

## Paracoccidioidomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul

Paracoccidioidomycosis: a clinical and epidemiological study of 422 cases observed in Mato Grosso do Sul

Anamaria Mello Miranda Paniago<sup>1</sup>, José Ivan Albuquerque Aguiar<sup>2</sup>, Eliana Setti Aguiar<sup>2</sup>, Rivaldo Venâncio da Cunha<sup>2</sup>, Gracy Regina de Oliveira Leite Pereira<sup>2</sup>, Alberto Thomaz Londero<sup>3</sup> e Bodo Wanke<sup>4</sup>

**Resumo** São descritas as características clínicas e epidemiológicas de 422 casos de paracoccidioidomicose atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil) no período de Janeiro de 1980 a Agosto de 1999. A média de idade foi de 43,4 anos e a proporção homem: mulher foi de 10:1. Quase metade (45,5%) dos doentes era trabalhadora rural no momento do diagnóstico. A forma aguda/subaguda (tipo juvenil) (15,4% dos casos) revelou-se com importante comprometimento do sistema fagocítico-monocitário, manifestado principalmente por adenomegalia (95,4%); hepatomegalia (40%); esplenomegalia (23,1%). A forma crônica (tipo adulto) (84,6% dos casos) apresentou-se com maiores proporções de lesões em orofaringe (66,4%); rouquidão (31,4%) e tosse (50,7%). Para o diagnóstico, foram utilizados o exame micológico direto em 365 pacientes e o histopatológico em 302, com positividade de 50,7% e 97,3%, respectivamente. O tratamento antifúngico preferencial foi a associação de sulfametoxazol e trimetoprim (co-trimoxazol), utilizado em 90,3% dos doentes. Seqüelas foram observadas em 30,3% e óbito em 7,6% dos casos.

**Palavras-chaves:** Paracoccidioidomicose. Clínica. Epidemiologia. Mato Grosso do Sul

**Abstract** Clinical and epidemiological features of 422 cases of paracoccidioidomycosis attended at University Hospital of Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil) from January 1980 to August 1999, were analysed. The mean age was 43.4 years old and the male: female ratio was 10:1. Nearly half (45.5%) of the patients were agricultural workers at the moment of diagnosis. In the acute/subacute form (juvenile type) the phagocytic-monocytic system was very much impaired and mainly marked by lymphadenopathy (95.4%), hepatomegaly (40%), splenomegaly (23.1%). The chronic form (adult type) presents more lesions in oropharynx (66.4%), dysphonia (31.4%) and cough (50.7%). Mycological diagnosis was obtained by direct microscopy of wet mounts in 185/365 (50.7%) patients and by histopathological examination of biopsies in 294/302 (97.3%) patients. The treatment of choice was Sulfamethoxazole/ trimethoprim (Co-trimoxazole), used in 90.3% patients. Sequelae occurred in 30.3% and death in 7.6% of the cases.

**Key-words:** Paracoccidioidomycosis. Clinical. Epidemiology. Mato Grosso do Sul.

A paracoccidioidomicose (PCM) é micose sistêmica de distribuição geográfica limitada à América Latina, onde ocorre desde o México (23°N) até a Argentina (34°S). Nos casos relatados fora dessa área endêmica, o paciente visitara um país latino-americano ou nele residira.

A prevalência da PCM é variável de país a país e, também, em um mesmo país, de região a região<sup>15</sup>. O

maior número de casos dessa micose tem sido assinalado no Brasil<sup>15</sup>, onde a prevalência, os aspectos clínicos e epidemiológicos variam conforme a região<sup>34</sup>. Estudos regionais de séries de casos contribuem para o melhor conhecimento da endemia e motivaram a realização do presente trabalho no estado de Mato Grosso do Sul, onde são raras as publicações sobre o assunto<sup>16</sup>.

1. Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ. 2. Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande MS. 3. Departamento de Patologia da Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria RS. 4. Serviço de Micologia do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ.

Endereço para correspondência: Dra Anamaria Mello Miranda Paniago. R. das Paineiras 68, Vila Elena, 79010-070 Campo Grande, MS, Brasil.

Telefax: 55 67345-3079

e-mail:apaniago@nin.ufms.br

Recebido para publicação em 15/4/2002

Aceito em 21/5/2003

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram revistos os prontuários de 422 pacientes com PCM atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (HU-UFMS), no período de janeiro de 1980 a agosto de 1999. Em todos os casos, o diagnóstico foi confirmado pelo encontro de *Paracoccidioides brasiliensis* em espécime clínico examinado por micológico direto e/ou histopatologia. Foram levantados dados demográficos, hábitos de vida, principais manifestações clínicas e laboratoriais, bem como evolução e tratamento realizado. Os casos foram classificados

quanto à forma clínica<sup>12</sup>, e todos os dados foram registrados em ficha padrão.

A análise estatística foi realizada usando o programa Epiinfo 6.04 (CDC). O teste de  $\chi^2$  (*qui-quadrado*) foi utilizado para testar diferenças entre proporções. O Teste Exato de Fischer foi realizado quando o valor esperado era menor do que 5. O teste t de *Student* foi utilizado para testar diferenças entre médias. O nível de significância estabelecido foi de 0,05.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMS.

## RESULTADOS

Os 422 pacientes tinham idades variando de 8 a 79 anos (mediana de 44) e a proporção homem: mulher foi de 10:1. A maioria (90,5%) dos pacientes procedia do Estado de Mato Grosso do Sul e quase metade (45,5%) era trabalhadora rural. Tabagismo foi assinalado em 315 (90,3%) de 349, e etilismo em 215 (68,3%) de 315 dos prontuários que continham esses dados.

Sessenta e cinco (15,4%) pacientes apresentavam a forma aguda/subaguda (tipo juvenil) da micose e 357 (84,6%) a forma crônica (tipo adulto). A forma aguda/subaguda predominou em doentes nas 2ª e 3ª décadas de vida (média de 22,2 anos), e a relação homem: mulher foi de 3:1. A forma crônica incidiu mais nas 4ª, 5ª e 6ª décadas de vida (média de 47,3 anos) e a relação homem: mulher foi de 15:1.

Na forma aguda/subaguda foi observado importante comprometimento do sistema fagocítico-monocitário, manifestado, principalmente, por linfadenomegalias (95,4%), hepatomegalia (40%) e esplenomegalia (23,1%). Na forma crônica predominavam as lesões em orofaringe (66,4%) e comprometimento pulmonar. As demais manifestações clínicas observadas em ambas as formas da doença constam na Tabela 1. As alterações na radiografia torácica, registradas em 270 prontuários, são detalhadas na Tabela 2.

Alguns achados merecem citação: 1) insuficiência supra-renal, verificada pelo teste do estímulo rápido com hormônio adrenocorticotrófico intravenoso, em 12 pacientes; 2) lesões osteolíticas (em ulna, clavícula, escápula, mandíbula, metacarpo e metatarso)

Tabela 1 - Manifestações clínicas dos pacientes com paracoccidioidomicose, nas formas aguda/subaguda e crônica. HU-UFMS, janeiro de 1980 a agosto de 1999.

Manifestações clínicas	Forma clínica						p
	aguda/subaguda		crônica		Total		
	N=65	%	N=357	%	N=422	%	
Emagrecimento	55	84,6	243	68,1	298	70,6	NS
Febre	50	76,9	142	39,8	192	45,5	<0,05
Palidez	40	61,5	76	21,3	116	27,5	<0,05
Lesão em pele	23	35,4	83	23,2	106	25,1	NS
Lesão em oro-faringe	14	21,5	237	66,4	251	59,5	<0,05
Lesão nasal	3	4,6	42	11,8	45	10,7	NS
Rouquidão	4	6,2	112	31,4	116	27,5	<0,05
Adenomegalia	62	95,4	171	47,9	233	55,2	<0,05
Hepatomegalia	26	40,0	27	7,6	53	12,6	<0,05
Esplenomegalia	15	23,1	2	0,6	17	4,0	<0,05
Icterícia	11	16,9	6	1,7	17	4,0	<0,05
Ascite	16	24,6	2	0,6	18	4,3	<0,05
Dispneia	6	9,2	123	34,5	129	30,6	<0,05
Tosse	13	20,0	201	56,3	214	50,7	<0,05
Expectoração	7	10,8	138	38,7	145	34,4	<0,05
Ruídos adventícios	11	16,9	161	45,1	172	40,8	<0,05
Dor abdominal	34	52,3	25	7,0	59	14,0	<0,05
Diarréia	27	41,5	14	3,9	41	9,7	<0,05
Constipação	16	24,6	12	3,4	28	6,6	<0,05

NS= não significativo

*Tabela 2 - Alterações na radiografia torácica dos casos de paracoccidioomicose, nas formas aguda/subaguda e crônica. HU-UFMS, janeiro de 1980 a agosto de 1999.*

Alterações radiológicas	Forma clínica				p
	aguda/subaguda		crônica		
	n=19	%	n=251	%	
Intersticial	4	21,1	145	57,8	<0,05
Mista	1	5,7	62	24,7	<0,05
Alveolar	4	21,1	12	4,8	<0,05
Broncopneumônica	1	5,3	13	5,2	NS
Cavitações	-	-	28	11,2	<0,05
Alargamento do mediastino	6	31,6	14	5,6	<0,05
Pneumotórax	-	-	5	2,0	NS
Derrame pleural	6	31,6	5	2,0	<0,05
Calcificações	-	-	5	2,0	NS

NS= não significativo

evidenciadas radiologicamente em 6 pacientes; 3) lesões de sistema nervoso central, evidenciadas à tomografia computadorizada com imagens hipodensas de captação em anel, em 6 pacientes, em dois dos quais a lesão localizava-se na medula espinhal; e 4) lesão em terço inferior de esôfago, observada por endoscopia digestiva alta, em 1 paciente.

Foi observada coexistência de PCM e tuberculose em 23 (5,5%) pacientes, de PCM-AIDS e PCM-neoplasia em 9 (2,1%) doentes cada uma. O exame coproscópico, realizado em 192 dos pacientes, detectou *Strongyloides* em 44 (22,9%) deles.

No diagnóstico laboratorial, observamos que o exame microscópico direto mostrou positividade variável conforme o espécime clínico examinado (Tabela 3). O exame histopatológico, realizado em 302 casos, permitiu detectar o fungo em 97,4% deles. As três técnicas sorológicas utilizadas - fixação do complemento, imunodifusão dupla e contraímunoelctroforese - mostraram sensibilidade semelhante, respectivamente 74,5; 77 e 75%. A realização, concomitantemente, das 3 técnicas não mostrou aumento da positividade. A

titulação de anticorpos na técnica da imunodifusão, realizada em 134 pacientes, demonstrou títulos mais altos nos casos agudos/subagudos (mediana de 1:32) e mais baixos nos casos crônicos (mediana 1:4).

A associação sulfametoxazol + trimetoprim (cotrimoxazol) foi o tratamento usado em 90,3% dos pacientes. Dos 422 pacientes, apenas 127 (30,1%) completaram o esquema terapêutico proposto. Ocorreram 32 óbitos e foram registradas seqüelas em 128 (30,3 %) prontuários.

*Tabela 3 - Positividade do exame micológico direto nos casos de paracoccidioomicose. HU/UFMS, janeiro de 1980 a agosto de 1999.*

Espécime	Realizados	Positivos	%
Escarro	200	87	43,5
Raspado de lesão	73	52	71,2
Aspirado de linfonodo	36	35	97,2
Lavado brônquico	14	3	21,4
Biópsia	11	5	45,5
Outros	31	3	9,7
Total	365	185	50,7

## DISCUSSÃO

Como em outras casuística de PCM, os pacientes, em sua maioria, foram homens adultos<sup>25 28 29</sup>; agricultores<sup>5 17 20 27 28 31 33</sup>; tabagistas<sup>34</sup>; e apresentaram a forma crônica da doença. Destacamos a proporção de casos agudos/subagudos (15,4%) que em nossa série foi maior do que a observada em outros países americanos<sup>9 14 27 28</sup> e no Estado do Rio Grande do Sul<sup>7 8 17</sup>; menor do que nos Estados de Goiás<sup>4</sup>, Minas Gerais, Maranhão e Pará<sup>34</sup>, e semelhante à observada nos Estados de São Paulo e Rio de Janeiro<sup>33</sup>.

A ocorrência de emagrecimento, febre e linfadenomegalia em pacientes com a forma aguda/subaguda é consenso na literatura<sup>2 12 27 28 34</sup>, porém os percentuais destas manifestações em nossos casos crônicos foram maiores do que na maioria das casuísticas publicadas<sup>17 27 28</sup>.

Lesões oro-faringo-laringeanas ocorreram com maior freqüência nas formas crônicas, tal como tem sido observado<sup>12 17 28 33 34</sup>. Lesões de mucosa nasal e cutâneas ocorreram em percentuais intermediários aos relatados em outras publicações, tanto na forma crônica quanto na aguda/subaguda<sup>2 8 12 21 28 34</sup>.

Taxas elevadas de comprometimento pulmonar são usuais nas casuísticas sul-riograndenses, nas quais há predomínio absoluto de doentes com a forma crônica da PCM. Nas demais casuísticas nacionais, com grande número de casos agudos/subagudos, as taxas são bem menores<sup>17 22 26 27 28</sup>. O presente estudo demonstra bem esse fato, pois as lesões pulmonares foram significativamente mais freqüentes nos casos crônicos. Além disso, 60 (22,2%) dos 270 pacientes com lesões pulmonares,

evidenciadas radiologicamente, não apresentavam sintomas respiratórios<sup>16 17 26 28 34</sup>. Isto é atribuído à localização predominantemente intersticial das lesões<sup>22 26 34</sup>. Cavitação pulmonar foi observada em 28 (10,4%) pacientes; taxas maiores foram constatadas em estudos nos quais utilizou-se a tomografia computadorizada<sup>18 19</sup>.

Hepatomegalia, icterícia e manifestações digestivas predominaram em pacientes com a forma aguda/subaguda da PCM, o que é devido ao importante comprometimento linfático abdominal<sup>2 12 34</sup>. Lesão da mucosa do esôfago, raramente relatada<sup>21</sup>, foi observada em 1 paciente; lesão da mucosa anal, de ocorrência incomum, foi vista em 7 pacientes da série.

Acometimentos ósseo, da córtex supra-renal, e do sistema nervoso central, observados esporadicamente em pacientes de nossa série, assemelham-se aos da literatura<sup>6 23 24 31</sup>.

A coexistência de PCM e tuberculose foi observada em taxa menor que em outras casuísticas<sup>3 6 21 27 28 33</sup>. A associação PCM e AIDS ocorreu em 9 pacientes da série; sendo necessário considerar que os pacientes, em sua maioria, provieram da zona rural, onde a infecção pelo HIV é rara e, ademais, grande proporção dos paciente com AIDS é submetida a profilaxia e/ou tratamento de pneumocistose com derivados sulfamídicos, igualmente utilizados com bons resultados no tratamento da PCM. A

coexistência de PCM e estrogiloidíase compareceu em nossa casuística com 22,9%, taxa muito alta, fato previamente observado por Bóia<sup>6</sup>.

No diagnóstico da micose, quando há lesão acessível (cutânea, mucosa ou linfonodo superficial), o exame microscópico direto de material obtido das lesões deve ser o preferido por sua simplicidade e acurácia.

Níveis mais altos de anticorpos anti-*P. brasiliensis* estão relacionados com a gravidade da doença<sup>10</sup>. Nesta série foram mais elevados nos casos agudos/subagudos.

Na terapêutica, o co-trimoxazol, por sua eficácia, tolerabilidade e fornecimento gratuito pela rede pública de saúde, foi usado em 90,3% dos doentes. O abandono precoce do tratamento é comum<sup>33</sup>; apenas 30,1% dos pacientes da série completaram o esquema terapêutico proposto. A letalidade foi de 7,6% dos doentes, portanto dentro dos limites já observados<sup>2 11 33</sup>. Sequelas resultaram da cicatrização e fibrose das lesões, e foram observadas em um terço dos doentes. Importantes alterações anatômicas e funcionais resultaram da cicatrização das lesões oro-faciais, porém mais incapacitante mostrou-se a fibrose pulmonar, observada em 83 pacientes da série. A função das glândulas supra-renais pode ser recuperada totalmente<sup>32</sup>, no entanto, síndrome de Addison pós-tratamento foi fato observado em cinco doentes, provavelmente devido ao início tardio do tratamento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguiar JIA, Paniago AMM, Hans-Filho G, Freitas GM paracoccidiodomicose. Aspectos epidemiológicos. Dados preliminares. Revista de Patologia Tropical 22:239-244, 1993.
2. Andrade ALSS. paracoccidiodomicose linfático-abdominal: contribuição ao seu estudo. Revista de Patologia Tropical 12: 165-256, 1983.
3. Azevedo JF, Lisboa CSG. Paracoccidiodomicose - estudo de 106 casos. Jornal de Pneumologia 6: 30-33, 1980.
4. Barbosa W. Blastomicose sul-americana. Contribuição ao seu estudo no Estado de Goiás. Goiânia, Tese de Livre Docência- Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, 1968.
5. Blotta MHSL, Mamoni RL, Oliveira SJ, Nouér AS, Papiordanou PMO, Goveia A, Camargo ZP. Endemic regions of paracoccidiodomycosis in Brazil: a clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. American Journal of Tropical Medical and Hygiene 61: 390-394, 1999.
6. Bóia MN. Estudo da associação da paracoccidiodomicose à estrogiloidíase. Rio de Janeiro. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, 1996.
7. Bopp C, Bernardi CDV. Geopatologia da blastomicose sul-mericana no Rio Grande do Sul. Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul 11: 31-49, 1967.
8. Colares SM, Marcantonio S, Zambonato S, Severo LC. paracoccidiodomicose aguda/subaguda disseminada. Primeiro caso no Rio Grande do Sul. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 31: 563-567, 1998.
9. Conti-Díaz IA, Callegari LF. Paracoccidiodomycosis en Uruguay: su estado y problemática actuales. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana 86: 219-227, 1979.
10. Del Negro GB, Gonçalves EG. Blastomicose Sul-Americana (Paracoccidiodomicose). Diagnóstico laboratorial e radiológico. In: Veronesi R, Focaccia R (eds) Tratado de Infectologia. Atheneu. p. 1098-1104, 1997.
11. Fava SC, Fava-Netto C. Epidemiologic surveys of histoplasmin and paracoccidiodin sensitivity in Brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 40: 155-164, 1998.
12. Ferreira MS. Contribuição para o estudo clínico-laboratorial e terapêutico da forma juvenil da paracoccidiodomicose. Revista de Patologia Tropical 22: 267-406, 1993.
13. Franco M, Montenegro MR, Mendes RP, Marques AS, Dillon NL, Mota NGS. paracoccidiodomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 20: 129-132, 1987.
14. Giraldo R, Restrepo A, Gutiérrez F, Robledo M, Londoño F, Hernandez H, Sierra F, Calle G. Pathogenesis of paracoccidiodomycosis: a model based on the study of 46 patients. Mycopathology 58: 63-70, 1976.
15. Greer DL, Restrepo A. La epidemiologia de la paracoccidiodomycosis. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana 82: 428-445, 1977.
16. Leme LM. Aspectos radiológicos da paracoccidiodomicose pulmonar. Revista de Patologia Tropical 18: 218-293, 1989.
17. Londero AT, Ramos CD. Paracoccidiodomicose. Estudo clínico e micológico de 260 casos observados no interior do Estado do Rio Grande do Sul. Jornal de Pneumologia 16: 129-132, 1990.
18. Machado-Filho J, Miranda JL. Considerações relativas à blastomicose sul-americana: Da participação pulmonar entre 338 casos consecutivos. O Hospital 58: 23-43, 1960.

19. Magalhães AEA, Guerrini R. Roentgenographic patterns of chest lesions. The use of computed tomography in paracoccidioidomycosis. *In*: Franco M, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G (eds) Paracoccidioidomycosis. Boca Raton: CRC Press, p. 259-266, 1994.
20. Marques SA, Franco MF, Mendes RP, Silva NCA, Baccili C, Curcelli ED, Feracin ACM, Oliveira CS, Tagliarini JV, Dillon NL. Aspectos epidemiológicos da paracoccidioidomicose na área endêmica de Botucatu (São Paulo - Brasil). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 25: 87-92, 1983.
21. Martínez R. Digestive Tract Lesion. *In*: Franco M, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G (eds) Paracoccidioidomycosis. Boca Raton: CRC Press, p. 289-302, 1994.
22. Martins S, Gerhart Filho G, Monteiro DJ. Aspectos clínicos e radiológicos da paracoccidioidomicose. *Jornal Brasileiro de Medicina* 46: 71-79, 1984.
23. Mendes RP. The Gamut of Clinical Manifestations. *In*: Franco M, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G (eds) Paracoccidioidomycosis. Boca Raton: CRC Press, p. 233-258, 1994.
24. Pereira WC, Tenuto RA, Raphael A, Sallum J. Localização encefálica da blastomicose sul-americana: considerações a propósito de 9 casos. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 23: 113-126, 1965.
25. Restrepo A, Salazar, Mecano LE, Stover EP, Feldman D, Stevens DA. Estrogens inhibit mycelium-to-yeast transformation in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*: implications for resistance of females to paracoccidioidomycosis. *Infection and Immunity* 46: 346-353, 1984.
26. Rizzon CFC, Severo LC, Porto NS. Paracoccidioidomicose- estudo de 82 casos observados em Porto Alegre - RS. *Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul* 24: 15-17, 1980.
27. Rodríguez C, Piñate FM. La paracoccidioidosis brasiliensis en Venezuela. Estudio de 120 casos. Observaciones clínicas. *Gaceta Medica de Caracas* 64: 101-139, 1966.
28. Ronquillo TEF. Contribuição ao estudo da paracoccidioidomicose na República do Equador. *Revista de Patologia Tropical* 12: 345-419, 1983.
29. Severo LC, Roesch EW, Oliveira EA, Rocha MM, Londero AT. paracoccidioidomycosis in women. *Revista Iberoamericana de Micología* 15: 88-89, 1998.
30. Shikanai-Yasuda MA, Higaki Y, Uip DE, Mori NS, Del Negro G, Melo NT, Hutzler RU, Amato-Neto V. Comprometimento da medula óssea e eosinofilia na paracoccidioidomicose *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 34: 85-90, 1992.
31. Telles-Filho FQ, Brandão H, Macedo E, Barros JA, Marquetti JL, Purim KSM, Fatuch MOC, Pires NGR. Alguns aspectos clínicos e epidemiológicos da paracoccidioidomicose no Estado do Paraná. *Revista Brasileira de Medicina Tropical* 19 (supl I ): 93, 1986.
32. Tendrich M, Wanke B, Del Negro G, Wajchenberg BL. Adrenocortical involvement. *In*: Franco M, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G (eds) Paracoccidioidomycosis. Boca Raton: CRC Press, p. 303-312, 1994.
33. Valle ACF, Wanke B, Wanke NCF, Peixoto TC, Perez M. Tratamento da paracoccidioidomicose: estudo retrospectivo de 500 casos. I Análise clínica, laboratorial e epidemiológica. *Anais Brasileiro de Dermatologia* 67: 251-254, 1992.
34. Veras KN. Paracoccidioidomicose. Estudo epidemiológico e clínico de pacientes internados no Hospital de Doenças Infecto-Contagiosas (HDIC) em Teresina, Piauí. Identificação de reserváreas nos Estados do Pará e Maranhão. Tese de Mestrado, Instituto Oswaldo Cruz/Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, 1995.