de acordo com o local estudado. Apenas duas variedades de *H. capsulatum* são patogênicas para o homem, sendo elas: *H. capsulatum var. capsulatum*, mais encontrada do continente Americano e *H. capsulatum var. duboisii*, encontrado no continente Africano e Europeu (Howard, 2002; Wheat et al., 2004; Gasparetto et al., 2005; Chang et al., 2007; Benevides et al., 2007; Kauffman, 2007, Deus Filho et al., 2009).

Esta distribuição está associada a diversos fatores, podendo-se confirmar que o clima moderado, a umidade e as características do solo colaboram para caracterizar uma área como endêmica do *H. capsulatum*. As fezes de aves e morcegos, ricas em nitrogênio, favorecem o crescimento do fungo no solo por acelerarem a conidiogênese, facilitando o desenvolvimento e propagação do microrganismo (Wheat et al., 2000; Kauffman, 2007).

O agente infectante é um microconídio de fácil dispersão pelo ar, que possui um tamanho tão pequeno (± 3µm) que a sua inalação resulta em deposição alveolar. As correntes de ar distribuem os propágulos fúngicos por quilômetros de distância, expondo indivíduos que não obtiveram contato direto com o sítio contaminado. O solo uma vez com o *H. capsulatum*, permanecerá contaminado por muitos anos. A intensidade da exposição/inalação dos

microconídios, estado imunológico e idade do indivíduo, determinam a presença de sintomas, tipo e evolução da doença (Goodwin e Des Prez, 1973; Wheat et al., 2000; Kauffman, 2007).

Antes do surgimento da Síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), os pacientes mais acometidos em casos de histoplasmose eram os pacientes imunossupressos por possuírem linfoma, uso de drogas imunossupressoras, idades extremas ou comprometimento da imunidade mediada por células T. Após a pandemia, a Aids se tornou o principal fator de risco para adquirir a histoplasmose. Pacientes imunocompetentes também podem ser acometidos, sendo que neste caso a maioria das vezes a infecção é assintomática. A histoplasmose tem predominância na raça branca e sexo masculino, sendo menos comum entre mulheres e negros (Goodwin e Des Prez, 1973; Chang et al., 2007; Benevides et al., 2007; Maubon et al., 2007; Cunha et al., 2007).

2.1.1 Infecção por *H. capsulatum*

A infecção por *H. capsulatum* pode ocorrer durante as atividades do dia-a-dia em áreas onde este fungo é endêmico ou durante atividades ocupacionais ou recreacionais que ofereçam contato direto com o solo, ou até mesmo em construções antigas, pontes ou cavernas que tenham sido habitadas por aves e morcegos (Joshil et al., 2006; Kauffman, 2007).

Os microconídios produzidos pela forma micelial do *H. capsulatum* são leves e se dispersam pelo ar, podendo ser inalados e depositados nos alvéolos. Em temperatura corporal normal 37℃, os conídios germinam em forma leveduriforme e são fagocitados pelos macrófagos alveolares, se multiplicando nos fagolisossomos e lisando os macrófagos (Deepe e Gibbons, 2006).

As leveduras do *H. capsulatum* possuem exoantígenos denominados de histoplasmina, que é uma proteína com peso molecular de 43 Kilodaltons (KdA).

Após 10 - 14 dias da exposição, inicia a imunidade celular específica em resposta à presença deste antígeno. Se a resposta imune é adequada, nos sítios de infecção no pulmão, linfonodos, fígado, pâncreas e outros órgãos possivelmente infectados, é iniciada uma forte reação granulomatosa, onde podem surgir lesões caseosas, encapsulação fibrótica, deposição de cálcio e após alguns anos da primo infecção, granulomas calcificados. Na maioria dos pacientes, esta forma clínica é auto-limitada, passando despercebida ou com sintomas semelhantes a infecção viral, do tipo resfriado comum (Kurowsky e Opstapchuck, 2002; Negroni et al., 2010).

Uma primo infecção confere parcialmente ao paciente a existência de imunidade protetora, podendo ocorrer uma reinfecção com uma maior carga fúngica com sintomas (Kurowsky e Opstapchuck, 2002; Deepe e Gibbons, 2006; Rossini e Goulart, 2006; Newmann, 2005).

Defeito na imunidade celular resulta em uma forma progressiva disseminada da infecção, que pode ser letal se não tratada. Nestes casos, leveduras se multiplicam de forma independente, se disseminando para vários órgãos. (Kurowsky e Opstapchuck, 2002; Rossini e Goulart, 2006; Joshil et al., 2006; Newman, 2008; Negroni et al., 2010).

2.1.2 Infecção assintomática

Esta forma de infecção é a mais comum, correspondendo de 90 a 95% dos casos diagnosticados de histoplasmose, onde nenhuma sintomatologia clínica é observada. (Wheat et al., 2004; Kauffman, 2007; Benevides et al., 2007; Oikawa et al., 2010).

A maioria dos casos de histoplasmose é identificada acidentalmente por verificar a presença de linfonodos aumentados ou nódulos pulmonares visualizados em radiografias ou tomografia computadorizada (TC) que foram obtidos para avaliação de outras condições do paciente, sendo o maior problema desta descoberta, a diferenciação de lesões causadas por outras

doenças (Wheat et al., 2004; Kauffman, 2007; Benevides et al., 2007; Oikawa et al., 2010).

Os nódulos pulmonares solitários de histoplasmose devem ser diferenciados de outros nódulos pulmonares. Este tipo de lesões usulamente está ligada a câncer pulmonar, tumores carcinóides, metástases e até mesmo tuberculose, reforçando ainda mais a necessidade de uma diferenciação etiológica (Wheat et al., 2004; Unis e Severo, 2005; Kauffman, 2007; Benevides et al., 2007).

O nódulo causado pela infecção pulmonar por *H. capsulatum* denomina-se histoplasmoma. Este nódulo possui bordas regulares, podendo apresentar calcificação laminada, central ou nenhuma calcificação, com crescimento lento que se estende no máximo por 2 anos e a densitometria por TC com contraste terá como resultado um valor superior a 185 unidades de Hounsfield (Severo et al., 2005; Wheat et al., 2004).

A identificação e diferenciação destes nódulos ocorrem raramente, sendo que a grande maioria das pessoas desenvolverá poucos ou nenhum sintoma, jamais identificando a etiologia do episódio ocorrido, geralmente semelhante a um quadro gripal (Wheat et al., 2004; Kauffman, 2007; Benevides et al., 2007).

2.1.3 Histoplasmose pulmonar aguda

Os sintomas da histoplasmose pulmonar aguda podem ser identificados em 85-100% dos casos, onde se constata febre, calafrios, mialgia, anorexia, tosse e dores de cabeça. Os pacientes também podem apresentar dor torácica pleurítica e em 5% dos casos verificam-se lesões cutâneas, porém todos estes sintomas são inespecíficos, podendo estar ligados a inúmeras outras doenças. Linfoadenomegalia hiliar é um achado frequente, diferenciando a histoplasmose das pneumonias bacterianas e virais. Crianças são mais frequentemente infectadas do que adultos devido ao menor desenvolvimento

imunológico. (Wheat et al., 2000; Severo et al., 2001; Kurowski e Opstapchuk, 2002; Rossini e Goulart, 2006).

Indivíduos imunocompetentes geralmente não desenvolvem a doença progressiva, sendo que os sintomas desaparecem em poucas semanas. O período de incubação varia de 10 à 18 dias ou mais em pacientes com primo infecção e de 3 à 7 dias em casos de reinfecção, devido a memória imunológica. A febre persistente por três semanas em histoplasmose aguda pode indicar que o paciente está desenvolvendo uma doença progressiva disseminada, a qual deve ser tratada. (Wheat et al., 2000; Rossini e Goulart, 2006; Kauffman, 2007).

Pacientes com comprometimento localizado demonstrado em achados radiográficos possuem uma doença mais branda auto-limitada. Quando o comprometimento é difuso, a doença é mais grave, sendo que estes pacientes podem apresentar hipóxia e até mesmo necessitarem de suporte ventilatório. Sem tratamento, a doença pode ser fatal (Wheat et al., 2000; Rossini e Goulart, 2006; Kauffman, 2007).

2.1.4 Histoplasmose disseminada

A histoplasmose disseminada é uma doença definida pela presença de foco extra pulmonar e extraganglionar de curso progressivo. Ocorre principalmente em pessoas imunocomprometidas, porém cerca de 20% dos casos ocorrem em pessoas saudáveis que foram expostas a um inóculo maciço. O maior número de casos registrados desta forma da doença está relacionado a crianças, porém é de fato conhecido que o risco de desenvolver histoplasmose aumenta com a idade (Kurowski e Opstapchuk, 2002; Wheat et al., 2004; Unis et al., 2004).

Esta forma da doença pode ser dividida em quatro tipos:

Histoplasmose disseminada aguda (tipo infantil): Ocorre mais frequentemente em crianças com idade inferior a 2 anos de idade. O início da doença é súbito e evolui gradualmente. Os sintomas iniciais são: febre, irritabilidade, fadiga, tosse e perda de peso, seguidos de diarréia, vômitos, hepatoesplenomegalia e linfadenomegalias superficiais. Pode-se também verificar anemia, leucopenia e trombocitopenia. Não tratado, o paciente pode ir a óbito em cerca de duas a cinco semanas (Borges et al.,1997; Wheat et al., 2004).

Histoplasmose disseminada subaguda (tipo juvenil): Como principais sintomas deste estágio da doença, podemos citar febre moderada e intermitente, mal-estar, astenia e emagrecimento progressivo.

Podem aparecer como lesões secundárias doença ulcerativa intestinal, meningoencefalite, insuficiência supra-renal, síndrome de compressão medular ou lesões osteolíticas, lesões cutâneas ou subcutâneas, hepatoesplenomegalia, sendo pouco freqüente ulcerações da orofaringe (Borges et al., 1997).

Histoplasmose disseminada crônica (tipo adulto): Predomina em adultos com idade acima de 40 anos e em 70% dos casos irá apresentar lesões de orofaringe ou laringe. Pode-se também identificar a presença de febre baixa e intermitente, emagrecimento, astenia e evolução progressiva das lesões, que também podem desaparecer espontaneamente, reaparecendo em outros locais. Se não tratada, estas manifestações podem ocorrer durante 10 anos ou mais (Kurowski e Opstapchuk, 2002; Rossini e Goulart, 2006).

Histoplasmose oportunística: Ocorre especialmente em pacientes com infecção por HIV e com contagem de linfócitos abaixo de 150-200 células/µl. Pacientes com neoplasias e que estão em tratamento com corticosteróides, terapia citotóxica, agentes imunossupressores e lactentes com sistema imune imaturo estão também predispostos a desenvolver histoplasmose disseminada oportunística. A febre estará sempre presente, acompanhada de tosse não

produtiva ou pouco produtiva, dispnéia, infiltrado intersticial difuso, linfoadenomegalias hiliares e hepatoesplenomegalia. Quando não tratada corretamente, a doença evolui para óbito. Achados laboratoriais frequentemente revelam pacitopenia causada por envolvimento da medula óssea e resultados anormais nos testes da função hepática, indicando que a doença se disseminou para o fígado. Acometimento respiratório ocorre em 80% dos casos. Radiografias torácicas são anormais em aproximadamente 70% dos casos, mostrando infiltrados miliares (14%) ou difusos (23%), podendo ser localizados ou cavitários (Severo et al., 1998; Kurowski e Opstapchuk, 2002; Wheat et al., 2004; Rossini e Goulart, 2006; Loulergue et al., 2008).

Além disso, a histoplasmose disseminada pode produzir outras lesões derivadas da infecção por *H. capsulatum,* tais como pericardite, endocardite, adenite mediastinal, granuloma mediastinal, mediastinite fibrosa, histoplasmose no sistema nervoso central, histoplasmose adrenal, síndromes reumáticas, manifestações cutâneas e broncolitíase. (Wheat et al., 2000; Wheat et al., 2004; Wheat et al., 2005; Gasparetto et al., 2005; Kauffman, 2007).

2.1.5 Histoplasmose pulmonar crônica

A histoplasmose pulmonar crônica é uma doença granulomatosa, que possui características extremamente similares à tuberculose. Acomete primeiramente a região apical-posterior pulmonar e é a única infecção fúngica que acomete preferencialmente pacientes com idade avançada. Ocorre devido a possíveis lesões pulmonares pré-existentes, como enfisema centrolobular ou bolhoso, ou defeitos anatômicos estruturais, que irão favorecer a instalação do foco inicial da doença. A sintomatologia é semelhante aos outros quadros de histoplasmose, porém menos intensos. Acomete principalmente homens, a partir da terceira década de vida, residentes em áreas endêmicas. A colonização dos espaços aéreos determina a produção local de material líquido rico em elementos fúngicos. O processo da doença progressiva que resulta em necrose e perda do tecido pulmonar é devido a uma reação hiperimune em resposta aos antígenos fúngicos. O curso natural de histoplasmose pulmonar

crônica não tratada é a insuficiência respiratória (Goodwin e Des Prez, 1973; Wheat et al., 2000; Severo et al., 2001; Kurowski e Opstapchuk, 2002; Rossini e Goulart, 2006; Kauffman, 2007; Oikawa et al., 2010).

2.1.6 Diagnóstico de histoplasmose

A sintomatologia da histoplasmose é inespecífica, fato que pode gerar confusão diagnóstica com outras doenças. Com isso, é fácil compreendermos a necessidade de outros métodos diagnósticos mais específicos, mantendo as evidências clínicas apenas como suporte e guia para os demais diagnósticos (Howard, 2002; Wheat et al., 2004; Rossini e Goulart, 2006; Hoolbrook e Rappleye, 2008).

Os sintomas da histoplasmose variam de acordo com o número de micrconídios inalados, virulência da cepa infectante, imunidade do paciente e tipo de infecção, conforme tabela 1 (Wheat et al., 2000; Severo et al., 2001; Kurowski e Opstapchuk, 2002; Rossini e Goulart, 2006).

TIPO DE INFECÇÃO	PACIENTES ACOMETIDOS	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA
Histoplasmose assintomática	adultos	assintomático
Histoplasmose pulmonar aguda	crianças/ adultos	febre, calafrios, mialgia, anorexia, tosse e dores de cabeça, dor torácica pleurítica e lesões cutâneas(5% dos casos)
Histoplasmose disseminada		
Histoplasmose disseminada aguda	crianças	febre, fadiga, tosse e perda de peso, diarréia, vômitos, hepatoesplenomegalia e linfadenomegalias superficiais
Histoplasmose disseminada subaguda	jovens adultos	febre moderada e intermitente, mal-estar, astenia e emagrecimento progressivo
Histoplasmose disseminada crônica	adultos	febre baixa e intermitente, emagrecimento, astenia e evolução progressiva das lesões de orofaringe ou laringe
Histoplasmose oportunística	imunocomprometidos	febre , tosse não ou pouco produtiva, dispnéia, infiltrado intersticial difuso, linfoadenomegalias hiliares e hepatoesplenomegalia
Histoplasmose pulmonar crônica	adultos/idosos	fadiga, febre, sudorese noturna, anorexia, perda de peso, tosse, produção de escarro, hemoptise e dispnéia

Fonte: elaborado pela autora.

Tabela 1 – Tipos de histoplasmose, pacientes acometidos e manifestações clínicas.

2.1.6.1 Diagnóstico por imagem

Na maioria dos casos, a primeira indicação de uma possível histoplasmose, se dá através de exames de imagem, que irão demonstrar lesões ou alterações morfológicas, principalmente no pulmão, que é o sítio anatômico primário da infecção pelos microconídios do *H. capsulatum*. Os principais exames realizados são os de radiografia de tórax , tomografia e ressonância magnética. Nestes exames, é possível visualizar zonas calcificadas (Complexo de Ghon), locais lesionados, edemas, infiltrações, zonas apresentando opacidade e diversas outras alterações, que sugerem doença (Goodwin e Des Prez, 1973; Severo et al., 2001; Wheat et al., 2004; Benevides et al., 2007).

As alterações encontradas nos exames de imagem podem ser sugestivas, no entanto são necessários exames complementares, como biópsia e testes sorológicos, para confirmar que as lesões encontradas são causadas pelo *H. capsulatum* ou até mesmo outros agentes etiológicos que desenvolvem alterações no organismo semelhantes à histoplasmose (Kurowski e Opstapchuk, 2002; Unis e Severo, 2005; Kauffman, 2007).

2.1.6.2. Diagnóstico micológico

O diagnóstico baseia-se na identificação do *H. capsulatum* em materiais biológicos como lavados broncoalveolares e biópsias, e em raros casos secreções, sangue e líquor, sendo necessárias duas etapas para identificação micológica completa: o exame direto e o cultivo (Rossini e Goulart, 2006).

Exame direto: inicia com o processamento da amostra com hidróxido de potássio (KOH 10%), porém o *H. capsulatum* em materiais biológicos se apresenta na forma leveduriforme com dimensões muito pequenas, aproximadamente 3µm, tornando o agente fúngico indiferenciável após este tratamento (Howard, 2002; Rossini e Goulart, 2006).

O exame é mais fidedigno quando são preparados esfregaços corados por Gomori-Grocott (GMS) ou Giemsa para a visualização das estruturas fúngicas. O *H. capsulatum* é visualizado como elementos ovalados ou arredondados, dentro dos macrófagos. Quando a coloração utilizada for Giemsa, o citoplasma do fungo se cora de azul claro, o núcleo que se encontra em um dos pólos se cora de um azul mais intenso e visualiza-se um halo claro ao redor da levedura. Já na coloração GMS, que é considerada atualmente a melhor coloração para pesquisa de fungos em materiais biológicos, o fungo irá ser corado de negro, e após a lâmina ser contra corada, é possível visualizar as demais estruturas e estabelecer a localização exata do fungo no esfregaço, que no caso do *H. capsulatum* é o interior dos macrófagos (Howard, 2002; Rossini e Goulart, 2006).

Cultivo: amostras de tecido ou fluidos corporais, enviadas ao laboratório para avaliação micológica podem ser semeadas em Ágar Sabouraud dextrose, Mycobiotic® ou Mycosel®, e incubadas a 25℃ e em Ágar infusão de cérebro e coração acrescido de sangue (BHI) a 35℃ para constatar o dimorfismo térmico do fungo (Howard, 2002; Rossini e Goulart, 2006; Cunha et al., 2007; Oliveira et al., 2007).

Quando cultivado a 25℃ ocorre o crescimento da fase micelial do *H. capsulatum.* Depois de aproximadamente cinco semanas se obtém um crescimento de coloração branca, textura algodonosa e com micélio aéreo que tende a escurecer proporcionalmente ao tempo do cultivo. No exame microscópico, constata-se a presença de hifas hialinas, septadas muito delicadas, além de macroconídios (2 – 6 µm) e microconídios ou clamidoconídios globosos, lisos e equinulados (2 – 4 µm). A micromorfologia da colônia consiste predominantemente nos típicos macroconídios tuberculados, permitindo um diagnóstico presuntivo de histoplasmose, porém fungos do gênero *Sepedonium* possuem macroconídios morfologicamente iguais, devendo ser diferenciados pela demonstração do dimorfismo térmico. Nesta temperatura de 25ºC, o fungo cresce mais rapidamente e apresenta forma leveduriforme, formando colônias cremosas, úmidas, brilhantes e lisas que

microscopicamente demonstram blastoconídios pequenos e globosos (Howard, 2002; Rossini e Goulart, 2006; Cunha et al., 2007; Loulergue et al., 2008).

O cultivo é considerado o padrão ouro para diagnóstico de histoplasmose, porém possui como desvantagens o tempo prolongado de incubação necessário para o crescimento de ambas as fases do fungo e a baixa sensibilidade frente à doença auto-limitada, sendo que neste caso são necessários exames auxiliares que indicarão a etiologia da doença do paciente (Kurowski e Opstapchuk, 2002).

2.1.6.3 Diagnóstico histopatológico

O diagnóstico histopatológico da histoplasmose é baseado na identificação de leveduras presentes no tecido e no interior de macrófagos ou até mesmo livres no tecido. Cada levedura aparecerá como um corpúsculo esférico ou ovalado, medindo entre 2-4µm de diâmetro, rodeado por um halo claro delimitado por uma parede celular muito fina e hialina, podendo apresentar um brotamento estreito variável. A principal coloração utilizada para identificação do fungo no tecido é coloração *Gomori Methenamine Silver* (GMS) (Rossini e Goulart, 2006; Cunha et al., 2007).

2.1.6.4 Diagnóstico imunológico

Provas sorológicas e cutâneas podem ser realizadas em pacientes imunocompetentes, devido à sua resposta imunológica tanto celular como humoral. Nas primeiras semanas de infecção é possível detectar anticorpos e antígenos do fungo, desta forma permitindo o monitoramento da evolução da doença e a resposta frente ao tratamento (Rodríguez et al., 2000; Rossini e Goulart, 2006).

A detecção de anticorpos é de extrema importância para diversas formas de histoplasmose. As técnicas padrões utilizadas são: fixação do complemento

(técnica restrita a centros de referência), que utiliza dois antígenos separados (leveduriforme e micelial, ou histoplasmina) e imunodifusão. Os anticorpos detectados por fixação do complemento podem ser visualizados por anos após a infecção, porém este teste é menos específico do que a Imunodifusão Radial Dupla (Kurowski e Opstapchuk, 2002; Rossini e Goulart, 2006).

A imunodifusão detectará a presença de anticorpos através da reação com preciptinas específicas M e H. Possui em torno de 80% de sensibilidade, mas é mais específica do que a fixação do complemento.A ID para histoplasmose é qualitativa e reconhecida como positiva ou negativa, frente a detecção de duas linhas de precipitação, a linha H e M. A linha M está localizada bem próxima ao antígeno. Aparece no soro dos pacientes antes da linha H e persiste mais. Anticorpo anti-M desenvolve no soro de pacientes com infecção aguda ou crônica e na proporção de indivíduos sensibilizados após teste cutâneo com histoplasmina. A linha anti-H preciptinas aparece depois e está presente no soro de pacientes com histoplasmose ativa e em alguns persiste por 1 a 2 anos após a recuperação. Linhas H usualmente coexistem com linhas M, mas linhas M são frequentemente presentes sozinhas. Presença de linha M pode indicar infecção passada, presente ou teste cutâneo recente. Presença de linha não específica não é interpretada (Rossini e Goulart, 2006; Kauffman, 2007).

Os testes para identificação de anticorpos são mais úteis para pacientes que possuem as formas crônicas da histoplasmose, pois obtiveram tempo suficiente para desenvolverem anticorpos específicos anti-*H. capsulatum*. O tempo necessário para desenvolvimento de anticorpos é de 2-6 semanas (Leimann et al., 2005; Wheat, 2006; Kauffman, 2007).

2.1.6.5 Teste histoplasmínico

O principal teste utilizado para reação cutânea é o teste da histoplasmina. O antígeno utilizado para o teste da histoplasmina é um filtrado

de culturas de *H. capsulatum*. Este teste só terá valor diagnóstico quando, primeiramente for realizado um teste com resultado negativo (antes das manifestações clínicas), e posteriormente ao desenvolvimento de sintomas, o teste realizado revelar resultado positivo. O teste também terá valor diagnóstico em crianças com idade inferior a dois anos (Rossini e Goulart, 2007; Kauffman, 2007).

A histoplasmina poderá apresentar valor positivo em até 50% dos pacientes em áreas não endêmicas e 80% em áreas endêmicas. A reação negativa representa ausência de infecção, infecção muito recente ou fase terminal da doença. A resposta celular iniciará geralmente de 15-40 dias após o contato ou de 30-50 dias após o início dos sintomas, mantendo-se positiva por anos. Os resultados falso-negativos podem estar relacionados a pacientes imunodeprimidos e resultados falso-positivos podem estar associados a outras micoses (Kurowski e Opstapchuk, 2002; Leimann et al., 2005).

O teste cutâneo da histoplasmina é importante nos estudos epidemiológicos, porém não se recomenda sua utilização para fins diagnósticos, pois existe um alto índice de positividade em áreas endêmicas os quais representam exposição ao agente porém não confirmam doença. O aparecimento de uma enduração com tamanho aproximado de 5 milímetros no local da inoculação da histoplasmina após 12 a 24 horas, confere um resultado positivo no teste (Rossini e Goulart, 2006; Kauffman, 2007).

2.1.7. Histoplasmose no Rio Grande do Sul

A histoplasmose possui distribuição mundial, tendo sido descrita em mais de 50 países, com maior prevalência nas zonas tropicais e temperadas. No Brasil, a infecção é descrita em casos esporádicos, tendo relatos de surtos no Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro e Minas Gerais (Rossini e Goulart, 2006).

O clima do Rio Grande do Sul é subtropical úmido, constituído por invernos e verões definidos (verões quentes e invernos frios), separados por

estações intermédias com aproximadamente dois meses de duração, com chuvas bem distribuídas ao longo do ano (Buriol et al., 2007; Moreira, 2006).

Devido às diferenças altimétricas, o clima do estado difere entre as regiões. O clima subtropical úmido com verões amenos ocorre na Serra do Sudeste e na Serra do Nordeste, onde as temperaturas médias dos meses de verão ficam abaixo dos 22℃. Nas demais regiões do estado, a temperatura média do verão ultrapassa os 22℃ (Buriol et al., 2 007; Moreira, 2006; Ross, 1996).

O Rio Grande do Sul tem quatro unidades morfológicas: Planalto Norte-Rio-Grandense (ou planaltos e chapadas da Bacia do Paraná ou Planalto Meridional), Depressão Central, Escudo Sul-Rio-Grandense (Serras de Sudeste) e Planície Costeira (Buriol et al., 2007; Moreira, 2006; Petchenik, 1995; Ross, 1996).

A maior região metropolitana do estado é a depressão central, que é constituída de terrenos de baixa altitude ligados de leste a oeste, beirados por terras baixas, não passando de 400 metros de altitude (Moreira, 2006; Petchenik, 1995; Ross, 1996).

Dentro desta região, o estado é subdividido em mesorregiões, sendo a região metropolitana de Porto Alegre a de maior densidade demográfica do estado. Esta mesorregião é banhada pela Bacia Hidrográfica do Guaíba, que é composta pelos vales do Jacuí, Taquari, Caí, Sinos e Rio Guaíba (Buriol et al., 2007; Moreira, 2006; Petchenik, 1995; Ross, 1996).

O Rio Grade do Sul atualmente recebe a denominação de região endêmica de histoplasmose, particularmente no vale do rio Jacuí, onde cepas de *H. capsulatum* já foram isoladas do solo e 18-89% dos homens jovens foram reagentes ao teste da histoplasmina. Praticamente todas as formas clínicas já foram identificadas no estado, conforme tabela 2 (Severo et al, 2001). Mais

recentemente tem predominado a forma disseminada devido ao paciente imunodeprimido, especialmente com Aids (casos de histoplasmose diagnosticados pelo Laboratório de Micologia da Santa Casa de Porto Alegre, no período de 1978 a 2012 ilustrados na figura 6).

No. de casos	Forma clínica	Referência
2	Pulmonar	Carneiro, 1960.
4	Pulmonar primária	Severo, 2001.
46	Pulmonar aguda	Severo, 1981; Severo, 1982; Severo, 1986; Severo, 1993; Severo, 2001; Unis, 2005; Fischer, 2009.
10	Pulmonar residual	Severo, 2001.
19	Pulmonar crônica	Severo, 1997; Severo, 2001; Unis, 2005; Santos, 2009.
17	Histoplasmoma pulmonar	Unis, 2005; Fischer, 2009.
1	Histoplasmoma cerebral	Coutinho, 1981.
1	Peritonite	Lopes, 1994a.
14	Meningite	Schestatsky, 2006; Fischer, 2009.
1	Sinusite	Alves, 2011.
1	Tireoidite	Goldani, 2000.
311	Disseminada	Fagundes, 1960; Agostini, 1965; Pinotti, 1983; Mezzari, 1992; Lopes, 1994b; Severo, 1988; Rocha, 1994; Severo, 1998; Unis, 2000; Severo, 2001; Chedid, 2004; Unis, 2004; Cunha, 2005; Oliveira, 2007, Fischer, 2009; Pasqualotto, 2009; Cunha, 2010; Antonello, 2011; Aronis, 2011.
1	Não descrito	Conti-Diaz, 1968.

Tabela 2 – Casos publicados de histoplasmose no Rio Grande do Sul no período de 1960 a 2011.

2.2 Tuberculose

A tuberculose é uma doença infecto-contagiosa grave produzida pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*M*. *tuberculosis*). As células deste microrganismo quando coradas com fucsina não podem ser descoradas com álcool-ácido, sendo então classificadas como bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), essa característica reflete a composição incomum da parede celular, que apresentam grandes quantidades de lipídeos (Souza e Pinheiro, 2009).

A tuberculose é transmitida de pessoa a pessoa, principalmente através do ar. A fala, o espirro e, principalmente, a tosse de um doente de tuberculose pulmonar bacilífero lança no ar gotículas conhecidas como gotículas Pfeügge, que para se manter em suspensão no ar, sofre imediata evaporação, restando um núcleo infeccioso composto por um ou dois bacilos da tuberculose. Quando um indivíduo inala os bacilos, estes são transportados através da via aérea para os alvéolos, onde são depositados e começam a se multiplicar. Após a inalação dos bacilos da tuberculose, ocorre no pulmão uma alveolite inespecífica, cujo aspecto é semelhante ao de qualquer reação do tipo corpo estranho. Depois de aproximadamente quatro semanas, inicia-se a formação de foco exsudativo, composto por uma massa sólida de células dispostas concentricamente, também denominado nódulo primário (nódulo de Ghon). Essa estrutura é formada pelo afluxo de macrófagos, que podem sofrer transformação em células epitelióides e gigantes do tipo Langhans. No interior do nódulo ocorre necrose caseosa (Conde et al., 2009).

Os bacilos também podem ser transportados através do sistema linfático e corrente sanguínea, para outras partes do corpo como rins, córtex cerebral, ossos e outras áreas dos pulmões (Ministério da Saúde, 2005).

Por ser uma doença de fácil transmissão, a tuberculose é considerada como um problema de saúde pública. O Brasil ocupa o 15º lugar entre os 22 países responsáveis por 80% dos casos de tuberculose no mundo, apresentando 58 casos para cada 100 mil habitantes. Muitas vezes os achados descritos no primeiro contato do paciente com bacilo da tuberculose, não apresentam manifestação clínica nem radiológica, podendo vir a curar espontaneamente. Mas, cabe salientar que o bacilo da tuberculose pode permanecer viável em um estado de latência, nos tecidos do hospedeiro, durante meses, anos e até mesmo pela vida toda. Isto ocorre devido à imunidade adquirida, que possibilita inibir a multiplicação do bacilo, mas não conferem capacidade de destruição dos microrganismos (Silva, 1983; Yoder, 2004).

2.2.1 Sintomatologia

O quadro clínico da tuberculose pulmonar apresenta sinais e sintomas insidiosos e de evolução lenta. Inicialmente o individuo apresenta tosse seca, devido ao estímulo causado pelo processo inflamatório alveolar ou ao comprometimento granulomatoso, evoluindo posteriormente para uma tosse produtiva que poderá apresentar secreções purulentas e até mesmo sangue, febre baixa e vespertina, sudorese noturna, astenia, anorexia e perda de peso. A dispnéia é um sintoma pouco comum, apresentada principalmente em lesões mais avançadas. A dor torácica está presente quando ocorre o comprometimento da pleura; é um sintoma precoce e bastante frequente (Oliveira et al., 2008).

2.2.2 Tipos de tuberculose

Tuberculose pulmonar primária: ocorre durante uma primo infecção, podendo evoluir tanto a partir do foco pulmonar quanto do foco ganglionar ou, então, em consequência da disseminação hematogênica. Na maioria dos casos apresenta manifestações de febre moderada ou baixa, irritabilidade, anorexia e

emagrecimento, e geralmente tem duração média de duas semanas, sendo predominante em crianças (Ministério da Saúde, 2005).

Na tuberculose pulmonar primária a reação inflamatória que se instala inicialmente nos alvéolos é do tipo exsudativo, com dilatação dos capilares, tumefação das células endoteliais e do revestimento alveolar, além de extravasamento de fibrina e passagem de macrófagos e neutrófilos polimorfonucleares para o interior da luz alveolar. Os bacilos são englobados pelos macrófagos alveolares, podendo permanecer viáveis e, inclusive, multiplicar-se no interior dessas células (Souza e Pinheiro, 2009).

Tuberculose pós-primária: ocorre em pacientes que já desenvolveram alguma imunidade, através da reativação endógena ou por reinfecção exógena. É uma variedade clínico-patológica da tuberculose em que a doença se manifesta meses ou anos depois da primo infecção, como consequência da reativação de bacilos que tinham permanecido em inatividade metabólica, acometendo freqüentemente pacientes com queda de suas defesas imunológicas (Conde et al., 2009).

O quadro clínico não apresenta nenhum sinal ou sintoma característico. Observa-se, normalmente, comprometimento do estado geral, febre baixa vespertina com sudorese, inapetência e emagrecimento. Quando a doença atinge os pulmões, o indivíduo pode apresentar dor torácica e tosse produtiva, acompanhada ou não de escarros com sangue. A tosse produtiva é o sintoma mais frequente da forma pulmonar (Ministério da Saúde, 2005).

2.2.3 Diagnóstico de tuberculose

Os sintomas da tuberculose apresentam-se de forma pouco específicos, motivo pelo qual torna o diagnóstico clínico apenas presuntivo e usualmente é feito com grande atraso, decorrendo semanas entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença (Souza e Pinheiro, 2009).

O diagnóstico da tuberculose é baseado em uma série de evidências clínicas somadas a resultados de exames de imagem, histopatológicos, bacteriológicos e sorológicos:

Diagnóstico por imagem: na tuberculose primária a radiografia pode apresentar-se normal, embora haja a presença de pequenos nódulos periféricos que podem não ser visualizados. Frequentemente há presença de adenopatia mediastinal, isolada ou acompanhada de consolidação pulmonar ou atelectasia, sendo esta resultante da compressão ganglionar sobre o brônquio. A forma pneumônica pode apresentar-se sob forma de condensação lobar escavada, em decorrência da drenagem brônquica (Conde et al., 2009).

A tuberculose pós-primaria apresenta nas radiografias a opacidade heterogênea, que aparece como uma área de consolidação, com menor densidade fotométrica do que sua adjacência e/ou presença de cavidades, mais freqüentes nos segmentos do ápico-posteriores dos lobos superiores ou superiores dos lobos inferiores (Castelo Filho, 2004).

Apesar de apresentar uma boa sensibilidade, este método diagnóstico apresenta uma baixa especificidade, pois não permite a identificação do agente etiológico causador da doença pulmonar (Conde et al., 2009; Castelo Filho, 2004).

Diagnóstico histopatológico: achado histopatológico clássico é o granuloma que, na tuberculose, tem a característica da necrose caseosa, no entanto, pacientes infectados pelo HIV podem apresentar a formação do granuloma, em função do comprometimento imune. No entanto, nenhuma dessas apresentações histopatológicas é característica da tuberculose, visto que podem ser observadas em outras etiologias, como, por exemplo, histopasmose, outras micoses, granulomatoses em geral e sarcoidose. Para assegurar que determinada lesão granulomatosa é tuberculosa, é necessário identificar o bacilo em seu interior (Campos, 2006; Sant'anna et al., 2001).

Diagnóstico bacteriológico: a baciloscopia é um método fundamental para detectar as fontes mais importantes de infecção, os casos baciliferos. Esse exame, quando executado corretamente, permite detectar de 70 a 80% dos casos de tuberculose pulmonar em uma comunidade. A pesquisa de BAAR no escarro é o exame mais utilizado e de mais fácil acesso. Rápido, o exame pode ser executado em locais com poucos recursos (Ministério da Saúde, 2002).

Os microrganismos aparecem ao microscópio como estruturas cilíndricas, delgadas e de coloração vermelha, sobre fundo azul. O cultivo é um método diagnóstico mais específico e sensível do que a baciloscopia, pois permite o crescimento do agente causador da tuberculose, mesmo quando os materiais semeados apresentarem poucos bacilos. Entretanto o principal fator limitante desta técnica é o tempo prolongado em que a bactéria leva para crescer, para que tenhamos o resultado final do teste (Conde et al., 2009; Souza e Pinheiro, 2009).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Determinar a prevalência de histoplasmose em pacientes com diagnóstico presuntivo de tuberculose, que possuam baciloscopia e cultivo para *M. tuberculosis* negativos, no Vale do Sinos, Rio Grande do Sul, Brasil.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a evolução clínica dos pacientes diagnosticados com histoplasmose e tratados para tuberculose.

- Avaliar dados sócio-demográficos dos pacientes tratados para tuberculose sem confirmação diagnóstica.

- Avaliar a exposição dos pacientes com diagnóstico de tuberculose não confirmado à fontes de infecção de *H. capsulatum*.

- Avaliar os exames laboratoriais e de imagem realizados em pacientes diagnosticados com tuberculose.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento e período do estudo

Estudo retrospectivo dos 278 casos notificados como tuberculose nas cidades de Igrejinha, Taquara, Três Coroas, Parobé e Rolante, de dezembro de 2004 a janeiro de 2010, e prospectivo de 71 destes casos notificados, por haver a possibilidade de tratar-se de outra doença.

4.2 População do estudo

A população do estudo retrospectivo compreendeu todos os casos de tuberculose diagnosticados nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) das cidades de Igrejinha, Parobé, Rolante, Taquara e Três Coroas, pertencentes ao Vale do Sinos – RS, incluindo os casos confirmados para avaliação dos prontuários.

As cidades estudadas foram escolhidas por formarem uma microrregião dentro da mesorregião do Vale do Sinos. Esta microrregião é conhecida como Vale do Paranhana, a qual possui baixo relevo, uma grande área ribeirinha, clima úmido temperado e uma extensa zona rural, condições que favorecem o desenvolvimento do fungo *H. capsulatum*, sugerindo que esta seja uma área hiperendêmica de histoplasmose.

A etapa prospectiva do estudo foi realizada incluindo todos os casos não confirmados de tuberculose pelo estudo retrospectivo, sendo que estes pacientes não realizaram nenhuma prova diagnóstica conclusiva para tuberculose ou o resultado para as mesmas foi negativo (71 casos), excluindo apenas os casos de óbito (13 casos) e os pacientes que trocaram de endereço, não foram encontrados ou que não aceitaram participar do estudo (16 casos), totalizando 42 casos participantes da pesquisa sorológica.

Na etapa prospectica do projeto foram incluídos no estudo todos os pacientes registrados nas UBS com diagnóstico de tuberculose e que a partir

do estudo retrospectivo foi possível detectar que apresentavam baciloscopia, cultivo e histopatologia negativos para o agente etiológico da doença em qualquer amostra clínica, caracterizando um diagnóstico presuntivo e não confirmado da tuberculose, sendo passiveis de tratar-se de outra doença como a histoplasmose. Como critérios de exclusão a idade foi considerada, sendo excluídos do estudo pacientes com idade inferior a 18 anos, bem como a acessibilidade, sendo excluídos aqueles que foram a óbito, os que não foram localizados (por troca de endereço ou outros fatores) e os que não responderam ao questionário inicial ou não aceitaram participar da pesquisa.

4.3 Estudo retrospectivo

O estudo retrospectivo foi a partir do realizado o levantamento dos dados através do Sistema de Informação de Notificação e Agravos de Notificação (SINAN) e através de prontuários de todos os pacientes com diagnóstico de tuberculose entre dezembro de 2004 e janeiro de 2010, buscando informações sobre casuística, resposta terapêutica e resultados de exames: histopatológico, sorológico, bacteriológico e clínico.

4.4 Estudo prospectivo

4.4.1 Colheita de dados clínicos e sócio-demográficos

Os pacientes que não possuíam comprovação laboratorial do diagnóstico de tuberculose no estudo retrospectivo, foram convidados a participar do estudo, através da assinatura do termo de consentimento livre esclarecido pré-aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Feevale (ANEXO I), com estes pacientes foi realizada uma entrevista (ANEXO II) com questões estruturadas abertas e fechadas sobre o quadro patológico de cada indivíduo participante, assim como características ambientais e socioeconômicas, as quais foram colhidas para análise epidemiológica e estruturação da pesquisa.

Após o levantamento das informações, foi realizada a tabulação dos dados, a fim de traçar um perfil epidemiológico dos pacientes com diagnóstico presuntivo de tuberculose atendidos nas UBS das cidades do Vale do Sinos. As informações obtidas através da análise dos prontuários foram igualmente agrupadas conforme sua classificação (gênero, idade, cor, entre outras) e avaliadas estatisticamente.

4.4.2 Soromicologia

4.4.2.1 Colheita Sanguínea

Os pacientes em jejum, ou fora dos períodos de digestão (para evitar lipemia) foram submetidos a colheita de 5 ml de sangue periférico, o qual foi transportado ao Laboratório de Micologia, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, RS, em frasco estéril com tampa de borracha, sem anticoagulante. O frasco foi conservado em temperatura ambiente até a formação do coagulo. O soro foi então separado segundo os preceitos técnicos a fim de evitar a hemólise.

4.4.2.2 Imunodifusão radial dupla (ID)

Para a detecção de Anticorpos Anti-*H. capsulatum* foi realizada a ID, que consiste em uma técnica a partir das ligações antígeno-anticorpo.

Material e reagentes:

- Antígeno *H. capsulatum* – Immunodiffusion Antigen.

- Antisoro controle: soro positivo de um paciente (contendo anticorpos Anti- *H. Capsulatum*).

- Solução tampão, meio fenolizado, soluções corante e descorante.

- Lâmina de microscopia (75x50 ou 75x26mm).

- Câmara úmida: placa de Petry com papel filtro umedecido com água destilada.

- Pipeta graduada de 5 ou 10 ml, pipeta sorológica de 10 µl.

- Furador apropriado.

- Solução salina.

Procedimento:

- *Montagem da lâmina:* lavar a lâmina de microscopia e secar ao ar. Colocar a lâmina em uma superfície e cobri-la inteiramente com 3 ml do meio fenolizado fundido, usando pipeta graduada. Eliminar qualquer bolha. Deixar gelificar a temperatura ambiente. Furar o gel com furadores e gabaritos apropriados. Utilizando agulha conectada a trompa de sucção, retirar o gel dos orifícios. Marcar a lâmina no lado direito para identificá-la.

- *Teste:* Utilizando pipeta sorológica de 10 µl, distribuir os reagentes nos orifícios de acordo com o esquema da figura 1:

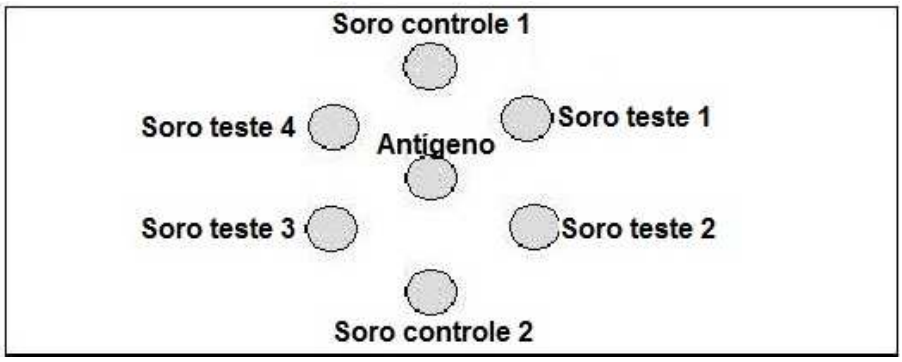

Figura 1 - Esquema de distribuição dos reagentes na técnica de imunodifusão radial dupla.

O diâmetro dos orifícios deve ser de 3 mm e a distância entre eles, de 5 mm. Preencher os quatro orifícios laterais com as amostras dos pacientes e o orifício central com o antígeno. Incluir soro positivo para o antígeno em questão (controle) nos orifícios periféricos superior e inferior.

Colocar a lâmina preparada em câmara úmida e incubar por 24h à temperatura de 28℃. Com auxílio de negatoscópio, lente de aumento e campo escuro, examinar as lâminas para verificar a presença de faixa ou faixas de precipitação e anotar os resultados. Algumas linhas podem ser equívocas, outras podem ser reveladas somente após coloração. Lavagem, secagem e coloração são convenientes.

Lavar com soro fisiológico (ou solução fisiológica tamponada pH7,4) para remover proteínas não combinadas. Deixa-se a lâmina coberta nesta solução por 24 horas em temperatura ambiente. Enxaguar com água destilada para remover proteínas residuais. Cobrir a superfície do gel com papel filtro e secar em estufa a 37℃ para desidratar, por 24h.

Após secar, retirar o papel filtro mergulhando a lâmina em água destilada. Corar a lâmina com solução corante por 10 minutos. Lavar em álcool etílico a 96℃GL. Descolorir com duas mudas de solução descorante. Secar a 37℃ ou no ar. Realizar a segunda leitura (resultado positivo conforme figura 2).

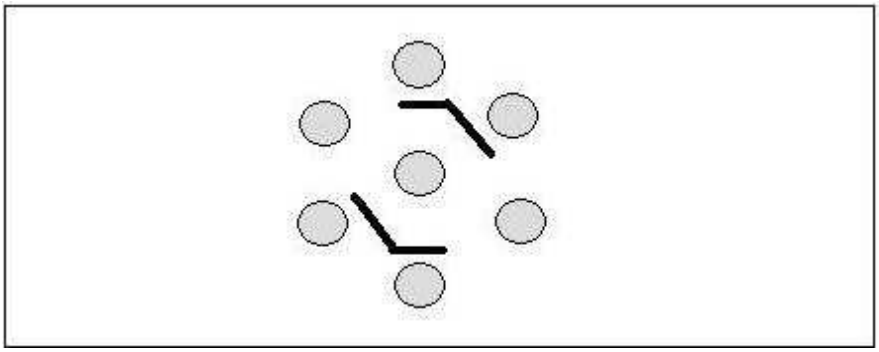

Figura 2 – Esquema demonstrativo de resultado positivo na técnica de imunodifusão radial dupla.

Obs.: um resultado positivo é determinado pela evidenciação de uma linha de precipitação contígua do soro do paciente com a do soro controle.

Resultados:

A aparência do teste ID positivo varia de acordo com a fonte, tipo e concentração do antígeno, duração e condição do desenvolvimento e procedimento da coloração.

4.5 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Feevale, garantido o anonimato dos pacientes incluídos na pesquisa, estando de acordo com as normas vigentes, com o comprometimento de utilizar os materiais e dados colheitados, exclusivamente, para os fins previstos no protocolo.

A colheita de dados dos prontuários foi iniciada em 10 de março de 2010 com aprovação prévia pelo comitê de ética e pesquisa da Universidade Feevale, processo número 2.12.03.09.1596 (ANEXO III). A aprovação foi obtida após o esclarecimento da realização das atividades, assim como a assinatura do termo de autorização para a colheita de dados por parte das Instituições de Saúde.

Na parte prospectiva do estudo os pacientes previamente selecionados foram convidados a participar, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido pré-aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Feevale (ANEXO IV), onde os mesmos autorizam a sua colheita sanguínea para análise.

5. RESULTADOS

5.1 Resultados gerais

Durante o período estudado (dezembro de 2004 a janeiro de 2010) 278 casos foram notificados como tuberculose no Sistema de Informação de Notificação e Agravos de Notificação (SINAN) e através de prontuários destes pacientes foram obtidas informações sobre resultados de exames: histopatológico, sorológico, bacteriológico e imaginológico (figura 3), visando encontrar resultados incoerentes ou inconclusivos que pudessem indicar a possibilidade de tratar-se de outro agente etiológico causador de doença pulmonar.

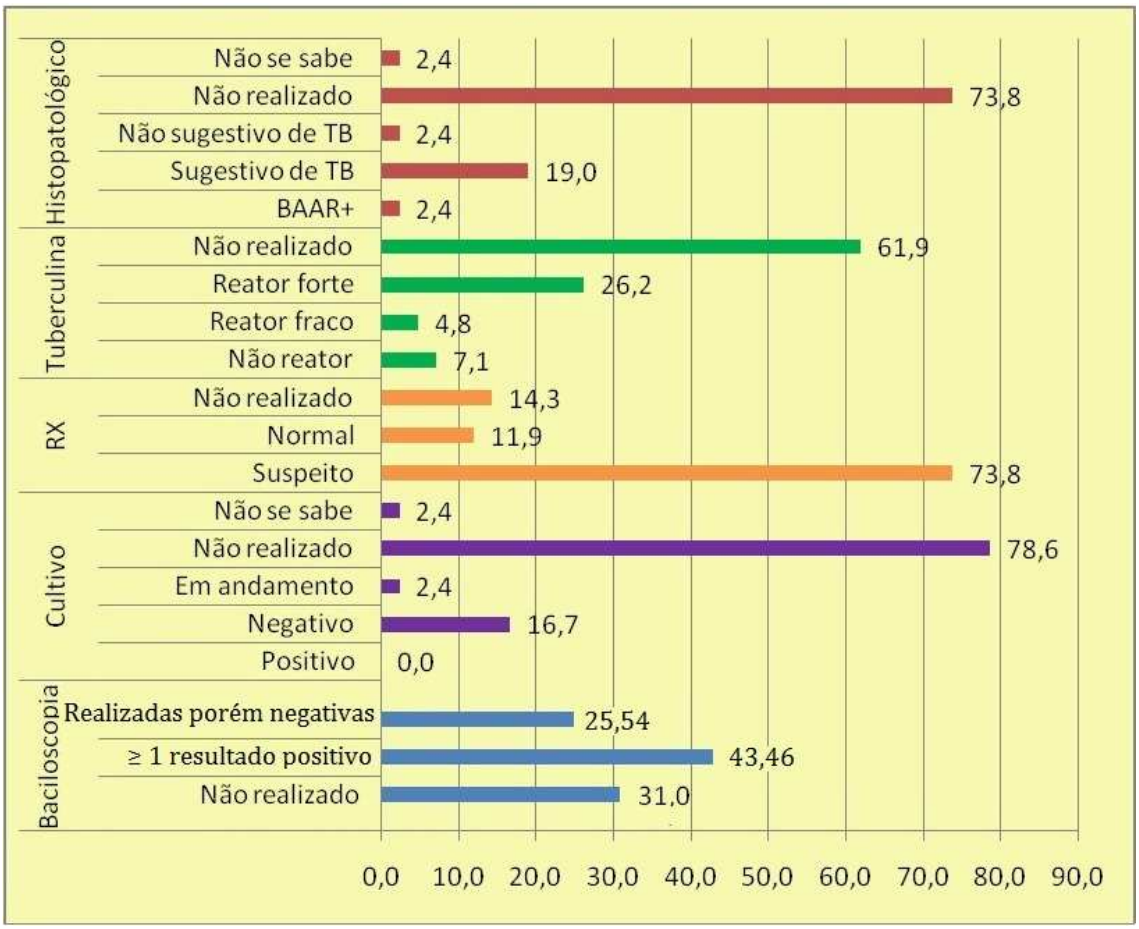

Figura 3 - Relação de exames realizados por frequência (%) dos 278 casos notificados como tuberculose na plataforma SINAN no período de dezembro de 2004 a janeiro de 2010*(* Dados colhidos de acordo com as informações fornecidas nos prontuários publicados na plataforma SINAN).

Dos 278 prontuários analisados, foram encontrados 71 (25,54%) pacientes com diagnóstico inconclusivo para tuberculose, sendo que destes, 42/71 (59,15%) concordaram em participar desta pesquisa (figura 4).

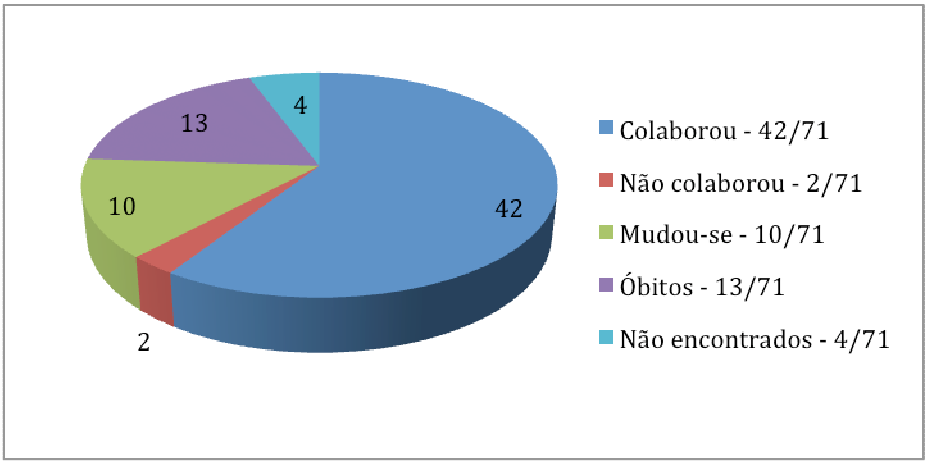

Figura 4 – Seguimento dos 71 pacientes com diagnóstico de tuberculose, porém sem comprovação laboratorial.

Os pacientes considerados suspeitos durante a análise dos prontuários disponíveis no SINAN (onde apenas são inclusos casos de doenças por notificação compulsória e não informa se houve óbito do paciente), mas que quando procurados tiveram seu óbito constatado, não tiveram suas informações contabilizadas nas análises de prontuários e estatísticas sócio-demográficas, porém tiveram sua causa *mortis* avaliada pelo fato de em seus prontuários não constar confirmação bacteriológica e histológica de tuberculose (tabela 3).

Nº de Pacientes	Causa *mortis*
2	Tuberculose pulmonar, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica
1	Sequelas de tuberculose das vias respiratórias e de órgãos não especificados
1	Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose
1	Broncopneumonia não especificada
1	Doença pulmonar obstrutiva crônica com exacerbação aguda não especificada
1	Traqueomalácia congênita
1	Doença pelo HIV resultando em infecções múltiplas
1	Doença HIV não especificada
2	Agressão por meio de disparo de outra arma de fogo ou de arma não especificada - residência
1	Infarto agudo do miocárdio não especificado
1	Enterrado sem declaração de óbito

Tabela 3 – Causa *mortis* dos 13 pacientes com suspeita de tuberculose que foram a óbito antes do início do estudo.

A prevalência de pacientes com resultados inconclusivos para tuberculose foi maior entre o gênero masculino. Observou-se que a maioria dos indivíduos apresentava faixa etária entre os 38 e 68 anos, eram indivíduos caucasianos e residentes em zonas urbanas (tabela 4). A maioria dos indivíduos apresentou baixo nível de escolaridade. Dentre as atividades profissionais, verificou-se que 33,3% trabalham no setor industriário, 26,19% executam serviços gerais e 40,48% outras atividades, sendo a renda familiar de 73,81% dos entrevistados em torno um a cinco salários mínimos ao mês.

Variáveis		n	%
Gênero			
	Masculino	23	54,76
	Feminino	19	45,24
Idade (anos)			
	18-38	17	42,86
	38-68	23	54,77
	68-85	2	2,38
Cor			
	Branca	26	61,9
	Parda	16	38,1
Escolaridade			
	Fundamental incompleto	22	52,38
	Fundamental completo	3	7,14
	Médio incompleto	5	11,9
	Médio completo	8	19,05
	Superior incompleto	1	2,38
	Analfabeto	3	7,14
Renda Familiar			
	1 -5 Salários Mínimos	31	73,81
	6 ou + Salários Mínimos	11	26,19
Histórico Familiar			
	Alguma doença pulmonar	39	92,85
	Nenhuma Doença	3	7,14
Residência			
	Urbana	31	73,81
	Rural	11	26,19
Tabagismo			
	Tabagista	12	28,57
	Não tabagista	12	28,57
	Ex-tabagista	18	42,86

Tabela 4 - Características sócio-demográficas dos 42 pacientes com diagnóstico inconclusivo para tuberculose participantes do estudo.

Constatamos que a maioria dos indivíduos (n= 31) relata o contato com dejetos de aves e morcegos através do manuseio do solo e limpeza de sótãos, atividades em grutas, possíveis fontes infectantes do *H. capsulatum*.

Ao questionarmos a sobre o histórico de doenças pulmonares na família, apenas 7,14% responderam não ter nenhum caso registrado na família e 92,85% relataram pelo menos um tipo de doença, como asma, câncer de pulmão, bronquite e enfisema.

Quanto aos hábitos da vida, 28,57% dos indivíduos são tabagistas.

Em relação à realização dos exames para o diagnóstico da tuberculose, 31% dos pacientes não realizaram nenhuma baciloscopia, 25,54% apresentaram resultado negativo para todas as baciloscopia e 43,46% apresentaram uma ou mais baciloscopias positivas. Quanto ao cultivo, 78,6% não realizaram este exame, bem como, a prova da tuberculina (figura 3).

5.2 Relato dos casos positivos

Dos 42 soros testados para a presença de anticorpos circulantes anti-*H. capsulatum*, apenas três tiveram resultado positivo para ID. O perfil dos pacientes envolvidos com cada caso, de acordo com a plataforma SINAN, está descrito detalhadamente na tabela 5 e os dados resultados do estudo prospectivo, como identificação da exposição aos fatores de risco e se apresentava sintomatologia na data da colheita sanguínea (dados obtidos através de visita ao domicilio do paciente e utilização de formulário de entrevista – anexo III), estão descritos na tabela 6, incluindo o resultado do teste de ID.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3
CIDADE	Rolante	Taquara	Parobé
ÁREA DE RESIDÊNCIA	Urbana	Rural	Urbana
SEXO	Feminino	Masculino	Feminino
IDADE	29 anos	56 anos	22 anos
RAÇA	Parda	Parda	Branca
DATA DA NOTIFICAÇÃO	17/10/2007	26/10/2006	14/12/2008
SINTOMAS	• Tosse intensa pouco produtiva • Febre • Calafrios • Mialgia • Anorexia • Dores de cabeça • Dor torácica pleurítica	• Tosse intensa não produtiva • Febre • Calafrios • Dor torácica pleurítica	Recidiva de sintomas pulmonares: • Tosse intensa pouco produtiva • Febre • Calafrios
EXAMES REALIZADOS	• Baciloscopia de escarro negativa • Cultivo para *M. tuberculosis* negativo • Radiografia de tórax suspeita de tuberculose	• Teste intradérmico da tuberculina reator fraco	• Baciloscopia de escarro negativa • Cultivo para *M. tuberculosis* negativo • Radiografia de tórax suspeita de tuberculose
TRATAMENTO	Rifampicina/ Isoniazida/ Pirazinamida por 6 meses	Isoniazida por 6 meses	Rifampicina/ Isoniazida/ Pirazinamida por 6 meses
DATA DE ENCERRAMENTO DO CASO	18/04/2008	27/06/2007	16/09/2009
MOTIVO DE ENCERRAMENTO DO CASO	Desaparecimento dos sintomas	Abandono do tratamento	Desaparecimento dos sintomas

*Os três pacientes possuíam escolaridade fundamental incompleta, pertencentes à classe social C (localização demográfica ilustrada na figura 6).

Tabela 5 – Dados obtidos através da análise dos prontuários publicados na plataforma SINAN, referente aos 3/42 pacientes participantes do estudo que apresentaram anticorpos anti-*H. capsulatum* pelo teste de ID.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3
FATORES DE RISCO	• Dependente química • HIV+ • Fumante • Ex criadora de galinhas • Residência de madeira em mau estado • Pátio de chão batido cercado de árvores frutíferas	• Agricultor • Criador de galinhas • Alega adubar a horta com as fezes do animal	• Sótão da casa habitado por morcegos
SINTOMAS ATUAIS	Nenhum	Nenhum	Nenhum
DATA DA COLHEITA SANGUÍNEA	12/05/2010	09/05/2010	17/05/2010
RESULTADO DA ID	Presença de banda M (Figura 5)	Presença de banda M	Presença de banda M

Tabela 6 – Dados obtidos através de visita ao domicilio do paciente e utilização de formulário de entrevista (anexo III), data da colheita sanguínea e resultado da ID.

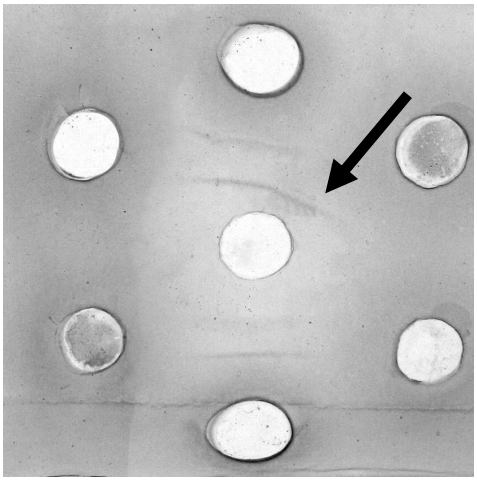

Figura 5 – ID do soro da paciente da cidade de Rolante, positiva para a presença de banda M e negativa para a presença de banda H (caso ilustrativo).

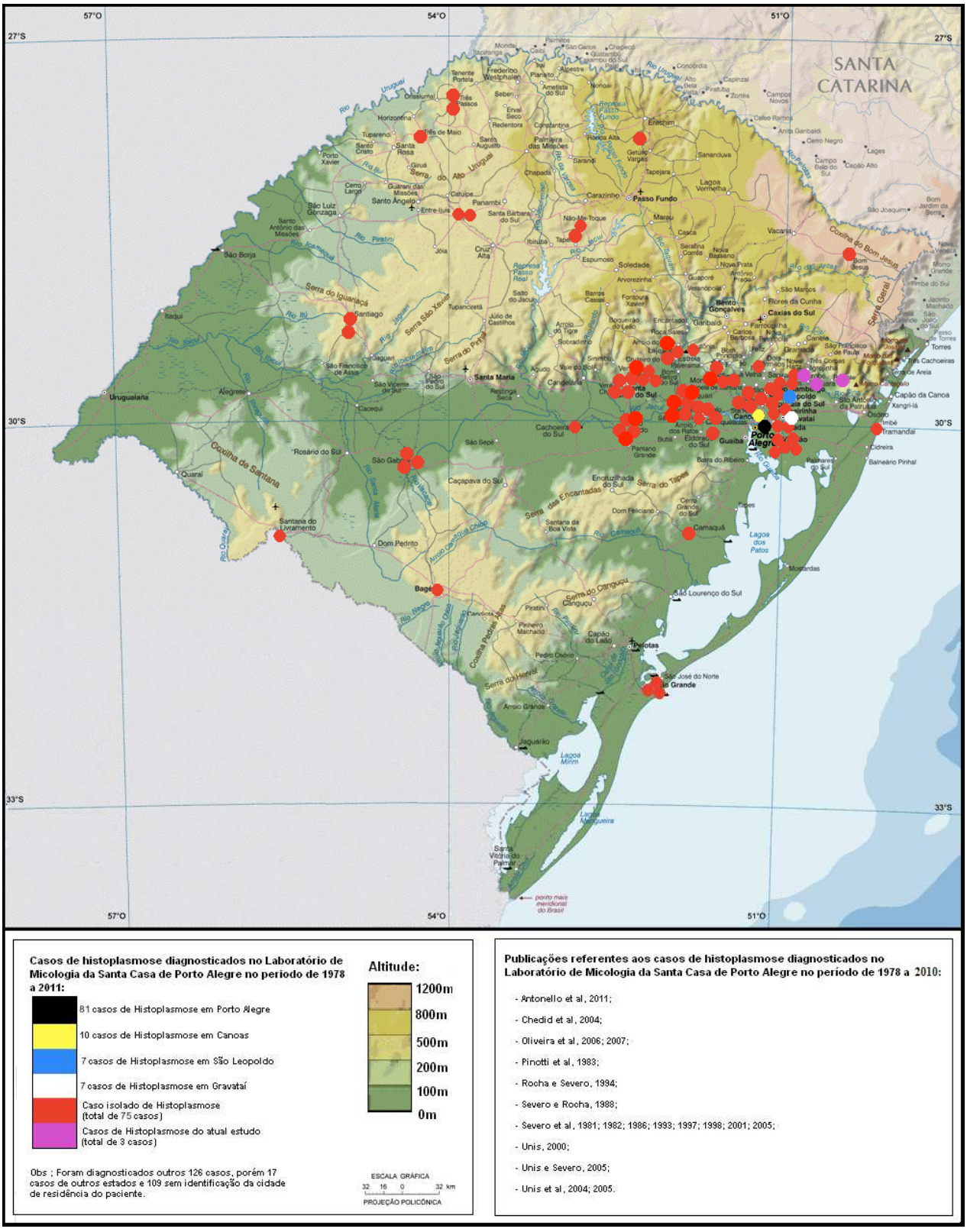

Figura 6 – Casos de histoplasmose diagnosticados pelo Laboratório de Micologia, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre no período de 1978 a 2010, incluindo os casos do atual estudo.

6. DISCUSSÃO

O diagnóstico para a tuberculose baseia-se fundamentalmente na baciloscopia e no cultivo para o crescimento da micobactéria. O cultivo é o teste mais sensível, apresentando resultados positivos mesmo quando os materiais semeados apresentarem poucos bacilos. Neste estudo foram encontrados 71 pacientes que receberam tratamento com tuberculostático, embora não apresentassem nenhum exame laboratorial conclusivo para tuberculose. Pode-se supor que esta medida de tratamento seja considerada precoce quando não é realizado um diagnóstico diferencial para excluir outros agentes, como por exemplo, o *H. capsulatum*, cuja infecção apresenta características muito semelhantes à tuberculose. Segundo alguns autores, o fato da visão se direcionar para a tuberculose, retarda o reconhecimento das manifestações clínicas da histoplasmose e consequentemente permite o avanço da doença, fato que também ocorreu no atual estudo, demonstrado através da análise da *causa mortis* dos pacientes enquadrados na seleção, sendo que nenhum destes teve confirmação da infecção tratar-se de tuberculose. Tais pacientes não puderam participar da pesquisa sorológica, pois foram a óbito antes do início das colheitas (Unis e Severo, 2005).

Uma das limitações deste estudo está relacionada aos casos em que não foi possível localizar os pacientes, pois a falha no registro destes nos postos de saúde torna o acompanhamento dos casos inviável devido à falta ou incoerência de informações contidas nas fichas cadastrais.

Em relação aos pacientes que mudaram de endereço, o problema reflete-se no acompanhamento dos casos de recidiva e abandono do tratamento, uma vez que se perde por completo o contato com estes pacientes, e não é possível fornecer um relato fidedigno a respeito dos casos de recidiva. Estudos semelhantes demonstram que uma pesquisa realizada em um espaço de tempo maior tende a fornecer uma quantidade mais elevada de casos, e consequentemente, significância estatística (Silveira et al., 2007; Unis et al, 2004).

Os municípios onde residem os participantes da pesquisa são considerados regiões endêmicas para histoplasmose. A residência destes indivíduos possui solos úmidos e contem dejetos de aves e morcegos, proporcionando condições favoráveis ao desenvolvimento deste agente (Joshil et al., 2006; Kauffman, 2007).

A população predominante nesta pesquisa foi do gênero masculino, que segunda a literatura, é o grupo mais atingido pela tuberculose, porém não se descarta a possibilidade destes, constituírem o grupo com maiores chances de desenvolverem também a histoplasmose, pois estudos relatam maior ocorrência desta micose em homens do que em mulheres (Amato, 2002; Caliari e Figueiredo, 2007; Cury et al, 2001; Silveira et al, 2007).

Adultos jovens e caucasianos formam o grupo de maior prevalência de diagnósticos inconclusivos para tuberculose. É nesta faixa etária que a maioria dos indivíduos inicia alguma atividade profissional, atividades de lazer em grandes grupos são mais frequentes, assim como a incidência de doenças infecto-contagiosas, como, por exemplo a Aids, que tende a tornar o sistema imune mais suscetível a infecções, como a histoplasmose. Pesquisas realizadas anteriormente relatam que nesta faixa etária também se observa a maior incidência de histoplasmose. Segundo IBGE, quanto à maioria dos indivíduos serem caucasianos, reflete ao fato da origem alemã e italiana estar presente nestes municípios (Holbrook e Rappleye, 2008; Rossini e Goulart, 2006).

Embora a histoplasmose seja uma infecção considerada típica de zonas rurais, deve-se levar em consideração um aspecto novo, relativo ao seu caráter urbano, pois a presença de galinheiros tanto no campo como na cidade, proporcionam condições favoráveis de disseminação do *H. capsulatum*. Isso justifica o fato de 71,4% dos entrevistados relatarem algum tipo de contato com dejetos de aves e morcegos, grutas, possíveis fontes infectantes do *H. capsulatum*, mesmo sendo a maioria destes residentes de zonas urbanas.

O grau de escolaridade encontrado neste trabalho concorda com outros estudos, onde a baixa escolaridade traduz um fator de risco para doenças como a tuberculose e a histoplasmose, pois os conhecimentos adquiridos permitem ao indivíduo eleger modos de vida mais saudáveis e higiênicos. O perfil socioeconômico encontrado demonstra que a maioria dos entrevistados possui baixa renda, fator este que expressa, de acordo com alguns autores, uma forte relação com o grau de escolaridade, pois pessoas de famílias com menor renda exercem ocupações que podem oferecer riscos a saúde, principalmente nos casos de prestações de serviços, como as atividades de limpeza de sótãos, praças e ajardinamento (Rossini e Goulart, 2006).

Segundo a literatura, fatores negativos associados ao estilo de vida de cada indivíduo, acarretam efeitos prejudiciais ao organismo. Observou-se neste estudo, o hábito de fumar e o uso de bebida alcoólica de maneira moderada, o que pode favorecer a vulnerabilidade do organismo, ocasionando uma baixa resistência frente aos microorganismos infecciosos (Holbrook e Rappleye, 2008; Wheat et al., 2006).

Quanto ao perfil dos pacientes em relação aos exames clínicos, constatou-se que grande parte dos pacientes não realizou adequadamente, e tampouco apresentaram resultados compatíveis com tuberculose quando submetidos ao exame de cultivo e baciloscopia, considerados como padrão ouro para confirmação desta doença. Este fato pode sugerir a contaminação por outro agente infeccioso que não o *M. tuberculosis*, o que demonstra a importância do diagnóstico diferencial nestas situações e emerge a problemática existente no sistema de saúde desta região em comprovar a tuberculose.

Dos 42 soros testados, três casos tiveram resultado positivo para a presença de banda M, mesmo não apresentando nenhum sintoma atual de doença pulmonar, e todos tiveram ausência de banda H no exame de imunodifusão radial dupla. A banda H aparece posteriormente à banda M e pode ser encontrada no soro de pacientes durante a fase aguda e/ou

progressiva da doença. Mesmo assim, esta banda está presente em apenas 7% dos soros de pacientes com infecção aguda. Anticorpos anti-H podem ser detectados 1-2 anos após a cura da doença, mas anticorpos anti-H geralmente desaparecem mais rapidamente do que anticorpos anti-M, o que explica a ausência desta banda nos soros testados. A banda M é mais frequentemente detectada do que a banda H pelo fato de o antígeno M ser o antígeno dominante do *H. capsulatum*. Aparece rapidamente após a infecção e pode indicar infecção prévia, infecção aguda ou crônica progressiva. A reação da M preciptina pode persistir por mais de três anos após a cura da doença e também pode ser estimulada após o teste da histoplasmina em pessoas que nunca tiveram contato com *H. capsulatum*, porém os pacientes estudados não realizaram o teste da histoplasmina, descartando a possibilidade de falso positivo (Guimarães et al., 2006; Zancopé-Oliveira et al., 1994).

Há possibilidade de que dentro do grupo dos 39 pacientes testados que não foram reagentes no teste de ID, existam casos de falsos-negativos, devido ao tempo prolongado decorrido entre a notificação do diagnóstico de tuberculose e a colheita da amostra de sangue para exame sorológico, tendo em vista que não se conhece precisamente o tempo de persistência da banda M positiva ou ainda a possibilidade de haver variação neste tempo em decorrência de diferentes graus de resposta primária, de infecção e de formação de células de memória.

Nos três casos de ID reagente, o tempo decorrido entre a data da notificação e a colheita sanguínea para realização da ID (caso 1- dois anos e nove meses, caso 2- quatro anos e três meses e caso 3- dois anos e cinco meses) aliado à falta de sintomas na data da colheita, demonstra que a banda M presente no teste de ID refere-se a uma cicatriz imunológica e não à uma histoplasmose ativa.

O fato que leva a crer que os sintomas que induziram os pacientes a procurarem o sistema de saúde pública tenham sido causados por histoplasmose e não por tuberculose, não se deve estritamente ao resultado

positivo para o teste de imunodifusão radial dupla, mas diversos outros fatores podem ser relatados. Mesmo que os pacientes tenham recebido o tratamento adequado para tuberculose, independente da conclusão ou não da terapia, nenhum exame pré-tratamento foi conclusivo para a tuberculose, assim, quando associamos estes resultados negativos ao resultado positivo para a presença de anticorpos anti- *H. capsulatum,* é possível crer que o quadro infeccioso dos pacientes se tratou de histoplasmose. No caso de abandono terapêutico a regressão espontânea da infecção não ocorreria se o caso se tratasse de tuberculose.

7.CONCLUSÕES

- Dos 71 casos selecionados com diagnóstico inconclusivo de tuberculose, 13 pacientes já haviam ido a óbito sendo sem confirmação de tuberculose. Os demais pacientes (n=58) tiveram alta por estarem assintomáticos, confirmando que todos os casos estudados tiveram regressão espontânea da infecção.

- A prevalência de pacientes com resultado inconclusivo para tuberculose foi maior entre o gênero masculino, na faixa etária de 38 a 68 anos, caucasianos, residentes na zona urbana, com baixo nível de escolaridade e com renda familiar de um a cinco salários mínimos.

- Dos 71 indivíduos selecionados, 42 foram entrevistados, sendo que destes, 31 (73,8%) relataram contato com potenciais fontes infecciosas de *H. capsulatum*, como dejetos de aves, morcegos e galinhas.

- A imunodifusão radial dupla foi possível em 42/71 (59,15%) pacientes, sendo que o resultado foi positivo para a presença de anticorpos anti- *H. capsulatum* no soro de três (7,14%) pacientes.

- Dos três pacientes reagentes, nenhum realizou todos os exames necessários para rastreamento de infecções pulmonares. Dois pacientes apresentaram radiografia de tórax suspeita de tuberculose e o outro paciente nem ao menos realizou exame imaginológico.

- A avaliação diagnóstica das duas doenças granulomatosas foi precária em todos os 71 casos, especialmente no que se refere a micose, o que demanda uma rotina diagnóstica etiológica adequada.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora o fato de que casos estudados não se trataram de histoplasmose ativa, estes resultados servem de alerta para as UBS locais, pois demonstram a presença do agente infeccioso *H. capsulatum* na região estudada. Concluindo, vale ressaltar que o Laboratório de Micologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre há décadas vêem treinando pessoal de diferentes locais do Brasil para o diagnóstico qualificado, especialmente frente às micoses, ficando a sugestão de que as UBS locais poderiam dispor desse treinamento.

9. REFERÊNCIAS

AGOSTINI, A.; OMIZZOLO, F.; LONDERO, A.T. et al. Histoplasmose no Brasil, Apresentação de um caso. Hospital (Rio de Janeiro). 68: 173-178, 1965.

ALVES, M.D.; PINHEIRO, L.; MANICA, D. et al. *Histoplasma capsulatum* sinusitis: Case report and review. Mycopathologia. 171: 57-59, 2011.

AMATO, A.C.M.. Histoplasmose Pulmonar. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba. 4: 62-65, 2002.

ANTONELLO, V.S.; ZALTRON, V.F.; VIAL, M. et al. Histoplasmose orofaríngea: relato de onze casos e revisão da literatura. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 44: 26-29, 2011.

ARONIS, M.L.; dos SANTOS, R.P.; Goldani, L.Z. Disseminated *Histoplasma capsulatum* and *Cryptococcus neoformans* co-infection in patients with AIDS. Mycopathologia. 172: 233-236, 2011.

BENEVIDES, C.F.L.; DURÃES, R.O.; AQUINO, L. et al. Histoplasmose adrenal bilateral em um homem imunocompetente. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 40: 230-233, 2007.

BORGES, A.S.; FERREIRA, M.S.; SILVESTRE M.T.A. et al. Histoplasmose em pacientes imunodeprimidos: estudo de 18 casos observados em Uberlândia, MG. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 30: 119-124, 1997.

BURIOL, G.A.; ESTEFANEL, V.; DE CHAGAS, A.C. e EBERHARDT, D. Clima e vegetação natural do estado do Rio Grande do Sul segundo o diagrama climático de Walter e Lieth. Ciência Florestal. 17: 2007.

CALIARI, J.S.; FIGUEIREDO, R.M. Perfil de pacientes com tuberculose internados em hospital especializado no Brasil. Revista Panamericana Infectologia. 9: 30-35, 2007.

CAMPOS, H.S. Diagnóstico da Tuberculose. Pulmão Rio de Janeiro. 15: 92-99, 2006.

CARNEIRO, J.F. Micoses Pulmonares no Brasil. Revista do Serviço Nacional de Tuberculose. 4: 183-210, 1960.

CASTELO FILHO, A. Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. Jornal Brasileiro de Pneumologia 30: S57-S86, 2004.

CHADI, A.H.; WHEAT, L.J. Diagnosis of pulmonary histoplasmosis using antigen detection in the bronchoalveolar lavage. Expert Review of Respiratory Medicine. 4: 427-429, 2010.

CHANG, M.R.; TAIRA, C.L.; PANIAGO, A.M.M. et al. Study of 30 cases of histoplasmosis observed in mato grosso do sul state, brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 49: 37-39, 2007.

CHEDID, M.C.; CHEDID, A.C.; GEYER, G.R. et al. Histoplasmose apresentando-se como crise addisoniana em hospedeiro imunocompetente. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 37: 60-62, 2004.

CONTI-DIAZ, I.A.; LUZ, S. Histoplasmosis en el Uruguay. Tórax (Montevideo). 17: 46-49, 1968.

CONDE, M.B.; MELO, F.A.F.; MARQUES, A.M.C. et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Jornal brasileiro de pneumologia. 35: 1018-1048, 2009.

COUTINHO, L.M.B.; GELPI, A.L.; ANICET, R.G. et al. Histoplasmomas encefálicos múltiplos. Estudo autópsico de um caso. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 39: 340-349, 1981.

CUNHA, V.S.; PEREIRA, P.R.; SPRINZ, E. Medical imagery. Cutaneous Histoplasmosis as initial presentation of AIDS. International Journal of infectious diseases. 14: e271-e272, 2010.

CUNHA, V.S.; ZAMPESE, M.S.; AQUINO, V.R. et al. Mucocutaneous manifestations of disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: particular aspects in Latin-American population. Clinical Dermatology. 32: 250-255, 2007.

CURY, G.C.; FILHO, A.D.; CRUZ, A.G.C.; HOBAIKA, A.B.S. Surto de histoplasmose em Pedro Leopoldo, Minas Gerais, Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 34: 483-486, 2001.

DEEPE, G.S. e GIBBONS, R.S. T cells require Tumor Necrosis Factor-α to provide protective immunity in mice infected with *Histoplasma capsulatum*. The Journal of Infectious Disease. 193: 322-330, 2006.

DEUS FILHO, A.; WANKE, B.; AMPARO, M. et al. Histoplasmose no Nordeste do Brasil, Relato de três casos. Revista Portuguesa de Pneumologia. 15: 109-114, 2009.

FAGUNDES, L.A.; LIMA, J.P. Histolasmose. Apresentação de 1 caso. Medicina Cirurgica e Farmacológica. 288: 170-174, 1960.

FISCHER, G.B.; MOCELIN, H.; SEVERO, C.B. et al. Histoplasmosis in children. Paediatric Respiratory Reviews. 10: 171-177, 2009.

GASPARETTO, E.L.; CARVALHO NETO, A.; ALBERTON, J. et al. Histoplasmoma como lesão isolada do sistema nervoso central em paciente imunocompetente. Arquivos de Neuropsiquiatria. 63: 689-692, 2005.

GOLDANI, L.Z.; KLOCK, C., DIEHL, A.; MONTEIRO, A.C.; MAIA, A.L. Histoplasmosis of the thyroid. Journal of clinical Microbiology. 38: 3890-3891, 2000.

GOODWIN, R.A., DES PREZ, R.M. Histoplasmosis, state of the art. American Review of Respiratory Disease. 117: 929-956, 1978.

GUIMARÃES, A.J.; NOSANCHUCK, J.D.; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R.M. Diagnosis of Histoplasmosis. Brazilian Journal of Microbiology. 37: 1-13, 2006.

HOLBROOK, E.D. e RAPPLEYE, C.A. *Histoplasma capsulatum* pathogenesis: making a lifestyle switch. Curr. Opin. Microbiology. 11: 318-324, 2008.

HOWARD, D.H. Pathogenic Fungi in Human and Animals. Segunda Edição. Editora Marcel Dekker, New York-USA, 2002.

JOSHIL, S.A.; KAGAL, A.S.; BHARADWAJ, R.S. et al. Disseminated histoplasmosis.Indian Journal of Medical Microbiology. 24(4): 297-298, 2006.

KAUFFMAN, C.A. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. Clinical Microbiology Rewiews. 20: 115-132, 2007.

KUROWSKI, R.M.D. e OSTAPCHUK, M.M.D. Overview of Histoplasmosis. American Family Physitian. 66: 2247-2252, 2002.

LEIMANN, B.C.Q.; PIZZINI, C.V.; MUNIZ, M.M. et al. Histoplasmosis in brazilian center: clinical forms and laboratory tests. Revista Iberoamericana de Micologia. 22: 141-146, 2005.

LOPES, J.O.; ALVES, S.H.; BENEVENGA, J.P. et al. 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. et al. Lesões cutâneas na histoplasmose disseminada progressiva associada com SIDA. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 27: 171-174, 1994b.

LOULERGUE, R.; BASTIDES, F.; BAUDOUIN, V. et al. Literature review and case histories of *Histoplasma capsulatum var. duboisii* infections in HIV-infected patients. Emerging Infectious Disease. 13: 1647-1652, 2007.

MAUBON, D.; SIMON, S.; AZNAR, C. Histoplasmosis diagnosis using a polymerase chain reaction method. Application on human samples in French Guiana, South America. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 58: 441-444, 2007.

MEZZARI, A.; CAUDURO, P.F.; DIAS, C.A. et al. *Histoplasma capsulatum*: relato de um caso em aidético. Revista AMRIGS. 36: 194-296, 1992.

MOREIRA, I. Geografia – Rio Grande do Sul. Editora Ática: 5ºed, 160 pág. Bahia, 2006.

NEGRONI, R.; ARECHAVALA, A.I.; MAIOLO, E.I. Histoplasmosis clásica en pacientes inmunocomprometidos. Medicina Cutan. Iber. Lat. Am. 36: 59-69, 2010.

NEWMAN, S.L. Interaction of *Histoplasma capsulatum* With Human Macrophages, Dendritic Cells, and Neutrophils. Book Series Methods in Molecular Medicine. Volume 118. Book Antifungal Agents, Publisher Humana Press. 118: 181-191, 2005.

OIKAWA, F.; CARVALHO, D.; MATSUDA, N.M. et al. Histoplasmose no septo nasal sem envolvimento pulmonar em um paciente com síndrome da imunodeficiência adquirida: relato de caso clínico e revisão da literatura. São Paulo Medicinal Journal. 128: 236-238, 2010.

OLIVEIRA, F.M.; FERNANDES, F.F.; SEVERO, C.B. et al. Fungemia por *Histoplasma capsulatum* em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida: detecção através da técnica de hemocultivo por lise-centrifugação. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 49: 135-138, 2007.

OLIVEIRA, F.M.; UNIS, G.; SEVERO, L.C. An outbreak of histoplasmosis in the city of Blumenau, Santa Catarina. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 38; 375-378, 2006.

PASQUALOTTO, A.C.; OLIVEIRA, F.M.; SEVERO, L.C. *Histoplasma capsulatum* recovery from the urine and a short review of genitourinary histoplasmosis. Mycopathologia. 167: 315-323. 2009.

PETCHENIK, B.B. Geocartografia. São Paulo: Laboratório de Cartografia/USP. 6: 3-15, 1995.

PINOTTI, A.F.F.; SEVERO, L.C.; RANDON, M. et al. Histoplasmose disseminada associada à tuberculose em pacientes imunodeprimidos. Revista da Associação Médica Brasileira. 20: 68-70, 1983.

ROCHA, M.M.; SEVERO, L.C. Histoplasmose disseminada em pacientes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Estudo de 25 casos. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 36: 167-170, 1994.

RODRÍGUEZ, J.M.T; FORCADELL, E.R.; GANSCÓN, J. et al. Utilidad diagnóstica de la prueba intradérmica com histoplasmina, em áreas no endêmicas de histoplasmosis. Revista Iberoamericana de Micologia. 17: 97-101, 2000.

ROSS, J.L.S. Geografia do Brasil. São Paulo: Edusp/FDE, 1996.

ROSSINI, T.F. e GOULART, L.S. Histoplasmose Clássica: Revisão. Revista Brasileira de Análises Clínicas. 38: 275-279, 2006.

SANT'ANNA, C.C.; FONSECA. L.S.; SAAD. M.H. Relação entre o diagnóstico sorológico (ELISA) e a gravidade da tuberculose pulmonar na infância. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 34: 531-535, 2001.

SANTOS, J.W.; MICHEL, G.T.; LAZZAROTTO, M. et al. Chronic cavitary pulmonary histoplasmosis. Jornal Brasileiro e Pneumologia. 35: 1161-1164, 2009.

SCHESTATSKY, P.; CHEDID, M.F.; AMARAL, O.B. et al. Isolated central nervous system histoplasmosis in immunocompetent hosts: A series of 11 cases. Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 38: 43-48, 2006.

SEVERO, L.C.; KAEMMERER, A.; CHAIEB, J.A. Histoplasmose aguda em criança. Relato de um caso e revisão da literatura brasileira. Jornal de Pediatria. 52: 237-238, 1982.

SEVERO, L.C.; LEMOS, A.C.M.; LACERDA H.R. Mediastinal Histoplasmosis: report of the first two Brazilian cases of mediastinal granuloma. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 47: 103-105, 2005.

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. 43: 183-187, 2001.

SEVERO, L.C.; PETRILLO, V.F.; CAMARGO, J.J. et al. Acute pulmonary histoplasmosis and first isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil of Rio Grande do Sul, Brasil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 28: 1986.

SEVERO, L.C.; PICON, P.D.; LONDERO, A.T. et al. Histoplasmose aguda. Relato de dois casos. Revista AMRIGS. 25: 64-67, 1981.

SEVERO, L.C.; RIZZON, C.F.C.; ROESCH, E.W. et al. Histoplasmose pulmonar aguda: episódio em casal de adultos. Revista AMRIGS. 37: 281-283, 1993.

SEVERO, L.C.; RIZZON, C.F.C.; ROESCH, E.W. et al. Chronic pulmonary histoplasmosis in Brazil: report of two cases with cavitation diagnosed by transthoracic needle biopsy. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 39: 293-297, 1997.

SEVERO, L.C. e ROCHA, M.M. Histoplasmose disseminada associada à SIDA/AIDS. Apresentação de caso e revisão de aspectos diagnósticos. Revista AMRIGS. 32: 113-115, 1988.

SEVERO, L.C.; ZARDO, I.B.; ROESCH, E.W. et al. Acute disseminated histoplasmosis in infancy in Brazil: report of case and rewiew. Revista Iberoamericana de Micologia. 15: 48-50, 1998.

SILVA, L.C.C. Compêndio de Pneumologia. São Paulo: Fundo Editorial BYK-PROCIENX, 1983.

SILVEIRA, M.P.T.; ADORNO, R.F.R.; FONTANA, T. Perfil dos pacientes com tuberculose e avaliação do Programa Nacional de Controle da Tuberculose em Bagé (RS). Jornal Brasileiro Pneumologia. 33: 199-205, 2007.

SOUZA, M.G.; PINHEIRO, E.S. Incidência e distribuição da tuberculose na cidade de Manaus/ AM, Brasil. Revista Geográfica Acadêmica. 3: 35-43, 2009.

UNIS, G. Histoplasmose no teste terapêutico para tuberculose. Busca de casos pela imunodifusão [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2000.

UNIS, G.; OLIVEIRA, F.M.; SEVERO, L.C. Histoplasmose disseminada no Rio Grande do Sul. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 37: 463-468, 2004.

UNIS, G.; PÊGAS, K.L.; SEVERO, L.C. Histoplasmoma pulmonar no Rio Grande do Sul. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 38: 11-14, 2005.

UNIS, G.; ROESCH, E.W.; SEVERO, L.C. Histoplasmose pulmonar aguda no Rio Grande do Sul. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 31: 52-59, 2005.

WHEAT, J; SAROSI, G.; MCKINSEY, D. et al. Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis. Clinical Infetious Disease. 30: 688-695, 2000.

UNIS, G.; SEVERO, L.C. Histoplasmose pulmonar cavitária crônica simulando tuberculose. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 31: 318-324, 2005.

WHEAT, L.J.; CONCES, D.; ALLEN, S.D. et al. Pulmonary Hystoplasmosis Syndromes: Recognition, Diagnosis and Management. Seminars in respiratory and critical care medicine. 25: 129-144, 2004.

WHEAT, L.J.; MUSIAL, C.E.; AVITAL, E.J. Diagnosis and Management of Central Nervous System Histoplasmosis. Clinical Infectious Disease. 40: 844-852, 2005.

WHEAT, L.J. Improvement in diagnosis of histoplasmosis. Expert Opinion on Biological Therapy. 6: 1207-1221, 2006.

YODER, M.A.; LAMICHHANE G.; BISHAI W.R. Cavitary pulmonary tuberculosis: The Holy Grail of disease transmission. Current Science. 86: 74-81, 2004.

ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R.M.; BRAGG, S.L.; REISS, E. et al.Effects of histoplasmin M antigen chemical and enzymatic deglycosylation on cross-reactivity in the enzyme-linked immunoelectrotransfer blot method. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. 1: 1994.

ZÖLLNER, M.S.A.C.; PINTO, K.M.; REZENDE, C. et al. Características clínicas evolutivas de quatro pacientes com histoplasmose pulmonar encontrado na Região do Vale do Paraíba. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 43: 599-601, 2010.

ANEXOS

CEP - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

AVALIAÇÂO DE PROJETOS DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Feevale analisou o projeto:

Título: Estudo epidemiológico de pacientes com diagnóstico de tuberculose pulmonar apresentando baciloscopia negativa, atendidos em unidades básicas de saúde no vale do Paranhana, Rio Grande do Sul.
Processo nº 2.12.03.09.1596
Líder do Projeto: Vlademir Vicente Cantarelli
Classificação no Fluxograma da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP:
(x) Grupo III

Tipo da proposta: TCC - Graduação

Parecer geral do projeto protocolado: aprovado

Comentários gerais sobre o projeto:

Em conformidade com a Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, e com as normas internas do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Feevale, todos os documentos necessários à análise do projeto acima referido por este Comitê foram apresentados.

Este projeto preserva os aspectos éticos dos sujeitos da pesquisa, sendo, portanto, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Feevale.

Reiteramos que o Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição encontra-se à sua disposição para equacionar eventuais dúvidas e/ou esclarecimentos que se fizerem necessários.

Novo Hamburgo, 10 de março de 2010.

Prof. Dr. Alexandre Ramos Lazzarotto
Coordenador Interino do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Feevale

FORMULÁRIO DE ENTREVISTA

Data da Avaliação: ____/____/____

Nome: _____

Idade: _____ Data Nascimento: ____/____/____

Gênero: ( )Masculino ( )Feminino Cor: ( )Branca ( )Negra ( )Parda

Endereço: _____

Telefone contato: _____Profissão: _____

Alguém na família (pais,irmãos, tios, avós) possui:

( ) Câncer de pulmão ( ) Asma ( )Bronquite ( ) Enfisema

( ) Tuberculose ( ) Histoplasmose

( ) Outras Quais? _____

Você fuma : ( ) Sim ( ) Não Quantas vezes ao dia? ( )1 ( ) 3 ( ) 5 ( ) ou mais _____

Você já fumou: ( )Sim ( )Não A quanto tempo parou?_____

Você faz uso de bebida alcoólica ( )Sim ( )Não Qual a freqüência?_____

Pratica exercícios físicos? ( )Sim ( )Não Com que freqüência? _____

Onde se realizam as atividades? ( )Academia ( )Parques ( )Rua

( )Outros_____

Tem ou teve contato com: ( )Galinhas ( ) Pombos ( )Morcegos ( ) Outras aves_____

Com que freqüência: _____

Observações:_____

Algum sintoma pulmonar atualmente?_____

Portador de alguma outra doença?_____

Faz uso de algum tipo de medicamento? ( )Sim ( )Não

Qual medicamento:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Esta pesquisa refere-se à elaboração da tese de mestrado do curso de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, apresentando como objetivo o *Estudo da prevalência de histoplasmose em pacientes com diagnóstico de Tuberculose, atendidos em Unidades Básicas de Saúde no Vale do Sinos, Rio Grande do Sul.*

Eu, _____, abaixo assinado, declaro que fui plenamente esclarecido de que, ao responder as questões que compõem essa pesquisa, estarei participando de um estudo de cunho acadêmico que tem como objetivo traçar o perfil epidemiológico de pacientes com diagnóstico de tuberculose pulmonar apresentando baciloscopia negativa, atendidos nas Unidades Básicas de Saúde Centrais do Vale do Paranhana. Também fui esclarecido de que, caso venha a aceitar a participação nessa pesquisa, será mantido sigilo de minha identidade e está garantido que poderei desistir a qualquer momento, inclusive sem motivo algum, sendo que não precisarei informar minha desistência. Foi esclarecido ainda que a participação na pesquisa não incorrerá em riscos ou prejuízos de qualquer natureza nem acarretará custos ou remuneração para mim.

Os dados referentes ao estudo poderão ser tornados disponíveis na forma de publicação, sendo que minha identidade estará resguardada. Sei que poderei solicitar informações durante todas as fases da pesquisa, inclusive após a sua publicação.

A colheita de dados para a pesquisa será desenvolvida através da realização de uma entrevista, com questões abertas e fechadas que serão preenchidas pelo próprio pesquisador, do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Feevale Michele Regina Vetter, sob a supervisão do Profº Orientador Vlademir Vicente Cantarelli.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Centro Universitário Feevale e deverá ser assinado em duas vias, permanecendo uma com o pesquisador e a outra com o sujeito de pesquisa.

TERMO DE CONSENTIMENTO
APROVADO
10 MAR. 2010
CEP - FEEVALE

Porto Alegre, _____ de _____ de 20__.

Tendo ciência do exposto acima, assino esse termo de consentimento.

_____
Participante da Pesquisa

Ana Clara Grings
Acadêmica Pesquisadora
(51) 81247490; aclara@tca.com.br

Luiz Carlos Severo
Pesquisador responsável
(51) 32148410; severo@santacasa.tche.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Esta pesquisa refere-se à elaboração da tese de mestrado do curso de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, apresentando como objetivo o *Estudo da prevalência de histoplasmose em pacientes com diagnóstico de Tuberculose, atendidos em Unidades Básicas de Saúde no Vale do Sinos, Rio Grande do Sul.*

Eu, _____, abaixo assinado, declaro que fui plenamente esclarecido de que, ao permitir a colheita 5 ml (aproximadamente 2 colheres de sopa) do meu sangue e ao responder as questões que compõem essa pesquisa, estarei participando de um estudo de cunho acadêmico que tem como objetivo avaliar a prevalênciade histoplasmose (doença similar à tuberculose) em pacientes com diagnóstico de tuberculose apresentando exames negativos (baciloscopia e cultivo), atendidos em Unidades Básicas de Saúde no Vale do Sinos, Rio Grande do Sul. Estou ciente de que não há métodos alternativos para colheita do meu sangue e que pode haver algum desconforto no momento da colheita, sendo que eventualmente o local onde a agulha foi inserida, pode ficar roxo. Também fui esclarecido de que, se o resultado para o exame de sangue realizado tiver resultado positivo, os pesquisadores irão retornar à minha casa para colheitar punhados de terra do pátio ou de vasos para examinarem. Foi esclarecido ainda que caso venha a aceitar a participação nessa pesquisa, a participação não incorrerá em riscos ou prejuízos de qualquer natureza nem acarretará custos para mim, o sigilo de minha identidade será mantido e está garantido que poderei desistir a qualquer momento, inclusive sem motivo algum, bastando para isso informar a decisão de desistência, da maneira mais conveniente. Foi-me assegurado que os dados referentes ao estudo serão sigilosos e privados, mantendo-se minha identidade preservada. Sei que poderei solicitar informações durante todas as fases da pesquisa, inclusive após a sua publicação.

A colheita de dados para a pesquisa será desenvolvida através da colheita de 5 ml (aproximadamente 2 colheres de sopa) de sangue do paciente e realização de uma entrevista, com questões abertas e fechadas que serão preenchidas pelo próprio pesquisador, do Curso de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul Ana Clara Grings, sob a supervisão do Profº Orientador Dr. Luis Carlos Severo.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Feevale e deverá ser assinado em duas vias, permanecendo uma com o pesquisador e a outra com o sujeito de pesquisa.

Porto Alegre, _____ de _____ de 20__.

Tendo ciência do exposto acima, assino esse termo de consentimento.

_____
Participante da Pesquisa

Ana Clara Grings
Acadêmica Pesquisadora
(51) 81247490; aclara@tca.com.br

Luiz Carlos Severo
Pesquisador responsável
(51) 32148410; severo@santacasa.tche.br