

UM CASO CLÍNICO DE PARACOCCIDIOIDOMICOSE: IMPORTÂNCIA DA BIÓPSIA EM SEU DIAGNÓSTICO

Terezinha Inez Estivalet Svidzinski*, Adriane de Castro
Martinez Martins⁺ e Neli Pialarisse Caçador⁺

RESUMO. Os autores relatam um caso de paracoccidioidomicose em um paciente do sexo feminino, residente na cidade de Paçandu (Estado do Paraná, Brasil). A paciente apresentava história clínica relatando importante edema em ambos os lábios, com várias úlceras granulomatosas espalhadas ao longo da mucosa bucal e uma pequena úlcera, no lado esquerdo do nariz. Vários exames laboratoriais foram utilizados para o diagnóstico, mas somente a biópsia conseguiu elucidar o caso.

Palavras-chave: biópsia, diagnóstico, *Paracoccidioides brasiliensis*, Paracoccidioidomicose.

A CLINIC CASE OF PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS: BIOPSY IMPORTANCE IN ITS DIAGNOSTIC

ABSTRACT. The authors report a case of Paracoccidioidomycosis in a female patient, from Paçandu (State of Paraná, Brazil), who presented a long history of edema in both lips, various granulomatous ulcers spread along the buccal mucosa and a little ulcer on the right side of the nose. Many laboratory methods were used for the diagnostic, but only the biopsy elucidated this case.

Key words: biopsy, diagnostic, *Paracoccidioides brasiliensis*, Paracoccidioidomycosis.

INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM), também conhecida como Blastomicose Sul Americana ou Blastomicose, é micose sistêmica de natureza granulomatosa com evolução clínica crônica ou aguda. A doença foi

* Departamento de Análises Clínicas, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, Câmpus Universitário, 87020-900, Maringá-Paraná, Brasil.

⁺ Departamento de Odontologia, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, Câmpus Universitário, 87020-900, Maringá-Paraná, Brasil.

Correspondência para Terezinha Inez Estivalet Svidzinski.

Data de recebimento: 19/09/96.

Data de aceite: 20/12/96.

descrita por Lutz em 1908 e seu agente etiológico, o fungo dimórfico, *Paracoccidioides brasiliensis*, foi classificado por Almeida, em 1930.

A PCM está geograficamente limitada aos países da América Latina, sendo prevalente no Brasil, Argentina, Colômbia e Venezuela. A micose tem incidência relevante em nosso país, sendo diagnosticada, com maior frequência nos Estados de São Paulo, Paraná, Minas Gerais e Rio Grande do Sul. Constitui-se em verdadeiro problema de Saúde Pública envolvendo importante questão de patologia infecciosa. Incide preferencialmente em pacientes do sexo masculino, com faixa etária entre 30 e 50 anos. Não apresenta predileção racial e acomete notadamente indivíduos que exercem atividades relacionadas ao solo (Wanke e Londero, 1994).

Embora as lesões bucais sejam, em geral, o motivo principal da procura por tratamento, a teoria da porta de entrada do fungo através de traumatismos envolvendo as mucosas está hoje descartada. Evidências indicam que *P. brasiliensis* exista na natureza (solo e vegetação) atingindo o homem, principalmente, pela via inalatória e que as alterações de mucosa ocorram como consequência à disseminação do fungo no organismo (Wanke *et al.*, 1983; Franco, 1994).

Para o desenvolvimento da doença é imprescindível que os propágulos inalados sofram uma transformação em nível pulmonar, passando da fase miceliana, que é a forma infectante, para leveduriforme. Essa transformação parece ser facilitada por alguns fatores como: alcoolismo, tabagismo, desnutrição, fadiga, doenças de base concomitantes, clima e local de trabalho. Em contrapartida, está comprovado que os hormônios estrógenos em concentrações altas inibem essa transformação (Loose *et al.*, 1983; Salazar *et al.*, 1988). Em função disso, a incidência desta micose em mulheres com atividade hormonal é baixa chegando à proporção de 25 homens para cada mulher afetada.

Após instalação do fungo no pulmão, ocorre a formação de lesões que podem curar espontaneamente (Londero, 1991) ou disseminar-se por via hematogênica e/ou linfática atingindo vários órgãos e mucosas. Além do pulmão, são comumente atingidas as mucosas, especialmente a bucal, baço, linfonodos, medula óssea, fígado, glândulas supra-renais, ossos e articulações. A PCM apresenta extensa gama de sinais e sintomas, agrupados em dois padrões principais: a forma aguda, tipo juvenil, mais freqüente em indivíduos com idade inferior a 30 anos, de curso rápido e severo comprometendo preferencialmente o sistema monocítico

fagocitário e manifestando-se de forma disseminada (Barbosa, 1991), e a forma crônica, tipo adulto, é de evolução lenta e gradual, manifestando-se muito tempo após o contato com o fungo acontecendo prioritariamente entre a terceira e quinta décadas de vida. Neste último caso, observa-se longo período de incubação, no qual o paciente, em geral, mantém-se assintomático ou apresentando sintomas e sinais subclínicos (tosse, dor não esclarecida, edema, lesões inespecíficas).

A manifestação da doença ocorre pela reativação dos focos quiescentes promovendo a generalização do fungo no organismo, evidenciando um quadro grave irreversível e algumas vezes fatal. Entre estes dois extremos expostos, diversos comportamentos clínicos podem ocorrer, sendo os pulmões, linfonodos, tecido mucocutâneo e glândulas adrenais os mais comumente envolvidos (Giraldo *et al.*, 1976; Wanke *et al.*, 1983; Franco, 1986; Colombo *et al.*, 1994).

Desde a descrição da estomatite ulcerosa moriforme de Aguiar Puppo (Motta e Puppo, 1936), as lesões de mucosa têm chamado a atenção e em muitos casos são motivo da suspeita da PCM. A avaliação clínica da boca é muito importante, uma vez que 30 a 50% dos casos apresentam manifestações bucais como queixa principal (Gonzaga, *et al.*, 1995). Apesar disso, os pulmões são aceitos, como porta de entrada onde ocorre a lesão inicial ainda que de forma discreta (Cruz *et al.*, 1991). Segundo Bhaskar (1989), é comum o aparecimento de lesões inflamatórias granulomatosas crônicas e progressivas dos lábios, bochechas, soalho da boca, língua e faringe.

P. brasiliensis parasitando tecidos é encontrado na forma leveduriforme, a qual apresenta aspecto arredondado, esférico ou oval e dupla membrana refringente. Na maioria das vezes exhibe célula mãe com brotamentos múltiplos, ligados por um pedúnculo, que é sua característica mais evidente (Lacaz, 1994). O diagnóstico confirmatório da PCM é laboratorial e via de regra facilmente determinado pela demonstração do agente etiológico, através de exame direto em várias amostras biológicas, tais como: raspado de mucosa, secreções, escarro, aspirado ganglionar ou biópsias de lesões. *P. brasiliensis* é altamente sensível para desenvolvimento *In vitro*, em função disso, os laboratórios ainda não dispõem de meios de cultura seletivos, que facilitem sua proliferação e, ao mesmo tempo, impeçam o crescimento de microrganismos contaminantes. Todavia, pode ser cultivado e identificado quando o material biológico for proveniente de locais

isentos de microbiota endógena. Esse fato poderia vir a constituir-se em fator limitante para o correto diagnóstico desta micose.

Alternativamente, surgiu há vários anos a expectativa do diagnóstico indireto, através de técnicas imunológicas para pesquisa de anticorpos ou antígenos circulantes. Essa idéia, largamente aplicada em inúmeras outras doenças, tem mostrado bons resultados na PCM. De maneira geral, a infecção por *P. brasiliensis* leva à produção de anticorpos específicos que, geralmente, refletem a severidade da doença. Os níveis de anticorpos contra o fungo tendem a manterem-se elevados nas formas graves e disseminadas. Embora não apresentem efeito protetor, são de grande importância médica, uma vez que decrescem sob efeito da terapia antifúngica, o que está associado à melhora clínica do doente. Entre outras, a técnica de imunodifusão radial dupla (IDR) tem se mostrado útil no diagnóstico e monitorização do tratamento. Para a maioria dos pacientes a melhora clínica é acompanhada pela queda do título de anticorpos, permitindo traçar o perfil sorológico e evidenciar possíveis recidivas e abandonos de tratamento (Campos *et al.*, 1990; Blotta e Camargo, 1993; Svidzinski *et al.*, 1995).

RELATO DO CASO

J.M.S., 45 anos, sexo feminino, negróide, solteira, tabagista, natural de Santo Antônio da Platina/PR, residente na cidade de Paiçandu/PR, trabalhadora rural (cortadora de cana em usina de álcool e açúcar). Procurou a Unidade de Diagnóstico Estomatológico da Clínica Odontológica da Universidade Estadual de Maringá, relatando dor de dente intensa e dificuldade de abrir a boca, queixando-se de inchaço e latejamento no 1/3 inferior da face com história de períodos de remissão; queimação exacerbada, ardência e prurido na região afetada.

A paciente relatou o aparecimento havia 6 (seis) anos, de mancha branca na mucosa labial inferior seguida de ulceração, o que provocou edema em toda metade inferior da face, incluindo o nariz (Figura 1a). Quando então procurou vários serviços médicos recebendo tratamento medicamentoso, sem melhora clínica e sem definição diagnóstica.

A má higiene ficou evidente durante exame intrabucal que detectou dentes comprometidos por cárie, doença periodontal severa, raízes residuais e saburra lingual. Tanto as mucosas labiais como as jugais se apresentavam edemaciadas, de aspecto rugoso e fissuradas, com pontos

esbranquiçados e com úlceras granulomatosas de tamanhos variados, distribuídas aleatoriamente (Figura 1b).



Figura 1a. A paciente J.M.S.: Aspecto externo mostrando intenso edema facial e lesão cutânea da asa esquerda do nariz.

Pelo aspecto granulomatoso das úlceras, inclusive pela existência de uma delas na asa esquerda do nariz, levantou-se como hipóteses diagnósticas: Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) e Paracoccidioidomicose. Exames complementares foram solicitados para a diferenciação.

Para LTA, pesquisou-se *Leishmania* sp, através da aposição de fragmento de biópsia em lâmina corada pelo método de Giemsa; da Intradermorreação de Montenegro e da Imunofluorescência Indireta. Todos os resultados foram negativos.

Para PCM, foram solicitados:

Exame Micológico Direto (raspado das lesões bucais) cujo resultado foi: fungos não visualizados.

Cultura para fungos: Realizada à temperatura ambiente a partir de raspado das lesões, em meio de Sabouraud e ágar seletivo para fungos. E a 35°C no meio de BHI. Ambas resultaram negativas.

Sorológico: Imunodifusão radial dupla realizada em três diferentes amostras de soro da paciente, com resultados negativos.

Histopatológico: Analisando microscopicamente corte histológico de fragmento de tecido, observou-se mucosa bucal do tipo pavimentoso estratificado com acantose; áreas de erosão e ulceração superficial. A borda da úlcera apresentava presença de microabscessos, formação de granulomas tuberculóides contendo células gigantes multinucleadas, algumas contendo *Paracoccidioides brasiliensis*. Foi possível observar ainda, áreas de necrose e de hemorragia.

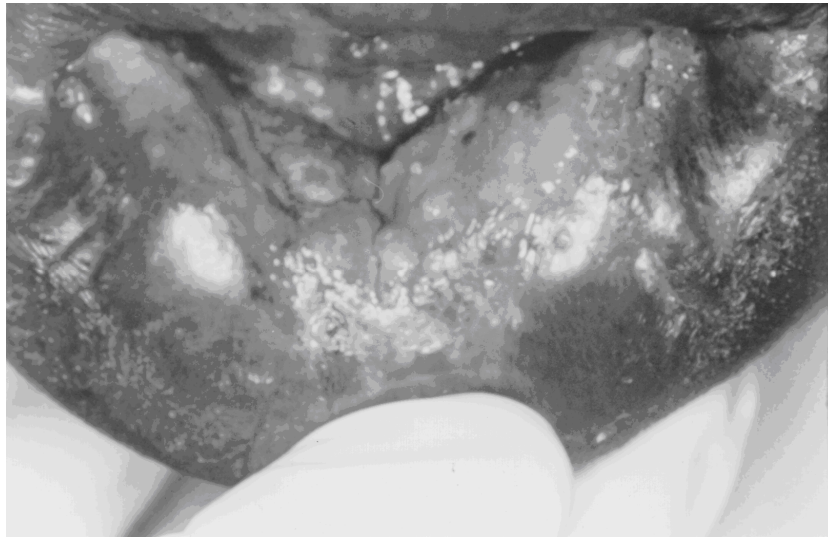


Figura 1b. A paciente J.M.S: Ulceração da mucosa.

Após o resultado do exame histopatológico a paciente foi encaminhada ao Serviço de Moléstias Infecciosas do Hospital Universitário de Maringá. Recebeu terapêutica, acompanhamento clínico e cuidados odontológicos pertinentes. Atualmente, 2,5 anos depois, encontra-se saudável, com excelente estado geral, não apresentando nenhuma seqüela aparente (Figuras 1c e 1d).



Figura 1c. A paciente J.M.S.: Face após 2 anos de tratamento.

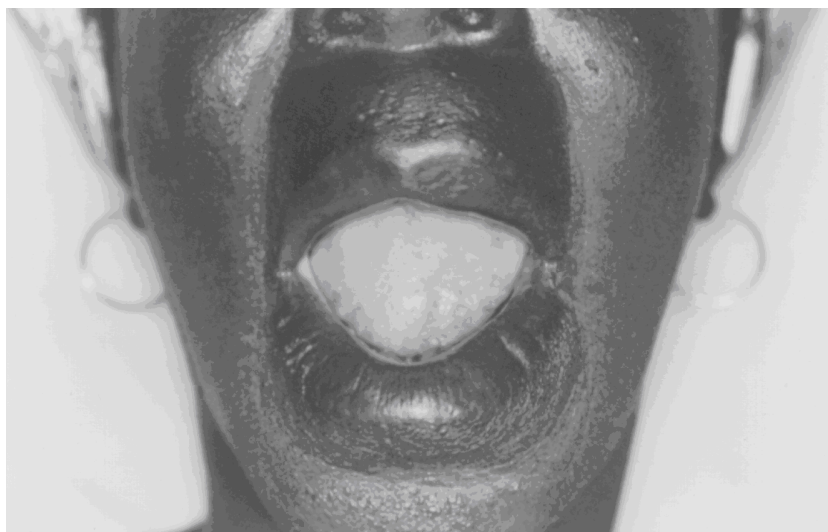


Figura 1d. A paciente J.M.S.: Recuperação da capacidade em abrir a boca, apesar de sinais de sinéquia de lábios, após tratamento.

DISCUSSÃO

Este caso ilustra a dificuldade encontrada algumas vezes, especialmente para os dentistas, para o correto estabelecimento do diagnóstico na PCM. Do ponto de vista clínico-odontológico, segundo alguns autores, o órgão dental está relacionado com a própria patogenia da PCM, possivelmente atendendo quimismo bucal favorável. Argumentam ainda que o tártaro e o periodonto lesado seriam sedes de localização do fungo, o que facilitaria a penetração do mesmo através da polpa lesada e lesões periapicais (Cerri *et al.*, 1986; Fonseca, 1989).

As lesões bucais costumam caracterizar a doença clássica, todavia, no presente caso, a paciente apresentava quadro subclínico e atípico. Contudo, Saint-Pasteur (1951), citado por Laund *et al.* (1975), já afirmava que aos dentistas está reservada a responsabilidade de efetuar o diagnóstico precoce desta enfermidade. As queixas clínicas da paciente eram discretas e inespecíficas, sugerindo uma série de possíveis causas para o que seria indicado amplo diagnóstico diferencial. Segundo Paiva e Nova (1982), o diagnóstico diferencial das lesões buco-faríngeas de natureza paracoccidióidica deve ser feito com a leishmaniose tegumentar, tuberculose, sífilis e processos neoplásicos. Esse fato, certamente está associado com a dificuldade diagnóstica encontrada pelos serviços de saúde que a paciente havia recorrido previamente.

Alguns autores afirmam que lesões pulmonares e extrapulmonares ocorrem concomitantes em 90 a 100% dos casos sendo que algumas lesões extrapulmonares podem mais raramente anteceder às pulmonares (Machado Filho *et al.*, 1960; Gonçalves *et al.*, 1984). É consenso no entanto, entre os micologistas que o pulmão seja o órgão de localização primária do *P. brasiliensis* (Franco, 1986; Barbosa, 1991; San-Blas *et al.*, 1992; Del Negro, 1994). Contudo, as lesões pulmonares podem ser assintomáticas, incapazes de ser detectadas ao Raio-X de tórax como no caso que ora apresentamos. Wanke *et al.* (1983) propõem como explicação para esta “normalidade” pulmonar radiológica o predomínio de lesões granulomatosas pequenas, muitas vezes associadas a lesões fibróticas de regressão espontânea, imperceptíveis radiologicamente.

Embora PCM seja doença grave de incidência considerável na América do Sul, ainda há muito a ser esclarecido sobre a relação fungo-hospedeiro, como mecanismos de escape do fungo em relação às defesas orgânicas, susceptibilidade humana em desenvolver a doença,

diversidade quanto às manifestações clínicas. Vários aspectos dessa importante doença e de seu agente ainda preocupam inúmeros pesquisadores (Restrepo *et al.*, 1985; Motta *et al.* 1985; Brummer *et al.*, 1993; San-Blas, 1993; Negroni, 1993; Franco, 1994;). Muitos indivíduos são expostos ao *P. brasiliensis*, mas poucos desenvolvem a doença; desses, alguns evoluem gradualmente para um quadro progressivo crônico, enquanto outros, em curto espaço de tempo, desenvolvem a forma mais grave da doença.

As diferentes formas clínicas observadas na PCM devem refletir a inter-relação entre a virulência da cepa fúngica e as características individuais de cada hospedeiro. Há evidências de que existam graus variáveis, tanto na susceptibilidade dos indivíduos expostos, quanto em relação ao potencial patogênico dos isolados (Franco, 1986).

Outro ponto a ser refletido é que a paciente pertence ao sexo feminino, está comprovada a existência de receptores para estrogênios, na membrana citoplasmática de *P. brasiliensis* (Loose *et al.*, 1983; Restrepo *et al.* 1984; San-Blas *et al.* 1992; San-Blas, 1993). Esses são detectados especialmente em estruturas correspondentes à forma miceliana do fungo (infectante). Está demonstrado que altas concentrações de estrogênios, naturais ou sintéticos, funcionam como inibidores dose-dependentes da transformação das partículas infectantes para a forma de levedura. Este fato, justifica a frequência da doença muito menor em mulheres em relação a indivíduos do sexo masculino, pertencentes a mesma faixa etária que sofram o mesmo grau de infecção. Isso comprova que as mulheres apesar de serem expostas ao fungo são de certa forma protegidas por mecanismos endógenos. É pois, permitido hipotetizar que em função da idade, a paciente em pauta se encontrasse em período de alteração dos níveis hormonais e que em função disso, veio a apresentar quadro limitado e brando da PCM. É de se esperar, contudo, que ao avançar da idade e o conseqüente decréscimo dos níveis de estrógenos, a mesma sofresse exacerbação do quadro com desenvolvimento da doença de forma severa.

Dificuldades foram enfrentadas ainda em relação à demonstração laboratorial do agente etiológico. Embora sejam considerados decisivos no correto diagnóstico dessa micose (Weismann, *et al.*, 1994), os exames micológicos rotineiros apresentaram resultados negativos. Análise de raspados de lesões granulomatosas são de baixa sensibilidade, tendo em vista as características dos granulomas observados em lesões localizadas.

Fava Netto (1961) demonstrou que o pólo hiperérgico (benigno) da doença é caracterizado por lesões compatíveis com as aqui apresentadas. Os granulomas são compactos bem formados, constituídos de células epitelióides, contendo poucos fungos e pouca gemulação. Enquanto o pólo anérgico (maligno) é característico da PCM disseminada onde se observa granulomas frouxos com áreas de necrose, ricas em fungos em franco processo de multiplicação. Esta constatação é aceita até o presente e corroborada por importantes pesquisadores (Motta *et al.*, 1985; Del Negro, 1994).

Por outro lado, a remoção de fragmento de tecido e observação através de técnicas histopatológicas aumenta significativamente a sensibilidade da análise (Cerri *et al.*, 1986; Uribe *et al.*, 1987; Sentilhes *et al.*, 1992; Melo, 1995). Trata-se de procedimento invasivo e traumático contra indicado por alguns (Maia Campos *et al.*, 1977, Sposto, *et al.*, 1994). Em função disso e reconhecendo o seu valor, Lacaz (1982) sugere que o material obtido através da biópsia deve ser empregado para exame micológico somente após insucesso das pesquisas do agente em raspado de lesões. No presente caso, este procedimento representou a única forma de demonstração deste importante agente. A biópsia representa um procedimento cirúrgico simples, rápido, seguro e de incomensurável valor na instituição do diagnóstico e conduta terapêutica eficaz (Grinspam, 1970). No parecer de Alves (1984), o dentista restringe seu uso, muitas vezes por temê-la e considerá-la uma intervenção iniciadora ou exacerbadora dos processos malignos, ou ainda por incapacidade técnica, por desconhecimento das patologias bucais e até mesmo por um temor psicológico.

Várias razões poderiam ser cogitadas para explicar a negatividade do teste sorológico empregado "IDR", técnica clássica empregada para diagnóstico e monitoração da terapêutica em PCM (Restrepo *et al.*, 1978; Campos, *et al.*, 1990). Entre outros, destaca-se a baixa sensibilidade desta metodologia. Além disso, apesar dos antígenos produzidos por *P. brasiliensis* serem capazes de induzir no hospedeiro tanto resposta humoral quanto celular isso não ocorre de maneira uniforme. Observam-se títulos de anticorpos mais elevados quanto mais grave e difusa for a forma clínica da doença (Biagioni *et al.*, 1984; Restrepo *et al.*, 1988). Nas formas agudas e graves da doença, os pacientes apresentam altos títulos de anticorpos detectáveis, através de várias técnicas sorológicas enquanto as formas localizadas e benígnas como é o caso, se apresentam

em baixos níveis (Musatti *et al.*, 1976; Mook e Greer, 1977; Franco, 1986). Entre os dois extremos polares da PCM ocorre amplo espectro de manifestações clínicas e imunológicas (Bernard *et al.*, 1994).

CONCLUSÃO

Apesar de ser um quadro clínico simples, decidimos publicar este caso com o objetivo de chamar a atenção para a importância de um diagnóstico clínico-odontológico criterioso, levando-se em conta a complexidade das manifestações bucais provenientes de doenças sistêmicas.

Salientamos que no presente caso, o exame histopatológico em fragmento de tecido constituiu-se na única prova laboratorial que consolidou a suspeita diagnóstica. Suas informações assumiram papel decisivo para a confirmação diagnóstica e encaminhamento da paciente.

Considerando-se as manifestações clínicas e a história do caso, não seria exagero supor que sem esse procedimento não teria sido possível determinar a causa da doença. A opção pela retirada de fragmento de tecido, ainda que seja traumática e invasiva, em casos como o presente, permitiu diagnóstico precoce de tão importante micose.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem as equipes de trabalho relacionadas às Disciplinas de Estomatologia e Patologia Bucal da Universidade Estadual de Londrina pela realização do exame anátomo patológico da amostra em pauta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, M.C.R. A biópsia como método de diagnóstico: sua utilização pelos odontólogos. *Rev. Fac. Odont. Ribeirão Preto*, 21(2):114-120, 1984.
- BARBOSA, W. Paracoccidioidomicose (Blastomicose Sul Americana) In: AMATO NETO, V. & BALDY, J.L.S., *Doenças Transmissíveis*. São Paulo, Sarvier, 3.ed. 1991. p.653-662.
- BERNARD, G., ORII, N.M., MARQUES, H.H.S., MENDONÇA, M., AQUINO, M.Z., CAMPEAS, A.E. DEL NEGRO, G.B., DURANDY, A. & DUARTE, A.J.S. Severe acute paracoccidioidomycosis in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 13(6):510-515, 1994.
- BHASKAR, S.N. *Patologia Bucal*. 4.ed. São Paulo, Artes Médicas, 1989. p.581.

- BIAGIONI, L.M.V., SOUZA, M.J., CHAMMA, L.G., MENDES, R.P., MARQUES, S.A., MOTA, N.G. & FRANCO, M. Serology of paracoccidioidomycosis. II. Correlation between class-specific antibodies and clinical forms of the disease. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 78:617-621, 1984.
- BLOTTA, M.H.S.L. & CAMARGO, Z.P. Immunological response to Cell-Free Antigens of *Paracoccidioides brasiliensis*. Relations ship with clinical forms of Paracoccidioidomycosis. *J. Clin. Microbiol.*, 31(3):671-676, 1993.
- BRUMMER, E., CASTANEDA, E. & RESTREPO, A. Paracoccidioidomycosis: an Update. *Clin. Microbio. Rev.*, 6(2):89-117, 1993.
- CAMPOS, E.P., DIB NETO, J., UNTERKIRCHER, C. & CAMARGO, Z.P. Seroloical evaluation in follow up of the paracoccidioidomycosis patients. *Rev. Microbiol.*, 21:11-17, 1990.
- COLOMBO, A.L., FAIÇAL, S. & KATER, C.E. Systematic evaluation of the adrenocortical funtion in patients with paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*, 127:89-93, 1994.
- CRUZ, M.L.S., SOUZA, M.J., TERRA, G.M.F., MACHADO, E.S. & RIOS-GONÇALVES, A.J., Paracoccidioidomycose: a propósito de mais um caso da forma infantil. *Arq. Bras. Med.*, 65(2):102-104, 1991.
- DEL NEGRO, G. Polar forms of paracoccidioidomycosis. In FRANCO, M., LACAZ, C.S., RESTREPO-MORENO, A. & DEL NEGRO eds., *Paracoccidioidomycosis*. Flórida: CRC Press Boca Raton, 1994. p.227.
- FAVA NETTO, C. Contribuição para o estudo imunológico da blastomicose de Lutz (blastomicose sul americana). *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 21:99-114, 1961.
- FONSECA, J.B. Blastomicose Sul Americana (Paracoccidioidomycose) In: TOMMASI, A.F. *Diagnóstico em patologia bucal*. 2.ed. São Paulo, Pancast, 1989, 202-209p.
- FRANCO, M. Host-parasite relationships in paracoccidioidomycosis *J. Med. Vet. Mycol.*, 25:5-18, 1986.
- FRANCO, M., LACAZ, C.S., RESTREPO-MORENO, A. & DEL NEGRO, G. *Paracoccidioidomycosis*. Flórida: CRC Press Boca Raton, CRC, 1994, 410p.
- GIRALDO, R., RESTREPO, A., GUTIÉRREZ, F., ROBLEDO, M., LONDOÑO, F., HERNÁNDEZ, H., SIERRA, F. & CALLE, G. Pathogenesis of paracoccidioidomycosis: a model based on the study of 46 patients. *Mycopathologia*, 58(2):63-70, 1976.
- GONZAGA, H.F.S., BENATTI NETO, C., OLIVEIRA, M.R.B., COSTA, C.A.S., SPOLIDÓRIO, L.C. & LIA, R.C.C. Infecções micóticas na cavidade bucal. *JBM*, 69(3):168-174, 1995.
- GRINSPAN, D. *Semiologia patologia clínica y terapêutica de la mucosa bucal-enfermedades de la boca*, Buenos Aires: Mundi, 1970.
- LACAZ, C.L. *Paracoccidioides brasiliensis* Morphology; Evolutionary Cycle; Maintenance during saprophytic life; Biology, Virulence, Taxonomy. In: FRANCO, M., LACAZ, C.S., RESTREPO-MORENO, A. & DEL NEGRO, G. (ed.) *Paracoccidioidomycosis*. Flórida: CRC Press Boca Raton, 1994. p.109-120.

- LACAZ, C.S. Diagnóstico Micológico In: DEL NEGRO, G., LACAZ, C.L. & FIORILLO, A.M. (ed.) São Paulo: Sarvier, 1982, p.245-251.
- LAUAND, F., LIA, R.C.C. & PAINO, M.A.S.P. Blastomicose sul-americana. Estudo clínico das lesões bucais. *Rev. Fac. Farm. Odont.*, 9(2):243-251, 1975.
- LONDERO, A.T. O pulmão na paracoccidioidomicose. *Arq. Bras. Med.*, 65(3):261-264, 1991.
- LOOSE, D.S., STOVER, E.P., RESTREPO, A. STEVENS, D.A. & FELDMAN, D. Estradiol binds to a receptor-like cytosol binding protein and initiates a biological response in *Paracoccidioides brasiliensis*. *Proc. Nat. Acad. Sci., USA* 80:7659-7663, 1983.
- MACHADO FILHO, J. & MIRANDA, J.L. Considerações relativas à blastomicose sul-americana: da participação pulmonar em 338 casos consecutivos. *Hospital*, 58:431-449, 1960.
- MELO, R.R.G., LIMA, L.C.N. & LEHNEN JR., C.A. Blastomicose de laringe. *JBM*, 70(1/2):81-82, 1996.
- MOOK, P.W.Y. & GREER, D.L. Cell-mediated immune responses in patients with paracoccidioidomycosis. *Clín. Exp. Immunol.*, 28:89-98, 1977.
- MOTA, N.G.S, REZKALLAH-IWASSO, M.T., PERAÇOLI, M.T.S., AUDI, R.C., MENDES, R.P., MARCONDES, J., MARQUES, S.A., DILLON, N.L. & FRANCO, M.F. Correlation between cell-mediated immunity and clinical forms of paracoccidioidomycosis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 79:765-772, 1985.
- MOTTA, L.C. & PUPPO, J.A. Granulomatose paracoccidióidica ("Blastomicose Brasileira") I - Estudo anátomo-clínico das lesões cutâneas. II Estudo clínico das blastomycossi tegumentares. *An. Fac. Med. S. Paulo*, 12:407-426, 1936.
- MUSATTI, C.C., REZKALLAH, M.T., MENDES, N.F. *In vivo* and *In vitro* evaluation of cell-mediated immunity in patients with paracoccidioidomycosis. *Cel. Immunol.*, 24:365-378, 1976.
- NEGRONI, R. Paracoccidioidomycosis (south american blastomycosis, Lutz's mycosis) Review *Int. J. Dermatol.*, 32(12):847-859, 1993.
- NOVA, R. & PAIVA, L.J. Lesões orofaringolaringeas. In: FRANCO, M., LACAZ, C.S., RESTREPO-MORENO, A. & DEL NEGRO, G. (ed.) *Paracoccidioidomycosis*. Boca Raton: CRC Press, 1994. p.109-120.
- RESTREPO, A. The ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*: a puzzle still unsolved. *Sabouraudia*, 23:232-334, 1985.
- RESTREPO, A., RESTREPO, M., RESTREPO, F., ARISTIZABAL, L.H. MONCADA, L.H., VELEZ, H. Immune responses in paracoccidioidomycosis. A controlled study of 16 patients before and after treatment. *Sabouraudia* 16:151-163, 1978.
- RESTREPO, A., SALAZAR, M.E., CANO, L.E. STOVER, E.P., FELMAN, D. & STEVENS, D.A. Estrogens inhibit mycelium-to-yeast transformation in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*: Implications for resistance of females to paracoccidioidomycosis. *Infect. Immun.*, 46(2):346-353, 1984.

- SALAZAR, M.E., RESTREPO, A., STEVENS, D.A. Inhibition by estrogens of conidium-to-yeast conversion in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. *Infect. Immun.*, 56:711-713, 1988.
- SAN-BLAS, G. & SAN-BLAS, F. *Paracoccidioides brasiliensis* : cell wall structure and virulenc. *Mycopathologia*, 62(2):77-86, 1977.
- SAN-BLAS, G. & SAN-BLAS, F. Variability of cell wall composition in *Paracoccidioides brasiliensis*: a study of two strains. *Sabouraudia*, 20:31-40, 1982.
- SAN-BLAS, G. Paracoccidiomycosis and its etiologic agent *Paracoccidioides brasiliensis*. *J. Med. Vet. Mycol.*, 31:99-113, 1993.
- SAN-BLAS, G. RESTREPO, A., CLEMONS, K. STEVENS, D.A., SAN-BLAS, F., PUCCIA, R., TRAVASSOS, L.R., FIGUEIROA, J.I., HAMILTON, A.J., BARTHOLOMEW, M.A., HARADA, T. FENELON, L. & HAY, R.J. Paracoccidioidomycosis. *J. Med. Vet. Mycol.* 30 suppl:59-71, 1992.
- SENTILHES, C., MICHAUD, J. & BERNARD, H. Diagnostic anatomo-pathologique des lésions de la muqueuse buccale. *Rev. D'Odonto Stomatologie*, 21(2):151-156, 1992.
- SHAFFER, W.G., HINE, M.K. & LEVY, B.M. *Tratado de patologia bucal*, 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1987. 837p.
- SPOSTO, M.R., MENDES-GIANNINI, M.J.S., MORAES, R.A., BRANCO, S.C. & SCULLY, C. Paracoccidioidomycosis manifesting as oral lesions: Clinical, cytological and serological investigation. *J. Oral Pathol. Med.*, 23:85-87, 1994.
- SVIDZINSKI, T.I.E., DIAS-SIQUEIRA, V.L., OLIVEIRA, T.C.R.M. Importância da imunodifusão radial dupla no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com paracoccidioidomicose. *News Lab.*, 3(2):66-70, 1995.
- WANKE, B. & LONDERO, A.T. Epidemiology and paracoccidioidomycosis. In: FRANCO, M., LACAZ, C.S., RESTREPO-MORENO, A. & DEL NEGRO, G. (ed.) *Paracoccidioidomycosis*. Boca Raton: CRC Press, 1994. p.109-120. 1994.
- WANKE, B., ANDRADE, E., LIMA NETO, J.A. & CRUZ, M.F.F. Paracoccidioidomicose pulmonar assintomática e regressiva com posterior disseminação. Relato de um caso. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 16:162-167, 1983.
- WEISMANN, R., ROSA, E.L.S., LIMA, H.V., VELOSO, M.G.P. & MIVIARA, H.L. Paracoccidioidomicose: Relato de caso. *Rev. Odonto Ciência*, 20(2):203-211, 1995.