

ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DAS MICOSES PROFUNDAS NA AMÉRICA DO SUL ⁽¹⁾

Carlos da Silva LACAZ

RESUMO

As micoses profundas ocorrem com relativa freqüência na América do Sul. Apenas a mucormicose e as micoses por cogumelos dos gêneros *Cercospora* e *Basidiobolus* ainda não foram aqui assinaladas. Em contraposição, duas micoses são peculiares ao território sul-americano: a blastomicose sul-americana e a blastomicose queiloideana ou "blastomicose tipo Jorge Lôbo". Esta última é considerada como entidade clínica diferente da blastomicose sul-americana e provocada por nova espécie de *Paracoccidioides* — o *P. Lobo*. A blastomicose queiloideana foi assinalada entre seringueiros da Amazônia e índios do Brasil Central. A conceituação desta nova blastomicose é baseada em dados anátomo-clínicos, histopatológicos, micológicos e imunológicos.

Quanto à blastomicose norte-americana, acha o autor que a maioria dos casos descritos refere-se, na realidade, à blastomicose sul-americana. A criptococose ocorre também no continente sul-americano, sem apresentar nada de importante quanto a suas características. Em relação à cromomicose, ela é relativamente freqüente, principalmente no Brasil. Destaca-se, na parte do tratamento da cromomicose, o ensaio efetuado por BOPP¹⁰, com excelentes resultados, associando a vitamina D₂ à medicação iódica.

A histoplasmose tem sido muito estudada nesses últimos anos em diversos países da América do Sul, principalmente depois de inquéritos com a histoplasmína que revelaram incidência relativamente elevada de reagentes positivos àquele antígeno. Do solo e de animais silvestres e domésticos, o *Histoplasma capsulatum* já foi isolado, tal como tem ocorrido em outras partes do mundo. Quanto à coccidioidomicose, tal infecção ainda não foi assinalada no Brasil, não constituindo também para outros países sul-americanos problema epidemiológico de importância, pois apenas um número limitado de casos foi registrado na Venezuela e na Argentina, por exemplo.

A rinosporidiose foi estudada no Brasil, sendo a maioria dos casos de localização nasal.

No que diz respeito à esporotricose, ela é bastante freqüente, principalmente no Brasil, onde cêrca de 0,5% das dermatoses é de etiologia esporotricótica. Formas clínicas as mais diversas são de observação freqüente nos ambulatórios de dermatologia. A contribuição dos pesquisadores brasileiros no que diz respeito ao valor da prova da esporotriquina no diagnóstico da esporotricose é grande,

Fac. Med. da Univ. São Paulo — Inst. Med. Trop. — Dep. de Microbiol. e Imunol. (Diretor: Prof. C. S. Lacaz).

(1) Relatório apresentado aos Sextos Congressos Internacionais de Medicina Tropical e de Paliatologia, realizados em Lisboa de 5 a 13 de setembro de 1958.

ressaltando-se sua extrema sensibilidade (esporotriquina, preparada com a variante em naveta, do *Sporotrichum schencki*).

A actinomicose ocorre com mais freqüência que a maduromicose, sendo em muitos casos determinada pelo *Actinomyces brasiliensis*, fungo identificado pela primeira vez no Brasil por LINDENBERG, em 1909. Quanto à maduromicose, cogumelos identificados como *Monosporium apiospermum*, *Cephalosporium falciforme* e *Madurella grisea*, são os mais freqüentemente isolados de tais processos.

INTRODUÇÃO

As micoses profundas ocorrem com relativa freqüência na América do Sul. Apenas as micoses por cogumelos dos gêneros *Basidiobolus* e *Cercospora* ainda não foram assinaladas nesta parte do continente americano. Recentemente⁵⁵, com a colaboração de MONTENEGRO, BRITO & LOMBARDI, registramos os dois primeiros casos de mucormicose, em São Paulo, sob a forma de lesões intestinais. Em contraposição, duas micoses são comuns ao território sul-americano: a blastomicose sul-americana e a blastomicose queiloideana ou "blastomicose tipo Jorge Lôbo". Esta última infecção micótica foi particularmente descrita nos seringueiros da Amazônia, bem como entre indígenas do Brasil Central, sendo, no entanto, de distribuição muito limitada.

BLASTOMICOSE SUL-AMERICANA

Das micoses profundas que ocorrem na América do Sul, devemos destacar pela sua importância médico-social a blastomicose sul-americana ou "doença de Lutz-Splendore-Almeida". Esta infecção, de decurso geralmente grave, provocada pelo *Paracoccidioides brasiliensis*, já foi assinalada em quase todos os países da América do Sul. Os únicos dois casos registrados fora do continente sul-americano — um nos Estados Unidos (PERRY & col.⁷³) e o outro na Itália (MOLESE & col.⁵⁴) referem-se a pacientes procedentes da Venezuela, onde a doença existe endemicamente. Tal infecção ocorre também na América Central, pois em Costa Rica TREJOS & ROMERO⁹⁰ assinalaram 3 casos.

Em 1955-1956 fizemos sobre a blastomicose sul-americana estudo de conjunto, analisando os principais dados referentes à sua

história, distribuição geográfica, aspectos micológicos, fontes de infecção, formas anátomo-clínicas, diagnóstico diferencial, diagnóstico de laboratório, anatomia patológica, tratamento e controle de cura.

Até junho deste ano haviam sido fichados na Secção de Micologia da Faculdade de Medicina 1.724 casos de blastomicose sul-americana, a maioria atingindo trabalhadores rurais, entre as idades de 30 e 50 anos.

Dos países da América do Sul, apenas no Chile ainda não se registraram casos desta micose, segundo POZO AGUIRRE⁷⁶. Este pesquisador refere, também, que um inquérito realizado no Chile, em 1952, por Honorato & Cruz Plaza, com paracoccidioidina, em 137 escolares do Vale de Coliguay (Província de Valparaíso), resultou absolutamente negativo. Fato digno de menção é a freqüência com que os imigrantes japoneses, no Brasil, são vítimas da blastomicose. Dedicando-se à lavoura, pagam maior tributo à referida infecção que, muitas vezes, em tais pacientes, se manifesta com quadros clínicos bastante graves. Em 1957, na Argentina, NEGRONI⁵⁷ assinalava 30 casos de blastomicose, sendo que a zona mais intensamente infectada é a do Chaco. Para NEGRONI & col.⁵⁹, a blastomicose sul-americana apresenta longo período de incubação e os casos aparentemente autóctones de outras zonas do país, adquiriram a infecção em regiões onde a referida micose é endêmica.

FLOCH²⁴ registrou, também, no extremo norte do continente, na Guiana Francesa, um caso desta infecção. Em 1956, RUBIO⁷⁹, no Peru, descrevia de 1937 a 1955, 18 casos de blastomicose sul-americana.

A experiência dos pesquisadores brasileiros com a blastomicose sul-americana é grande, tendo sido a referida infecção observada

pela primeira vez em São Paulo, em 1908, por Adolfo Lutz. Ressaltem-se as valiosas contribuições de SPLENDORE⁸⁸ e principalmente de ALMEIDA² no estudo desta infecção, endêmica no Brasil e de indiscutível importância médica e social.

Durante muito tempo o agente da blastomicose sul-americana foi confundido com o *Coccidioides immitis*, tendo ALMEIDA² mostrado, em numerosos trabalhos, as diferenças entre êsses dois párasitas, à custa de elementos de diferenciação bastante típicos, tais sejam as suas dimensões, modo de reprodução nos tecidos, culturas e inoculações.

Paracoccidioides brasiliensis (Splendore) Almeida, 1930 é o agente etiológico da blastomicose sul-americana. Tudo faz crer que seu habitat seja o reino vegetal e a terra. No entanto, nenhuma pesquisa sistemática foi ainda efetuada, no sentido de se tentar isolar o referido parasita do meio ambiente, bem como de animais que poderiam eventualmente funcionar como reservatórios do referido fungo em a natureza. "In vitro", conseguimos o cultivo do *Paracoccidioides brasiliensis* em diversos substratos vegetais, tendo também MEDINA & BODZIAK Jr.⁵¹ referido o cultivo dêste fungo em 49 amostras de terra de várias zonas do Estado do Paraná (Brasil). Verificaram, igualmente, que o *Paracoccidioides brasiliensis* cresce melhor quando o pH está entre 6,0 e 7,8. O crescimento é nulo em terras de pH muito ácido. Em palha de milho, PEREIRA FILHO⁷¹ também conseguiu obter culturas de *Paracoccidioides brasiliensis*.

Paracoccidioides brasiliensis possui características morfológicas bastante típicas para a sua fácil identificação nos tecidos infectados; no entanto, em certos casos, sua morfologia pode confundir-se com o *Blastomyces dermatitidis* e mais raramente com o *Histoplasma capsulatum*. Suas culturas, conforme a temperatura de incubação, a composição do meio e o pH, podem ser obtidas em duas variantes — cotonosa e cerebriforme. O cobaio inoculado por via testicular constitui o animal de escolha para o estudo experimental da infecção blastomicótica.

A observação clínica de numerosos casos de blastomicose sul-americana revela sua maior freqüência nos trabalhadores rurais,

onde a infecção geralmente se manifesta por lesões de estomatite grave (estomatite ulcerosa moriforme), com adenopatia satélite, acompanhadas ou não de lesões cutâneas e comprometimento pulmonar.

Desejamos ressaltar a freqüência com que ocorrem as lesões orofaríngeas na blastomicose sul-americana. Quase sempre tais processos são primários, isto é, lesões iniciais, o doente veiculando o fungo para a bôca através de fragmentos vegetais os mais diversos. Geralmente, os pacientes de blastomicose apresentam os dentes em mau estado de conservação, facilitando a proliferação do fungo.

FONSECA²⁵ estudou as lesões dentárias e parodontárias na blastomicose sul-americana, mostrando a freqüência da localização periodontal nas referidas lesões, com mobilidade franca dos dentes, ao lado de completa destruição do processo alveolar. Na base dêsses achados, que são realmente freqüentes, preconiza FONSECA²⁵ a remoção de tais focos, como medida terapêutica auxiliar, administrando-se a medicação sulfamídica como cuidado pré e pós-operatório.

As lesões orofaríngeas na blastomicose sul-americana foram bem estudadas por NOVA⁶⁶, devendo-se registrar, igualmente, a localização laríngea do fungo, determinando lesões da corda vocal que simulam clinicamente a tuberculose e até mesmo processos neoplásicos. O comprometimento pulmonar, primitivo ou secundário a lesões mucosas, é de ocorrência freqüente na blastomicose. Do ponto de vista radiológico, as lesões pulmonares, na blastomicose sul-americana, apresentam quadros radiológicos diversos, podendo simular a tuberculose e em certos casos os dois processos se associam, o que dificulta o diagnóstico diferencial. Na vigência do comprometimento pulmonar, com lesões extensas, o tratamento sulfamídico conduz à cura clínica, com limpeza do quadro radiológico, restando, porém, intensa fibrose que pode conduzir os doentes a um quadro de "cor pulmonale" crônico. Para se evitar êste quadro, alguns autores têm preconizado o emprêgo concomitante de hormônios corticóides à medicação sulfamídica.

Na blastomicose sul-americana não existem descritos casos de calcificações pulmonares filiadas de modo específico ao processo micótico, tal como ocorre em casos de

histoplasmose. O problema da “blastomicose-infecção” está ainda em fase preliminar de investigação. Nossa opinião pessoal é a de que a capacidade de sensibilização do *P. brasiliensis* é muito pequena e as reações positivas que se obtêm com a paracoccidioidina, em sua maioria, correm por conta de “reações cruzadas” com a histoplasmina, tal como se verifica com a blastomicetina, nos Estados Unidos. Todavia, o problema merece ser investigado, principalmente depois que AMADEU FIALHO²³ demonstrou anatomicopatologicamente a ocorrência de lesões pulmonares regressivas, como fenômeno espontâneo, em paciente que não tomara medicação sulfamídica. Assim, observou-se neste caso a formação de nódulos fibrosos, com organização conjuntivo-histiocitária e início de calcificação.

É provável, na opinião de LACAZ^{24, 25} e de MACKINNON & col.⁴⁷, que existam formas subclínicas ou benignas de blastomicose, mas como são freqüentes as reações cruzadas da paracoccidioidina em casos de histoplasmose-infecção, muito critério precisa ser tomado quando se interpreta uma prova positiva à paracoccidioidina. Devemos registrar que a sensibilidade desse antígeno em casos comprovados de blastomicose é relativamente pequena.

NEGRONI & col.⁵⁷, em 2.213 reações praticadas em crianças de escolas rurais do Sul de Tucumán e Santiago del Estero (Argentina), encontraram vários reagentes positivos, sendo que a incidência mais elevada — 4,68% — foi obtida em “Los Bulbacio” (Tucumán).

As lesões cutâneas na blastomicose sul-americana, quase sempre secundárias a um processo de localização mucosa, podem apresentar quadros dermatológicos os mais diversos. Praticamente tôdas as lesões elementares da pele são encontradas em casos de blastomicose tegumentar. Este problema foi analisado principalmente por CUNHA MOTTA & AGUIAR PUPO⁵⁶, a quem se deve a sistematização dos estudos anátomo-clínicos das lesões cutâneas na blastomicose sul-americana. Formas generalizadas são explicadas pela disseminação hematogênica do fungo, tendo sido o parasita isolado, repetidas vezes, por hemocultura, de tais casos.

O comprometimento ganglionar é igualmente bastante freqüente e quando tal pro-

cesso atinge os gânglios abdominais, devido à compressão de alças intestinais ou dos ductos extra-hepáticos, sintomatologia semelhante à de quadro tumoral pode ser eventualmente observada.

Formas viscerais, localizações ósteo-articulares, lesões do sistema nervoso central e de glândulas endócrinas têm sido igualmente referidas.

A blastomicose sul-americana é bastante sensível à medicação sulfamídica. Tanto “in vitro” como “in vivo” diversos preparados sulfamídicos exercem manifesta ação sobre o *Paracoccidioides brasiliensis*. Curas clínicas se obtêm com a referida medicação, devendo os doentes, porém, submeterem-se a tal tratamento durante tempo indeterminado, já que as recidivas são muito freqüentes.

Recentemente vimos empregando, com Sampaio, a Anfotericina B (Fungizone) por via venosa, no tratamento da blastomicose sul-americana, com excelentes resultados, talvez superiores ao da própria medicação sulfamídica. No controle de cura desta infecção, ao lado do exame clínico, duas provas devem ser feitas rotineiramente: a reação de fixação do complemento e a hemossedimentação. FAVA NETTO²² padronizou a reação de fixação do complemento, na blastomicose, utilizando como antígeno um polissacáride obtido de culturas leveduriformes do *Paracoccidioides brasiliensis*. A prática desta reação, em moldes quantitativos, tem oferecido excelentes resultados para se ajuizar do prognóstico da infecção, bem como do seu controle de cura.

BLASTOMICOSE QUELOIDEANA

(Blastomicose de Jorge Lôbo)

A blastomicose queloideana ou blastomicose “tipo Jorge Lôbo” constitui, segundo nosso modo de ver, dermatose autônoma, com características clínicas, anátomo-patológicas e micológicas próprias, e determinada por nova espécie de *Paracoccidioides* — o *Paracoccidioides Lobo*.

Vários elementos justificam colocar o agente da blastomicose queloideana em espécie distinta do *Paracoccidioides brasiliensis*. Descrita em 1931 pelo Prof. Jorge Lôbo, do Recife, e considerada inicialmente por

muitos pesquisadores como forma anatómico-clínica da blastomicose sul-americana, tal afecção é tida hoje em dia como entidade independente, determinada pelo *Paracoccidiodioides Loboii* ALMEIDA & LACAZ, 1948-1949. Reina ainda certa confusão no que diz respeito à exata denominação genérica do agente da blastomicose queiloideana. Sem entrar no mérito dessa questão, devemos referir que vários dados falam a favor da individualização desta dermatomicose. Assim, a blastomicose queiloideana é primitivamente cutânea, com ausência de comprometimento visceral; as lesões são de longa duração, mantendo-se conservado o estado geral do paciente; éstes procedem, em sua maioria, da bacia amazônica. As lesões podem apresentar localização a mais diversa, predominando o processo nas pernas e regiões auriculares. Do ponto de vista dermatológico, múltiplas lesões podem ocorrer: pápulas, nódulos, lesões verrucosas e tuberosas, bem como estruturas queiloideanas, o que lhe valeu a adjetivação dada por Jorge Lôbo. A maioria dos doentes procede da Amazônia, exceto um caso observado em Costa Rica por TREJOS & ROMERO⁹⁰. Os doentes são constituídos, em sua maioria, de seringueiros, havendo dois casos em mulheres. PEREIRA FILHO⁷² assinalou em dois índios do Brasil Central (Acuxi e Ciriro-Cruá), internados no Hospital Evandro Chagas (Rio de Janeiro), lesões blastomicóticas cutâneas, caracterizadas pelo aparecimento de nódulos e tubérculos. Lesões atróficas cutâneas também foram verificadas, simulando clinicamente lepra tuberculóide. PEREIRA FILHO⁷² refere que novos estudos talvez levem o fungo da doença dos índios do Alto Xingu (Brasil Central — Estado de Mato Grosso) para nova espécie ou variedade muito próxima do *Paracoccidiodioides Loboii*. Nossa impressão é a de que tal dermatose se enquadra dentro da blastomicose queiloideana. Todavia, parece-nos que maior riqueza de parasitas se observa neste último tipo de blastomicose. Os métodos de Gridley e Gomori são excelentes para a demonstração desses fungos. NERY GUIMARÃES & MACEDÓ³⁰ registram que a "blastomicose queiloideana" é própria de zonas de matas, com calor e umidade relativa elevados; ataca, de preferência, trabalhadores em florestas e agricultores, como é o caso dos seringueiros da Amazônia; daí

a sua ocorrência predominante no sexo masculino.

Até o presente momento são conhecidos 21 casos de blastomicose queiloideana, sendo 2 em índios do Brasil Central. Uma observação, do Dr. Gilberto de Azevedo Teixeira, do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, foi registrada no trabalho de PEREIRA FILHO⁷².

O exame anátomo-patológico das lesões queiloideanas revela grande riqueza de parasitas, histiocitose intensa, sem a formação de granulomas individualizados, retículo-endoteliose do derme, sem proliferação das células de Langhans, nunca se observando a reprodução do cogumelo por cripto-esporulação, comumente assinalada em material de granuloma paracoccidiodiódico. MONTEIRO LEITE⁴¹ registra, com razão, que o quadro histopatológico da doença de Lôbo é bastante típico para permitir sua distinção de qualquer outra lesão blastomicótica. Em exame a fresco, *Paracoccidiodioides Loboii* se apresenta como parasitas arredondados, isolados ou em grupos, com dupla membrana nítida, bem refringente. A membrana é mais espessa que a do *Paracoccidiodioides brasiliensis* e a riqueza dos elementos parasitários nas lesões é impressionante.

As culturas do *Paracoccidiodioides Loboii* são dificilmente obtidas, tal fato decorrendo de uma exigência biológica do microrganismo ou, então, porque a maioria se encontra destruída, dada a intensa fagocitose observada nas lâminas. CIFERRI & col.¹⁹ estabeleceram diferenças microscópicas entre *P. brasiliensis* e *P. Loboii*, levando em consideração a morfologia das células-mãe (esporângios), bem como das gêmulas e criptósporos. Na base desses elementos, criaram CIFERRI & col.¹⁹ o gênero *Loboa* para nele enquadrar o agente da blastomicose queiloideana.

As inoculações em testículo de cobaio, a partir do material retirado das lesões, não oferecem a possibilidade de obter processos experimentais, com facilidade. Com o material retirado de dois índios do Brasil Central, PEREIRA FILHO⁷², em hamsters, conseguiu obter orquite, pouco acentuada, sem haver visceralização do processo infectante.

LEMONS MONTEIRO, com material de um caso por nós³⁸ observado, reproduziu interessantes lesões em ovos embrionados, parecendo àquele pesquisador serem diferentes

das determinadas pelo *P. brasiliensis*. Se não bastassem essas características já assinaladas para diferenciar a blastomicose sul-americana da blastomicose queiloideana, devemos registrar, como dado complementar, que a reação de fixação do complemento com o polissacáride do *P. brasiliensis* foi negativa em um caso de blastomicose queiloideana que observamos³⁸ em 1955, em colaboração com Sterman, Lemos Monteiro & Outeiro Pinto.

BLASTOMICOSE NORTE-AMERICANA

Os casos registrados no Brasil e na Argentina como de blastomicose norte-americana são, ao que tudo faz crer, novas observações de blastomicose sul-americana. Realmente, em tais casos o diagnóstico de moléstia de Gilchrist foi feito na base de dados anátomo-patológicos, pois considerava-se o *Paracoccidioides brasiliensis* como incapaz de produzir brotamento único, forma de reprodução muito característica do *Blastomyces dermatitidis*. Na monografia publicada por Niño⁶², em 1938, são referidos alguns casos, na Argentina, de blastomicose norte-americana; todavia, pelo quadro clínico e histopatológico, chega-se à conclusão de que tais observações são, na realidade, de blastomicose sul-americana. O *Paracoccidioides brasiliensis* pode, nos tecidos, reproduzir-se por cripto-esporulação, bem como por brotamento simples, confundindo-se em tais casos com o *Blastomyces dermatitidis*.

Do ponto de vista prático, a blastomicose norte-americana não ocorre no continente sul-americano. POLO & col. (citados por CAMPINS¹²) referem-se a um caso desta natureza, observado na Venezuela, com lesões mucosas e ganglionares. Formas do parasita, em brotamento, foram encontradas e obtidas as culturas. O diagnóstico exato se estabeleceu graças aos estudos efetuados por MACKINNON, no Uruguai.

CRÍPTOCOCOSE

Em diversos países da América do Sul, a granulomatose criptocócica tem sido observada com sintomatologia clínica que se enquadra dentro das formas já conhecidas dessa infecção. No Brasil foram assinalados cerca de 20 casos de criptococose, tendo REIS

& BEI⁷⁷, em 1956, estudado de maneira completa seu quadro liquórico, concluindo que as alterações encontradas assemelham-se às assinaladas em casos de meningite tuberculosa. Casos esporádicos de criptococose foram descritos na Venezuela, Argentina, Equador e Chile.

Desejamos, neste particular, registrar o trabalho monográfico de Niño⁶¹, publicado em 1934, no qual este micologista argentino estuda do ponto de vista clínico, micológico, anátomo-patológico e experimental um caso generalizado de criptococose ocorrido na Argentina. Nada de particular apresenta a criptococose na América do Sul, que mereça registro especial.

CROMOMICOSE

A cromomicose ou cromoblastomicose ocorre com relativa freqüência na América do Sul, principalmente no Brasil. Aliás, os quatro casos descritos pela primeira vez, de cromomicose, o foram em São Paulo, por PEDROSO & GOMES⁶⁹, em 1920. Segundo os dados colhidos por BARBOSA DA SILVA⁸², até 1955 haviam sido registrados no Brasil 168 casos de cromomicose. Assinale-se o número relativamente grande de teses e trabalhos monográficos publicados sobre o assunto, no Brasil. Assim, MELLO CAVALCANTI¹⁸, PEREIRA⁷⁰, TIBIRIÇÁ⁸⁹, AZULAY⁷, ALEIXO¹, GUIMARÃES³¹ e BARBOSA DA SILVA³² estudaram o referido problema sob os aspectos dermatológico ou anátomo-patológico, já que a confusão no domínio micológico ainda persiste. NEVES DA SILVA³⁶, em 145 casos de micoses, verificou a ocorrência de 9 observações de cromomicose, com incidência de 6,2%. Na Venezuela a cromomicose é relativamente freqüente, tendo CAMPINS & SCHARYJ¹³ assinalado 34 casos.

O quadro clínico da cromomicose é bastante típico para a sua individualização, podendo ocorrer, porém, formas atípicas, simulando "tuberculosis cutis verrucosa". TIBIRIÇÁ⁸⁹ considerou três formas anátomo-clínicas, a saber:

- 1) Verrucosa nodosa, constituída por verrugas isoladas,
- 2) verrucosa confluenta,
- 3) verrucosa ulcerosa ou úlcero-verrucosa.

Outras modalidades clínicas têm sido observadas e descritas, tais como a sarcoídeica, a tuberculóide, a sifilóide, a psoriasiforme, a cicatricial ou elefantíase e a eczematóide. Ao lado de lesões estritamente cutâneas, devemos referir a localização mucosa, já registrada em nosso meio por HILTON ROCHA⁷⁸, que descreveu um caso com processo inflamatório conjuntival. Lesões de linfangite, simulando esporotricose, também já têm sido registradas.

Como valiosa contribuição para o estudo da cromomicose deve ser mencionado o trabalho de ARÊA LEÃO & col.⁴⁰, sobre a reprodução experimental da referida micose em camundongos, hamsters e rãs, inoculados por diversas vias. Subsídio também de valor ao estudo da cromomicose foi o trabalho de BOPP¹⁰, referindo em 20 casos o emprego do iodeto de sódio a 10% associado à vitamina D₂; esta última, administrada por via oral, em solução alcoólica — 600.000 unidades, pela manhã e em jejum, semanalmente, num total de 15 a 25 doses — determina, segundo BOPP¹⁰, proliferação conjuntival, com acentuação da reação histiocitária e atenuação do processo supurativo, conduzindo a resultados clínicos altamente favoráveis.

FARINA²¹ ensaiou em alguns casos, como tratamento da cromomicose, a remoção ampla das lesões, tendo como limite o plano aponeurótico, reparando a extensa perda de substância com enxerto livre de pele.

HISTOPLASMOSE

O número de casos de histoplasmose, na América do Sul, tem aumentado à medida que se intensificam os trabalhos no sentido de sua caracterização. No Brasil, a maioria dos casos de histoplasmose foi assinalada na mesa de autópsia; assim, de 10 casos já registrados, no Brasil, de histoplasmose-doença, somente em dois o diagnóstico foi estabelecido em vida. Pevia-se no Brasil, como em outros países do continente sul-americano, a ocorrência da histoplasmose-doença, tendo-se em vista a incidência relativamente elevada de indivíduos reagentes positivos à histoplasmina. Uma das últimas estatísticas por nós registradas, baseadas em inquérito realizado na Cidade de São Paulo

em 500 indivíduos, assinala positividade de 19% de reagentes positivos àquele antígeno.

Devemos referir que MADUREIRA PARÁ⁶⁸, em 1946, descrevendo as lesões hepáticas em 5 casos de histoplasmose, encontrou em um cão que tivera contato com um dos casos, a presença de *Histoplasma capsulatum*. Ainda no Brasil deve ser registrada a ocorrência de *Histoplasma capsulatum* no solo (Estado da Bahia), bem como em *Rattus norvegicus*, verificação esta efetuada por M. E. DA SILVA⁸⁴. Do solo da Guiana Francesa, FLOCH²⁴ isolou, igualmente, amostras típicas de *Histoplasma capsulatum*.

Na Venezuela, CAMPINS & col.¹⁵ assinalaram histoplasmose em um grupo de excursionistas que visitou uma gruta, no Estado de Lara. Formas graves e benignas da infecção foram registradas. Do solo da referida gruta foi isolado o agente infectante, presumindo-se que o mesmo encontre condições favoráveis de proliferação em lugares ricos em matéria orgânica e úmidos.

Assinale-se que na Argentina numerosos casos de histoplasmose têm início com lesões orofaringeanas, simulando clinicamente a blastomicose sul-americana.

Valiosa contribuição para o estudo da histoplasmose no continente sul-americano é a de CANCELA FREIJÓ¹⁶, no Uruguai.

Na Venezuela, um inquérito realizado por CAMPINS & col.¹⁴, em 1949, em 1.836 escolares de Barquisimeto, revelava 13,7% de reagentes positivos, dos quais 44 tinham lesões pulmonares residuais, predominantemente calcificadas e atribuídas ao *Histoplasma capsulatum*. CAMPINS¹² refere 16 casos de histoplasmose bem comprovados na Venezuela, dos quais 14 com localização pulmonar.

Na Argentina, NEGRONI⁵⁷ faz referências a 25 casos, com lesões ulcerosas da mucosa bucal, faríngea, laríngea ou nasal, acompanhadas de adenopatia satélite. Muitos desses casos foram curados com a medicação sulfamídica. NIÑO⁶⁴ assinala 28 observações na Argentina.

No Chile, POZO AGUIRRE⁷⁶, em 6.417 reações de histoplasmina, refere apenas 32 positivas (0,5%), tendo sido publicado apenas um caso de histoplasmose-doença, por OLIVARES & col.⁶⁷. Alguns dados sobre a inci-

dência de reações à histoplasmina estão contidos no quadro I.

QUADRO I

Incidência de reações positivas à histoplasmina, segundo diversos Autores

País	Autores	Incidência da positividade
Brasil	LACAZ & col. ²⁶	19,0%
Brasil	ALVIMAR DE CARVALHO ²⁷	16,4%
Chile	POZO AGUIRRE ²⁸	0,5%
Uruguai	CANCELA FREIJÓ ²⁹	8,9%
Paraguai	GINÊS & col. ²⁷	18 a 31%
Venezuela	CAMPINS & SCHARYJ ³³	13,7%

Com referência aos aspectos do *Histoplasma capsulatum* nos tecidos, devemos referir que em um dos casos que publicamos com ALMEIDA⁵, associado à cromomicose, verificamos a ocorrência de formas parasitárias grandes, muito semelhantes às do *Histoplasma capsulatum duboisii*, agente da chamada "histoplasmose africana".

COCCIDIOIDOMICOSE

Durante muitos anos, no Brasil, a blastomicose sul-americana foi confundida com a coccidioidomicose. Graças aos trabalhos de SPLENDORE⁸⁸ e principalmente de ALMEIDA², diferenças marcantes foram estabelecidas entre os fungos dos dois processos, individualizando-se, então, a blastomicose sul-americana como entidade bastante diferente da granulomatose coccidióidica. O quadro II resume tais diferenças.

No Brasil, até o presente momento, nenhum caso de coccidioidomicose foi comprovado, o mesmo ocorrendo em outros países sul-americanos, como o Chile, por exemplo. É provável que as condições ambientes — clima e solo dêsses países — dificultem o desenvolvimento do fungo em sua vida saprofítica. Aliás, devemos registrar que alguns inquéritos efetuados no Brasil, com a coccidioidina, resultaram negativos. Recentemente, em 500 doentes internados no Hospital das Clínicas de São Paulo e procedentes de diversos pontos do Brasil, praticamos um inquérito, com a coccidioidina, resultando o mesmo negativo.

Fato interessante é que em outros países do continente sul-americano a doença ocorre endemicamente. Aliás, a coccidioidomi-

QUADRO II

Diferenças morfológicas e biológicas entre *Coccidioides immitis* e *Paracoccidioides brasiliensis*

	<i>Coccidioides immitis</i>	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
Dimensões do parasita	De 3 a 80 micra.	De 1 a 40 micra.
Reprodução nos tecidos	Formação e diferenciação de esporos no interior da célula; ruptura e eliminação dos esporos.	Esporos exógenos (criptoesporulação) ou reprodução por brotamento único.
Culturas	Fácilmente obtidas nos meios comuns de laboratório. Início no 2º dia. Culturas filamentosas.	Obtidas com dificuldade. Início de desenvolvimento entre o 20-30º dia. Crescimento lento. A 37°C, culturas leveduriformes. A temperatura ambiente, variante filamentosa ou cotonosa.
Inoculações	Positivas em cobaios inoculados por qualquer via. Generalização das lesões.	Resultados positivos somente por via testicular, em cobaios. Não há generalização das lesões.

cose foi pela primeira vez assinalada na Argentina, por POSADAS⁷⁴, em 1892.

Em 1950, FLAVIO NIÑO⁶³, examinando material preservado, do caso original de POSADAS, encontrou microrganismos típicos, característicos do *Coccidioides immitis*.

Segundo NEGRONI⁵⁷ existe, na Argentina, uma zona árida, endêmica, de coccidioidomicose, que se estende desde o paralelo 27,5° a 40°, de latitude sul. A incidência de reagentes positivos à coccidioidina oscila de 18 a 27%. Refere NEGRONI⁵⁷ que a coccidioidomicose, na Argentina, não constitui problema sanitário, na atualidade, pois se conhecem apenas 15 casos desta infecção.

Em 1950, NIÑO⁶³ publicou a 12ª observação de coccidioidomicose na Argentina, em doente que apresentava quadro de osteíte do tarso, vindo de zona endêmica de coccidioidomicose.

MACKINNON⁴³, no Uruguai, registrou caso de granulomatose coccidioidica em doente boliviano, acreditando que a área de coccidioidomicose deva ser mais ampla na América do Sul. MACKINNON⁴³ registra que o fungo descrito em 1938 por Negróni & Vallafañe-Lastra como *Trichosporon proteolyticum* deve ser considerado como *Coccidioides immitis*. O mesmo se diga em relação ao chamado *Paracoccidioides Mazzai*, segundo observações de ALMEIDA³.

Na Venezuela, a granulomatose coccidioidica já foi igualmente registrada, com número reduzido de casos. CAMPINS¹² demonstrou a existência de reagentes positivos à coccidioidina, com intensidade variável conforme a região; assim, no Estado de Lara, caracterizado por regiões áridas quentes, com vegetação xerófila, ambiente propício ao desenvolvimento do *Coccidioides immitis*, a incidência percentual de reagentes positivos à coccidioidina foi maior. Em 6.616 indivíduos CAMPINS¹¹ obteve positividade de 1,1 a 46,4%, conforme as zonas do país onde realizou o inquérito.

No Chile, segundo os dados de POZO ACUIRRE⁷⁶, a coccidioidomicose não foi ainda descrita. Entre 4.184 indivíduos examinados, de diversas idades e localidades, somente 9 reagiram positivamente à coccidioidina (0,2%).

RINOSPORIDIOSE

Na América do Sul a rinosporidiose tem sido assinalada no homem e em eqüinos.

Em 1946, THIAGO DE MELLO⁵² estudou, no Brasil, a rinosporidiose e o *Rhinosporidium Seeberi*, oferecendo valiosa contribuição ao estudo desse fungo.

No Brasil 17 casos de rinosporidiose já foram registrados, com localização nasal (a maioria) e conjuntival. Nenhum aspecto particular, do ponto de vista clínico ou histopatológico, foi verificado nos casos acima referidos.

Na Venezuela, Argentina e Equador, casos isolados de rinosporidiose também já foram observados. NIÑO & FREIRE⁶⁵ assinalam a existência de um foco endêmico de rinosporidiose na província do Chaco.

ESPOROTRICOSE

A esporotricose é relativamente comum na América do Sul, principalmente no Brasil. Entre os anos de 1945 e 1953 foram matriculados no Ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas de São Paulo 104 casos de esporotricose. Considerando-se que o total de matrículas, nesse ambulatório, naquele período foi de 20.470 pacientes, tem-se uma freqüência, para a esporotricose, de 0,5% em relação às demais dermatoses.

NEVES DA SILVA⁸⁷ assinala que um alto grau de umidade e temperatura, entre 16 e 20°C, deva constituir condição que aumente a proliferação dos esporotricados em a natureza e, por conseguinte, possibilita maiores probabilidades de contágio.

Em 1954, SAMPAIO & col.⁸¹, no Brasil, examinando 235 casos de esporotricose, na base de um critério morfológico e topográfico, classificaram tais lesões em:

- 1) Forma cutâneo-linfática ou linfática,
- 2) forma cutânea localizada (dermo-epidérmica),
- 3) forma cutânea disseminada,
- 4) formas extracutâneas.

ALMEIDA & col.⁶ assinalaram que os ferimentos por espinhos de plantas e palha constituíram, em sua estatística, os agentes que, com maior freqüência, proporcionaram o aparecimento da esporotricose.

Desejamos ressaltar no diagnóstico da esporotricose o grande valor da esporotriquina (formas filamentosa e em naveta), prova intradérmica que se tem mostrado bastante sensível e específica no diagnóstico desta micose, em qualquer uma de suas formas anátomo-clínicas. RAMOS E SILVA & PADILHA GONÇALVES⁸³ concluíram que a referida prova permite reforçar um diagnóstico clínico de esporotricose, em 48 horas, sendo que a capacidade reacional dos esporotricócitos ao referido antígeno é duradoura. Deve-se ressaltar ainda o valor da prova no tratamento da esporotricose, segundo observações bem conduzidas de NORONHA MIRANDA & col.⁵³.

A medicação iódica é altamente eficaz no tratamento da esporotricose; todavia, outras medicações também se têm mostrado eficazes, se bem que empregadas em casos isolados. Nossa experiência com a esporotriquina se eleva a mais de 100 casos, tendo sempre obtido resultados bastante convincentes quanto ao grande valor da referida prova no diagnóstico imuno-alérgico da esporotricose. No momento atual, estamos trabalhando exclusivamente com a “esporotriquina-naveta”, obtendo-se a variante leveduriforme do *Sporotrichum schencki*.

BELLIBONI & PATRÍCIO⁹ trataram com êxito dois casos de esporotricose com o “Glucantime” (antimoniato de N-metilglucamina), preparado que anteriormente já havia sido ensaiado por BAPTISTA & col.⁵. Não se conhece o mecanismo exato de ação da droga, já que a mesma não possui “in vitro” ação fungistática sobre o *Sporotrichum schencki*.

Raríssimos casos de micoses gomosas por outros fungos que não os do gênero *Sporotrichum* têm sido assinalados no continente sul-americano, tais como lesões provocadas por fungos dos gêneros *Hemispora*, *Cladosporium*, *Cephalosporium*, *Acladium*, *Acremonia* e *Acremonium*.

ACTINOMICOSE

A actinomicose ocorre com relativa frequência na América do Sul. No Brasil predominam os casos de localização podal, provocados pelo *Actinomyces (Nocardia) brasiliensis*, fungo identificado em 1909 por

Lindenberg, em São Paulo. Mais raros são os casos determinados pelo *Cohnistrepotrix Israeli (Actinomyces bovis)*, geralmente sob a forma de lesões cérvico-faciais ou tóraco-pulmonares. O mesmo fato não ocorre, porém, em outros países do continente sul-americano, onde a forma cérvico-facial de actinomicose é a mais freqüente. A actinomicose, sob o aspecto clínico e micológico, mereceu de nossa parte, em 1945, estudo aprofundado, devendo-se também citar as contribuições de YASBEK⁹³ e de MACKINNON & ARTAGAVEYTIA-ALLENDE⁴⁶, esta última sob o aspecto micológico. As lesões ósseas são relativamente freqüentes na actinomicose e sobre tais processos publicamos, em 1945, trabalho monográfico.

A actinomicose provocada pelo *Actinomyces brasiliensis* não existe somente no continente sul-americano, pois, em 1956, VAN BREUSECHEM & col.⁹² registraram dois casos de actinomicose por aquele fungo em indígenas do Congo Belga. Assinale-se também a presença do mesmo fungo no México, com estudos de GONZALES OCHOA²⁸, principalmente. No Brasil, ALMEIDA⁴, em 1940, descreveu um caso de actinomicose torácica em agricultor canadense, que residia há anos no Chaco paraguaio; tal caso, segundo ALMEIDA⁴, foi provocado por nova espécie de *Actinomyces* — o *Actinomyces paraguayensis*. MACKINNON & ARTAGAVEYTIA-ALLENDE⁴⁶ acreditam ser o *Actinomyces paraguayensis* espécie muito próxima ao *Streptomyces albus*. Casos raros de actinomicose determinados pelo *Actinomyces Pelletieri* (Laveran, 1906), bem como pelo *Actinomyces maduræ* (Vincent, 1894) também já foram descritos no continente sul-americano.

Nada de particular apresenta o estudo da actinomicose no continente sul-americano. Apenas desejamos assinalar o grande valor da medicação sulfamídica (Sulfisoxazol, por exemplo) e sulfonamídica no tratamento da actinomicose pelo *Actinomyces brasiliensis*. Esta última medicação foi ensaiada pela primeira vez, no México, por OCHOA & col.²⁹.

MADUROMICOSE

A maduromicose, em relação à actinomicose, é de distribuição muito limitada. Trata-se de infecção relativamente rara, com lo-

calização predominantemente podal, de marcha crônica, não comprometendo o estado geral do doente, podendo-se clinicamente separar tais processos dos de natureza actinomicótica. Assim, as lesões de maduromicose geralmente não são piogênicas, tratando-se mais de processo fibroplástico, duro à palpação, com depressões e elevações mamelonadas. Quase sempre é escassa a secreção sero-sanguinolenta que se elimina pelas fistulas.

No Brasil, segundo LACAZ & FAVA NETTO³⁷, cogumelos identificados como *Monosporium apiospermum*, *Cephalosporium fulciforme* e *Madurella grisea* são os mais frequentemente isolados de casos de maduromicose. No Brasil, até 1957, 20 casos de maduromicose haviam sido registrados, sendo que apenas um deles de localização cervico-facial e provocado por espécie não identificada de *Madurella*. Tal observação, de CORRÊA & FAVA NETTO²⁰ refere-se a um caso de maduromicose da face, com aspecto de lesões fistulizadas múltiplas.

Madurella grisea constitui espécie de fungo causador de maduromicose e identificado por MACKINNON & col.^{49, 50}, no Uruguai, seguindo-se a observação de outros casos no Brasil e, também, fora do continente sul-americano. Assim, em 1956, VANBREUSEGHEM⁹¹ referia uma observação de maduromicose provocada por este fungo, no Congo Belga, e NEUHAUSER⁶⁰ novo caso nos Estados Unidos.

Além da maduromicose cutânea, segundo MACKINNON & col.^{49, 50}, fungos anemófilos diversos, principalmente do gênero *Aspergillus*, quando inalados, podem determinar lesões parenquimatosas que, no seu estágio final, modificam o aspecto do cogumelo no tecido, assumindo o fungo formas de grão, como que elementos enclausurados. MACKINNON & col.^{49, 50} registram, neste particular, observação de Sotello, de paciente que falecera com lesões de fibrose pulmonar, pleural e pericárdica. Em tais lesões comprovou-se a existência de grãos parasitários, possivelmente do *Aspergillus fumigatus*.

Acremonia Lutzii LEÃO & LÔBO, 1940, isolada de um caso de maduromicose, no Brasil, foi considerada por MACKINNON⁴⁵ como sinônimo de *Monosporium apiospermum*.

Este último cogumelo também já foi isolado na Argentina e em outros países da América do Sul.

*

Além das micoses profundas referidas anteriormente, devemos assinalar a ocorrência, na Argentina, de micoses pulmonares por cogumelos do gênero *Trichosporon*. NEGRONI⁵⁷ registra dois casos de lesões pulmonares pseudotuberculosas, ambos da província de San Juan, cujos agentes foram identificados como *Trichosporon cutaneum* e *Trichosporon fermentans*, respectivamente.

Como complemento a este relatório devemos assinalar que, no Brasil, SPINA FRANÇA NETTO & col.²⁶ assinalaram um caso considerado como de cromomicose do sistema nervoso; todavia, o aspecto do parasita nos cortes histológicos sugere a possibilidade de se tratar de "cladosporiose" do sistema nervoso. O paciente apresentava síndrome de hipertensão intracraniana com 4 meses de evolução progressiva. Clinicamente foi verificada hemiparesia direita e papiledema bilateral. Como não foi praticada cultura, nada podemos afirmar sobre o fungo agente do referido processo. Uma das hipóteses que levantamos é a de que se trate de micose cerebral por *Cladosporium trichoides*.

SUMMARY

Clinical and epidemiological aspects of deep mycoses in South America.

The deep mycoses are frequent in South America. Exceptions are the mycoses produced by fungi of the genus *Cercospora* and *Basidiobolus*, which up to this date, were not found in this continent. On the other hand, two deep mycoses are peculiar to the South American territory; they are South American blastomycosis and keloid blastomycosis, or "Jorge Lôbo blastomycosis". This last kind of blastomycosis has a limited distribution and is found chiefly in persons who work in latex extraction in Amazonas and among Indians in the central part of Brazil.

Doing the analysis of the epidemiological aspects of the deep mycoses in South Amer-

ica, the Author describes briefly its regional geography, with the purpose of bringing out the great importance of South American blastomycosis — a deep mycosis produced by *Paracoccidioides brasiliensis*, which almost always has a serious course and which was found in almost all the South American countries.

All the principal data concerning the history, geographical distribution, mycological aspects, sources of infection, anatomical forms, differential diagnosis, laboratory diagnosis, anatomic-pathology, treatment and control of cure of this infection are presented.

The keloid blastomycosis, or "Lôbo's blastomycosis", is considered a clinical entity different from South American blastomycosis and produced by a new species of *Paracoccidioides*, the *Paracoccidioides Loboii*. In the conception of this new form of blastomycosis, anatomic-clinical, histo-pathological, mycological and immunological data were taken into account.

Concerning the North American blastomycosis the Author believes that the majority of cases recorded were, as a matter of fact, cases of South American blastomycosis.

Cryptococcosis is found in South American countries with the classical aspects.

Cromomycosis is of common occurrence, mainly in Brazil, where many scientific papers and theses have been written about the matter. In the treatment of cromomycosis it is noteworthy the good results that BOPP¹⁰ obtained with the association of iodine medication to D₂ vitamin.

Histoplasmosis has been studied very carefully as of late in various countries of South America, mainly after the demonstration by means of the histoplasmin test, that there are many reactors among the people. *Histoplasma capsulatum* has been isolated from the soil and from wild and domestic animals in South America, as well as in other countries of the world.

Up to the present coccidioidomycosis has not been found in Brazil, and in the other countries of South America it does not represent an important epidemiological problem. Coccidioidomycosis has been referred in Venezuela and Argentina, but in very few instances.

Rhinosporidiosis has been studied in Brazil mainly by THIAGO DE MELLO⁵² and most of the cases recorded were of the nasal form.

Sporotrichosis is very frequent, mainly in Brazil, where about 0.5 percent of all the dermatoses have this etiology. The most varying clinical forms are frequent in patients attended to in a dermatological "out patient service". The contribution of Brazilian researchers concerning the value of sporotrichin test in the diagnosis of sporotrichosis is important, and they have pointed out the great sensitiveness of the test (sporotrichin prepared with the yeast form of *Sporotrichum schencki*).

Actionmycosis is more frequent than maduromycosis, and in the majority of cases it is produced by *Actinomyces brasiliensis*, which was identified for the first time by Lindenberg (1909) in Brazil.

The fungi *Monosporium apiospermum*, *Cephalosporium falciforme*, and *Madurella grisea* are the most frequently recovered from cases of maduromycosis.

REFERÊNCIAS

- 1 — ALEIXO, J. — Subsídio ao estudo da cromomíose. Tese. Belo Horizonte, 1946.
- 2 — ALMEIDA, F. — As blastomícoses no Brasil. An. Fac. med. Univ. São Paulo 9:69-163, 1933.
- 3 — ALMEIDA, F. — Nota a propósito de *Coccidioides immitis* e *Pseudococcidioides Mazzaei*. An. Fac. m. Univ. São Paulo 10:29-31, 1934.
- 4 — ALMEIDA, F. — Actinomíose de grãos pretos. Folia clin. et biol. 12:7-10, 1940.
- 5 — ALMEIDA, F. & LACAZ, C. S. — Cogumelo do gênero *Histoplasma* isolado de lesões de cromomíose. Associação de fungos nas lesões. Folia clin. et biol. 9:65-69, 1939.
- 6 — ALMEIDA, F.; SAMPAIO, S. A. P.; LACAZ, C. S. & FERNANDES, J. C. — Dados estatísticos sobre a esporotricose. Análise de 344 casos. An. brasil. dermat. e síf. 30:9-12, 1955.
- 7 — AZULAY, R. D. — Cromoblastomíose. Clínica e Laboratório. Tese. Rio de Janeiro, 1944.
- 8 — BAPTISTA, L.; BELLIBONI, N. & CASTRO, R. M. — Caso de esporotricose tratado pelo antimoníato de N-metilglucamina. Rev. paulista med. 41:52-55, 1952.

- 9 — BELLIBONI, N. & PATRICIO, L. D. — Tratamento da esporotricose pelo Glucantime. Considerações a respeito de dois casos. Rev. Hosp. clín. 11:118-120, 1956.
- 10 — BOPP, C. — Tratamento da cromoblastomicose pelo Calciferol. Pôrto Alegre, Livraria do Globo, 1957.
- 11 — CAMPINS, H. — Coccidioidomicosis: un nuevo problema de salud publica en Venezuela. Rev. san. y asist. social 15:1-8, 1950.
- 12 — CAMPINS, H. — Micosis profundas endêmicas en Venezuela. Mem. del VI Congr. Venezol. Cienc. Méd. 5:2787-2876, 1955.
- 13 — CAMPINS, H. & SCHARYJ, M. — Cromoblastomicosis. Comentarios sobre 34 casos con estudio clinico, histologico y micologico. Gac. méd. Caracas 61:127-151, 1953.
- 14 — CAMPINS, H.; SCHARYJ, M. & GLUCK, V. — Coccidioidomicosis (Enfermedad de Posadas). Arch. venezol. patol. trop. y parasitol. méd. 1:215-234, 1949.
- 15 — CAMPINS, H.; ZUBILLAGA, Z.; GÓMEZ LÓPEZ, L. & DORANTE, M. — Estudio de una epidemia de histoplasmosis en el Estado Lara, Venezuela. Gac. méd. Caracas 62: 85-109, 1955.
- 16 — CANCELA FREIJÓ, J. — Histoplasmosis. Enfermedad de Darling. An. Fac. med. Montevideo 34:1049-1152, 1949.
- 17 — CARVALHO, A. — Novos ensaios sobre os reatores positivos à histoplasmina na cidade do Rio de Janeiro. Estudo baseado em 3.653 individuos. Rev. brasil. tuberc. 22: 693-772, 1954.
- 18 — CAVALCANTI, J. T. M. — Contribuição ao estudo das chromoblastomycoses. Tese. Rio de Janeiro, 1924.
- 19 — CIFERRI, R.; AZEVEDO, P. C.; CAMPOS, S. & CARNEIRO, L. S. — Taxonomy of Jorge Lobo's disease fungus. Publ. Inst. micol. Univ. Recife nº 53, 1956.
- 20 — CORRÊA, A. & FAVA NETTO, C. — Maduromicose da face. Rev. Hosp. clín. 8:10-18, 1953.
- 21 — FARINA, R. — Tratamento cirúrgico da cromomicose. Rev. Hosp. clín. 5:33-36, 1950.
- 22 — FAVA NETTO, C. — Estudos quantitativos sobre a fixação do complemento na blastomicose sul-americana com antígeno polissacarídico. Tese. São Paulo, 1955.
- 23 — FIALHO, A. — Localizações pulmonares da micose de Lutz. Anatomia patológica e patogenia. Tese. Rio de Janeiro, 1946.
- 24 — FLOCH, H. — Révue critique des investigations et de la littérature mycologique pour les années 1946-1956 en Guyane Française. Mycopath. et mycol. appl. 8:194-205, 1957.
- 25 — FONSECA, J. B. — Blastomicose sul-americana. Estudo das lesões dentárias e parodontárias sob o ponto de vista clinico e histopatológico. Tese. São Paulo, 1957.
- 26 — FRANÇA NETTO, A. S.; BRITO, T. & ALMEIDA, F. P. — Cromomicose do sistema nervoso. Estudo anatomo-clínico de um caso. Arq. neuro-psiquiat. 11:265-277, 1953.
- 27 — GINES, A.; GOULD, E. & TALAVERA, M. S. M. — Intradermorreacción con histoplasmina (Contribución al estudio de la histoplasmosis en el Paraguay). Hoja tisiol. 9: 354-363, 1949.
- 28 — GONZALEZ OCHOA, A. — Estudio comparativo entre *Actinomyces mexicanus*, *A. brasiliensis* y *A. asteroides*. Rev. Inst. salub. y enferm. trop. 6:155-162, 1945.
- 29 — GONZALEZ OCHOA, A.; SHIELS, J. & VÁSQUEZ, P. — Acción de la 4.4-diamino-difenilsulfona frente a *Nocardia brasiliensis*. Gac. méd. México 82:345-353, 1952.
- 30 — GUIMARÃES, F. N. & MACEDO, D. G. — Contribuição ao estudo das blastomicoses na Amazônia (blastomicose queiloideana e blastomicose sul-americana). Hospital, Rio de Janeiro 38:223-253, 1950.
- 31 — GUIMARÃES, N. — Cromoblastomicose (Micose de Lane e Pedroso). Aspectos atuais do tema. Tese. Bahia, 1951.
- 32 — LACAZ, C. S. — Contribuição para o estudo dos actinomicetos produtores de micetoma. Tese. São Paulo, 1945.
- 33 — LACAZ, C. S. — Contribuição para o estudo das micoses com lesões ósteo-articulares. São Paulo, Edigraf, 1945.
- 34 — LACAZ, C. S. — Lesões pulmonares na blastomicose sul-americana. Inquérito preliminar realizado com a paracoccidioidina. Hospital, Rio de Janeiro 39:405-422, 1951.
- 35 — LACAZ, C. S. — South-American blastomycosis. An. Fac. med. Univ. São Paulo 29:1-120, 1955/1956.
- 36 — LACAZ, C. S.; DEL NEGRO, G.; LUISI, A. & CASTRO, R. M. — Histoplasmosis na infância. Comentários sobre um caso. Revisão da literatura nacional. Novos dados sobre a histoplasmina em nosso meio. Rev. paulista med. 47:495-509, 1955.
- 37 — LACAZ, C. S. & FAVA NETTO, C. — Contribuição para o estudo dos agentes etiológicos da maduromicose. Folia clin. et biol. 21:331-332; 21:413-432; 22:303-337, 1954.
- 38 — LACAZ, C. S.; STERMAN, L.; MONTEIRO, E. V. L. & PINTO, D. O. — Blastomicose queiloideana. Comentários sobre novo caso. Rev. Hosp. clín. 10:254-264, 1955.
- 39 — LEÃO, A. E. A. & LÓBO, J. — Micetoma podal de grãos brancos, *Acremonia Lutzii*, n. sp. Acta med., Rio de Janeiro 4:211-221, 1939.

- 40 — LEAO, A. E. A.; MELLO, M. T. & CURY, A. — Cromoblastomicose experimental. Rev. brasil. biol. 7:5-24, 1947.
- 41 — LEITE, J. M. — Doença de Jorge Lôbo. Contribuição a seu estudo anátomo-patológico. Tese para professor catedrático. Belém, 1954.
- 42 — LEÓN, L. A. & CRESPO, J. A. — Revisión histórica de las micosis en la Republica del Ecuador. Trabalho apresentado à "Reunión de Expertos Latino-Americanos en Micología", Montevideo, 2-4 de março, 1957.
- 43 — MACKINNON, J. E. — El granuloma coccidioidico en America del Sur. An. Inst. hig. Montevideo 2:74-84, 1948.
- 44 — MACKINNON, J. E. — Los agentes de maduromicosis de los géneros *Monosporium*, *Allescheria*, *Cephalosporium* y otros de dudosa identidad. An. Fac. med. Montevideo 36:153-180, 1951.
- 45 — MACKINNON, J. E. — A contribution to the study of the causal organisms of maduromycosis. Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 48:470-480, 1954.
- 46 — MACKINNON, J. E. & ARTAGAVEYTIA-ALLENDE, R. C. — The main species of pathogenic aerobic actinomycetes causing mycetomas. Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 50:31-40, 1956.
- 47 — MACKINNON, J. E.; ARTAGAVEYTIA-ALLENDE, R. C. & ARROYO, L. — Sobre la especificidad de la intradermorreacción con paracoccidioidina. An. Fac. med. Montevideo 38:363-382, 1953.
- 48 — MACKINNON, J. E.; ARTAGAVEYTIA-ALLENDE, R. C.; VINELLI, H.; NIÑO, F. L.; FERRADA-URZÚA, L. V.; ALONSO, G. & DONOSO, R. — Investigaciones sobre la sensibilización a la coccidioidina y su significado en varias zonas de los países meridionales de America del Sur. An. Fac. med. Montevideo 35:1117-1137, 1950.
- 49 — MACKINNON, J. E.; FERRADA-URZÚA, L. V. & MONTEMAYOR, L. — Investigaciones sobre las maduromicosis. An. Inst. hig. Montevideo 21:128-138, 1948.
- 50 — MACKINNON, J. E.; FERRADA-URZÚA, L. V. & MONTEMAYOR, L. — Investigaciones sobre las maduromicosis y sus agentes. An. Fac. med. Montevideo 34:231-300, 1949.
- 51 — MEDINA, H. & BODZIAK Jr., C. — Contribuição ao conhecimento do ciclo extraparasitário do *Paracoccidioides brasiliensis* (Almeida, 1931). Rev. méd. Paraná 18:145-148, 1949.
- 52 — MELLO, M. T. — Estudos sobre o *Rhinosporidium Seeberi*. Tese. Rio de Janeiro, 1946.
- 53 — MIRANDA, R. N.; CUNHA, C.; PINHO, A. & SCHWEIDSON, J. — A esporotricose. Rev. méd. Paraná 24:24-56, 1955.
- 54 — MOLESE, A.; PANE, A.; VINGIANI, A. & PAGANO, A. — Su di un caso di granulomatosi paracoccidioidica (Malattia di Lutz-Splendore-De Almeida). Gior. mal. infett. e parassit. 9:241-243, 1957.
- 55 — MONTENEGRO, M. R.; BRITO, T.; LACAZ, C. S. & LOMBARDI, J. — Mucormicose intestinal. Registro de dois casos. Rev. Hosp. clín. 14:59-64, 1959.
- 56 — MOTTA, L. C. & PUPO, J. A. — Granulomatose paracoccidioidica ("blastomicose brasileira"). An. Fac. med. Univ. São Paulo 12:407-426, 1936.
- 57 — NEGRONI, P. — Desarrollo de los estudios micologicos en la Argentina en el ultimo decenio. Mycopath. et mycol. appl. 8:216-238, 1957.
- 58 — NEGRONI, P.; BRIZ DE NEGRONI, C.; DAGLIO, C. A.; VIVANCOS, C. & BONATTI, A. — Estudios sobre el *Coccidioides immitis* Rixford et Gilchrist. XII. Cuarta contribución al estudio de la endemia argentina. Rev. argent. dermatosif. 36:269-275, 1952.
- 59 — NEGRONI, P.; GATTI, J. C.; CARDAMA, J. E. & BALIÑA, L. M. — La blastomicosis sud-americana en la Argentina. A proposito de una observación. Rev. argent. dermatosif. 35:221-230, 1951.
- 60 — NEUHAUSER, I. — Black grain maduromycosis caused by *Madurella grisea*. Arch. Dermat. & Syph. 72:550-555, 1956.
- 61 — NIÑO, F. L. — Blastomicosis humana generalizada por *Cryptococcus* (n. sp.). Misión de Estudios de la Patología Regional Argentina: monografía nº 3. Buenos Aires, Imprenta de la Universidad, 1934.
- 62 — NIÑO, F. L. — Contribución al estudio de las blastomicosis en la República Argentina. Bol. Inst. clin. quir. 14:591-1042, 1938.
- 63 — NIÑO, F. L. — Nueva observación de coccidioidomicosis en la República Argentina. Bol. Inst. clin. quir. 26:71-79, 1950.
- 64 — NIÑO, F. L. — Dos nuevas observaciones de histoplasmosis en la República Argentina. Prensa méd. argent. 44:2508-2512, 1957.
- 65 — NIÑO, F. L. & FREIRE, R. S. — Existencia de un foco endémico de rinosporidiosis en la provincia del Chaco. Prensa méd. argent. 44:2914-2919, 1957.
- 66 — NOVA, R. — Formas oto-rino-laringológicas das blastomicosis. Congr. Sul-amer. Otorrinolaringol., 1º, Buenos Aires, 1940.
- 67 — OLIVARES, O.; AHUMADA, J.; VACCARO, H.; PAREDES, L. & POZO, S. — Histoplasmosis generalizada. Primer caso autoctone en Chile. Aspectos clinico y inmuno-bacteriologico. Rev. méd. Chile 80:746-757, 1952.

- 68 — PARÁ, M. — Histoplasmosis in Brazil. Am. J. Trop. Med. 26:273-292, 1946.
- 69 — PEDROSO, A. & GOMES, J. M. — Sobre quatro casos de dermatite verrucosa produzida pela *Phialospora verrucosa*. An. paulist. med. e cir. 11:53-61, 1920.
- 70 — PEREIRA, O. B. — Micologia das cromomicoses. Identificação dos dois primeiros casos autoctones do Rio Grande do Sul (*Hormodendrum Negróni* n. sp.). Tese. Pôrto Alegre, 1938.
- 71 — PEREIRA FILHO, M. J. — Estudos do agente da blastomicose sul-americana. An. Cinquentenário Fac. med. Pôrto Alegre 2: 111-142, 1951.
- 72 — PEREIRA FILHO, M. J. — Os fungos da doença de Adolfo Lutz, da doença de Jorge Lôbo e o da blastomicose dos índios do Alto Xingu (Brasil Central — Estado de Mato Grosso). Rev. med. Rio Grande do Sul 14:1-13, 1957.
- 73 — PERRY, H. O.; WEED, L. A. & KIERLAND, R. R. — South American blastomycosis. Report of case and review of laboratory features. Arch. Dermat. & Syph. 70:477-482, 1954.
- 74 — POSADAS, A. — Un nuevo caso de micosis fungoidea con Psorospermias. An. Circ. argentino 15:585-597, 1892.
- 75 — POSADAS, A. — Contribución al estudio de los tumores. Psorospermiosis infectante generalizada. Tese. Buenos Aires, 1894.
- 76 — POZO AGUIRRE, S. — Estado actual de la micología en Chile. Trabalho apresentado à "Reunião de Expertos Latino-Americanos en Micología", Montevideo, 2-4 de março, 1957.
- 77 — REIS, J. B. & BEI, A. — O líquido cefalorraqueano no diagnóstico da criptococose do sistema nervoso. Arq. neuro-psiquiat. 14: 201-212, 1956.
- 78 — ROCHA, H. — Cromomicose conjuntival primitiva. Ophtalmos 3:205-211, 1943.
- 79 — RUBIO, A. C. — La blastomycosis sudamericana en el Peru. Rev. méd. peruana 27: 610-656, 1956.
- 80 — SAMPAIO, S. A. P. & LACAZ, C. S. — Ação do Sulfoxazol na actinomicose provocada pelo *Actinomyces brasiliensis*. Hospital, Rio de Janeiro 50:795-802, 1956.
- 81 — SAMPAIO, S. A. P.; LACAZ, C. S. & ALMEIDA, F. — Aspectos clínicos da esporotricose em São Paulo. Rev. Hosp. clin. 9: 391-402, 1954.
- 82 — SILVA, D. B. — Micose de Lane e Pedroso (cromomicose ou cromoblastomicose). Tese. Belém, 1955.
- 83 — SILVA, J. R. & GONÇALVES, A. P. — Nota sobre o valor diagnóstico da esporotriquina. Hospital, Rio de Janeiro 38:625-631, 1950.
- 84 — SILVA, M. E. — Isolamento de *Histoplasma capsulatum* do solo em zona endêmica de calazar na Bahia, Brasil. Bol. Fundação Gonçalo Moniz nº 10, 1956.
- 85 — SILVA, M. E. & PAULA, L. A. — Infecção natural de ratos pelo *Histoplasma capsulatum* na cidade do Salvador, Bahia. Bol. Fundação Gonçalo Moniz nº 9, 1956.
- 86 — SILVA, N. N. — Cromoblastomicose no Rio Grande do Sul. Aspecto clínico, micológico e experimental. An. brasil. dermat. e sif. 24:113-145, 1949.
- 87 — SILVA, N. N. — Esporotricose. Sua frequência no Rio Grande do Sul. Patologia e Clínica 1:3-17, 1951.
- 88 — SPLENDORE, A. — Un'affezione micotica con localizzazione nella mucosa della bocca osservata in Brasile, determinate da funghi appartenenti alla tribù degli Exiascei (*Zymonema brasiliense*, n. sp.). Roma, Tip. Nazionale di G. Bertero, 1912.
- 89 — TIBIRIÇA, P. Q. T. — Anatomia patológica da dermatite verrucosa cromomicótica. Tese. São Paulo, 1939.
- 90 — TREJOS, A. & ROMERO, A. — Contribución al estudio de las blastomycosis en Costa Rica. Rev. biol. trop. 1:63-81, 1953.
- 91 — VANBREUSEGHEM, R. — A propos d'une souche de *Madurella grisea* Mackinnon 1949 isolée au Congo Belge. Ann. Soc. belge méd. trop. 36:467-478, 1956.
- 92 — VANBREUSEGHEM, R.; COURTOIS, C.; THYS, A. & DOUPAGNE, P. — Deux cas de mycétomes congolais par *Nocardia brasiliensis*. Ann. Soc. belge méd. trop. 36: 479-486, 1956.
- 93 — YASBEK, A. K. — Dos micetomas. Tese. São Paulo, 1920.

Recebido para publicação em 19 de fevereiro de 1959.