

EPIDEMIOLOGIC SURVEYS OF HISTOPLASMIN AND PARACOCCIDIODIN SENSITIVITY IN BRAZIL

Sergio Di Camilo FAVA(1) & Celeste FAVA NETTO(2)

SUMMARY

We report here the results obtained in epidemiologic surveys of histoplasmosis and paracoccidioidomycosis carried out in Brazil using the histoplasmin and paracoccidioidin delayed hypersensitivity skin tests. Most of these data have not been previously published in scientific journals and are now reported here in two tables respectively concerning histoplasmosis (88 surveys) and paracoccidioidomycosis (58 surveys). The guidelines to be followed in surveys of this nature are also commented upon.

KEYWORDS: Histoplasmin reaction; Paracoccidioidin reaction; Epidemiologic surveys

INTRODUCTION

Data about the epidemiologic surveys carried out in Brazil using the histoplasmin and paracoccidioidin skin tests are dispersed, having been presented in Master's and Doctoral theses and in "Livro Docencia" and Associate Professor theses, as well as in scientific journals and annals of congresses, or presented orally at scientific meetings. Three theses present tables with the data obtained in most of the surveys^{26,67,84}. We report here additional data we were able to collect.

The epidemiologic surveys with paracoccidioidin reported here are those performed with the polysaccharide antigen. This is an attempt to compare data obtained in different regions of the country using the same standardized antigen. Data obtained with the use of other antigens are reported in the references cited^{26,84}.

RESULTS

Table I presents the results of 88 epidemiologic surveys carried out in 18 states of Brazil and in the Federal District using histoplasmin. Histoplasmin was used at dilutions ranging from 1:10 to 1:1000, with the 1:1000 dilution being used in most surveys.

The skin tests were applied to the general population in most cases, to schoolchildren in five surveys and to children in four. Positivity to histoplasmin ranged from 2.60% in Salvador, Bahia to 93.20% on Ilha do Governador, Rio de Janeiro.

Table II presents the results of 58 epidemiologic surveys carried out in 15 Brazilian states with paracoccidioidin (polysaccharide

antigen). In most cases, the test was applied to the general population, to children in eight surveys and to schoolchildren in five. In most surveys the polysaccharide antigen was used at the dilution recommended, i.e., 10 times the optimum antigen concentration needed to fix 3 complement units (50%), as standardized²⁷. Positivity to the paracoccidioidin test ranged from 2.00% among children of a Rio de Janeiro slum population⁸² to 82.00% in Cachoeira do Sul, Rio Grande do Sul⁸⁴.

Positivity to paracoccidioidin polysaccharide was 87.00% among patients with paracoccidioidomycosis when the antigen was first standardized⁸⁴.

DISCUSSION

Delayed hypersensitivity skin tests are used to determine immunology in histoplasmosis and paracoccidioidomycosis. They are used as diagnostic procedures in cases of mycotic infection, as prognostic procedures in cases of mycotic disease and as procedures to determine the immunologic status of the patients. Their results, added to clinical data, permit patient prognosis and follow-up.

Skin tests, when used in reasonable numbers (4 or 5 highly positive tests in the population), permit the evaluation of the cell immune competence of the individuals. If we consider that histoplasmosis and paracoccidioidomycosis manifest as asymptomatic mycotic infections in most cases, we can easily conclude that skin tests are the major tools to be used in epidemiologic surveys.

We now comment about the following observations concerning

(1) Faculdade de Medicina, Universidade de Santo Amaro (UNISA).

(2) Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP).

Correspondence to: Prof. Celeste Fava Netto, Rua Havaí 292, ap 82, 01259-000 São Paulo, SP, Brasil

the epidemiologic surveys reported in the present paper.

Nature of the antigen

Filtered antigen. Histoplasmin is a good example of this type of antigen. It is produced in a semisynthetic culture medium containing only the antigenic determinant of *Histoplasma capsulatum*. The preparation and standardization of this antigen are time-consuming steps²⁶ and the antigen activity after dilution is still unknown.

Polysaccharide antigen. This antigen is well known and is obtained from several *P. brasiliensis* strains^{26,27,28}. It is prepared directly from yeast-like cells and only contains the antigenic determinants of the fungus. The use of several strains permits the preparation of a more complete antigen containing different epitopes since there are strains that present numerous individual antigenic components. This antigen is standardized by the complement fixation reaction²⁶.

Antigen dilution

Histoplasmin. American investigators have standardized this antigen for use at 1:1000 dilution. At this dilution, no cross-reactions with other mycoses commonly occurring in the U.S. were observed²⁶. Table 1 shows that histoplasmin was used at 1:1000 dilution in most surveys, with no cross-reactions observed in 100 patients with paracoccidioidomycosis²⁸.

Paracoccidioidin. The polysaccharide antigen was first standardized in patients with paracoccidioidomycosis, showing the highest sensitivity in the skin test at 1:10 dilution²⁷. This dilution represents 10 times the optimum fixation power of the antigen for 3 complement units (50%) in quantitative complement fixation reactions. New antigen batches were always standardized by the complement fixation reaction.

Table 2 shows that the polysaccharide antigen prepared, standardized and distributed by one of us (C.F.N.) was used in most surveys at dilutions of less than 1:30. At these dilutions, the amount of antigen was 10 times the optimum fixative power for 3 complement units (50%). When the polysaccharide antigen was used at higher dilutions^{63,82}, a small loss of skin test sensitivity occurred.

Tables 1 and 2 show that the histoplasmin and paracoccidioidin used in the epidemiologic surveys reported were standardized antigens, as described above.

Population studied

Criteria used in the epidemiologic surveys. The first step in epidemiologic surveys is to survey the population of the geographic area involved. The individuals to be submitted to the skin test will then be picked at random and the epidemiologic survey will be performed using this population sample. The surveys carried out with paracoccidioidomycosis satisfied these requirements^{14,80}. When the population of a given geographic area is small, all individuals

can be submitted to the skin test.

Most of the surveys cited in Tables 1 and 2 were carried out on the general population using variable numbers of individuals. Surveys in which the age ranges of the individuals tested were mentioned showed that the positivity of the skin test increased with age up to 50 years. Indeed, the chance of infection for individuals living in endemic areas increases with age.

Among adults who travel from one geographic area to another, a positive skin test may indicate infection contracted in another geographic area. Epidemiologic surveys can be planned to compare the level of endemicity between geographic areas, as done, for example, in surveys of children or recruits reported in the Tables^{17,53,82,84}. A programmed survey of this type was performed by Dr. Telmo Fernandes in various villages in the Rio Guayas Valley, Ecuador, using the polysaccharide antigen of *P. brasiliensis*, demonstrating different degrees of endemicity from one village to another.

In Brazil, ZEMBRZUSKI⁸⁴, using populations with a very small age variation, demonstrated greatly different endemicity for histoplasmosis and paracoccidioidomycosis between the towns of Cachoeira do Sul and Santo Angelo. In Santo Angelo, where the endemicity for histoplasmosis was lower, it was possible to demonstrate a relationship between acquisition of the infection and contact with ecological focal points of *H. capsulatum*.

Cross-reactions. The occurrence of cross-reactions between histoplasmosis and paracoccidioidomycosis in the epidemiologic surveys may be analyzed according to the criteria reported in two surveys^{26,84}: 1) evaluation of histoplasmin positivity in the general population surveyed in comparison to the positivity observed in paracoccidioidin-positive individuals; 2) evaluation of paracoccidioidin positivity in the general population surveyed in comparison to the positivity observed in histoplasmin-positive individuals.

These comparisons always indicated the possible occurrence of cross-reactions. However, since the two mycoses are endemic in the same area, we cannot exclude the possibility of simultaneous or successive infection with the two etiologic agents in the same individual. One survey reported that there were no cross-reactions with histoplasmin among patients with paracoccidioidomycosis²⁸, and another reported cross-reaction with paracoccidioidin polysaccharide antigen in cases of epidemic histoplasmosis infection²⁹, with reference to a previous epidemic outbreak of histoplasmosis infection.

Conclusions. The epidemiologic surveys conducted in Brazil using the histoplasmin and paracoccidioidin skin tests indicated that the two mycoses are endemic in all areas surveyed. Some well delimited areas presented high endemicity^{26,84}. When populations of low age variation were submitted to the skin tests it was possible to compare the towns of Cachoeira do Sul and Santo Angelo in Rio Grande do Sul in terms of endemicity of the two mycoses⁸⁴.

Well planned additional surveys are desirable.

TABLE 1
Histoplasmin surveys

Author	Year	city/state	Population	N°	Antigen dilution	Positivity (%)
Fonseca et al. ³¹	1973	Many Cities/AM	General	294	1:100 and 1:500	40.80
Mok & Fava Netto ⁴⁸	1978	Coari/AM	General	495	1:1000	50.10
Guedes et al. ³⁴	1986	Maturaca/AM	Indian	109	1:1000	12.80
Marques et al. ⁴³	1986	Humaitá/AM	General	623	1:1000	18.80
Mocki & Edwards ⁴⁹	1952	Santarem/PA	Scholars	623	1:1000	30.00
			Hospital personal	66	1:1000	31.80
Moreheadi & Macedo ⁵¹	1952	Santarem/PA	Children	623	1:1000	30.00
Tesh & Marques ⁷⁷	1966	Belém/PA	Medical students and patients	258	1:500	43.40
Lacaz et al. ³⁸	1967	Conc. Araguaia/PA	General	91	1:1000	27.40
Boulos et al. ¹¹	1975	Itupiranga/PA	General	183	1:1000	25.70
		S.J.Araguaia/PA		191	1:1000	32.50
Naiff et al. ⁵⁴	1988	Tucuruí/PA	General	128	1:500	32.00
Nohmi et al. ⁵⁶	1976	Macapá/AP	General	109	1:1000	42.20
Lima et al. ⁴⁰	1975	Terezina/PI	General	177	1:1000	14.70
Diogenes et al. ²³	1990	Pereiro/CE	General	138	1:1000	61.50
Lima ³⁹	1974	Natal/RN	Patients/rural zone	28	1:1000	14.20
Ribeiro ⁶⁷	1978	São Paulo do Potengi/RN	General	140	1:1000	25.70
		Macaiba/RN	General	83	1:1000	20.40
Vieira ⁷⁹	1949	Recife/PE	-	200	-	4.50
Serpa ⁷⁴	1956	Recife/PE	Children and adolescents	256	1:1000 and 1:10	8.20
Alecrim ¹	1960	Recife/PE	General	1210	1:500	29.80
Tesh & Marques ⁷⁷	1966	Recife/PE	Patients rural zone	1006	1:500	20.50
Siqueira & Lopes ⁷⁶	1967	Recife/PE	General	405	1:500	17.00
Costa et al. ²¹	1989	Aguiar/PB	Scholars	465	1:1000	18.50
		Serraria/PB		769	1:1000	27.30
		Alhandria/PB		723	1:1000	31.50
Santos & Pedrosa ⁷¹	1990	Arapiraca/AL	General	107	1:1000	14.00
Marsiaj et al. ⁴⁵	1949	Salvador/BA	General	119	1:100	9.20
Matos ⁴⁷	1950	Salvador/BA	General	557	1:100	21.90
				355	1:500	13.00
				230	1:1000	2.60

TABLE 1
Histoplasmin surveys

Author	Year	city/state	Population	N°	Antigen dilution	Positivity (%)
Silveira ⁷⁵	1953	Salvador/BA	General	355	1:500	13.00
		Feira de Santana/BA		540	1:500	19.60
Oliveira et al. ⁶¹	1969	Belo Horizonte/MG	Academics	382	1:100	6.50
			Soldiers	516	1:100	17.80
		Cordisburgo/MG	Cavern guide	9	1:100	11.10
Armond et al. ⁷	1970	Belo Horizonte/MG and neighborhood	General	1153	1:300	11.30
		Cordisburgo/MG	Scholars	38	1:300	23.70
Araújo ⁶	1970	Lagoa Sant/MG	General (rural)	26	1:500	46.10
Guedes ³³	1987	S.João Del Rey/MG	Soldiers	288	1:1000	36.10
Rodrigues & Rezende ⁶⁸	1996	Belo Horizonte/MG	Gold mine workers	417	1:500	17.50
Sandia ⁷⁰	1973	Diviminho/MG - Santa Clara/RJ	General (rural)	252	-	63.50
Carvalho ¹⁵	1949	Rio de Janeiro/RJ	General	202	1:1000	26.20
Marsiaj et al. ⁴⁵	1949	Rio de Janeiro/RJ	General	176	1:100	12.50
Carvalho ¹⁶	1950	Rio de Janeiro/RJ	General	1372	1:1000 and 1:100	10.60
Carvalho ¹⁷	1952	Rio de Janeiro/RJ	Children	1277	1:1000 and 1:100	4.60
Carvalho ¹⁵	1949	Rio de Janeiro/RJ	General	3653	1:10-1:100-1:1000	16.40
Douat & Dias ²⁴	1958	Correas/RJ	General	300	1:500	3.30
Magalhães ⁴¹	1960	Niterói/RJ	Children	1238	1:100	4.00
Carvalho ¹⁹	1961	Rio de Janeiro/RJ	General	4206	1:10-1:100-1:1000	15.70
Beigel & Carvalho ¹⁰	1961	Rural zone/RJ	General	477	1:10	11.50
Pedrosa ⁶³	1976	Volta Redonda/RJ	Scholars (rural)	108	1:1000	5.50
Wanke ⁸⁰	1976	Rio de Janeiro/RJ	General (urban)	370	1:100	6.80
Nunes Teixeira ⁵⁸	1981	Campos/RJ	General	436	1:1000	6.88
Oliveira ⁶²	1985	Largo Rio da Prata/RJ	Scholars	544	1:1000	18.90
Wank ⁸¹	1985	Ilha Grande/RJ	General	74	1:1000	93.20
Guedes ³³	1987	Rio de Janeiro/RJ	Military Quarter	72	1:1000	39.30
Nunes-Teixeira ⁵⁸	1981	Campos/RJ	General	436	1:1000	6.88
Almeida et al. ⁴	1951	São Paulo/SP	General	419	1:1000	13.60
Lacaz ³⁵	1951	São Paulo/SP	General	110	1:1000	18.70
Almeida ²	1953	São Paulo/SP	General (hospitals)	115	1:1000	25.20
Lacaz et al. ³⁶	1955	São Paulo/SP	General: 25 paracocc. pat.	282	1:1000	15.30
Lacaz et al. ³⁷	1958	São Paulo/SP	Hospitalized individuals	500	1:1000	19.00

TABLE 1
Histoplasmin surveys

Author	Year	city/state	Population	N°	Antigen dilution	Positivity (%)
Rotberg et al. ⁶⁹	1963	São Paulo/SP	Hospitalized individuals	92	1:500	31.50
Burza et al. ¹²	1975	Mogi das Cruzes/SP	General	270	1:1000	20.74
Veronesi et al. ⁷⁸	1975	São Paulo/SP	General	1151	1:1000	25.30
Fava Netto et al. ²⁹	1976-b	Ubatuba/SP	General	79	1:1000	8.86
Fava Netto et al. ²⁸	1976-a	São Paulo/SP	Paracoccidioidomycosis pat.	100	1:1000	24.00
Campos & Fava Netto ¹³	1978	Bragança Pta./SP	General	160	1:1000	25.00
Marques et al. ⁴⁴	1986	Itaporanga/SP	General	180	1:1000	21.60
Rezkallah-Ivasso ⁶⁶	1986	Pratânea/SP	General	377	1:500	13.00
Almeida F. ³	1995	Marília/SP	General	1638	1:500	18.10
Fava ²⁶	1996	Santo Amaro/SP	General	115	1:500	40.00
Oliveira ⁵⁹	1955	Many Cities/PR	Recruits	120	1:10-1:100-1:1000	6.60
Costa ²⁰	1961	Curitiba/PR	General	494	1:100	15.99
Oliveira ⁶⁰	1955	Many Cities/SC	Soldiers – Rural zone	110	1:10-1:100-1:1000	6.30
Marsiaj et al. ⁴⁵	1949	Porto Alegre/RS	General	200	1:100	7.00
Marsiaj et al. ⁴⁶	1950	Porto Alegre/RS	Penitentiaries	870	1:100	14.60
Fischman et al. ³⁰	1959	Many Cities/RS	Academics	113	1:1000	9.70
Zembrzuski ⁸⁴	1993	Cachoeira do Sul/RS	Soldiers	191	1:500	89.00
		Santo Ângelo/RS	Soldiers	161	1:500	48.00
Dourado & Lima ²⁵	1956	Aruanã/MT/GO	Indian	161	1:1000	24.00
			White Men	83	1:1000	9.60
Neel et al. ⁵⁵	1968	Simões Lopes/MT			-	-
		São Marcos/MT	Indian	82	-	42.70
Moraes & Almeida ⁵⁰	1976	Humboldt/MT	General	95	-	63.10
Schmidt et al. ⁷²	1972	Brasília/DF	General/rural zone	826	1:100	22.37
Lacaz et al. ³⁸	1967	Arraias/GO	General	114	1:1000	19.20
Barbosa ⁹	1968	Many Cities/GO	General	453	1:100	11.00

TABLE 2
Paracoccidioidin surveys (polysaccharide antigen)

Author	Year	city/state	Population	Nº	Antigen dilution	Positivity (%)
Mok & Fava Netto ⁴⁸	1978	Coari/AM	General	495	1:15	13.90
Marques et al. ⁴³	1986	Humaitá/AM	General	624	1:10	8.01
Nohmi et al. ⁵⁷	1976-b	Macapá/AP	Scholars (6-12 years)	100	-	10.00
Nohmi et al. ⁵⁶	1976-a	Macapá/AP	General	109	-	6.40
Rezende & Souza ⁶⁵	1975	Belém/PA	General	1410	1:10	18.30
Boulos et al. ¹¹	1975	Itupiranga/PA	General	183	1:10	6.60
		S.J. Araguaia/PA	General	191	1:10	13.10
Naiff et al. ⁵⁴	1988	Tucuruí/PA	General	108	1:8	27.00
Lima et al. ⁴⁰	1975	Terezina/PI	General	177	1:8	24.20
Diogenes et al. ²³	1990	Pereiro/CE	General	138	1:10	32.10
Ribeiro ⁶⁷	1978	S.Paulo do Potengi/RN	General	140	1:15	16.40
		Macaíba/RN	General	54	1:15	20.40
Lima ³⁹	1974	Natal/RN	General	62	1:10	11.20
Costa et al. ²¹	1989	Aguiar/PB	Scholars	465	1:10	34.60
		Serraria/PB	Scholars	769	1:10	19.50
		Alhandria/PB	Scholars	723	1:10	57.40
Santos & Pedrosa ⁷¹	1990	Arapiraca/AL	General	107	1:10	11.20
Andrade et al. ⁵	1984	Una/BA	General	177	1:10	5.60
Dias ²²	1986	Rural zones/BA	General	1104	1:30	21.70
Marchi et al. ⁴²	1984	Forest zone/MG	General	648	1:10	35.00
Rodrigues & Rezende ⁶⁸	1996	Belo Horizonte/MG	Gold mine workers	417	1:10	13.43
Wanke et al. ⁸³	1973	Rural zone/RJ	Asylum children	134	1:80 and 1:8	33.60
Pedrosa ⁶³	1976	Barra Mansa/RJ	Children	1364	1:80	39.50
		Volta Redonda/RJ	General	478	1:80	60.60
			Children	153	1:80	58.80
Wanke ⁸⁰	1976	Ilha do Governador/RJ	General	1188	1:80	15.60
Oliveira ⁶²	1985	Rio da Prata/RJ	Scholars	433	1:10	9.20
Wanke & Pedrosa ⁸²	1986	Rio de Janeiro/RJ	Asylum rural	16 (2-9y)	1:80	19.70
				68 (10-19y)	1:80	41.70
			Urban slum	345 (2-9y)	1:80	2.00
		Volta Redonda/RJ	Urban slum	417 (10-19y)	1:80	9.80
			Rural community	158 (2-9y)	1:80	32.90
				142 (10-19y)	1:80	62.60
			Rural Schools	537 (2-9y)	1:80	32.60
	665 (10-19y)	1:80	48.00			

TABLE 2
Paracoccidioidin surveys (polysaccharide antigen)

Author	Year	city/state	Population	Nº	Antigen dilution	Positivity (%)
Nunes Teixeira ⁵⁸	1981	Campos/RJ	General	436	1:1000	7.56
Freitas ³²	1992		General rural	475	1:10	31.80
Fava Netto & Raphael ²⁷	1961	São Paulo/SP	Medical students	66	1:10	20.00
			Hospitalized individuals	372	1:10	26.00
			Paracoccidioidomycosis patients	79	1:10	87.00
			Patients relatives	44	1:10	66.00
Carandina & Magaldi ¹⁴	1974	Botucatu/SP	Rural zone	408	1:8	13.00
Burza et al. ¹²	1975	Mogi das Cruzes/SP	Rural zone and			
			Urban zone	270	1:10	26.00
Veronesi et al. ⁷⁸	1975	São Paulo/SP	General	1151	1:10	12.00
Fava Netto et al. ²⁹	1976 b	Ubatuba/SP	General	79	1:10	10.10
Campos & Fava Netto ¹³	1978	Bragança Paulista/SP	General	160	1:10	35.00
Bagatin ⁸	1986	Sorocaba/SP	General	226	1:10	49.60
Marques et al. ⁴⁴	1986	Itaporanga/SP	General	358	1:10	6.70
Rezkallah-Ivasso ⁶⁶	1986	Pratânia/SP	General	1474	1:10	24.20
Fava ²⁶	1996	Santo Amaro/SP	General	115	1:10	68.70
Mota ⁵²	1966-1967	Curitiba/PR	Gardners and manual workers	136	1:10	36.00
Mota ⁵³	1968/		Soldiers	122	1:10	20.59
	1969		Children	81	1:10	3.70
Zembrzusi ⁸⁴	1993	Cachoeira do Sul/RS	Soldiers	193	1:16	82.00
		Santo Angelo/RS	Soldiers	161	1:16	39.00
Barbosa ⁹	1968	Goiânia/GO	General	97	1:10	10.30
			Students and patients	453	1:10	32.00
Pereira ⁶⁴	1988	Goiânia/GO	General	966	1:10	19.40

RESUMO

Inquéritos epidemiológicos com histoplasmina e paracoccidioidina no Brasil

Esta publicação visa a tornar acessíveis os resultados obtidos em inquéritos epidemiológicos sobre histoplasmose e paracoccidioidomicose, realizados no Brasil, através das reações intradérmicas de histoplasmina e paracoccidioidina. Ela justifica-se porque os resultados aqui relacionados, em grande parte, não foram publicados em revistas científicas.

Os resultados que conseguimos colecionar são apresentados nas tabelas: 1 – sobre histoplasmose e 2 – sobre paracoccidioidomicose. Ao todo são relacionados 88 inquéritos sobre histoplasmose e 58 sobre paracoccidioidomicose.

No final da publicação são feitos comentários sobre os itens a serem obedecidos em inquéritos desta natureza.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to CNPq for financial support (Grant 301503/92-93 (RN)).

REFERENCES

1. ALECRIM, I.C. - Histoplasmose de Darling. Reação intradérmica pela histoplasmina. Recife, 1960. (Tese de Docência Livre - Faculdade de Medicina da Universidade do Recife).
2. ALMEIDA, F.P. - Alguns dados sobre o uso da histoplasmina no Brasil. *Fol. clin. biol. (S. Paulo)*, 20:177-182, 1953.
3. ALMEIDA Fº, O.M. - **Inquérito epidemiológico de reatividade à histoplasmina em amostra populacional do Município de Marília - SP.** Rio Claro, 1995. (Tese de Mestrado - Unuversidade doEstado de São Paulo).
4. ALMEIDA, F.; LACAZ, C.S.; MONTEIRO, E.L. et al. - Alergo reação histoplasmínica em estudantes de medicina. *Rev. paul. Med.*, 38: 578-579, 1951.
5. ANDRADE, J.A.F.; ANDRADE, T.M.; LACAZ, C.S. et al. - Inquérito com paracoccidioidina em uma população da Bahia (Brasil). *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 26: 1-6, 1984.
6. ARAUJO, F.G. - Primeiro isolamento de *H. capsulatum* de solo em Minas Gerais. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 12: 185-191, 1970.
7. ARMOND, S.; FURTADO, T.A.; OLIVEIRA, L.G. de & NEVES, J. - Investigações sobre a histoplasmose infecção em Minas Gerais. *Rev. Ass. méd. Minas Gerais*, 21: 27-32, 1970.
8. BAGATIN, E. - Inquérito epidemiológico com a paracoccidioidina na região de Sorocaba, Estado de São Paulo. *An. bras. Derm.*, 61: 5-8, 1986.
9. BARBOSA, W. - **Blastomicose sul americana. Contribuição ao seu estudo no Estado de Goiás.** Goiânia, 1968. (Tese de Docência Livre - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás).
10. BEJGEL, I. & CARVALHO, A. de - Inquérito histoplasmínico em usina de açúcar no Estado do Rio de Janeiro. *Rev. bras. Tuberc.*, 29: 39-49, 1961.
11. BOULOS, M. ; LABONIA FILHO, W.; DRAIBE, S.E. et al. - Inquérito imunológico com paracoccidioidina e histoplasmina nas localidades de Itupiranga e São João do Araguaia. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 11., Rio de Janeiro, 1975. *Anais.* Rio de Janeiro, 1975.
12. BURZA, P.S.; CARBONARI, J.M.I.; MATARAZZO, B.J. et al. - Inquérito epidemiológico com histoplasmina no Município de Mogi das Cruzes, Estado de São Paulo. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MICROBIOLOGIA, 6., Salvador, 1975. *Anais.* Salvador, 1975. p. 133-134.
13. CAMPOS, C.M. & FAVA NETTO, C. - Reações intradérmicas de paracoccidioidina e de histoplasmina em habitantes urbanos de Bragança Paulista, Estado de São Paulo, Brasil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 20: 289-292, 1978
14. CARANDINA, L. & MAGALDI, C. - Inquérito sobre blastomicose sul-americana pela intradermo reação em uma comunidade rural do Município de Botucatu, S.P. (Brasil). *Rev. Saúde públ. (S. Paulo)*, 8: 171-80, 1974.
15. CARVALHO, A. de - Sobre a histoplasmose. I. Conceito moderno: histoplasmose maligna e benigna. Histoplasmose infecção. II. Estudo baseado em 53 indivíduos reatores positivos à histoplasmina na cidade do Rio de Janeiro. *Clin. tisiol.*, 4: 51-90, 1949.
16. CARVALHO, A. de - Sobre a histoplasmose. I. Conceito moderno: histoplasmose maligna e benigna. Histoplasmose pulmonar benigna e residual. II. Estudo baseado em 1372 indivíduos com 145 reatores positivos à histoplasmina na cidade do Rio de Janeiro. *Clin. tisiol.*, 5: 35-98, 1950.
17. CARVALHO, A. - Da histoplasmose na criança. *An. Nestlé*, 32: 84-162, 1952.
18. CARVALHO, A. de - Novos ensaios sobre os reatores positivos à histoplasmina na cidade do Rio de Janeiro. Estudo baseado em 3.653 indivíduos. *Rev. bras. Tuberc.*, 22: 693-772, 1954.
19. CARVALHO, A. de - Sobre a histoplasmose na cidade do Rio de Janeiro (Est. da Guanabara). Estudo baseado em 4.206 indivíduos. *Rev. Serv. nac. Tuberc.*, 5: 5-85, 1961.
20. COSTA, S.O.P. da - Investigações preliminares sobre a incidência de reatores à histoplasmina em Curitiba (Paraná). *An. Fac. Med. Paraná*, 4: 45-58, 1961.
21. COSTA, W.; WANKE, B. & BARROS, M.A.D. - Paracoccidioidomicose e histoplasmose capsulata: inquérito intradérmico em três municípios do Estado da Paraíba. *Ciênc. Cult. Saúde*, 11: 181-188, 1989.
22. DIAS, N.F.C. - **Paracoccidioidomicose: inquérito com paracoccidioidina em zonas rurais do Estado da Bahia.** São Paulo, 1986. (Tese de Doutorado - Escola Paulista de Medicina).
23. DIÓGENES, M.J.; GONÇALVES, H.M.; MAPURUNGA, A.C. et al. - Histoplasmin and paracoccidioidin reaction in Serra de Pereiro (Ceara State - Brasil). *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 32: 116-120, 1990.
24. DOUAT, N.E. & DIAS, V. M. - Intradermoreações de paracoccidioidina, coccidioidina e histoplasmina. Resultados dos testes de 300 indivíduos. *Rev. bras. Tuberc.*, 26: 663-668, 1958.
25. DOURADO, J.G. & OLIVEIRA LIMA, A. - Incidência de sensibilidade à histoplasmina entre índios no Brasil Central. *Hospital (Rio de J.)*, 50: 133-136, 1956.
26. FAVA, S.C. - **Contribuição ao estudo da reação intradérmica de histoplasmina. Padronização de antígeno polissacáride e comparação com a histoplasmina clássica (antígeno filtrado) através de inquérito epidemiológico.** São Paulo, 1996. (Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

27. FAVA NETTO, C & RAPHAEL, A. - A reação intradérmica com polissacaríde do *Paracoccidioides brasiliensis*, na blastomicose sul-americana. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 31: 161-165, 1961.
28. FAVA NETTO, C.; GUERRA, M.A.G. & COSTA, E.O. - Contribuição ao estudo imunológico da paracoccidioidomicose. Reações intradérmicas com dois antígenos homólogos e dois heterólogos. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 18: 186-190, 1976a
29. FAVA NETTO, C.; ALMEIDA NETTO, J.M.A.; GUERRA, M.A.G. & COSTA, E.O. - Histoplasmose epidêmica. Novos surtos ocorridos no litoral norte do estado de São Paulo. Inquérito epidemiológico com histoplasmina e paracoccidioidina. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 18: 108-112, 1976b.
30. FISCHMAN, O. - Inquérito histoplasmínico. *Rev. Agric. Vet. UFRS*, 2: 45-51, 1959.
31. FONSECA, O.J.M.; LACAZ, C.S. & MACHADO, P.A. - Inquérito imuno-alérgico na Amazônia. Resultados preliminares. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 15: 409-416, 1973.
32. FREITAS, N.A. - **Paracoccidioidomicose. Inquérito com a paracoccidioidina e busca ativa de casos na localidade de Santa Cruz, Município de Campos, R.J.** Rio de Janeiro, 1992. (Tese de Doutorado - Universidade Federal do Rio de Janeiro).
33. GUEDES, R. - **Histoplasmose no meio militar.** Niterói, 1987. (Dissertação de Mestrado - Universidade Federal Fluminense).
34. GUEDES, R.; BORGES, N.B.; ANDRADE, E.L.D. et al. - Estudo epidemiológico no alto do Rio Negro, Amazonas. *Resid. méd.*, 15: 23-27, 1986.
35. LACAZ, C.S. - (1951) - apud Almeida, F. de et al.
36. LACAZ, C.S.; LUISI, A.; DEL NEGRO, G. & CASTRO, R.M. - Histoplasmose na infância. Comentários sobre um caso. Revisão da literatura nacional. Novos dados sobre a histoplasmina em nosso meio. *Rev. paul. Med.*, 47: 495-509, 1955.
37. LACAZ, C.S.; ALMEIDA, I.E.; CURY, L.; MENDES, E. & SALOMÃO, T.A. - Novos resultados sobre a prova de histoplasmina em São Paulo (Brasil). A prova de Parusnitz-Kustner em pacientes histoplasmínicos positivos. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*, 13: 194-196, 1958.
38. LACAZ, C.S.; PADIM, M.V. & MINAMI, P.S. - Reações à histoplasmina em dois povoados brasileiros: Arraias (Estado de Goiás) e Conceição do Araguaia (Estado do Pará). *Hospital (Rio de J.)*, 71: 97-100, 1967.
39. LIMA, D.P.C. - Inquérito epidemiológico de blastomicose sul-americana e histoplasmose no Rio Grande do Norte. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 10., Curitiba, 1974. *Anais*. Curitiba, 1974.
40. LIMA, F.G.C.; CARDOSO, C.L.; ALVARENGA, M. & FAVA NETTO, C. - Paracoccidioidomicose (Blastomicose Sul Americana): inquérito epidemiológico com paracoccidioidina em indivíduos sadios de vários grupos etários. *Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 9: 137-142, 1975.
41. MAGALHÃES, J.J. - Histoplasmose: considerações gerais. Inquérito epidemiológico realizado em 1.238 crianças em Niterói. *J. Pediat. (Rio de J.)*, 25: 371-392, 1960.
42. MARCHI, M.S. - **Inquérito epidemiológico pela paracoccidioidinapolissacaríde em população urbana e rural da região zona da Mata de Minas Gerais.** Belo Horizonte, 1984. (Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais).
43. MARQUES, S.A.; STOLF, H.O.; HABERMANN, M.C.; LASTORIA, Y.C. & BARRAVIERA, S.R.L.S. - Inquérito epidemiológico com paracoccidioidina e histoplasmina em Humaitá. In: COLOQUIO INTERNACIONAL SOBRE LA PARACOCIDIOIDOMICOSIS. Recinto de Quirama, Rio Negro, Antioquia, Colombia, 1986. p.65.
44. MARQUES, S.A.; STOLF, H.O.; DILLON, N.L. et al. - Inquérito epidemiológico com paracoccidioidina e histoplasmina em Itaporanga, S.P. In: COLÓQUIO INTERNACIONAL SOBRE LA PARACOCIDIOIDOMICOSIS. Recinto Quirama, Rio Negro, Antioquia, Colômbia, 1986. p.66.
45. MARSIAJ, N.; GUIMARÃES, N.; CUNHA, J.P. & OLIVEIRA LIMA, A. - Investigações preliminares sobre a incidência de sensibilidade cutânea à histoplasmina no Brasil. *Hospital (Rio de J.)*, 36: 167-171, 1949.
46. MARSIAJ, N.; PY, A. & PEGAS, N. - Primeiras pesquisas sobre sensibilidade cutânea à histoplasmina no Estado do Rio Grande do Sul. Suas reações com as lesões pulmonares residuais. *Rev. bras. Med.*, 7: 157-163, 1950.
47. MATOS, A.V. - Sensibilidade cutânea à histoplasmina. *Arq. Inst. bras. Invest. Tuberc.*, 9: 138-163, 1950.
48. MOK, W.Y. & FAVA NETTO, C. - Paracoccidioidin and histoplasmin sensitivity in Coari (State Amazonas), Brasil. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 27: 808-814, 1978.
49. MOCKI, A. & EDWARDS, P.Q. - Geographic distribution of histoplasmosis and histoplasmin sensitivity. *Bull. Wild. Hlth. Org.*, 5: 259-291, 1952.
50. MORAES, M.A.P. & ALMEIDA, M.M.R. - Isolamento de *Histoplasma capsulatum* do solo de Humboldt (Estado de Mato Grosso, Brasil). *Acta amaz. (Manaus)*, 6: 43-47, 1976.
51. MOREHEAD, M.A. & MACEDO, G. (1952) - apud MOCKI, A. & EDWARDS, P.Q.
52. MOTA, C.C.S. - Contribuição ao estudo da epidemiologia da blastomicose sul americana no Paraná. *An. Fac. Med. Paraná*, 9-10: 53-92, 1966/1967.
53. MOTA, C.C.S. - Notas sobre a epidemiologia da blastomicose sul americana no Paraná. Inquéritos com emprego da reação intradérmica com antígeno polissacaríde do *P. brasiliensis* em alguns grupos populacionais de Curitiba. *An. Fac. Med. Paraná*, 11-12: 105-109, 1968/1969.
54. NAIFF, R.D.; BARRET, T.V.; ARIAS, J.R. & NAIFF, M.F. - Encuesta epidemiológica de histoplasmosis, paracoccidioidomicosis e leishmaniasis mediante pruebas cutaneas. *Bol. Ofic. sanit. panamer.*, 104: 35-50, 1988.
55. NEEL, J.V.; ANDRADE, A.H.P.; BROWN, G.E. et al. - Further studies of the Xavantes Indians. IX. Immunologic status with respect to various diseases and organisms. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 17: 486-498, 1968.
56. NOHMI, N.; AZEVEDO, D. de O. & FAVA NETTO, C. - Provas intradérmicas com paracoccidioidina e histoplasmina em Macapá, Território Federal do Amapá. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 12. & CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PARASITOLOGIA, 1., Belém, 1976. *Anais*. Belém, 1976a.
57. NOHMI, N.; DINIZ, A.N.; SILVA, L. & FAVA NETTO, C. - Prova intradérmica com paracoccidioidina filtrado em escolares de Macapá, Território Federal do Amapá. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 12. & CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PARASITOLOGIA, 1., Belém, 1976. *Anais*. Belém, 1976b.
58. NUNES-TEIXEIRA, L.A. - Testes intradérmicos e inquérito epidemiológico: blastomicose sul-americana. *Med. Cut. ibero lat.-amer.*, 9: 259-274, 1981.
59. OLIVEIRA, P.P. - Contribuição à geografia da histoplasmose no Brasil (Paraná e Santa Catarina). *Hospital (Rio de J.)*, 48: 105-112, 1955.
60. OLIVEIRA, P.P. - Contribuição à geografia da histoplasmose no Brasil: Paraná e Santa Catarina. *Hospital (Rio de J.)*, 48: 135-142, 1955.

61. OLIVEIRA, L.G.; DAMASCENO, C.A.V.; NOGUEIRA, F.S. et al. - Prova de sensibilidade à histoplasmina em indivíduos de várias regiões, principalmente do Estado de Minas Gerais. *Rev.Ass. méd. Minas Gerais*, 20: 93-98, 1969.
62. OLIVEIRA, R.M.Z. - **Histoplasmose. Estudo epidemiológico em área urbana do Rio de Janeiro**, 1985. (Tese de Mestrado - Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ).
63. PEDROSA, P.N. - **Paracoccidioidomicose: inquérito intradérmico com paracoccidioidina em zona rural do estado do Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro, 1976. (Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro).
64. PEREIRA, A.J.C.S. - Inquérito intradérmico para paracoccidioidomicose em Goiânia. *Rev. Pat. trop.*, 17: 157-186, 1988.
65. REZENDE, M.B. & SOUZA, O.S. (1975) - apud WANKE, B.
66. REZKALLAH-IWASSO, MT. - Reações intradérmicas a diferentes tipos de paracoccidioidina e positividade ao teste em formas clínicas distintas de paracoccidioidomicose. In: COLOQUIO INTERNACIONAL SOBRE LA PARACOCCIDIOIDOMICOSIS. Recinto de Quiram, Rio Negro, Antioquia, Colombia, 1986. p. 34.
67. RIBEIRO, M.A.G. - **Contribuição para o estudo da histoplasmose e paracoccidioidomicose no Estado do Rio Grande do Norte. Provas intradérmicas com histoplasmina e paracoccidioidina nos municípios de São Paulo do Potengi e Macaíba**. Natal, 1978. (Tese de Professor Adjunto - Universidade Federal do Rio Grande do Norte).
68. RODRIGUES, M.T. & RESENDE, M.A. - Epidemiologic skin test survey of sensitivity to paracoccidioidin, histoplasmin and sporotrichin among gold mine worker of Morro Velho Mining, Brazil. *Mycopathologia (Den Haag)*, 135: 89-98, 1996.
69. ROTBERG, A.; BOERNER, A. & ABRAMCZYK, J. - Estudos sobre alergia nas micoses. III. Reações cutâneas a alérgenos derivados do *S. schenkii*, *P. brasiliensis*, *P. pedrosoi*, *P. verrucosa* e *H. capsulatum* em grupos da população. In: CONGRESSO IBERO LATINO AMERICANO DE DERMATOLOGIA, 5., Buenos Aires, Mar del Plata, 1963. *Actas finales*. Mar del Plata, 1963.
70. SANDIA, O.G. - Inquérito da histoplasmose pela intradermo reação com histoplasmina em Santa Clara (RJ) e Divininho (MG). *An. Fac. Med. Paraná*, 16-17: 142, 1973/74.
71. SANTOS, M.C.P. & PEDROSA, C.M.S. - Inquérito epidemiológico com histoplasmina e paracoccidioidina em Arapiraca, Alagoas. *Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 23: 213-215, 1990.
72. SCHMIDT, S.; MACHADO, O.P. & CEVA, G.H.D. - Sensibilidade cutânea à histoplasmina na zona rural de Brasília, DF, 1968. *Rev. Div. nac. Tuberc.*, 16:80-90, 1972.
73. SCHMIDT, S.; MACHADO, O.P. & GALVÃO, A.B. - Microepidemia de histoplasmose na zona rural de Brasília, DF, 1967. II. Estudos epidemiológico e parasitológico da fonte de infecção. *Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 8: 159-165, 1974.
74. SERPA, J. - Primeiros testes histoplasmínicos em escolares do Recife. *An. Fac. Med. Recife*, 16: 223-229, 1956.
75. SILVEIRA, J. - Histoplasmin sensitivity in Brazil. *Dis. Chest*, 23: 693-694, 1953.
76. SIQUEIRA, M. & LOPES, F.S. - Pesquisa de histoplasmose-doença em portadores de pneumopatias no Sanatório Otávio Freitas. *J. bras.Med.*, 12: 95-96, 1967.
77. TESH, R.B. & MARQUES, R.J. - Histoplasmin sensitivity in Brazil. Report of recent skin test survey in Recife (Pernambuco) and Belém (Pará) and review of other surveys in various areas of the country. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 15: 359-363, 1966.
78. VERONESI, R.; BROLIO, R.; FAVA NETTO, C. et al. - Intradermo diagnóstico simultâneo com antígenos inoculados a jato. Importância em inquéritos imunoepidemiológicos. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo*, 30: 357-361, 1975.
79. VIEIRA, A. (1949) - apud SERPA, J.
80. WANKE, B. - **Paracoccidioidomicose: inquérito intradérmico com paracoccidioidina em zona urbana do Município do Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro, 1976. (Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro).
81. WANKE, B. - **Histoplasmose. Estudo epidemiológico, clínico e experimental**. Rio de Janeiro, 1985. (Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro).
82. WANKE, B. & PEDROSA, P.N. - Paracoccidioidomicose em crianças e adolescentes de diferentes áreas do estado do Rio de Janeiro. In: COLOQUIO INTERNACIONAL SOBRE LA PARACOCCIDIOIDOMICOSIS, Recinto de Quirama, Rio Negro, Antioquia, Colombia, 1986. p. 35
83. WANKE, B.; PEDROSA, P.N. & COURA, J.R. - Paracoccidioidin sensitivity on rural "closed" community of Guanabara State, Brazil. In: INTERNATIONAL CONGRESS ON TROPICAL MEDICINE AND MALARIA, 9., Athens, 1973. *Abstracts*. Athens, 1973. v.2, p. 50.
84. ZEMBRZUSKI, M.M.S. - **Inquérito intradérmico com histoplasmina e paracoccidioidina em duas regiões do Rio Grande do Sul**. Porto Alegre, 1993. (Tese de Mestrado - Universidade Federal do Rio Grande do Sul).

Received: 12 September 1997.

Accepted: 29 December 1997.