

Casa de Oswaldo Cruz – FIOCRUZ
Programa de Pós-Graduação em História das Ciências e da Saúde

MARCELE DE CASTRO NOGUEIRA

**PARACOCCIDIOIDOMICOSE E BLASTOMICOSSES: A CONSTRUÇÃO
DE UM FATO CIENTÍFICO**

Rio de Janeiro
2012

MARCELE DE CASTRO NOGUEIRA

**PARACOCCIDIOIDOMICOSE E BLASTOMICOSSES: A CONSTRUÇÃO
DE UM FATO CIENTÍFICO**

Dissertação de mestrado apresentada ao
Curso de Pós-Graduação em História das
Ciências e da Saúde da Casa de Oswaldo
Cruz-Fiocruz, como requisito parcial para
obtenção do Grau de Mestre. Área de
Concentração: História das Ciências.

Orientador: Professor Dr. Jaime Larry Benchimol.

Rio de Janeiro
2012

N778 Nogueira, Marcele de Castro
Paracoccidiodomicose e blastomicoses: a construção de um
fato científico / Marcele de Castro Nogueira – Rio de Janeiro:
[s.n.], 2012.
190 f .

Dissertação (Mestrado em História das Ciências e da Saúde) -
Fundação Oswaldo Cruz. Casa de Oswaldo Cruz, 2012.
Bibliografia: 150-184 f.

1.Paracoccidiodomicose. 2. Blastomicose. 3. História da
Medicina. 4. História das Doenças. 5.Brasil.

CDD 616.969

MARCELE DE CASTRO NOGUEIRA

**PARACOCCIDIOIDOMICOSE E BLASTOMICOSSES: A CONSTRUÇÃO
DE UM FATO CIENTÍFICO**

Dissertação de mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em História das Ciências e da Saúde da Casa de Oswaldo Cruz-FIOCRUZ, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre. Área de Concentração: História das Ciências.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Professor Dr. Jaime Larry Benchimol (COC-Fiocruz).

Prof. Dr. Magali Romero de Sá (COC-Fiocruz).

Prof. Dr. Bodo Wanke (IPEC-Fiocruz).

Suplentes:

Prof. Dr. Robert Wegner (COC-Fiocruz).

Prof. Dr. Kaori Kodama (Fiocruz).

Rio de Janeiro
2012

Dedico

A meus pais e Fernando.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a meu orientador, Jaime Larry Benchimol, pela dedicação e pela paciência de orientar uma ‘não historiadora’ em uma dissertação sobre um tema tão complexo. Obrigada por me auxiliar em minhas limitações de redação e em minha completa inexperiência nesse tipo de pesquisa.

Aos professores e aos funcionários da Casa de Oswaldo Cruz, em especial a Magali Romero de Sá e a Robert Wegner, pelas grandes contribuições no exame de qualificação, mas, principalmente, pelo acolhimento que ajudou a diminuir o sentimento de inadequação próprio de quem se dedica a um novo ramo do conhecimento.

Aos colegas de mestrado, que me estimularam em momentos de desânimo.

A meus pais, pela compreensão acerca da ausência que a realização de uma pós-graduação em outro estado impõe e pelo apoio e amor incondicionais.

Ao Fernando, maior incentivador para que eu me aventurasse no mestrado em história, por me mostrar a importância dos estudos humanísticos no desempenho de minha profissão; por me carregar nos momentos de desânimo, por segurar a minha mão nos de incerteza; por todas as ‘bordas’ e os ‘recursos’ que, incansavelmente, me forneceu nesse período; por me perdoar por tudo que fui e pelo que deixei de ser nesses meses; por ser você e por estar comigo. Sem você, eu não teria nem começado.

SUMÁRIO

Introdução	10
Capítulo 1 – As blastomicoses: contextualização histórica	20
1.1 A doença de Lutz e o grupamento blastomicose	20
1.2 Micologia e micologia médica: a busca por classificação, denominação e especificidade	22
1.3 As blastomicoses como objetos de estudo da micologia médica, da dermatologia e da medicina tropical	26
1.4 Blastomicoses, exascoses ou zymonematoses: tentativas de classificação agrupamentos	35
1.5 Breve história da doença de Posadas-Wernicke	38
1.6 A blastomicose norte-americana: primeiras descrições da doença que herdou o nome do grupamento	46
1.7 Blastomicose europeia: blastomicose verdadeira ou sacaromicose?	48
1.8 Cromoblastomicose: primeiras descrições da blastomicose negra	49
1.9 Blastomicose queloidiana: a blastomicose de Jorge Lobo, dos índios e da Amazônia	52
1.10 Rinosporidiose: nova blastomicose descrita na Argentina	53
1.11 Entre febre amarela e malária no canal do Panamá: a histoplasmose	54
1.12 Esporotricose	55
1.13 As blastomicoses na América do Sul: os debates sobre a blastomicose brasileira	55
Capítulo 2 – Doença de Lutz ou de Posadas-Wernicke? Primeiras discussões sobre a blastomicose brasileira	57

2.1 O processo de negociação e consenso na definição das doenças como entidades biológicas específicas	57
2.2 Adolpho Lutz, a dermatologia, a micologia e a medicina tropical	58
2.3 A primeira publicação: a contribuição de Adolpho Lutz na definição da nova doença	60
2.4 Doença de Lutz ou de Posadas-Wernicke?As primeiras discussões sobre o modo de reprodução do parasita, a clínica e a terapêutica	66
2.5 Uma doença com muitos nomes e teorias	84
2.6 Olympio da Fonseca Filho e Antônio Eugênio de Arêa-Leão: o posicionamento do setor de micologia do IOC e as discussões sobre as blastomicoses	89
2.7 Os debates sobre a diferenciação da blastomicoses e leishmaniose na América Latina	92
Capítulo 3 - Da doença de Lutz à paracoccidioidomicose: uma história com muitos nomes e controvérsias	96
3.1 As instituições paulistas e as blastomicoses	96
3.2 Floriano de Almeida e a definição do agente da blastomicose brasileira.....	98
3.3 Moris Moore e a doença de Lutz: validação do gênero criado por Almeida e duas novas espécies de <i>Paracoccidioides</i>	104
3.4 Outras controvérsias sobre o agente da blastomicose brasileira: embates entre Floriano de Almeida e Olympio da Fonseca Filho	108
3.5 Debates sobre a doença de Jorge lobo, a micose de Mazza e Parodi e o caso Borba	117
3.5.1 O caso Borba: primeiro relato de blastomicose norte-americana no Brasil	117
3.5.2 A micose de Mazza e Parodi: divergências entre Almeida e Fonseca Filho sobre a nova entidade mórbida	118
3.5.3 Controvérsias sobre nova blastomicose descrita no Brasil, a doença de Jorge Lobo	120

3.6	Negociação e consenso sobre <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>: um nome para o agente, muitos para a doença	123
3.7	II Reunião de dermatologistas: a doença de Lutz no centro das atenções.....	131
3.8	I Simpósio em paracoccidioidomicose em 1971: consenso sobre o nome e publicações posteriores	134
3.9	Paracoccidioidomicose e <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> no início do século XXI	138
	Considerações finais	145
	Bibliografia	150
	Fontes.....	185
	Iconografia	186

RESUMO

No final do século XIX e início do século XX, foram descritas doenças com nomes diversos e depois agrupadas sob a denominação 'blastomicoses'. Quatro doenças foram destaque no período: a de Posadas (coccidioidomicose), a de Gilchrist (blastomicose norte-americana), a blastomicose europeia (criptococose) e a doença de Lutz (paracoccidioidomicose). O grupamento controverso foi motivo de discussões em vários países. No Brasil, as controvérsias envolveram medicina tropical, dermatologia, micologia médica e outras vertentes da medicina experimental. A doença descrita por Adolpho Lutz em 1908, nova micose caracterizada por lesões orais, hoje chamada paracoccidioidomicose, recebeu diversos nomes antes do atual. A doença não foi um fato científico dado e aceito tacitamente. Esse trabalho analisa como a paracoccidioidomicose foi construída a partir do choque de teorias médico-científicas concorrentes e de influências do universo intelectual e das estruturas institucionais em que viviam e labutavam os atores envolvidos nesse processo. Nas décadas de 1910 e 1920, os casos descritos eram confundidos com o granuloma coccidioidico. Com a definição do agente em 1929-1930, iniciaram-se novas disputas envolvendo, sobretudo, Floriano P. de Almeida e Olympio da Fonseca Filho e seus colaboradores. Do Rio de Janeiro e em São Paulo, a doença passou a ser pesquisada em várias partes do Brasil e da América Latina.

Palavras-chave: História da Medicina, História da paracoccidioidomicose, doença de Lutz-Splendore-Almeida.

ABSTRACT

At the end of the 19th Century and beginning of the 20th Century, diseases with various names were described and then grouped under denomination of “blastomycosis.” Four diseases stood out during that period: Posadas’ disease (coccidioidomycosis), Gilchrist’s disease (blastomycosis), criptococosis, and Lutz's disease (paracoccidioidomycosis). This controversial grouping was the fuel of discussions in many countries. In Brazil, these controversies involved tropical medicine, dermatology, medical mycology, and other branches of experimental medicine. The disease described by Adolpho Lutz in 1908, which is a new mycosis characterized by oral injuries. This is now named Lutz’s disease and received many title before the name used today. Lutz's disease was not a scientific fact implicitly accepted at the time. This paper analyzes how paracoccidioidomycosis was built after the shock of simultaneous medical scientific theories, influences of the intellectual universe of the time, and institutional structures in which the researchers of involved faced. During the 1910s and 1920s, the cases recorded were misjudged to be coccidioidal granuloma. With the characterization of the agent in 1929-1930, new disputes began, mainly involving Floriano P. de Almeida, Olympio da Fonseca Filho and their collaborators. From Rio de Janeiro and São Paulo, the disease began to be researched in various parts of Brazil and Latin America.

Keywords: History of Medicine, History of paracoccidioidomycosis, Lutz-Splendore-Almeida’s disease.

Introdução

Graduada em medicina e pós-graduada em dermatologia, tive uma formação tecnicista. Hoje, acredito que um grande desafio para a medicina e para a ciência contemporâneas é encontrar outra maneira de efetivar a prática da clínica e da pesquisa de maneira a levar em consideração as dimensões da cultura e da história. Precisamos, cada vez mais, problematizar as certezas e as formas pré-estabelecidas que se encontram no campo das ciências e, para isso, julgo fundamental o diálogo dos saberes.

A prática médica diária, sobretudo, o atendimento especializado, traz uma fragmentação e uma visão limitada do doente. A consciência disso foi um dos fatores que me levaram a escolher a pós-graduação na área de História das Ciências e da Saúde da Casa de Oswaldo Cruz.

Foi um grande desafio iniciar uma pesquisa de mestrado, utilizando linguagem, abordagem e referências teóricas completamente novas para mim. Nesse caminho, deparei-me com duas perguntas frequentes. História para quê? Foi a principal indagação aferida por meus colegas médicos, quando ingressei no programa de pós-graduação da Casa de Oswaldo Cruz. Já contando com a pergunta, minha resposta era a motivação de buscar na área das Ciências Humanas a interlocução com profissionais de diversas formações. A pergunta, com a qual eu não contava, era: História por quê? – feita pelas próprias pessoas com formação em ciências humanas.

Para mim, o estranhamento dos profissionais oriundos das ciências de saúde era mais esperado, mas o daqueles com formação em humanas foi realmente surpreendente. Talvez os profissionais de medicina, hoje área tão pragmática, vejam sua própria história como relato de uma evolução sem aplicabilidade prática imediata, voltada para a solução de um sofrimento objetivo. Talvez os historiadores e os cientistas sociais já estejam acostumados com o desinteresse dos médicos pela história da saúde, ou não a julguem realmente útil para os médicos de hoje? Existirão explicações mais complexas para sua surpresa? Não sei. Mas, ao me deparar com minhas limitações e com as dificuldades inerentes ao ingresso em um novo campo de conhecimento, até então desconhecido, abrangendo história, sociologia, antropologia e filosofia, eu mesma passei a me perguntar que importância teria a história para mim ou ainda, fazendo uso daquele pragmatismo

próprio à profissão, para que serviriam tantas leituras em ciências humanas. Até que, sem encontrar respostas cabais, passei a me perguntar: História, por que não?

Quando iniciei a pós-graduação, sentia uma inquietação com a prática médica, com as críticas à medicina e com a exigência que a sociedade tem hoje em relação aos médicos. Porém o caminho percorrido nas disciplinas e na produção da pesquisa modificou minha visão da medicina e da saúde contemporâneas. Interferiu diretamente em minha atividade profissional diária, como médica dermatologista, de uma maneira que certamente surpreenderia os que se mostraram a princípio céticos com minha decisão, tanto os da área de saúde como os das humanas.

Hoje julgo fundamental: questionar as verdades científicas; entender as representações das doenças como fenômenos sociais (SONTAG, 1984); compreender as respostas dos diversos atores envolvidos (NASCIMENTO, 2005); e perceber as soluções engendradas nos campos médico-científico, político e social (SOUZA, 2007). Acredito que seja importante para o médico compreender a perspectiva de construção social da doença (LATOUR, 2000; ROSENBERG, 1992), o processo biossocial de negociação e consenso subjacentes à definição de uma entidade nosológica (ROSENBERG, 1992) e a importância da denominação das doenças e do diagnóstico para médicos, pacientes e sistemas de saúde (ROSENBERG, 2002). Essas novas perspectivas mudaram minha maneira de ver a ciência e meu cotidiano médico.

Na prática diária, é importante entender as mudanças nas teorias médicas, questionar as verdades científicas, saber ler e interpretar um ‘trabalho científico objetivo baseado em evidências’, avaliar meu papel como médica dentro de um intrincado sistema de saúde e as novas relações médico-paciente que ele impõe, avaliar o papel da ‘objetividade científica’ nas exigências que tem a população relativamente às condutas médicas e o significado que têm para os pacientes o diagnóstico e prognóstico. Poderia ainda dar muitos outros exemplos de aplicações práticas das abordagens histórico-sociais que podem auxiliar um médico comum, não pesquisador, em suas atividades diárias. Terminei o mestrado encantada pela história e pela sociologia das ciências, no entanto novamente apaixonada pela medicina, consciente das críticas feitas a ela e com anseios por mudanças.

Como aluna ouvinte na disciplina História da Medicina Tropical no Brasil, ministrada por Magali R. Sá e Jaime L. Benchimol em 2009, tive contato com a coleção *Adolpho Lutz: obra completa* por eles organizada, em particular com o livro dedicado à a história da dermatologia, da micologia e da doença de Lutz.

Passei então a pesquisar a história da paracoccidiodomicose, que já havia despertado meu interesse durante a graduação. Era intrigante saber os motivos pelos quais uma doença descrita no Brasil havia sido batizada com nome tão pouco familiar para a língua portuguesa, difícil de pronunciar, especialmente na comunicação com os pacientes. Além disso, deparei-me com uma dificuldade de comunicação entre os próprios médicos: uns chamavam a doença paracoccidiodomicose, outros, blastomicose sul-americana. Outro fato intrigou-me durante a graduação, o epônimo dado pelos livros, com alusão a três pesquisadores: doença de Lutz-Splendore-Almeida. As publicações médicas justificam esse nome como homenagem a Lutz, o primeiro a descrever a doença, a Splendore, que seria o primeiro a cultivar o patógeno¹, e a Almeida, autor do primeiro estudo abrangente sobre a patologia (LACAZ, 2002).

Desses questionamentos, da disciplina cursada em 2009 e do contato com um dos livros de *Adolpho Lutz: obra completa*, nasceu esta pesquisa de mestrado, que poderia ser justificada também pela relevância do tema. Revendo a literatura médica atual sobre paracoccidiodomicose, deparei-me com dados mais alarmantes do que esperava encontrar sobre a importância da doença como problema de saúde pública e de ordem econômica na América Latina ainda hoje.

Nome pouco usual nos trabalhos produzidos pelas ciências humanas, a paracoccidiodomicose é uma entidade bem definida para pesquisadores das ciências biológicas e para médicos: trata-se de uma micose sistêmica, cujo agente etiológico é o *Paracoccidioides brasiliensis*, fungo dimórfico², que vive saprofiticamente no solo. A infecção humana ocorre quando há inalação de conídios do fungo dispersos no ar por ocasião de revolvimento de solos contaminados. Conforme a suscetibilidade ou a imunidade do indivíduo, a infecção pode regredir espontaneamente para formas quiescentes

¹ No trabalho de Adolpho Lutz, há descrição do cultivo do parasita.

² Fungos dimórficos são fungos filamentosos que podem, sob determinadas condições, assumir forma de levedura, diminuindo a capacidade de filamentação e dividindo-se por brotamento, o que confere às colônias aspecto cremoso. Essa fase leveduriforme ocorre sob temperatura acima de 30°C, de preferência a 37°C.

ou evoluir para doença, manifestando-se de diversas formas, desde aquelas oligossintomática, que podem curar-se espontaneamente, até formas agudas, subagudas, crônicas ou sequelares. O fungo instala-se inicialmente nos alvéolos pulmonares de onde pode disseminar-se por via linfo-hematogênica e causar lesões nas mucosas das vias aéreas e digestivas superiores, atingindo principalmente a mucosa oral, os pulmões, a pele, os linfonodos, o fígado, o baço, os ossos, as articulações, as glândulas suprarrenais e o sistema nervoso central.

A doença é autóctone e endêmica na América Latina, com maior incidência no Brasil, na Venezuela, na Colômbia, na Argentina, Uruguai e Equador. Vários estudos de séries de casos atribuem ao Brasil 80% dos casos, enquanto que vários inquéritos epidemiológicos estimam a prevalência da infecção em países como o Brasil e a Colômbia e cerca de 10% Enquadrada entre as doenças negligenciadas (HOTEZ et al, 2008), a paracoccidiodomicose representa importante problema sanitário e econômico na América Latina em virtude de seu alto potencial incapacitante e da quantidade de mortes prematuras que provoca quando não diagnosticada e tratada oportunamente. Hoje existem testes diagnósticos e recursos terapêuticos que permitem a detecção e a cura da doença.

A história da paracoccidiodomicose interessou pouco aos historiadores, e o que se sabe sobre isso consta na literatura produzida por médicos interessados na história da micologia ou da dermatologia. Exceção é *Dermatologia e micologia*, o livro 3 do volume 1 de *Adolpho Lutz: obra completa*, organizada por Benchimol e Sá (2004a), no qual se encontra uma análise das relações entre Lutz e os centros europeus de estudo em dermatologia e micologia, a participação do cientista suíço-brasileiro em pesquisas sobre doenças fúngicas e dermatológicas e sua atuação na Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Na literatura historiográfica por mim consultada, não encontrei trabalho que se dedique a analisar as discussões e a formação de consenso sobre a paracoccidiodomicose, sobre o agrupamento nosológico blastomicoses ou ainda sobre as trocas de informações entre pares das diversas instituições dedicadas à pesquisa e ao ensino de dermatologia, micologia e medicina tropical. Não foram encontradas análises sobre o impacto dessas doenças no meio científico.

A presente dissertação de mestrado busca analisar a história da doença hoje chamada paracoccidiodomicose, sua íntima relação com outras doenças do “grupamento

blastomicose” e os ricos debates que ocorreram enquanto se faziam tentativas de individualizar as entidades nosológicas do grupo e de caracterizar seus agentes, seus quadros clínicos e seus mecanismos fisiopatológicos. Aqui o leitor encontrará referências aos principais estudos, muitos relatos de casos e abundantes teorias sobre essas doenças. Analiso a paracoccidiodomicose como fato construído socialmente e, dos muitos dados extraídos de fontes primárias e secundárias, procuro mostrar o processo como se deu a definição e a aceitação dessa entidade biológica ou fato científico, tanto na comunidade científica brasileira quanto no âmbito internacional.

O recorte temporal foi amplo: de 1908, quando ocorreu a descrição de Adolpho Lutz, a 1971, quando foi sacramentado o nome paracoccidiodomicose. O primeiro capítulo, na verdade, retrocede alguns anos até a descrição da doença de Posadas-Wernicke, na Argentina, estopim de controvérsias sobre o grupamento nosológico chamado no final do século XIX e início do século XX de blastomicoses. O terceiro capítulo contém breve relato da situação do nome e da doença após 1971. A estratégia para não me perder em período tão extenso foi escolher os momentos de imersão para a pesquisa e o relato ora apresentado. Foram eles: a primeira descrição da doença realizada por Adolpho Lutz em 1908; os estudos subsequentes, como os de Alphonso Splendore, Antônio Carini, Walter Habersfeld, Alexandrino Pedroso, Gaspar Vianna, Eduardo Rabello, Fernando Terra; os trabalhos do final da década de 1920 e dos anos 1930, especialmente de Olympio da Fonseca Filho, Antônio Eugênio de Arêa Leão, Floriano Paulo de Almeida, Morris Moore; detive-me também em alguns dos debates sobre três outras blastomicoses que envolveram Almeida e Fonseca, a micose laríngea de Mazza e Parodi, o suposto primeiro caso de blastomicose norte-americana no Brasil e a doença de Jorge Lobo. Outros momentos de imersão foram o encontro de dermatologia realizado em 1945 para debater a doença descrita por Lutz e o simpósio Pan Americano que definiu o nome atual da doença.

Portanto, não tenho a pretensão de apresentar aqui uma história completa ou definitiva da paracoccidiodomicose, mas tão somente uma abordagem dela determinada por minha curiosidade, minhas habilidades recém-adquiridas como pós-graduanda e as inexoráveis limitações de tempo que enfrenta uma mestrandia forçada a não interromper a prática médica como dermatologista.

Desde a descrição inaugural, em 1908, a doença recebeu diversos nomes até o atual, consagrado em 1971, em reunião de micologistas em Medellín (Colômbia). Na análise desses termos, utilizo o trabalho de Reinhart Koselleck sobre a história dos conceitos, “aquela zona de convergência na qual o passado, com todos os seus conceitos, adentra os conceitos atuais” (KOSELLECK, 2006, p. 116-117).

No caso das doenças, os nomes desempenham papel fundamental no ato do diagnóstico. Segundo Charles Rosenberg (1992; 2002), o papel social do médico inclui a habilidade de nomear a desordem do paciente – uma doença não existe como fenômeno social até que seja nomeada.

Como objetos de estudo da história, as doenças podem ser tomadas como eventos biológicos pré-definidos sobre os quais incidem as representações sociais. Entretanto, autores como Rosenberg (1992), questionam a definição da doença como entidade biológica pré-definida e como fato científico. Na perspectiva deles, trata-se de um fato construído, e o processo social de construção inclui os esforços para estabilizar definições delas como entidades orgânicas específicas (ROSENBERG, 1992; KROPF, 2009).

Na análise das proposições dos cientistas envolvidos nesse processo, utilizei a perspectiva de que o pensamento e as práticas médicas não são isentos de influência social, mesmo em questões aparentemente técnicas, sabendo-se que estas são, em parte, moldadas pelo universo intelectual e pelas estruturas sócio-institucionais. A utilização de teorias e de modelos médicos, de seus próprios conteúdos, inclusive aqueles concernentes às características físicas identificadas como sinais de dada entidade nosológica envolvem conflitos e negociações entre múltiplos atores sociais, movidos por variados interesses, ainda que os traços desse processo sejam apagados quando finalmente se estabilizam os enunciados produzidos por eles (ROSENBERG, 1992; 2002).

Para Latour (2000), um fato científico é, desde sua origem, resultado de inúmeras associações e controvérsias que aos poucos vão se resolvendo até se tornar o fato, algo que pode ser referenciado sem discussão, uma ‘caixa preta’ plenamente aceita. Para isso os atores recorrerem a estratégias, de maneira a convencer outros atores a aceitar e utilizar suas alegações (LATOUR; WOOLGAR, 1997).

Outro conceito importante neste trabalho é o de simetria, proposto pela sociologia das ciências, segundo o qual devem ser explicadas tanto as crenças verdadeiras quanto as

falsas (BLOOR, 2010). Esse princípio contraria a suposta autonomia do conhecimento, a ideia corrente de que as crenças tidas como verdadeiras não necessitariam de explicação causal, sendo necessário mobilizar a história só para explicar as crenças consideradas erradas.

Evitando dicotomias de êxito e fracasso para a escolha de fontes, analisei as proposições, os relatos e as teorias mais debatidas no período por mim demarcado. Usei, sobretudo, publicações em periódicos médicos nacionais e internacionais, atas das reuniões da Sociedade Brasileira de Dermatologia e correspondências de Adolpho Lutz e seus colaboradores.

No capítulo 1, contextualizo historicamente as blastomicoses e explico o que incluía o grupamento. Apresento breves relatos sobre a história e a localização geográfica de cada uma dessas doenças, identifico os fungos envolvidos e relaciono os pesquisadores que se dedicaram ao tema, de maneira a fornecer ao leitor um panorama sobre sua complexidade e sobre os debates suscitados na virada do século XIX para o XX.

No mesmo capítulo, procuro mostrar a relação do grupamento blastomicose com a micologia, a dermatologia e a medicina tropical. Meu objeto de estudo situa-se nas interfaces entre micologia médica e dermatologia, e entre estas e a medicina tropical, que se instituía como especialidade médica, com forte participação de pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz e de outros laboratórios. Descrevo brevemente a história da micologia médica, dando ênfase à busca por classificação e às tentativas de definir regras de nomenclatura. A ausência de padronização nas denominações botânicas dificultava sobremaneira a comunicação científica e confundia os autores.

Detenho-me nas classificações micológicas internacionais, especialmente aquela proposta pelos médicos franceses Charles Lucien de Beurmann e Henri Gougerot, que influenciaram pesquisadores no Brasil, em particular Walter Habersfeld e Alphonso Splendore.

Início a descrição das doenças incluídas entre as blastomicoses pela de Posadas-Wernicke. A primeira do grupo, essa doença foi relatada em 1892, na Argentina, e posteriormente, na Califórnia, onde é mais comumente encontrada. O breve relato da história dessa doença é essencial para que o leitor possa entender as controvérsias subsequentes que envolveram a doença de Lutz e a de Posadas.

Como o grupamento é complexo, passo então à blastomicose norte-americana, descrita em Chicago, e aos debates sobre a diferenciação desses casos e daqueles encontrados na Califórnia. No Brasil, foi objeto de grandes discussões entre Floriano Paulo de Almeida e Olympio da Fonseca Filho.

Além das primeiras blastomicoses descritas no continente americano, apresento rapidamente a história da blastomicose descrita na Europa e posteriormente separada do grupo americano por se tratar de doença causada por levedura. Descrevo ainda a cromomicose, descrita no Brasil e nos Estados Unidos, que dividiu a atenção de pesquisadores, instituições e publicações com a doença descrita por Lutz.

Outra doença que mobilizou pesquisadores brasileiros foi a de Jorge Lobo, por isso incluí sucinta história dela no primeiro capítulo. Os debates sobre essa doença se misturam com os da moléstia de Lutz e incitam as disputas já instaladas. Também conto resumidamente a história da rinosporidiose, identificada no mesmo ambulatório de onde surgiu a doença de Posadas, e da esporotricose, inserida por Lutz, em 1908, entre as blastomicoses.

No capítulo 2, depois de apresentar minhas referências teóricas, detenho-me no pesquisador que descreveu pela primeira vez a doença que constitui o objeto de minha dissertação de mestrado, Adolpho Lutz, sua relação com a micologia, com a dermatologia e com o caso visto por Posadas na Argentina. A primeira descrição publicada por Lutz em 1908 é analisada nesse capítulo. Refiro-me à classificação das blastomicoses por ele proposta, aos quadros clínicos, aos pacientes, aos exames micológicos e histopatológicos e aos tratamentos propostos para a doença identificada por Lutz. Também são relatadas as análises feitas por ele sobre o trabalho de Posadas e dos autores norte-americanos que descreveram casos nos Estados Unidos, na Califórnia e em Chicago.

Apresento, também no capítulo 2, os primeiros relatos de casos e as teses de doutoramento e livre docência dedicadas à doença que muito mais tarde viria a ser chamada de paracoccidioomicose. Detenho-me nos casos descritos por Antônio Carini, Alphonso Splendore, Adolpho Carlos Lindenberg, Fernando Terra, Eduardo Rabello, Gaspar Vianna, José Franco de Castro Carvalho, Renato Kehl, Oswaldo Portugal, Walter Haberfeld, Axter Haberfeld, Carmo Lordy, Miguel Pereira e Ezequiel Caetano Dias, Gomes da Cruz,

Alexandrino M. Pedroso, A. Peña Chavarría, Pedro Severiano de Magalhães, Pedro Dias da Silva, Ernesto de Souza Campos e ainda Magarinos Torres.

Os trabalhos publicados por esses autores, alguns em colaboração, tratam dos quadros clínicos e de exames histopatológicos e micológicos. O habitat do fungo, as localizações geográficas dos casos e sua relação com as estradas de ferro e as condições predisponentes à infecção foram debatidos por esses pesquisadores, e fazem assim parte da matéria caudalosa apresentada no segundo capítulo desta dissertação. Ela incluiu as teorias sobre as possíveis portas de entrada do agente etiológico, os mecanismos fisiopatológicos da doença, os diagnósticos diferenciais e os tratamentos empregados. Dou destaque às discussões sobre o modo de reprodução do parasita que marcaram as publicações por mim utilizadas. As primeiras controvérsias sobre a doença e seu agente explicam porque o *Coccidioides immitis*, agente daquela outra descrita na Argentina e na Califórnia, depois conhecida como coccidioidomicose, foi por um tempo considerado o agente da doença descrita por Lutz.

Analiso, com particular atenção, a obra de Olympio da Fonseca Filho e Antônio Eugênio de Arêa-Leão, micologistas do Instituto Oswaldo Cruz que julgaram ser o *C. immitis* o agente da doença identificada no Brasil. As várias denominações propostas para ela, as diversas formas clínicas e as interpretações que lhe deram os autores analisados fazem parte do confuso panorama em que se enquadra, em fins da década de 1920, a então chamada blastomicose brasileira. No capítulo 2, apresento ainda algumas discussões sobre a doença na América do Sul que levam à mudança de nome para blastomicose sul-americana.

O terceiro capítulo tem início com breve relato sobre as instituições, em particular as paulistas, envolvidas nos estudos sobre as doenças cutâneas, especialmente as blastomicoses. Apresento então Floriano Paulo de Almeida e comento seus trabalhos: o de 1929, que definiu as diferenças entre as doenças descritas por Lutz e por Posadas, e seus respectivos agentes; e o trabalho de 1930, em que Almeida propôs novo gênero para o agente da doença brasileira, validando espécie proposta por Splendore, em 1912.

No capítulo 3, trato também da aceitação e da rejeição dos trabalhos de Almeida no país e no exterior e da vinda para o Brasil de Morris Moore, pesquisador norte-americano que se debruçou sobre os dois fungos e suas associações. Dou grande importância à

controvérsia entre Floriano de Almeida e Olympio da Fonseca Filho, inclusive às estratégias empregadas por ambos de convencer a comunidade científica da validade de suas teorias sobre a diferenciação do parasita a sua posição taxonômica. Apresento os novos gêneros propostos a partir de 1930 e os posicionamentos de personagens e instituições aliados aos micologistas rivais, entre eles Arêa-Leão, do Instituto Oswaldo Cruz, Carlos da Silva Lacaz, da Faculdade de Medicina de São Paulo, e Simões Barbosa, médico em Pernambuco.

Os debates entre Almeida e Fonseca extravasam para outras entidades do grupo blastomicoses, como o caso de blastomicose norte-americana descrito por Fonseca e Arêa-Leão, as proposições de Fonseca relativas à micose laríngea de Mazza e Parodi, descrita na Argentina, e ainda a doença de Jorge Lobo e seus supostos agentes etiológicos.

No capítulo 3, avalio ainda: os trabalhos que sucederam os debates entre Almeida e Fonseca; os estudos experimentais e imunológicos; as novas pesquisas para definir a clínica e os focos de acometimento da doença originalmente descrita por Lutz; os estudos sobre drogas para o tratamento da ‘blastomicose brasileira’, em particular os de Domingos de Oliveira Ribeiro, professor de dermatologia da Faculdade de Medicina de São Paulo, que tratou a doença com derivados sulfamídicos.

Fato importante na história da doença de Lutz é a II Reunião Anual dos Dermato-Sifilógrafos Brasileiros, realizada em Belo Horizonte, em 1945, reunião dedicada principalmente à blastomicose brasileira (micose de Lutz). Comento os estudos apresentados naquela Reunião, destacando as contribuições e o papel desempenhado nela por Floriano de Almeida e Carlos da Silva Lacaz.

Outro evento analisado no terceiro capítulo da presente dissertação de mestrado é o Primeiro Simpósio Pan Americano em Paracoccidioidomicose, realizado em Medellín, Colômbia, em 1971, por iniciativa da Organização Pan Americana de Saúde. Discorro sobre os objetivos do Simpósio, sobre os trabalhos nele apresentados e sobre a importância conferida às ideias de Floriano de Almeida. Concluo o capítulo 3 com uma avaliação das dificuldades de padronização do nome, mesmo após a reunião de 1971, e das mudanças que a tecnologia e as novas técnicas diagnósticas e terapêuticas trouxeram mais recentemente à complexa história da doença.

Capítulo 1 - As blastomicoses: contextualização histórica

1.1 A doença de Lutz e o grupamento blastomicose

No final do século XIX e início do século XX, foram descritas nos Estados Unidos (Califórnia e Chicago), na Argentina, no Brasil e ainda na França e na Alemanha doenças que receberam originalmente nomes diversos e que seriam depois agrupadas sob a denominação 'blastomicoses'. Historicamente, as doenças agrupadas sob o termo blastomicoses estiveram associadas a número crescente de publicações e de reuniões científicas, com troca de informações que revelavam o esforço de individualizá-las, caracterizá-las clinicamente, identificar e classificar seus agentes etiológicos.

O grupamento era controverso, baseado apenas na forma arredondada dos fungos nos tecidos do hospedeiro e em seu modo de reprodução. À medida que se descreviam quadros patológicos em diferentes regiões, com características em partes similares, em parte divergentes, o termo passou a designar doenças diferentes, distinguindo-se a blastomicose norte-americana, a europeia e a sul-americana ou brasileira.

A princípio, quatro doenças foram destaques nesses debates: a doença de Posadas (coccidioidomicose), a doença de Gilchrist (blastomicose norte-americana), a blastomicose europeia (criptococose) e a doença de Lutz (paracoccidioidomicose). Posteriormente, foram descritas outras doenças.

Na Argentina, em 1892, Alejandro Posadas, com o auxílio do professor Roberto Johann Wernicke estudou o primeiro caso da doença, hoje conhecida como coccidioidomicose. Em 1893, Emmet Rixford, em São Francisco, examinou o segundo caso dessa doença. Apesar de se ter verificado depois que ela é mais comum nos Estados Unidos, o fato de ter sido observada, pela primeira vez na Argentina deu origem a indefinições sobre a procedência da doença nos debates a seu respeito. Hoje, a doença é considerada uma micose sistêmica causada pelo fungo dimórfico *Coccidioides immitis*.

Também nos Estados Unidos, Thomas Caspar Gilchrist, em 1894, descreveu a doença que hoje é chamada blastomicose, blastomicose norte-americana ou ainda doença de Chicago ou doença de Gilchrist. O agente etiológico é o fungo atualmente denominado

Blastomyces dermatitidis, que atinge principalmente o pulmão, mas pode acometer fígado, baço e pele.

Na Europa, a doença que hoje é chamada criptococose foi descrita por Otto Busse e Abraham Buschke na Alemanha, em 1894 e, na França, por Ferdinand Curtis, em 1895. Essa micose é definida como infecção fúngica, predominantemente oportunista, causada pela levedura encapsulada *Cryptococcus neoformans*. Pode afetar indivíduos imunocompetentes, mas, com frequência, acomete imunossuprimidos, principalmente indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. A doença, em geral, é adquirida por meio da inalação do agente, determinando infecção pulmonar, que pode ser sintomática ou assintomática e resolver-se de forma espontânea. Posteriormente, por disseminação hematogênica, pode atingir outros órgãos como o sistema nervoso central, a pele, os linfonodos e os ossos (CONSENSO, 2008).

Entre as blastomicoses encontrava-se, também, a atualmente chamada paracoccidioidomicose, descrita em São Paulo por Adolpho Lutz, em 1908. No Brasil, foram realizados os principais estudos sobre a doença, a qual, posteriormente, passou a ser pesquisada em outros países da América do Sul. O país tornou-se palco dos principais debates e disputas que cercaram a diferenciação dessa doença daquela relatada na Argentina. Em nenhum outro país, esse grupamento deu origem a tantas controvérsias, durante tanto tempo, como no Brasil.

As primeiras descrições desses quadros nosológicos enfatizavam as lesões cutâneas, que eram acessíveis à coleta de material para exame microscópico direto, cultura e exames histopatológicos. O tema ganhou relevância no âmbito da dermatologia, que se achava em processo de especialização na Europa, nos Estados Unidos e no Brasil. Com a caracterização da natureza micótica de várias doenças, os pesquisadores dedicados a essa vertente da biologia também se empenharam na identificação e na classificação dos agentes patológicos. Frequentemente, pesquisadores com formação dermatológica também se dedicavam ao estudo da micologia. No Brasil, a micologia médica, a dermatologia e a medicina tropical dedicaram-se ao estudo da doença. A confusão sobre a doença descrita por Lutz enquadrava-se em outro problema: a dificuldade de classificação e a nomenclatura que envolvia a micologia naquele período.

Para compreender a história da doença de Lutz, é necessário entender o contexto no qual essa entidade nosológica foi descrita, as principais questões que envolviam o estudo das doenças fúngicas e dermatológicas e as instituições envolvidas nessas pesquisas. Como o termo blastomicoses abrangia um grupo complexo de doenças que suscitou debates em vários países, um breve relato da história dessas entidades é importante para compreender o estado da arte daquele tema na primeira década do século XX, quando a doença foi descrita.

1.2 Micologia e micologia médica: a busca por classificação, denominação e especificidade

Micologia é o ramo da biologia que estuda os fungos. O termo micologia é derivado do grego *mykes/μύκης* (cogumelo) e *logos/λόγος* (discurso). Segundo Ainsworth (1976), o termo micologia foi utilizado pela primeira vez em 1836 pelo reverendo Miles Joseph Berkeley (1803-1889) na obra *The english flora of Sir James Edward Smith*, volume 5. Em 1860, Berkeley publicou *Outlines of British fungology*, criando também a palavra fungologia.

O termo fungo deriva do latim *fungus* e do grego *sphongos/σφογγος*, esponja. Nas primeiras décadas do século XX, as publicações em língua inglesa conservavam a forma latina *fungus*; os autores de língua espanhola e italiana empregavam respectivamente as denominações *hongo* e *fungo*, derivadas do latim. Em regiões da Espanha, o termo mais usado era cogumelo que ganhou curso em Portugal e no Brasil. Na obra *Mycologia médica*, publicada em 1939, Floriano de Almeida usou indistintamente os dois termos.

Esse autor considerava os fungos vegetais inferiores, providos de expansões que foram denominadas thallo (broto), por isso incluídos no grupo botânico *Thallophytos*, juntamente com as algas e os líquens. Os fungos eram divididos em dois grandes grupos: os fungos superiores e os microfungos, que interessam à micologia médica.

Fungos são seres vivos eucarióticos, com um só núcleo, como as leveduras, ou multinucleados, como os fungos filamentosos ou bolores. São heterotróficos e nutrem-se de matéria orgânica morta (fungos saprobióticos) ou viva (fungos parasitários). Os fungos são ubíquos: encontram-se no solo, na água, nos vegetais, em animais e no homem. Habitam

diferentes nichos, em comensalismo, mutualismo ou parasitismo com outros organismos. O interesse pelo estudo dos fungos se deveu, em parte, a seu uso na alimentação, que levou à identificação de espécies venenosas, e também à descrição de doenças causadas por esses agentes em homens e animais.

Em meios de cultura, os fungos formam colônias leveduriformes ou filamentosas. As primeiras, pastosas ou cremosas, são constituídas por microrganismos unicelulares que cumprem as funções vegetativas e reprodutivas. As colônias filamentosas podem ser algodonosas, aveludadas ou pulverulentas; são constituídas por elementos multicelulares filamentosos em forma de tubo: as hifas. Ao conjunto de hifas dá-se o nome de micélio. Os fungos podem apresentar morfologia diferente, segundo as condições nutricionais e a temperatura de seu desenvolvimento (ZAITZ et al, 1998)

O fenômeno de variação morfológica mais importante em micologia médica é o dimorfismo, que se expressa por um crescimento micelial entre 22°C e 28°C, e leveduriforme, entre 35°C e 37°C. Em geral, essas formas são reversíveis. A fase ou forma micelial ou saprofítica é a infectante e está presente no solo e nas plantas. A fase leveduriforme é encontrada a parasitar os tecidos. Esse fenômeno é observado em fungos de importância médica, como *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Sporothrix schenckii*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*. São os agentes das seguintes micoses: histoplasmose, blastomicose, esporotricose, coccidioidomicose e paracoccidioidomicose. As pesquisas relacionadas ao dimorfismo foram determinantes para a caracterização de algumas blastomicoses.

Ao longo do tempo, suspeitou-se que os fungos fossem provenientes do trovão, do solo, da umidade. No século XVIII, a questão de sua origem esteve relacionada a teorias e a conceitos que suscitaram muitas controvérsias entre os cientistas setecentistas e mesmo oitocentistas, como a geração espontânea, o contagionismo, a putrefação e a fermentação.

A natureza vegetal ou animal dos fungos também foi objeto de debate; sendo eles classificados como plantas e incluídos no campo da botânica. A partir de meados do século XIX, passaram a ser classificados em um reino à parte: o Fungi.

A micologia está associada ao desenvolvimento dos microscópios a partir de fins do século XVI. Hooke, Leeuwenhoek, Malpighi e outros microscopistas iniciaram, no século XVII, as descrições da dimensão microscópica desses organismos, muitas vezes vistos a

olho nu. A partir de então, as descrições de novos gêneros e de novas espécies cresceram exponencialmente (AINSWORTH, 1976).

Apesar de terem sido descritas doenças causadas por fungos em plantas, animais e em humanos, como a muscardina, estudada por Agostino Bassi em 1835, a patogênese dos fungos só foi amplamente aceita a partir de meados do século XIX. Até esse período, os mecanismos patológicos eram relacionados às teorias de geração espontânea ou de heterogênese. Essas teorias eram aplicadas aos fungos, não obstante seus esporos houvessem sido observados por Giambattista della Porta já em 1588. Em 1729, na obra *Nova plantarum genera*, Pier Antonio Micheli demonstrou que os esporos poderiam se desenvolver e originar a mesma espécie de fungo que os formara (AINSWORTH, 1976).

A primeira classificação de fungos foi proposta por Christiaan Hendrik Persoon (1761-1836), seguindo o sistema binomial proposto por Carl Linnaeus, *Species plantarum*, de 1753. Mais tarde, Elias Magnus Fries (1794-1878) modificou a classificação ao utilizar a cor dos esporos e outras características microscópicas dos fungos.

Em sua fase inicial, os estudos em micologia esbarraram em muitas dificuldades devido às variações morfológicas dos parasitas investigados e às técnicas incipientes. As dificuldades iniciais em definir os agentes micóticos levaram a confusões na nomenclatura dos cogumelos e das entidades nosológicas a eles associadas. Diversos nomes foram propostos, sendo o mesmo termo utilizado para designar diversas doenças, possuindo cada doença ampla sinonímia. Aquele emaranhado da terminologia micológica caracterizava-se pelo desrespeito às regras internacionais da classificação botânica, posteriormente adotadas, “ora no emprego de nomes preocupados, ora na criação de nomes nus, ora com a descoberta de novas espécies que, na realidade, não passavam de formas evolutivas de espécies já descritas” - escreveu Miranda (1931, p.4).

Ainda nos anos 1930, Almeida (1939) considerou difícil a divulgação dos trabalhos e, portanto, do conhecimento geral sobre o tema. Dessa maneira, começaram a surgir denominações idênticas para plantas e animais diferentes. Tal proporção tomou o problema que Ainsworth (1976) considerou inatingível o ideal de que cada doença e cada patógeno tivesse um nome singular.

Segundo Ainsworth (1976), com o enfraquecimento do latim como língua franca, as doenças passaram a receber nomes variados em diversas línguas, ao passo que a

nomenclatura dos agentes parasitários variava conforme as divergências de opiniões entre pesquisadores com relação à classificação taxonômica dos patógenos.

Na segunda metade do século XIX, tornou-se evidente a necessidade de regular o uso de nomes científicos. Foram criados códigos para a nomenclatura botânica em 1867, e para a zoológica, em 1901, sendo eles atualizados regularmente.

No tocante aos fungos, as preocupações suscitadas pelas sinonímias levaram os autores a idealizar regras próprias para a solução do problema. Foi então idealizada uma reunião para definir regras de nomenclatura de uso geral. No Congresso Internacional de Botânica, realizado em Paris, em 1900, foi nomeada uma comissão para apresentar um código de nomenclatura. Em 1905, em nova reunião ocorrida em Vienna, foram apresentadas as regras, submetidas a emendas em congressos posteriores (ALMEIDA, 1939).

As questões de qualificação das patologias relacionadas a fungos refletiam tanto questões técnicas, de laboratório – exames microscópicos do parasita e dos tecidos lesionados, culturas micológicas etc. – como disputas por prioridade, associações e negociações entre pesquisadores. Tais questões são particularmente importantes no caso das doenças agrupadas sob o nome ‘blastomicoses’.

Os nomes propostos para as doenças causadas por fungos estavam intimamente relacionados aos nomes propostos para os agentes. Muitas vezes, o nome inicialmente proposto criava novo gênero, que era mais tarde abandonado, ou se enquadrava o parasita em gênero já existente, mas pesquisas posteriores refutavam tal enquadramento e novos gêneros eram propostos. Fato comum era a descrição do mesmo parasita com denominações diversas por autores diferentes. À medida que se alterava o nome do agente, modificava-se também o da doença por ele causada. Para Koselleck (2006), a história dos conceitos “abrange aquela zona de convergência na qual o passado, com todos os seus conceitos, adentra os conceitos atuais” (p. 116-117).

No tocante a meu objeto de estudo, um nome de fungo, ou doença, um conceito, portanto, sugerido inicialmente era, por muitos anos, debatido e, após muitas controvérsias, poderia ser novamente aceito, mas já não mantinha todas as noções propostas à época de sua formulação: “Muitos nomes de fungos em uso atualmente têm antigos ancestrais, mas a

origem da maioria é obscura, e o significado de muitos foi modificado ao longo do tempo” (AINSWORTH, 1976, p. 1).

O significado dos nomes de doenças também se modificou, e o mesmo nome passou a definir quadros clínicos diferentes, ou quadros inicialmente descritos como distintos passaram a ser enquadrados pelo mesmo termo. Como em nossa cultura entendemos doença como entidade específica, a busca dos pesquisadores por especificidade – isto é, um quadro característico, causado por agente definido e nome próprio – representa condição *sine qua non* para sua legitimidade. Segundo Rosenberg (1992), o papel social do médico inclui o ato do diagnóstico: a habilidade de nomear a desordem do paciente. Uma doença não existe como fenômeno social até que seja nomeada. As pesquisas sobre as blastomicoses demonstram que o objetivo comum dos pesquisadores era nomear e caracterizar entidades nosológicas, na ideia de que estivessem desvendando algo naturalmente dado, e sem perceber que, assim, convertiam a doença em fenômeno social, e a si próprios, em agentes de um processo social com crescente legitimidade.

1.3 As blastomicoses como objetos de estudo da micologia médica, dermatologia e medicina tropical

Na primeira metade do século XIX, os pesquisadores se interessaram pelo estudo das doenças fúngicas, mas esse interesse foi suplantado pelas pesquisas sobre o papel patogênico das bactérias e, mais tarde, dos vírus. Nas décadas de 1830 e 1840, os fungos foram relacionados a doenças que acometiam plantas, animais e o homem. Um fungo foi associado à muscardina, doença que acometia o bicho-da-seda, por Agostino Bassi (1773-1856), em 1835. Na década seguinte, esses seres foram incriminados por doenças que acometiam as plantas, como a ferrugem. Entre 1865 e 1875, pesquisadores investigaram esses parasitas como agentes causadores da como malária, cólera, difteria, etc.

Estava em discussão o polimorfismo, que incluía dimorfismo, pleomorfismo e heteromorfismo, e designava a capacidade de microrganismos se mostrarem sob diversas formas à microscopia. Alguns pesquisadores acreditavam que a morfologia dos parasitas era constante e a diversidade de formas encontradas era atribuída à presença de diferentes microrganismos. A crítica mais comum ao polimorfismo dizia respeito à contaminação

acidental das culturas por outros micróbios. Outros microscopistas acreditavam que as diferentes formas microscópicas do parasita não constituíam gêneros e espécies distintos, apenas estágios no desenvolvimento do fungo de acordo com mudanças ocorridas no meio ambiente. Quando Pasteur encontrava uma alteração de formas nos meios de cultura, atribuía isso à presença de mais de um tipo de germe. Koch, contrário à teoria de polimorfismo, desenvolveu a técnica de culturas em meio sólido, que restringia o desenvolvimento de muitas espécies bacterianas (BENCHIMOL, 1999).

Os protocolos bacteriológicos desenvolvidos por Louis Pasteur e Robert Koch passaram a ser seguidos nas pesquisas micológicas. Os postulados de Koch, ou postulados de Henle-Koch, foram propostos por Henle, adaptados por Koch e publicados em 1882. São cláusulas que devem ser atendidas de maneira a comprovar onexo causal entre um agente parasitário e uma doença que se supõe seja causada por ele. O agente deve ser encontrado nos casos da doença e isolado em culturas puras. A doença deve ser reproduzida em animais ou indivíduos saudáveis e a espécie em questão deve ser recuperada nas lesões causadas experimentalmente.

Na virada daquele século, as pesquisas do dermatologista francês Raymond Jacques Adrien Sabouraud (1864-1938), iniciadas em 1892, revigoraram o interesse pelas doenças fúngicas e deixaram contribuições duradouras na área da micologia médica. Sabouraud pesquisou as tinhas – micoses de pele, cabelos ou unhas causadas por fungos dermatófitos –, desenvolveu técnicas de exames micológicos e meios de cultura para crescimento de fungos; desenvolveu métodos de tratamentos para micoses e descreveu doenças e agentes etiológicos. Passaram a ser descritas numerosas espécies parasitárias até então desconhecidas, e ampliou-se o conhecimento das características biológicas desses parasitas e de suas propriedades morbigênicas.

O interesse crescente pelas patologias fúngicas puseram em destaque um ramo da micologia; a micologia médica, ramo da ciência que estuda os fungos e, por tradição, os actinomicetos³, agentes de doenças humanas⁴. A medicina se interessa pela capacidade desses organismos atuarem como agentes de hipersensibilidade, como agentes de

³Actinomicetos ou actinobactérias são bactérias gram-positivas, que têm organização filamentosa, muitas vezes ramificada. Essa disposição e a produção de cadeias de esporos, parecidos com conídios, tornam-nas semelhantes aos fungos.

⁴Os fungos causam doenças também em plantas e animais.

micetismo (intoxicação causada por ingestão de fungos macroscópicos toxígenos), como agentes de micotoxicoses (intoxicação por ingestão prolongada de alimentos contaminados por fungos produtores de micotoxinas) e ainda como agente de micoses.

Para Ainsworth (2002), a individualização da micologia médica como ramo da medicina data de 1842 a 1844, quando vieram a lume os trabalhos de David Gruby que demonstravam a etiologia fúngica das doenças hoje chamadas tinha e candidíase.

Domínios a um só tempo da micologia médica e da dermatologia, as doenças cutâneas causadas por fungos foram agrupadas sob o termo dermatomicoses. As publicações a esse respeito se iniciaram no Brasil nas últimas décadas do século XIX e nas primeiras do século XX. Com o desenvolvimento da microscopia, os estudos buscaram a determinação das espécies de cogumelos típicas do Brasil. De acordo com o princípio estabelecido por Sabouraud, a cada país corresponde um meio diferente com suas espécies peculiares de cogumelos (LINDENBERG, 1909).

As pesquisas em dermatologia e micologia médica estiveram imbricadas desde o início. No Brasil, não foi diferente. José Antônio Pereira da Silva Araújo (1853-1900) publicou, em 1882, o primeiro fascículo de *Atlas des maladies de la peau*, primeiro livro de dermatologia produzido no Brasil. Descrevia e ilustrava aí, em páginas com coloridas litografias, um caso de *favus*⁵ e seu parasita (ARAÚJO, 1882). No segundo fascículo, o autor descrevia o que julgava ser um caso de tricomicose pustulosa da barba (ARAÚJO, 1883). Muitos autores discordaram de Silva Araújo e definiram o caso como 'sicose simples' (LINDENBERG, 1909; HORTA, 1911).

Seis anos depois (1888), Oscar Adolpho de Bulhões Ribeiro⁶ e Pedro Severiano de Magalhães⁷ publicaram o primeiro caso brasileiro de actinomicose⁸. Interessado no estudo

⁵*Favus* ou tinha favosa é uma forma de tinha do couro cabeludo (*tinea capitis*) causada pelo fungo dermatófito *Trichophyton schoenleinii*. O favo pode apresentar crostas e escamas amarelas e aderentes (escútulafávica), podendo levar a alopecia cicatricial. Raramente, a tinha favosa pode ser provocada pelo *T. violaceum* e *Microsporum gypseum*.

⁶ Oscar Adolpho de Bulhões Ribeiro (1846-1898) graduou-se em medicina em 1871, na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro. Tornou-se catedrático da cadeira de Clínica Cirúrgica em 1890. Foi membro da Academia Nacional de Medicina.

⁷ Pedro Severiano de Magalhães, cirurgião e parasitologista de renome internacional, nasceu em Salvador, em 1850. Graduou-se em medicina na Faculdade de Medicina da Bahia em 1873. Foi professor de Clínica Cirúrgica na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro. Pesquisou sobre a filariose, os ácaros, os hematozoários, a lepra, a miíase, os micetomas, a piedra preta e outras micoses. Faleceu no Rio de Janeiro em 1927.

de doenças veterinárias, Lutz diagnosticou a mesma doença no gado de um matadouro em São Paulo. No mesmo ano, em 1897, relatou um caso de herpes tonsurans⁹ contraído de um gato (LINDENBERG, 1909).

Em 1901, Pedro Severiano de Magalhães publicou na *Revista Médica de São Paulo* o primeiro caso de piedra¹⁰ no Brasil. Antônio Pacheco Mendes¹¹, na Bahia, observou o primeiro caso de pé de Madura, localização mais comum dos micetomas¹². Segundo Lindenberg (1909), a mais remota notícia daquela doença que afetava os pés de pessoas pobres, chamada também de cupim, deve-se ao médico inglês Richard de Gumbleton Dauntre, residente em Campinas. Ele publicou o relato daquele caso em 1861 em seção intitulada *Medical Letters from Brazil* na *Dublin Medical Pres.* Em 1904, Fernando Terra descreveu um caso de favo atípico em o *Brazil-Medico*.

Publicações esporádicas sobre as dermatomicoses sucederam-se até a dermatologia tropical ser colocada em evidência no VI Congresso Médico Brasileiro, em 1907. Os estudos aí apresentados incluem o de Adolpho Lutz e o de Alphonso Splendore sobre esporotricose. Gonçalo Moniz¹³ e Antônio do Prado Valadares¹⁴ estudaram seis casos de

⁸A actinomicose é uma infecção rara, crônica, supurativa e granulomatosa que pode envolver diversos órgãos. É causada por actinomicetos.

⁹Herpes tonsurans é um dos termos utilizados para descrever a dermatofitose que acomete as áreas pilosas. Foi usado como sinônimo de *tinea capitis*.

¹⁰É infecção fúngica, superficial, assintomática da haste do pelo. A doença caracteriza-se por nódulos moles de coloração que varia do branco ao castanho claro, no caso da piedra branca; e enegrecidos no caso da piedra preta. Esses nódulos são irregulares e facilmente removíveis. Podem acometer pelos ou cabelos.

¹¹Antônio Pacheco Mendes foi o primeiro professor catedrático de Anatomia e Fisiologia Patológicas da Faculdade da Bahia, aprovado em concurso no ano de 1883. Mendes foi cirurgião, realizou a primeira apendicectomia e a primeira prostatectomia na Bahia. Seus estudos mais conhecidos foram sobre beriberi nos quais negava a etiologia infecciosa dessa doença, contrariando a opinião dominante na época. Seguiu carreira política, sendo senador e deputado federal.

¹²Micetoma é uma infecção crônica de pele e tecido subcutâneo, causado por actinomicetos (actinomicetomas) ou fungos (eumicetomas). Clinicamente, há aumento de volume da região afetada, formação de fístulas e drenagem de pus com grãos constituídos por bactérias filamentosas aeróbias ou fungos.

¹³Gonçalo Moniz Sodré de Aragão nasceu em 1870, em Salvador, Bahia. Graduou-se em medicina na Faculdade de Medicina da Bahia em 1891. Foi professor das cadeiras de Fisiologia, Anatomia Patológica e a cátedra de Patologia Geral, na Faculdade de Medicina da Bahia. Dirigiu o Gabinete de Análises e Pesquisas Bacteriológicas da Bahia, responsável pela verificação de óbitos e controle das doenças infecto-contagiosas de caráter epidêmico. Publicou vários estudos e observações sobre a peste bubônica e a tuberculose. Ocupou a Secretaria do Interior, Justiça e Instrução Pública, no governo de Antônio Ferrão Moniz de Aragão (1916-1920). Gonçalo Moniz faleceu em 1939.

¹⁴Antônio do Prado Valadares nasceu em 1882 na Bahia. Graduou-se em medicina na Faculdade de Medicina da Bahia em 1902. Foi professor de Patologia Geral e catedrático de Clínica Médica. Como sanitaria, participou da polêmica, das questões políticas e das discussões sobre a pandemia de gripe que atingiu Salvador em 1918. Faleceu em 1939.

pedra na Bahia. Eduardo Rabello apresentou nota preliminar sobre as tinhas, e Adolpho Lindenberg, dois casos de tinha violácea (LINDENBERG, 1909).

Como disse, os estudos sobre fungos patogênicos para o homem estiveram intimamente associados a essa especialidade médica que vinha se formando há mais tempo, mas que ganharia grande visibilidade a partir de meados do século XIX. As doenças da pele estiveram entre as primeiras a despertar interesse em praticantes das artes de curar. Fronteira entre o corpo e o meio ambiente, a pele está sujeita a agressões internas e externas, permite fácil exame a olho nu e fácil avaliação da resposta aos tratamentos (GONÇALVES et al, 1989).

No século XVIII, foram criados os termos dermatologia e dermologia, que nomeavam a constituição da pele como objeto de estudo. Com o crescente interesse pelo estudo das moléstias cutâneas, a dermatologia ganhou foros de especialidade (BENCHIMOL; SÁ, 2004a).

Se o estudo da pele a olho desarmado já interessava vários médicos, os aprimoramentos das técnicas de microscopia, de coloração de células e tecidos e o uso de micrótomo em meados do século XIX incentivaram as pesquisas não somente em micologia como em dermatopatologia associadas a outros agentes ou processos. As teorias de Pasteur e Koch e as pesquisas de outros microbiologistas e histologistas impulsionam fortemente a exploração desse ramo da medicina, tornando imperativa a especialização (BENCHIMOL; SÁ, 2004a).

Classificações das moléstias da pele foram propostas a partir de características morfológicas ou sintomáticas, como as de Jean Riolan, no século XVII, de Antoine Charles Lorry (1726-1783), de Joseph Plenck (1757-1812) e do inglês Robert Willan. Muitas das doenças do tegumento descritas então eram consideradas manifestações de processos internos (GONÇALVES et al, 1989; BENCHIMOL; SÁ, 2004a; CARNEIRO 2002). Com o estabelecimento de uma clínica de doenças de pele, o Hospital Saint-Louis, em Paris, tornou-se centro hegemônico no ramo que começava a se destacar da medicina geral. Avanços na distinção de dermatoses de causas endógenas ou exógenas ocorreram a partir de então (BENCHIMOL; SÁ, 2004a). Se a escola francesa predominava na clínica dermatológica, na Alemanha despontavam os estudos em laboratório (CARNEIRO, 2002). No fim do século XIX, as escolas alemãs assumiram a liderança nesse e em outros campos

da medicina. Viena tornou-se o destino de médicos de diversas origens que desejavam reconhecimento na especialidade. Nomes como Ferdinand Hebra e Paul Gerson Unna destacaram-se no período e deixaram contribuições duradoras na especialidade (BENCHIMOL; SÁ, 2004a).

Já na França, o estudo da dermatologia foi vinculado à sífilis. A publicação dos *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie* foi iniciada em 1868. O nome aponta o destaque que a sífilis teve entre os dermatologistas franceses. A cadeira de clínica das doenças cutâneas e sífilíticas na Faculdade de Medicina de Paris foi criada em 1879 e regida por Alfred Fournier¹⁵, o principal organizador do I Congresso Internacional de Dermatologia realizado naquela capital em 1889, um mês após a fundação da Société Française de Dermatologie e Syphiligraphie (WALLACK; TILLES, 2002).

No congresso, estiveram presentes cinco brasileiros, Bruno Chaves, Oscar Bulhões, Silva Araújo, João Pizarro Gabizo e Adolpho Lutz. Aproximadamente metade das reuniões e dos discursos envolveu o tema sífilis. As micoses, em particular as dermatoses tricofíticas, também foram objeto de debates. Pesquisadores que deixaram contribuições duradoras na especialidade como Paul Gerson Unna, Ernest Henri Besnier, Isidor Neumann, François Henri Hallopeau, Jean Baptiste Emile Vidal, Hans Von Hebra debruçaram-se sobre o *Trichophyton* e as dermatoses tricofíticas, sua profilaxia e principalmente seus tratamentos. Adolpho Lutz fez o último comentário da sessão sobre essas lesões (CONGRÈS..., 1889).

No VII Congresso Internacional de Dermatologia, realizado em Roma, em 1912, foram novamente debatidas as micoses como a tricomicose palmelina e o granuloma tricofítico de Majocchi, descrito por Domenico Majocchi, em 1883. Majocchi, G. Martino e Giuseppe Mazza trataram do granuloma tricofítico experimental. Foram apresentados três estudos sobre as tinhas em províncias da Itália. Aldo Castellani discorreu sobre a *tinea imbricata*. Técnicas de exames micológicos e a vacinoterapia na tricofícia e no favo foram discutidas. Além das micoses superficiais, estiveram em pauta as blastomicoses, esporotricoses e processos afins. Lucien de Beurmann e Henri Gourgerot apresentaram os conhecidos trabalhos sobre as esporotricoses e as exascoses e sobre o estado da arte relativo

¹⁵Jean Alfred Fournier, dermatologista francês, nasceu em 1832 e morreu em 1914. Foi professor de moléstias cutâneas em Paris. Estudou diversas doenças dermatológicas.

às micoses. As blastomicoses foram apresentadas por Abraham Buschke da Alemanha. Alfonso Splendore, médico italiano radicado no Brasil, apresentou trabalho sobre blastomicoses, esporotricoses e leishmanioses com lesões em mucosa oral (CONGRESSO..., 1913).

No Brasil, médicos buscavam experiências na Europa, nas escolas da França e Alemanha, como forma de adquirir conhecimentos na especialidade. Como reflexo da eclosão dos estudos sobre moléstias cutâneas em todo o mundo, foi criada, nas faculdades de medicina, a disciplina clínica de moléstias cutâneas e sifilíticas chefiada, na Bahia, por Alexandre Evangelista de Castro Cerqueira¹⁶e, no Rio de Janeiro, por João Pizarro Gabizo (1845-1904). Isso ocorreu nos anos 1880 quando esteve em curso a reforma do ensino médico no país. Paralelamente às reformas, em 1882, foi fundado o Serviço Clínico de Doenças da Pele na Policlínica Geral do Rio de Janeiro sob direção de José Antônio Pereira da Silva Araújo (1853-1900) (BENCHIMOL, 1999; BENCHIMOL; SÁ, 2004a; CARNEIRO, 2002).

Alexandre Cerqueira, o titular da cadeira de dermatologia da Faculdade de Medicina da Bahia, estava ligado à Escola Tropicalista da Bahia. Em 1891, identificou a *tinea nigra*, mas o trabalho só foi publicado em 1916, por seu filho, Antônio Gentil de Castro Cerqueira Pinto.

Gabizo, por sua vez, havia estagiado na renomada escola de Viena, com Hebra e Moritz Kaposi. Assim, a cátedra do Rio de Janeiro sofreu influência da escola germânica. Consta na historiografia que Silva Araújo defendia as ideias da escola francesa. A Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro sediava as aulas práticas e, mais tarde, sediaria as reuniões da Sociedade Brasileira de Dermatologia (CARNEIRO, 2002; RABELLO, 1974).

Em 1910, Fernando Terra (1865-1947) assumiu a Cátedra de Dermatologia na capital federal, e Eduardo Rabello (1876-1940), a chefia do laboratório ligado a ela. Terra dedicou-se ao estudo da blastomicose e da cromoblastomicose. Rabello era discípulo de Oswaldo Cruz. Como consequência, passou a ocorrer uma interação de patologistas e

¹⁶Alexandre Evangelista de Castro Cerqueira nasceu em Salvador, em 1853. Gradou-se em medicina, em 1877, na Faculdade de Medicina da Bahia. Trabalhou como médico do Instituto Vacinogênico da Bahia. Especializou-se em Dermatologia e Sifilografia e realizou estudos em Paris e Viena. Foi catedrático da cadeira de Moléstias Cutâneas e Sifilíticas da Faculdade da Bahia. Foi senador estadual. Faleceu em 1931, com 78 anos de idade.

parasitologistas do Instituto Oswaldo Cruz e da clínica dermatológica. Desse sinergismo, nasceram trabalhos importantes na especialidade (RABELLO, 1974).

Outro nome de destaque no período foi Silva Araújo, chefe do serviço de doenças de pele da Policlínica do Rio de Janeiro, considerado, por alguns pesquisadores, o primeiro professor livre de dermatologia no país, por se dedicar ao ensino da especialidade no referido serviço. Sob influência da Escola Tropicalista da Bahia e de ideias pasteurianas, Silva Araújo foi o primeiro a descrever uma doença dermatológica no Brasil. Cabe a ele também o pioneirismo em micologia médica, com o estudo da tinha favosa do homem e das galinhas. Autor de diversos trabalhos na especialidade, Silva Araújo foi presidente da Academia Nacional de Medicina de 1897 a 1900 (RABELLO, 1974; CARNEIRO, 2002).

De início, os trabalhos em dermatologia não foram realizados nas faculdades do Rio de Janeiro e Salvador, mas, com o passar do tempo, várias teses de doutoramento tiveram como tema as moléstias cutâneas. A criação das cátedras de dermatologia impulsionou as pesquisas na área e contribuiu para a fundação da Sociedade Brasileira de Dermatologia, idealizada pelo titular da cadeira no Rio de Janeiro, Fernando Terra.

A Escola Tropicalista Baiana também é apontada pela historiografia como importante alavanca da especialidade no país. A expressão foi criada por Antônio Caldas Coni, em 1952, para designar o grupo de médicos que se reunia em Salvador e que fundou a *Gazeta Médica da Bahia*, para disseminar seus estudos e os de outras procedências (CONI, 1952; BENCHIMOL, 2000; EDLER, 2002). Segundo Peard (1996), a Escola Tropicalista Baiana era uma ‘escola’ informal, à margem das instituições oficiais, composta por médicos brasileiros e estrangeiros interessados em estudar as patologias locais, em produzir uma medicina nacional, contrária ao estereotipo europeu de trópicos degenerados. John Ligertwood Paterson¹⁷ (1820-1882), Otto Edward Heinrich Wucherer¹⁸ (1820-1873) e José Francisco da Silva Lima¹⁹ (1826-1910) compunham a tríade de fundadores do grupo.

¹⁷John Ligertwood Paterson (1820-1882) nasceu na Escócia, em 1820, revalidou seu diploma em 1842, na Faculdade de Medicina da Bahia. Dedicou-se a temas de medicina tropical.

¹⁸Otto Edward Heinrich Wucherer nasceu em 1820 na cidade do Porto EM Portugal, filho de pai alemão e mãe holandesa, que se estabeleceram em Salvador no fim dos anos 1820. Diplomou-se em medicina na Europa. Trabalhou em Londres e Portugal e transferiu-se em 1843 para o Brasil. Trabalhou no interior da Bahia, fixando-se em Salvador, em 1847.

¹⁹José Francisco de Silva Lima nasceu em Portugal em 1826. Em 1840, quando tinha quatorze anos, chegou à Bahia. Graduou-se em medicina pela Faculdade de Medicina da Bahia. Descreveu o ainhum, que se caracterizava pelo estrangulamento progressivo dos dedos mínimos do pé. Morreu em 1910.

Além dos tradicionais estudos em parasitologia, muito discutidos pela historiografia, o grupo realizou importantes trabalhos em dermatologia. Silva Araújo, Alexandre Cerqueira, Juliano Moreira e Flaviano Silva pesquisaram temas ainda hoje de interesse para a especialidade (CARNEIRO, 2002).

Igualmente importante no desenvolvimento da área, trazendo forte influência do laboratório, é o Instituto Oswaldo Cruz, que atuou na pesquisa de patologias tropicais e na implantação da medicina pasteuriana no país. O Instituto de Manguinhos foi criado como laboratório soroterápico por pressão de uma crise sanitária, a chegada da peste bubônica no país. A transformação, mais tarde, em instituto de medicina experimental se deu em um contexto que inclui as reformas sanitária e urbanística implementadas no governo do presidente Rodrigues Alves (1848-1919). Oswaldo Cruz chefiou as ações que objetivavam debelar a febre amarela, a varíola e a peste bubônica (BENCHIMOL, 1990). Passaram por Manguinhos médicos que se sobressaíram como na primeira geração de dermatologistas brasileiros. Muitos dedicaram-se ao estudo da blastomicose.

“Durante muito tempo foi apenas a dermatologia que se ocupou dos processos patológicos da entidade mórbida que se denomina blastomicose” – escreveu Walther Haberfeld (1919, p. 3), – professor da Faculdade de Medicina de São Paulo. Num segundo momento, o tema passou a ser debatido na Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) e pesquisado no Instituto Oswaldo Cruz (IOC). A relação entre as duas instituições poder ser verificada a partir das atas das primeiras reuniões da SBD, que contaram com a participação de vários pesquisadores do IOC. A blastomicose foi debatida por Fernando Terra, Eduardo Rabello, Adolpho Lutz, Gaspar Viana e Werneck Machado.

O tema passou a ser debatido também em outros estados como Minas Gerais, alguns estados do norte e do nordeste, Paraná, Rio Grande do Sul e São Paulo, estado este onde ocorria a maioria dos casos. Em São Paulo, as pesquisas sobre a doença eram realizadas na Santa Casa de Misericórdia, na Faculdade de Medicina, no Instituto Bacteriológico e em outras instituições de ensino e pesquisa.

1.4 Blastomicoses, exascoses ou zymonematoses: tentativas de classificação e agrupamento

O termo blastomicose foi utilizado em inúmeras publicações desde o final do século XIX. Já a palavra micose foi criada por Rudolf Virchow (1821-1902) em 1856 para designar as doenças produzidas por cogumelos, então domínio da botânica. O primeiro radical da palavra blastomicose remete aos blastomicetos, termo cuja origem é controversa. Para Floriano de Almeida²⁰ foi Frank seu criador e, para Abraham Buschke, o botânico Carl Wilhelm Von Nägeli (1817-1891). Seja como for, esses autores utilizavam o vocábulo em para denominar os cogumelos que se reproduzem por brotamento (FIALHO, 1946).

O termo blastomiceto passou a ser utilizado para nomear fungos que se apresentam nos tecidos do hospedeiro como células esféricas que se multiplicam por brotamento e que, no meio ambiente, podem originar filamentos.

A semelhança morfológica desses fungos com leveduras foi ressaltada por diversos autores. Segundo Fialho (1946), Jean Paul Vuillemin (1861-1932) definiu as blastomicoses como doenças produzidas por fungos semelhantes a leveduras, permanente ou temporariamente. Várias classificações foram propostas para os blastomicetos. Buscavam sistematizar as pesquisas micológicas, mas estas eram difíceis e consideradas temporárias por se tratar de um grupo artificial²¹. Para Lucien de Beurmann²² e Henri Gougerot²³, o termo blastomicose parecia tão ilógico quanto utilizar 'bacilose' para doenças cujos parasitas tivessem forma de bacilo (BEURMANN; GOURGEROT, 1913). Sem valor para a classificação botânica, a palavra blastomiceto foi usada para definir uma característica comum a diferentes gêneros, e se difundiu na clínica juntamente com o termo blastomicose.

²⁰ Almeida (1938) relata o termo blastomyces que foi utilizado por Constantin Roland para designar um gênero de fungo filamentoso.

²¹ Alguns autores consideravam os blastomicetos um grupo artificial, ou seja, um grupo de organismos reunidos não por características biológicas que definissem gênero ou espécie, mas apenas pela forma arredondada nos tecidos do hospedeiro, englobando microrganismos muito distintos.

²² Charles Lucien de Beurmann nasceu na França em 1851. Foi médico do Hospital Saint Louis, em Paris. Fez muitas viagens à Ásia, onde estudou patologias exóticas. Faleceu em 1923.

²³ Henri Gougerot nasceu na França em 1881, graduou-se em medicina na Faculdade de Paris em 1908, foi professor de dermatologia e sifilografia. Foi médico do Hospital Saint Louis. Em 1912, publicou importante trabalho sobre esporotricose juntamente com Beurmann. Gougerot publicou sobre diversos temas em dermatologia. Com Ferdinand-Jean Darier (1856-1938) e Raymond Jacques Adrien Sabouraud (1864-1938), editou a obra *Nouvelle pratique dermatologique*, que foi publicada em 8 volumes em 1936. Foi editor do *Archives dermato-syphiligraphiques de La Clinique de l'Hôpital Saint-Louis*. Gougerot faleceu na França em 1955.

Na década de 1890, Abraham Buschke, médico alemão, definiu como blastomicoses as doenças causadas por fungos que apresentavam nas lesões formas esféricas que se multiplicavam por brotamento, doenças causadas por blastomicetos. Para o autor, esses cogumelos poderiam, fora dos tecidos atingidos, originar filamentos ou não.

O conceito de blastomicose foi criticado por micologistas por ferir a noção de especificidade da doença; não se referia a uma enfermidade causada por determinado agente patogênico, mas a um agrupamento heterogêneo de patologias, com quadros clínicos e agentes etiológicos diversos, agrupamento sujeito a debates constantes. Pesquisadores esforçaram-se para propor novos nomes para as entidades nosológicas específicas em substituição ao termo geral blastomicose. A maioria das propostas das novas denominações derivava dos nomes sugeridos para o agente etiológico. Contudo, as nomenclaturas botânicas sofriam frequentes modificações, seja pela aplicação da lei de prioridade, seja pelo desmembramento ou pela reclassificação de gêneros antigos. Como o vocabulário nosológico era intimamente relacionado ao etiológico, as mudanças nas classificações e nas denominações dos fungos levavam a modificações nos nomes das doenças por eles causadas (ALMEIDA, 1939). Assim, diversos vocábulos sucederam-se como alternativas ao termo blastomicose e, logo, foram abandonados quer por não abrangerem todos os fungos, quer por derivarem de gêneros que caducavam. Era, portanto, muito grande a instabilidade na terminologia médica.

Fizeram-se também tentativas de limitar o significado da palavra. Alguns autores passaram a usar ‘blastomicose propriamente dita’ ao se tratar das sacaromicoses (CONGRESSO..., 1913) ou sugeriam o uso do termo para as blastomicoses europeias, diferenciando-as das americanas (LUTZ, 1908a; LUTZ; 1908b). Ressaltando a característica de dimorfismo apresentada pelos agentes etiológicos, Lutz utilizou o termo hifoblastomicoses americanas ao se referir aos casos por ele descritos, à doença estudada por Posadas e à micose descrita por Gilchrist.

Em 1909, Beurmann e Gougerot propuseram uma classificação que buscava separar os fatos definidos naquele momento dos ainda obscuros, criando o termo exascose para designar as micoses devidas a parasitas da família Exoasceas (BEURMANN; GOUGEROT, 1909). Esse grupo compreendia as sacaromicoses e as endomicoses devidas a gêneros que estavam já bem definidos: *Saccharomyces* e *Endomyces*. Nesse grupo, foram

incluídas também as micoses devidas ao *Atelosaccharomyces* (parte do gênero *Cryptococcus*) e aquelas causadas por parasitas ainda mal determinados, classificados nos novos gêneros *Parasaccharomyces*, *Zymonema*, *Parendomyces* (dissociados do antigo gênero *Cryptococcus*).

Para os micologistas franceses, exascose não era sinônimo de blastomicose, pois reservavam esse termo para doenças produzidas pelos parasitas não classificados ainda. A família *Exoasceas* possuía seis gêneros: *Atelosaccharomyces*, *Parasaccharomyces*, *Parendomyces*, *Saccharomyces*, *Endomyces* e *Zymonema* e as doenças causadas por eles seriam chamadas atelosacaromicoses, parasacaromicoses, paraendomicoses, sacaromicoses, endomicoses e zymonematoses. Estas seriam as doenças causadas pelo novo gênero *Zymonema*, proposto por Beurmann e Gougerot, constituído por cogumelos que apresentam formas filamentosas e leveduriformes, entre os quais os referidos autores incluíam o produtor da blastomicose ‘dos americanos’. O termo reunia dois radicais gregos que significam filamento e levedo. Sugeriam os autores a espécie *Zymonema gilchrist* para o agente da micose de Gilchrist (BEURMANN; GOUGEROT, 1909; 1913).

Essa classificação foi muito comentada em trabalhos sobre as blastomicoses, Muitos autores brasileiros a utilizaram, endossando o gênero *Zymonema* (SPLENDORE, 1912b; HABERFELD, 1919), outros aceitavam a classificação, mas julgavam desnecessária a separação entre exascoses e blastomicoses (KEHL, 1915).

Outra via de conceituação foi o uso das palavras ‘moléstia’, ‘micose’ ou ‘doença’ seguida do nome dos pesquisadores que as descreveram. Surgiram, assim, a doença ou micose de Posadas-Wernicke, de Lutz, de Lutz-Splendore-Almeida, de Gilchrist, de Darling e vários outros epônimos.

Apesar das dificuldades assinaladas, o termo blastomicose resistiu às críticas e às classificações e foi utilizado por muitos autores, mesmo quando o consideravam impróprio. Para eles, era melhor adotar um termo universalmente conhecido, mesmo que criticável, a aceitar novas definições baseadas em grupos ou gêneros de fungos que eram modificados constantemente. Haberfeld (1919), por exemplo, apesar de criticar o termo blastomicose, utilizava-o por facilidade de compreensão. Para Renato Kehl, reinava a confusão no emprego da palavra blastomicose; “mas está consagrada pelo uso, e a denominação de blastomicose à doença que vamos estudar, não traz inconvenientes, porque o que não resta

dúvida é que as particularidades clínicas assinaladas na afecção formam uma entidade mórbida perfeitamente definida” (KEHL, 1915, p.18-19).

Não só o nome, mas também era controverso o que seria abrangido pelo grupo, que segundo Fialho (1946), nascera com a descrição do fungo causador do ‘sapinho’²⁴, em 1853, por Charles-Philippe Robin (1821-1885).

Nas blastomicoses, Adolpho Lutz agrupou, em 1908, três conjuntos de doenças. No primeiro, incluiu os casos descritos por Ferdinand Curtis, na França, e por Otto Busse e Abraham Buschke, na Alemanha. E sugeriu que a categoria blastomicose fosse limitada a esse primeiro grupo de doenças, cujos parasitas crescem da mesma forma nos tecidos e na cultura. No segundo grupo, pôs esporotricose e tricosporioses. No terceiro, enquadraram as micoses originadas por hifoblastomicetos, cujas formas nos tecidos seriam semelhantes aos coccídios²⁵ ou aos ovos de entozoários, ou seja, reunia aí micoses sistêmicas causadas por fungos dimórficos, que apresentam formas diferentes no ambiente e no hospedeiro. Nesse grupo, ficaram o caso de Posadas, o de Gilchrist e os casos descritos pelo próprio Lutz.

Para encerrar essa apresentação geral, devo ainda dizer que, no final do século XIX, foram descritas: a coccidioidomicose, a blastomicose, a criptococose, a esporotricose e a rinosporidiose; nas primeiras décadas do século XX, foi a vez da histoplasmose, da paracoccidioidomicose, da cromomicose e da lacaziose. A história de cada uma dessas doenças é complexa e abrange diversos debates que envolveram muitos pesquisadores e muitas instituições. Não seria possível relatar aqui a história dessas entidades. Mas torna-se necessário fazer um breve relato sobre algumas delas para contextualizar os debates sobre a doença de Lutz e entender as principais questões sobre o grupamento. A primeira doença a ser observada e descrita foi a de Posadas, na Argentina.

1.5 Breve história da doença de Posadas-Wernicke

Se abrimos um livro atual de patologia, leremos aí que se trata de uma micose sistêmica causada pelo fungo dimórfico *Coccidioides immitis*, conhecida também como

²⁴ Fialho cita o trabalho de Buschke que relata que esse fungo já teria sido identificado por Langenbeck, em 1839, e por Berg, em 1841.

²⁵ Protozoários dos gêneros *Eimeria* e *Isospora* são conhecidos como coccídios. São agentes de doenças conhecidas como coccidioses.

doença de Posada-Wernicke, febre do Vale de São Joaquim ou reumatismo do deserto. Apesar de se ter verificado que a coccidioidomicose é mais comum nos Estados Unidos, ela foi descrita, pela primeira vez, na Argentina, o que deu origem a debates e a indefinições sobre a procedência da doença. Considera-se hoje que é primária do Oeste dos Estados Unidos, podendo ser encontrada também no México, Argentina e Brasil.

Alejandro Posadas, nascido em 1870 em Saladillo, tornou-se um importante cirurgião argentino e publicou trabalhos sobre diversos temas como amputações, toracoplastias, tratamento de cistos hidáticos²⁶ etc.

Em 1892, quando era ainda estudante de medicina na Argentina, realizou o exame histopatológico das lesões de um paciente com quadro suspeito de micose fungoide²⁷. O paciente chamava-se Domingo Ezcurra, tinha 36 anos, estava doente há 3, era soldado da cavalaria. Havia prestado serviço na província do Chaco e morara nas províncias de Pampa, São Luís e Santiago del Estero. O paciente apresentava lesões em região malar direita, que cresceram, ulceraram e drenaram pus. Surgiram lesões vegetantes no nariz, no braço, nas extremidades e no tronco (POSADAS, 1892).

Ezcurra estava internado no Hospital Rawson de Buenos Aires. Com a ajuda do professor Roberto Johann Wernicke²⁸ (1854-1922), Posadas estudou a clínica e a histopatologia daquele mal e o reproduziu experimentalmente em animais. Encontrou um granuloma epitelióide com necrose caseosa, mas sem bacilos álcool-ácido-resistentes. O mais surpreendente foi a presença de organismos esféricos, com endosporos, que o autor denominou 'psorospermias'²⁹ considerando-os semelhantes a protozoários, em particular

²⁶ Há um vídeo disponível, em um site na internet, que apresenta o que seria a primeira cirurgia de cisto hidático realizada por Posadas no pátio do hospital de clínicas de Buenos Aires. Está disponível em <http://www.youtube.com/watch?v=nEIZJEmdhe0>, acesso em 02/04/2012.

²⁷ Ao contrário do que o nome indica, o termo micose fungoide, apesar de sugerir etiologia fúngica, é utilizado para nomear uma forma de linfoma cutâneo de células T. Representa uma doença linfoproliferativa originada de clones malignos de células T, decorrentes de alteração em seu processo de apoptose. A doença é crônica e lentamente progressiva. A pele torna-se infiltrada, pode simular eczema e outras doenças inflamatórias e pode haver placas e nódulos e até tumores ulcerados. A doença pode acometer linfonodos e órgãos internos.

²⁸ Filho de imigrantes germânicos, Roberto Johann Wernicke nasceu na Argentina em 1854, foi professor de patologia na Faculdade de Medicina de Buenos Aires. Em seu laboratório, foram descritas duas blastomicoses: a coccidioidomicose e a risnosporidiose.

²⁹ Psorospermias são parasitas protozoários que produzem estruturas arredondadas semelhantes a esporos ou cistos no tecido dos hospedeiros. Alguns acometem vertebrados e são classificados como *Coccidia*.

aos do gênero *Coccidia*³⁰. Quando morreu o paciente em 1898, foi realizada autópsia e as peças ficaram guardadas no Instituto de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina de Buenos Aires. Estas, inclusive a cabeça do cavalheiro, encontram-se no Museu de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Buenos Aires.

O caso foi publicado em 1892 por Wernicke, então professor de Posadas, como "Ueber einen Protozoenbefund bei mycosis fungoides", no *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde* e por Posadas, no *Circulo Médico Argentino* como "Um nuevo caso de micosis fungoidea com psorospermia" (Wernicke, 1992; POSADAS, 1892).

Em sua tese inaugural, publicada em 1894, Posadas concluía: encontrara uma psorospermia (protozoário) capaz de produzir tumores cutâneos e ganglionares em humanos e passível de ser inoculada em animais³¹ (POSADAS, 1900).

Em 1898, Eliseo Canton, médico argentino, propôs para o agente o nome *Coccidium* de Posadas, posteriormente modificado para *Posadasia esferiforme*, mas esses nomes caíram em sinonímia (ALMEIDA, 1939).

Após a descrição inicial, a doença foi observada por médicos e pesquisadores da Califórnia. Em 1893, em São Francisco, Emmet Rixford³² se deparou com um paciente de 40 anos, português, internado no hospital daquela cidade com uma ferida no pescoço, que havia surgido sete anos antes e que crescera gradativamente. Novas lesões surgiram nas sobrancelhas, cresceram e edemaciaram as pálpebras. O quadro se agravou desfigurando o paciente ao acometer olhos, nariz e lábios superiores. No estudo microscópico da lesão, Rixford encontrou grande número de corpos esféricos, com cápsula muito refringente, que se multiplicavam por endoesporulação. Foram realizados tratamentos tópicos e cirúrgicos, mas o paciente faleceu em 1895.

Na autópsia, foram encontrados nódulos nos pulmões, nas adrenais, nos linfonodos, no fígado, no peritônio, na próstata, no baço e nos testículos. No exame histológico, foram observados granulomas com necrose caseosa contendo muitos organismos semelhantes a protozoários. Culturas foram realizadas por dois microbiologistas: não houve crescimento

³⁰ A ordem *Coccidia* pertence à classe *Sporozoa*, possui protozoários dos gêneros *Eimeria* e *Isospora*. São agentes de doenças conhecidas como coccidioses.

³¹ Nesse período, estava em estudo a teoria da origem protozoária dos tumores.

³² Emmet Rixford nasceu, em 1865, no Canadá. Graduou-se em medicina na Cooper Medical College em São Francisco, em 1891. Foi professor de cirurgia na Universidade de Stanford. Faleceu nos Estados Unidos em 1938.

de organismos em uma das tentativas, mas, na outra, cresceu um fungo que foi descartado como contaminante. Rixorfd inoculou com sucesso o material infeccioso em animais. Esse paciente foi apresentado à Sociedade Médico-Cirúrgica de São Francisco, em 5 de março de 1894, e uma notícia sobre ele foi publicada no *Occidental Medical Times*, em maio daquele ano (FIALHO, 1946). Posteriormente, esse caso ficaria conhecido como o segundo relato registrado de coccidioidomicose.

O médico Thomas Caspar Gilchrist (1862-1927), que participou da publicação com Rixford, foi professor de dermatologia na Universidade de Maryland e no Hospital John Hopkins e presidente da Associação Americana de Dermatologia em 1909. Gilchrist examinou o material e concluiu que se tratava de um protozoário semelhante à *Coccidia*. Com ajuda do parasitologista Charles Wardell Stiles³³, Gilchrist e Rixford estudaram o parasita e o denominaram *Coccidioides* (“semelhante *Coccidia*”) *immitis* (“não ameno”). Propuseram que a doença poderia ser causada por duas espécies de *Coccidioides*: *C. immitis* e *C. pyogenes* (RIXFORD; GILCHRIST, 1896).

Em 1900, William Ophüls³⁴ e Herbert Charles Moffitt³⁵ relataram, no *Philadelphia Medical Journal*, o isolamento de um fungo a partir de um caso fatal da doença. Inicialmente, consideraram-no um contaminante, mas, após o inocularem em animais, concluíram que se tratava do agente da doença, um fungo que apresentava forma filamentosa em culturas e forma esférica nos tecidos e se reproduzia por meio de esporos (OPHÜLS; MOFFITT, 1900).

Cinco anos depois, Ophüls publicou novas informações sobre a doença, propondo para ela o nome “granuloma coccidoide”. Descreveu-a como infecção granulomatosa com manifestação pulmonar primária além da cutânea, podendo acometer diversos outros órgãos. O autor considerou difícil a classificação do fungo: o único que se assemelhava a

³³Charles Wardell Stiles nasceu nos Estados Unidos da América em 1876. Stiles estudou medicina na França e especializou-se em zoologia médica nas universidades de Berlim e Leipzig. Trabalhou na Divisão de Indústria Animal do Departamento de Agricultura. Descreveu uma nova espécie de ancilóstomo chamada *Uncinaria americana* ou *Necator americanus*. Stiles foi professor do Johns Hopkins Medical School e Georgetown University. Charles Stiles faleceu em 1941.

³⁴William Ophüls (1872-1933) graduou-se em medicina na Europa, foi professor de patologia e bacteriologia na Universidade de Missouri e depois foi professor Cooper Medical College.

³⁵Herbert Charles Moffitt (1867-1950) nasceu em São Francisco em 1867. Graduou-se em medicina na Universidade de Harvard. Realizou estudos na Alemanha e França. Foi professor na Universidade da Califórnia.

ele era o agente do caso de pseudolupus vulgar³⁶, descrito por Gilchrist e William Royal Stokes³⁷, um blastomiceto com cápsula grossa, mas que, ao contrário do observado por Ophüls, reproduzia-se por brotamento. Ele discordava de Howard Taylor Ricketts³⁸, que incluía os dois fungos no mesmo grupo: *Oidia*.

Retificando a própria afirmação que fizera em seu trabalho inicial, de que as culturas continham ‘oidia’ (OPHÜLS, 1900), Ophüls afirma, em 1905, que as formas arredondadas seriam clamidosporos (OPHÜLS, 1905b), sugerindo então que os *Coccidioides* fossem classificados como ascomicetos. Em nota de rodapé, o autor reiterava as semelhanças entre os dois fungos que pertenceriam a um gênero interposto entre os blastomicetos e os hifomicetos; tendo Ricketts sugerido que se ampliasse o significado de *Oidium* de modo a incluir todo o grupo. No mesmo ano, Ophüls publicou “Coccidioidal Granuloma”, no qual considerava o caso de Posadas como a única ocorrência da doença vista fora da Califórnia. Ophüls diferenciava os casos desse estado daqueles oriundos de Chicago, qualificando os primeiros como “forma peculiar de oidiomicose” (OPHÜLS, 1905a, p. 2).

Vê-se assim que, desde o início, várias controvérsias acompanharam a busca por classificações e definições de cogumelos reconhecidos como agentes etiológicos específicos de cada forma de blastomicoses. O parasita foi classificado por muitos pesquisadores, nomes caíram em sinonímia, mas permaneceram com valor histórico. A lista é grande: *Megalosporidio*, *Coccidioides piogenes*, *Posadasia espheriformis*, *Oidium protozoides*, *Oidium coccidioides*, *Oidium immitis*, *Oidium pyogenes*, *Blastosporidium schoi*, *Zymonema immitis*, *Blastomycoides immitis*, *Blastomicoydes dermatitidis*, *Mycoderma immitis*. *Pseudococcidioides mazzai*, *Scopulariopsis americana*, *Glenospora*,

³⁶ Esse trabalho, publicado em 1898, será analisado mais adiante. Trata-se de um caso de blastomicoses norte-americana.

³⁷ William Royal Stokes nasceu nos Estados Unidos em 1870. Foi professor de patologia e bacteriologia no College of Physicians and Surgeons de Baltimore e diretor do laboratório da cidade. Quando realizava pesquisas sobre psitacose, infectou-se acidentalmente e morreu em 1930.

³⁸ Howard Taylor Ricketts nasceu nos Estados Unidos em 1871. Estudou a febre das montanhas rochosas e do tifo. Estudou em Viena e Paris. Foi professor de patologia da Universidade de Chicago. Sua primeira e mais importante publicação foi *Infection, Immunity, and Serum Therapy* em 1906. Ricketts morreu de tifo, na Cidade do México, quando desenvolvia pesquisas sobre a doença. O pesquisador brasileiro Henrique da Rocha Lima descreveu a causa do tifo epidêmico ou exantemático. O agente foi chamado de *Rickettsiaprowazeki*, em homenagem aos pesquisadores Ricketts e Stanislaus Von Prowazek, que morreram vítimas da moléstia quando tentavam estudá-la.

Geotrichum immitis, *Coccidioides esferiforme*, *Geotrichum dermatitidis*, *Geotrichum louisianoideum*.

Em 1927, Salvador Mazza e Sílvio Parodi descreveram um caso de micose laríngea³⁹. Fonseca (1928) propôs o nome *Pseudococcidioides mazza*. Almeida (1939) apontou como agente o *Coccidioides immitis*.

Nas duas décadas seguintes, os artigos publicados na área procuraram diferenciar os fungos desta e de outras micoses, especialmente a blastomicose norte-americana⁴⁰. Algumas pesquisas apresentam os sinais radiológicos da doença e outras, o pulmão como porta principal da infecção (HIRSCHMANN, 2007). Nesse período, tiveram início também as pesquisas sobre testes cutâneos utilizando antígenos solúveis para auxiliar o diagnóstico (HIRSH; BENSON, 1927).

O conhecimento sobre o tema ampliou-se na década de 1930 graças a estudos clínicos e epidemiológicos realizados do Vale de São Joaquim⁴¹. Desde sua descrição até 1936, o granuloma coccidioide era a única manifestação conhecida da infecção por fungos do gênero *Coccidioides*. Grande parte das vítimas residia naquele vale. Embora a incidência fosse pequena, a doença era temida, pois apresentava taxa de mortalidade de aproximadamente 50%. O Vale de São Joaquim era considerado, também, área endêmica de doença conhecida por febre do vale, febre do deserto, reumatismo do deserto ou febre do Vale São Joaquim. A moléstia apresentava-se com quadro semelhante ao da gripe, mas logo se manifestava com eritema nodoso ou, menos frequentemente, eritema multiforme. Em geral, a doença curava-se em semanas ou meses (HIRSCHMANN, 2007). Sua epidemiologia e a identificação de seus dois espectros são um capítulo interessante da história das blastomicoses e, por isso, relato-o aqui brevemente.

³⁹O debate sobre essa possível doença descrita na Argentina envolve Almeida e Fonseca e entra em um campo de discussão sobre os agentes da coccidioidomicose e da blastomicose sul-americana, o que será retomado no terceiro capítulo.

⁴⁰Aqui tratamos da doença, que hoje é chamada blastomicose, descrita por Gilchrist, em 1894, e que será relatada adiante.

⁴¹O Vale Central é um vale largo e plano que se situa na parte central do estado da Califórnia, nos Estados Unidos. Nessa região, estão algumas das mais produtivas iniciativas agrícolas do estado. O vale se estende de norte a sul do estado, por cerca de 600 km. A metade norte é chamada Vale de Sacramento e a metade sul é conhecida como Vale São Joaquim. As duas metades são unidas pelo delta dos rios Sacramento e San Joaquim, uma ampla área de canais interconectados, leitos de rios e pântanos. O Vale de San Joaquim fica situado a sul do delta do Rio Sacramento em Stockton. Apesar da maior parte do vale ser rural, contém algumas cidades de média dimensão, como Stockton, Fresno, Visalia, Modesto, Bakersfield e Merced.

Em 1929, Harold Chope, estudante de medicina que participou de uma investigação sobre *C. Immitis* inalou, de uma cultura, esporos do fungo, no laboratório de Ernest Dickson,⁴² na Escola de Medicina da Universidade de Stanford. Dias depois, apresentou sintomas como febre, dor torácica e tosse produtiva⁴³. A radiografia de tórax mostrou pneumonia lobar. Mais tarde, Chope desenvolveu eritema nodoso. Tanto o exame do escarro, como a cultura e a inoculação em animais foram positivos. Chope melhorou ao longo de meses.

Quando Dickson, em 1936, solicitou ajuda das autoridades de saúde locais para os casos de granuloma coccidioidico, encontrou a ex-aluna, Myrnie Gifford⁴⁴, que trabalhava no Departamento de Saúde, onde vinha estudando a febre do vale. Essa doença, como dissemos, caracterizava-se por tosse aguda, dor torácica, febre, pneumonia lobar e eritema nodoso. Preparando-se para a visita de Dickson, Gifford revisou os casos de infecção por *Coccidioides* e percebeu que três dos quinze casos apresentavam eritema nodoso. Quando soube disso, Dickson, lembrando-se de Choper, indagou se não se tratava da mesma doença. A partir de então, foram pesquisadas as histórias epidemiológicas e realizados testes cutâneos com coccidioidina⁴⁵ nos casos de Febre do Vale. Todos foram positivos e, na maioria, havia conexão entre o contato com poeira e a infecção. Charles E. Smith, colega de classe de Choper, foi convidado a substituí-lo no laboratório e também se contaminou (SMITH, 1940; HIRSCHMANN, 2007).

Smith procurou os casos relacionados ao *Coccidioides* que apresentavam eritema nodoso e eritema polimorfo. Dos casos visitados, metade correspondia a trabalhadores rurais que migraram para a Califórnia na década de 1930 para escapar das tempestades de

⁴²Ernest Charles Dickson (1881-1939) foi professor de saúde pública e medicina preventiva. Estudou medicina na Universidade de Toronto, realizou estudos em patologia no Hospital Johns Hopkins e foi para Stanford em 1908, onde passou o resto de sua vida acadêmica, até 1913, juntamente com Ophüls no Departamento de Patologia e depois no Departamento de Medicina.

⁴³ Tosse produtiva é o termo dado pelos médicos à tosse com eliminação de secreção.

⁴⁴Myrnie Gifford (1892-1966) graduou-se em medicina na Universidade de Stanford. Em 1934, ela iniciou seus trabalhos no Kern County Department of Health.

⁴⁵ Testes intradérmicos são exames realizados com objetivo de se detectar a sensibilidade (ou imunidade) de um indivíduo a certo antígeno. É realizada uma injeção intradérmica de um purificado protéico extraído de um patógeno. Nesse tipo de teste, avalia-se a imunidade mediada por células específicas para o antígeno inoculado. O antígeno utilizado para verificar a sensibilização ao *C. immitis* é denominado coccidioidina e ao *P. brasiliensis* paracoccidioidina.

areia do centro-oeste, conhecidas como “Dust Bowl”⁴⁶. Smith concluiu então que a infecção se dava por inalação de esporos. Examinou as propensões de raça, de gênero, de idade e descreveu casos assintomáticos da infecção (SMITH, 1940; SMITH et al, 1946a; SMITH et al, 1946b).

Em 1940 e 1941, quando pilotos do exército americano começaram a ser treinados no local, Smith e seus colaboradores alertaram sobre o risco de infecção e passaram a realizar testes cutâneos nos militares, quando chegavam e depois periodicamente, muitos militares foram contaminados (SMITH et al, 1946b; HIRSCHMANN, 2007).

Nas últimas décadas, os estudiosos dedicaram-se especialmente aos agentes antifúngicos, à taxonomia, à epidemiologia e às técnicas de diagnóstico. Em 2002, foi descrita uma nova espécie do gênero *Coccidioides*: *C. posadaii* (FISHER; KOENIG; TAYLOR, 2002). As duas espécies do gênero passaram a ser definidas em espaços geográficos distintos: *C. immitis* encontrada na Califórnia e *C. posadaii*, nos demais locais⁴⁷. Interessante é o trabalho de Canteros e colaboradores que caracterizaram geneticamente o parasita implicado no caso descrito por Posadas por meio do exame das peças do corpo de Domingos Ezcurra guardadas no Museu de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Buenos Aires. Utilizando fragmentos de diferentes lesões, os pesquisadores realizaram exames imunohistoquímicos que identificaram a espécie, recentemente descrita: *C. posadaii* (CANTEROS et al 2009).

A doença, encontrada no continente americano é, hoje, denominada coccidioidomicose. As regiões de clima semiárido, a parte central do Vale de São Joaquim, na Califórnia, o Sudoeste dos Estados Unidos e os estados do norte do México possuem maior endemicidade. Embora geograficamente restrito, o microrganismo algumas vezes se propaga a maiores distâncias por meio de tempestades de poeira. Trata-se de uma micose sistêmica causada pelos fungos dimórficos *Coccidioides immitis* e *Coccidioides posadaii*. A inalação de seus artroconídios causa infecção respiratória aguda, autolimitada e geralmente benigna, que pode ser assintomática ou variar de algo similar a uma gripe comum branda a uma doença grave, disseminada e potencialmente fatal, capaz de acometer meninges e pele.

⁴⁶“Dust Bowl”, que em português significa taça de areia, foi um fenômeno climático que ocorreu nos Estados Unidos nos anos 1930, caracterizado por tempestades de areia. Práticas inadequadas de agricultura deixaram o solo exposto aos ventos, que desencadearam a seca, com alto nível de partículas de solo suspensas no ar. Grandes núvens de poeira encobriam o sol durante dias.

⁴⁷ Antes denominados *C. Immits* CA (Califórnia) e non CA (não Califórnia).

Após inalação, os artroconídios adquirem forma esférica e crescem, dando origem a esférulas (esporângio) no interior das quais há endosporos. Quando maduras, apresentam parede espessa e, quando ela se rompe, os endosporos são liberados, podendo eles formar, em seguida, novas esférulas.

No Brasil, durante muitos anos, a doença em questão e aquela descrita por Lutz, em 1908, foram consideradas a mesma doença, causada por um único fungo, o *Coccidioides immitis*. No continente americano, ocorreram controvérsias sobre a etiologia e a diferenciação dos casos, envolvendo também disputas de prioridades entre pesquisadores pelas descrições de agentes e quadros clínicos.

Antes dessas controvérsias, nos Estados Unidos, houve estudos e debates para diferenciar os casos descritos na Califórnia dos casos descritos em Chicago, que são mais um trecho da história desse agrupamento.

1.6 A blastomicose norte-americana: primeiras descrições da doença que herdou o nome do grupamento

Em 1894, na sessão da American Dermatological Association de Washington, Gilchrist apresentou um caso que havia sido diagnosticado como ‘escrofuloderma crônico’, suspeitando ele que se tratava de uma doença causada por protozoário (GILCHRIST, 1894; 1896). Meses depois, Otto Busse⁴⁸, na Alemanha, descreveu um parasita semelhante.

Gilchrist e Stokes, em 1898, publicaram “Um caso de pseudo-lupus vulgar causado por um *Blastomyces*”. Descreviam um caso caracterizado por lesões cutâneas semelhantes àquelas encontradas nos casos de tuberculose. Os pesquisadores realizaram exame histopatológico, cultura micológica e inoculações em animais. Os autores chamaram de dermatite blastomycética essa patologia e o fungo, *Blastomyces dermatitidis* (GILCHRIST; STOKES, 1898). Em 1907, W. W. Hamburger demonstrou o dimorfismo térmico do fungo (HAMBURGER, 1907).

No Brasil, Olympio da Fonseca Filho e Antônio Eugênio de Arêa-Leão relataram um caso possível dessa patologia, cujo diagnóstico etiológico baseava-se apenas em exame

⁴⁸ Otto Busse foi um patologista germânico, nascido em 1867. Busse foi assistente no Instituto de Patologia, chefe do Departamento de Anatomia Patológica no Instituto de Higiene em Posen e professor de anatomia patológica em Zurique. Faleceu em 1922.

histopatológico. Outros autores, entre eles Floriano P. de Almeida, duvidaram que se tratasse de dermatite blastomicética⁴⁹ (FONSECA; ARÊA-LEÃO, 1928).

A esse respeito, trabalhos importantes foram desenvolvidos por pesquisadores norte-americanos como Rickett, Frank Hugh Montgomery⁵⁰ e Oliver Samuel Ormsby⁵¹ (ALMEIDA, 1939). Ludvig Hektoen⁵² pesquisou o agente da blastomicose (1899a; 1899b) e realizou estudo comparativo entre essa doença e o granuloma coccidioídico (1907).

Diferenciaram-se duas formas da doença: a cutânea, chamada dermatite blastomicética, e a blastomicose sistêmica ou generalizada, tornando-se esses nomes sinônimos da doença, que passou também a ser conhecida por moléstia de Chicago, blastomicose norte-americana ou doença de Gilchrist. Em 1951, J. Schwatz e G. L. Baum verificaram que todos os casos cutâneos eram secundários a lesões pulmonares. Em 1955, Wilson e colaboradores relataram casos de inoculação cutânea primária⁵³ (ZAITZ et al., 1998).

O agente dessa doença recebeu diversas denominações: *Zymonema dermatitidis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus Gilchrist*, *Zymonema Gilchrist*, *Cryptococcus dermatitidis*, *Mycoderma dermatitidis*, *Blastomicoides dermatitidis*, *Geotrichum dermatitidis*, *Endomyces dermatitidis*, *Torulopsis dermatitidis*, *Gilchristia dermatitidis*. Em 1933, Almeida propôs a espécie *T. dermatitidis*, e em 1939, acompanhando os novos estudos, considerava-o *Z. dermatitidis* (ALMEIDA, 1933). Para esse pesquisador, “a enorme sinonímia que o parasito apresenta já nos demonstra quão imprecisos têm sido os estudos realizados a seu respeito” (ALMEIDA, 1939, p. 365).

Hoje, considera-se que essa infecção de evolução aguda ou crônica é causada pelo fungo dimórfico *Blastomyces dermatitidis*. É endêmica em regiões dos Estados Unidos e Canadá, mas encontrada também na África e na Índia. A infecção pulmonar primária é a

⁴⁹ O debate sobre esse caso será retomado no capítulo 3.

⁵⁰ Frank Hugh Montgomery (1862-1910), dermatologista norte-americano, foi professor associado de dermatologia no Rush Medical College, e médico dermatologista em diversos hospitais: Presbiteriano, Santa Elizabeth, Sant Anthony de Padua e Oak Park.

⁵¹ Oliver S. Ormsby (1874-1954) foi professor e chefe do Departamento de Doenças Cutâneas e Venéreas do Rush Medical College e do Departamento de Dermatologia do Hospital Presbiteriano.

⁵² Ludvig Hektoen (1863-1951) foi chefe do Departamento de Patologia da Universidade de Chicago e diretor do Instituto de Doenças Infecciosas John MacCormick.

⁵³ Casos em que a porta de entrada do fungo foi a pele.

regra e pode ser assintomática ou sintomática. Os sintomas pulmonares podem ser agudos: tosse produtiva, febre e dor torácica; ou crônicos: tosse, dispneia, emagrecimento e adinamia. O acometimento cutâneo é frequente e geralmente decorre de disseminação hematogênica. Podem surgir lesões vegetantes, verrucosas, ulceradas e abscedantes. Pode atingir os ossos, o trato genito-urinário, o sistema nervoso central, os olhos, as adrenais, o fígado e o baço. Só excepcionalmente a mucosa oral é acometida.

Como o nome da micose está intimamente ligado ao de seu agente, a doença herdou o controverso nome do grupamento todo, e ficou conhecida como blastomicose pelo fato de seu agente pertencer ao gênero *Blastomyces*. Muitos autores ainda utilizam o adjetivo ‘norte-americana’, de modo a diferenciá-la das demais, mesmo não se tratando de patologia encontrada exclusivamente naquele país.

1.7 Blastomicose europeia: blastomicose verdadeira ou sacaromicose?

Mais uma vez, na história do grupamento blastomicose, uma confusão taxonômica. A blastomicose europeia foi descrita por pesquisadores na Alemanha e estudada em muitos países por pesquisadores que propuseram diferentes espécies de fungos como agente etiológico.

Francesco Sanfelice⁵⁴, médico italiano, isolou em 1894 um fungo do suco de pêssego. Um ano mais tarde, comprovou sua patogenicidade por meio da inoculação em animais. A levedura foi denominada *Saccharomyces neoformans*.

Em 1894, também na Alemanha, Otto Busse e Abraham Buschke acompanharam um paciente portador de periosteíte crônica da tíbia. Busse isolou o agente e o nomeou *Saccharomyces sp* (LACAZ et al., 2002). Encontrou no exame histopatológico processo granulomatoso com células gigantes e parasitas. Nas culturas, o parasita se apresentava de forma arredondada com membrana de duplo contorno.

Em 1896, Curtis isolou um fungo de uma lesão tumoral e o denominou *Saccharomyces subcutaneus tumefaciens* (CURTIS, 1895; 1896). O gênero *Saccharomyces*

⁵⁴Francesco Sanfelice (1861–1945), patologista e higienista italiano, foi professor de higiene na Universidade de Modena.

havia sido criado por Pier Andrea Saccardo⁵⁵. Em 1901, Vuillemin enquadrou esse fungo no gênero *Cryptococcus*, que fora criado em 1833 por F. T. Kuetzing, devido à ausência de ascosporos (LACAZ et al., 2002). O termo neoformans foi incluído definindo a espécie *C. Neoformans* e indicando a ideia de que aquele fungo causava neoplasia, refletindo uma tendência a associar organismos daquele tipo a lesões de câncer. Em 1905, foi descrito como parasita do sistema nervoso central por von Hasseman.

Outros casos foram descritos. Em 1916, nos Estados Unidos, J. L. Stoddard e E. C. Cutler denominaram o agente *Torula histolytica* (STODDARD; CUTLER, 1916; EVANS, 1922).

Só em 1935, Rhoda W. Benham⁵⁶ concluiu que os gêneros *Saccharomyces*, *Cryptococcus* e *Torula* deviam pertencer a um único gênero. Mais tarde, a doença foi chamada pelo nome de criptococose e atribuída ao agente, *Cryptococcus neoformans*.

O agente também foi chamado: *Sacchamomyces neoformans*, *Torula neoformans*, *Blastomyces neoformans*, *Torulopsis neoformans*. A doença recebeu outras denominações: sacaromicose, torulose e blastomicose europeia, nome que indicava a região onde fora descrita, estabelecendo a diferença entre este quadro e os demais agrupados sob o nome de blastomicoses americanas.

Posteriormente, com a descrição de novas doenças, os autores revisariam as classificações e introduziriam novas blastomicoses, como a cromomicose e a doença de Jorge Lobo.

1.8 Cromoblastomicose: primeiras descrições da blastomicose negra

Outra blastomicose foi observada primeiramente no Brasil. A cromoblastomicose seguiu a história do grupamento e passou por diversas mudanças em seu nome e por debates em torno de seus agentes. Fato peculiar na história dessa doença é a questão da especificidade. Hoje entendemos as doenças como entidades específicas, com agente

⁵⁵Pier Andrea Saccardo (1845-1920), micologista e botânico italiano, foi professor de história natural botânica na Universidade de Pádua.

⁵⁶Rhoda W. Benham (1894-1957) nasceu em 1894 nos Estados Unidos. Foi uma importante professora de micologia. Em sua homenagem, foi criado o prêmio que leva seu nome, que é dado a micologistas que realizam importantes contribuições para a micologia médica.

etiológico próprio, mas, no caso particular dessa micose, alguns fungos de diferentes gêneros e espécies podem causar o mesmo quadro clínico denominado cromoblastomicose. A peculiaridade dessa entidade nosológica trouxe mais confusão ao tão controverso grupamento.

Em 1911, José Maria Gomes e Alexandrino Pedroso observaram, em São Paulo, o primeiro caso dessa doença e o publicaram somente em 1920. O agente descrito foi analisado por Alexandre Joseph Emile Brumpt⁵⁷, professor de parasitologia da Faculdade de Medicina de São Paulo, que julgou se tratar de fungo do gênero *Hormodendrum*. Amostras foram enviadas para a Europa e Paul Verdun o classificou como *Hormodendrum pedrosoi*, em 1921 (ALMEIDA, 1939).

Max Rudolph, médico alemão que viveu no Brasil, publicou seis casos da doença chamada “figueira”⁵⁸ em 1914. Rudolph isolou fungos de cor escura, obteve culturas verdes ou enegrecidas e sucesso na inoculação em animais, mas não descreveu aspectos histopatológicos da doença (RUDOLPH, 1914). Os corpúsculos escleróticos encontrados no exame histopatológico, patognomônicos da doença, foram descritos um ano depois por pesquisadores americanos. O trabalho de Rudolph não é muito relatado em publicações sobre o histórico da doença e a maioria dos livros traz os trabalhos de Medlar e Lane como pioneiros.

Mas em 1915, foi publicado nos Estados Unidos o primeiro caso norte-americano estudado por Edgar M. Medlar⁵⁹ (1887-1956), que pesquisou o fungo (MEDLAR, 1915a; 1915b) e C. G. Lane⁶⁰, aspectos clínicos (LANE, 1915). Os dois trabalhos identificaram o agente *Phialophora verrucosa*. No trabalho de Gomes e Pedroso, em 1920, é publicado o primeiro caso observado por eles em 1911 e mais três casos vistos posteriormente. O agente também é considerado *P. verrucosa* e a doença chamada dermatite verrucosa (PEDROSO; GOMES, 1920).

⁵⁷ Alexandre Joseph Emile Brumpt (1877 –1951), parasitologista francês estudou zoologia e parasitologia em Paris. Foi professor da Faculdade de Medicina e diretor do laboratório de parasitologia de Paris. Realizou pesquisas na África e América Latina. No Brasil, foi professor de parasitologia da Faculdade de Medicina de São Paulo.

⁵⁸ O termo figueira também foi utilizado para expressar uma doença que acomete o gado, também conhecida como verruga bovina.

⁵⁹ Médico do Departamento de Patologia do Hospital da Cidade de Boston.

⁶⁰ Médico do Departamento de Dermatologia do Hospital da Cidade de Boston.

No Brasil, a doença foi estudada por diversos pesquisadores, entre eles: Olympio da Fonseca Filho, Arêa-Leão, Fernando Terra, no Rio de Janeiro; Flaviano Silva e E. Araújo, na Bahia; Jorge Lobo, em Pernambuco; Floriano de Almeida, em São Paulo; Oscar Pereira, no Rio Grande do Sul; e Aroeira Neves, em Minas Gerais. Esses estudos verificaram que a doença era mais comum no estado de São Paulo, acometia preferencialmente lavradores, do sexo masculino, entre 30 e 50 anos. Os autores a descreviam como dermatose parasitária de aspecto polimorfo, que podia se iniciar como pápulas, nódulos ou lesões verrucosas. Na maioria das vezes, acometia os membros inferiores secundariamente a traumatismos por vegetais, limitando-se à pele e ao tecido subcutâneo, sem grande repercussão sistêmica. Foram identificados alguns fungos que foram nomeados, criando-se gêneros e espécies. Os principais gêneros descritos nesse período foram *Fonsecaea* e *Phialophora*. Os pesquisadores descreveram exame microscópico dos parasitas marcante: os elementos parasitários, ora livres, ora fagocitados, observados na forma de corpúsculos redondos acastanhados. As culturas eram verde-escuras ou enegrecidas.

Hoje as espécies mais frequentemente causadoras da doença são *Fonsecae pedrosoi* e *Cladophialophora carrionii*, menos frequentemente, *Phialophora verrucosa*, *Rhinocladiella aquaspersa*, *Exophiala dermatitidis*, *E. jeanselmei* e *E. Spinifera* (QUEIROZ-TELLES et al, 2008)

A história da cromomicose se encontra com a da doença de Lutz ao compartilhar o grupamento, pesquisadores, instituições e uma disputa que já estava em andamento, envolvendo a então chamada blastomicose brasileira. Floriano P. de Almeida e Olympio da Fonseca Filho debateram o tema blastomicoses intensamente nas décadas de 1930 e 1940.

Conhecida inicialmente como dermatite verrucosa, nome que designa a aparência das lesões, comuns, mas não específicas a esse quadro, a cromomicose também passou por mudanças de nome atreladas a de seus agentes. Em 1922, Fernando Terra, Magarino Torres, Olympio da Fonseca Filho e Arêa-Leão propuseram o nome cromoblastomicose aludindo às características tintoriais dos parasitas nos tecidos acometidos (Terra et al. 1922). Alguns autores utilizaram os termos blastomicose negra ou blastomicose pigmentada. Esses nomes remetiam ao grupo de blastomicoses descritas décadas antes e que ainda estava em estudo em diversos países. Almeida e Morris Moore⁶¹ realizaram

⁶¹ Pesquisador norte-americano que permaneceu no Brasil para a pesquisa de algumas micoses.

estudos sobre o tema em 1936 e usaram um nome mais simples: cromomicose. Esses pesquisadores descreveram gêneros e espécies para alguns dos parasitas causadores, como os gêneros *Botrytoides* e *Phialoconidiophora* e as espécies *Phialophora macrospora*, *Botrytoides monophora*, *Phialoconidiophora guggenheimia*, *Phialoconidiophora compactum* (ALMEIDA, 1939).

A doença foi incluída nas classificações das micoses entre as blastomicoses, como fez Rocha Lima, que a incluiu nas suas descrições sobre histopatologia de blastomicoses exóticas (FIALHO 1946).

1.9 Blastomicose queloidiana: a blastomicose de Jorge Lobo, dos índios e da Amazônia

Em 1931, Jorge Lobo observou em Recife um doente que havia morado no Amazonas e apresentava lesões queloidianas⁶² localizadas no dorso. A doença tinha vinte anos de evolução, sem repercutir sobre o estado geral⁶³.

No exame direto e em cortes histológicos, o autor encontrou parasitas arredondados, com parede celular nítida e reprodução por gemulação. O autor não conseguiu reproduzir a doença em animais. Em sua obra *Contribuição ao estudo das blastomicoses* publicada em 1933, Lobo justifica classificar aquele caso como blastomicoses por ter encontrado parasita arredondado que se reproduzia por brotamento. Lobo encaminhou o material ao Instituto Oswaldo Cruz e, mais tarde, acompanhou o doente à capital federal (LOBO, 1931; 1933). Em 1933, Lobo relatou culturas desenvolvidas em Recife e em estudo no Instituto Oswaldo Cruz por Olympio da Fonseca Filho e Arêa-Leão, que apresentavam como pequenas colônias brancas que cresciam lentamente. Fonseca e Arêa-Leão (1940) discutiram as características do que seria a cultura do parasita e o classificam como *Glenosporella loboi* (ARÊA-LEÃO, GOTO, 1948).

Lobo (1933) descreveu também casos de cromomicose e de blastomicose brasileira, que ele considerava ser causada pelo *C. immitis*.

Em 1943, Fonseca descreveu um parasita semelhante ao encontrado por Jorge Lobo dando-lhe o nome de *Glenosporopisis amazônica*. Almeida e Lacaz, ecoando os debates

⁶² Lesões tuberonodulares semelhantes aos queloides.

⁶³ A história dessa doença será retomada no capítulo 3.

sobre a doença de Lutz, discordaram, em 1948, das proposições de Fonseca e Arêa-Leão, de criação desse novo gênero (ALMEIDA; LACAZ, 1948). Os autores apontaram a ausência de cultivo nos demais casos descritos da doença de Jorge Lobo e compararam o parasita dessa doença com o *P. brasiliensis*, sugerindo mantê-los em um mesmo gênero⁶⁴.

A doença descrita por Jorge Lobo é encontrada na zona intertropical, acomete principalmente o gênero masculino, exceto na tribo dos índios caiabi, na qual as mulheres representam 32 % dos casos da doença. Em 1971, foi identificado em golfinhos na costa da Flórida. Ainda hoje o parasita não foi cultivado⁶⁵.

A doença tem abundante sinonímia: doença ou micose de Jorge Lobo, blastomicose queloidiana, blastomicose tipo Jorge Lobo, granulomatose blastomicoide, blastomicose amazônica, miraip ou piraip, lepra dos caiabis, falsa-lepra e lacaziose. O agente também recebeu diversos nomes: *Lacazia loboi*, *Glenosporella loboi*, *Blastomyces brasiliensis*, *Glenosporopsis amazônica*, *Blastomyces loboi*, *Loboa loboi*, *Paracoccidioides loboi*, *Lobomyces loboi* (BRITO; QUARESMA, 2007).

1.10 Rinosporidiose: nova blastomicose descrita na Argentina

Em 1896, no laboratório de Wernicke, na Argentina, onde Posadas desenvolveu o primeiro trabalho sobre as blastomicoses, outro estudante de medicina, Guilherme Seeber observou mais um quadro clínico novo que se manifestava como pólipos nasais. No exame histopatológico do tecido doente, encontrou corpúsculos arredondados repletos de esporos. Como foi comum na história do grupamento blastomicoses, esse parasita foi também considerado um protozoário e denominado por Wernicke *Coccidium seeberi* (FIALHO, 1946).

Em 1900, Seeber apresentou sua tese de doutoramento: “Um nuevo esporozoário parasito del hombre”. Cinco anos depois, o agente foi denominado *Rhinosporidium kinealy*, e, em 1913, ganhou outro nome, *Rhinosporidium equi*. Esses nomes caíram em sinonímia e o parasita passou a chamar *Rhinosporidium seeberi* (ALMEIDA, 1939). Autores

⁶⁴Muito importante nos debates sobre a blastomicose sul-americana, Almeida, Fonseca e Leão encenaram debates e disputas que extrapolaram o tema e atingiram outras micoses e seus agentes. Esse debate será retomado no próximo capítulo, contextualizando-o com as demais controvérsias.

⁶⁵ Esse dado aumenta a curiosidade dos debates sobre o agente da doença de Jorge Lobo e o aproxima ainda mais das discussões sobre a micose de Lutz.

envolvidos no estudo da micologia médica classificaram essa doença entre as blastomicoses.

1.11 Entre febre amarela e malária no canal do Panamá: a histoplasmose

Malária e febre amarela dificultavam a construção do canal do Panamá. Com a descoberta do papel do mosquito na transmissão das duas doenças, em 1898-1900, teve início na zona onde se construía o canal uma campanha de controle dessas moléstias. Em 1905, o médico Samuel Taylor Darling⁶⁶ foi trabalhar no Hospital Ancon no Panamá, juntando-se à equipe comandada por Willian Gorgas para controlar a malária e a febre amarela e tornar possível a construção do canal.

Durante os dez anos que trabalhou no Panamá, o médico norte-americano publicou mais de setenta artigos e ficou conhecido entre os patologistas. Realizou estudos sobre doenças tropicais, como a malária e os insetos transmissores, as tripanossomíases, a leishmaniose, a filariose, a esquistossomose e a estrogiloidíase. Entre 1905 e 1906, Samuel T. Darling identificou lá três casos de uma nova doença. Os pacientes apresentavam febre, caquexia e esplenomegalia, sinais comuns entre trabalhadores que adquiriam febre amarela e malária, mas aqueles casos apresentavam peculiaridades: erupções pustulosas e ulcerações periorificiais, adenopatia, acometimento pulmonar, hepático e esplênico. Os pacientes foram a óbito. Nas autópsias realizadas, Darling encontrou granulomas no pulmão, no baço e na medula óssea, e identificou nessas lesões microrganismos arredondados. O parasita foi descrito como protozoário e chamado *Histoplasma capsulatum*. Dois dos três casos observados eram originários da ilha Martinica, onde se verificou mais tarde que a doença é endêmica (DARLING, 1906). O parasita foi rebatizado como *Cryptococcus capsulatus* por Aldo Castellani e A. Chalmers, em 1919, e como *Posadai capsulata* por Moore, em 1933 (ALMEIDA, 1939).

⁶⁶Samuel Taylor Darling nasceu nos Estados Unidos em 1872. Estudou medicina no College, os Physicians and Surgeons of Baltimore e graduou-se em 1903. Em 1905, Darling foi trabalhar no Hospital Ancon no Panamá, onde ficou por 10 anos. Após o sucesso da construção do canal e das medidas sanitárias realizadas naquele local, Darling seguiu para o Oriente onde estudou malária e ancilostomose na Malásia, Java e Fiji. Darling esteve no Instituto de Higiene de São Paulo para auxiliar no desenvolvimento de uma escola de saúde pública, mas foi acometido por um tumor cerebral e deixou o país. Foi operado nos Estados Unidos com sucesso.

Em 1912, Henrique da Rocha Lima, estudando material de casos examinados por Darling, sugeriu a natureza fúngica do agente e agrupou-o entre os causadores de blastomicoses. O dimorfismo do parasita só foi indentificado em 1934, por DeMonbreun⁶⁷ (SILVA, 2011). Mais tarde, Rocha Lima se dedicaria ao estudo de dermatoses tropicais pesquisando as blastomicoses exóticas.

1.12 Esporotricose

A primeira observação de esporotricose em humano foi feita por Benjamin Schenck, quando ainda era estudante de Medicina no Hospital John Hopkins, em 1896. Erwin Frick Smith, em 1898, classificou o fungo no gênero *Sporotrichum* (ALMEIDA, 1939). Em 1900, Hektoen e Perkins, estudando um novo caso, criaram a espécie *Sporothrix schencki*, que Beurmann e Gourgerot, em 1906, modificaram para *Sporotrichum schencki*. Outras espécies foram descritas, como *Sporotrichum beurmanni* (BEURMANN; GOURGEROT, 1913; ALMEIDA, 1939).

No Brasil, Lutz e Splendore (1907) publicaram um importante trabalho sobre o tema: “Uma micose observada em homens e ratos”. A publicação era resultado de anos de pesquisa sobre a doença, suas características clínicas, micológicas, anatomopatológicas e experimentais. Lutz (1908) agrupou a esporotricose entre as blastomicoses.

No país, muitos autores envolvidos nas pesquisas sobre as blastomicoses estudaram também as esporotricoses, como Lindenberg (1909), Aguiar Pupo, Walter Habermeld, Eduardo Rabello, Gaspar Viana, Fernando Terra, Waldemir Miranda e Jorge Lobo (ALMEIDA, 1939).

1.13 Blastomicoses na América do Sul: os debates sobre a blastomicose brasileira

A história da blastomicose é uma página de exaltação às pesquisas sul-americanas (LOBO, 1933, p. 3).

⁶⁷William DeMonbreun foi professor assistente no Departamento de Patologia de Vanderbilt Medical School (COLLINS, 2005).

As blastomicoses motivaram debates científicos no final do século XX e início do XXI, especialmente nos países do continente Americano. As histórias de muitas delas se confundem uma vez que, por períodos mais ou menos longos, se entrelaçaram teorias etiológicas, pesquisadores e quadros clínicos. Aspecto interessante na história desse grupo particular de micoses chamadas blastomicoses é que foram, inicialmente, descritas como doenças protozoárias: a blastomicose norte-americana, a coccidioidomicose, a histoplasmosose e a rinosporidiose, Tal associação foi favorecida pela semelhança que as formas teciduais dos agentes dessas doenças apresentam com os protozoários e também por força de analogia com esses parasitas, tendência observável em outras vertentes da microbiologia e da medicina tropical nas décadas de 1900 a 1920, quando se desenvolveram os conhecimentos sobre diversas doenças transmitidas por insetos vetores como a malária, a febre amarela e a tripanossomíases humanas e animais.

Muitos periódicos, publicações, pesquisadores e instituições dedicaram-se ao estudo do grupamento a partir da virada do século XIX para o XX. Caso especialmente rico em debates e questionamentos no processo de individualização do quadro clínico e etiológico foi a paracoccidioidomicose.

A doença descrita por Posadas e a doença descrita por Lutz foram protagonistas desses debates que envolveram principalmente cientistas brasileiros, mas que chegaram à América do Norte, à Europa e a outros países da América Latina.

No esforço de individualizar a paracoccidioidomicose, os autores tiveram de mobilizar várias outras doenças descritas e classificações propostas no país e no exterior. O debate envolveu importantes instituições e pesquisadores ligados inicialmente à dermatologia, depois a outras especialidades como a otorrinolaringologia.

O novo capítulo na história do agrupamento inicia-se com a publicação de Adolpho Lutz, em 1908, em que relatava dois casos de uma micose que acometia a boca e era encontrada no Brasil. De micose pseudo-coccídica à paracoccidioidomicose, houve longo caminho, percorrido por muitos cientistas e instituições de diversos estados, com idas e vindas, comprovações, negações e reafirmações, disputas e negociações.

Capítulo 2 – Doença de Lutz ou de Posadas-Wernicke? Primeiras discussões sobre a blastomicoses brasileira

2.1 O processo de negociação e consenso na definição das doenças como entidades biológicas específicas

A história desse agrupamento nosológico no continente americano é a história de um grande equívoco (RABELLO, 1945, p. 121)

A ideia de doença como representação da sociedade tem sido bastante utilizada pela historiografia recente. Nessa perspectiva, uma possibilidade é tomar a doença como evento biológico ou entidade orgânica pré-definida sobre a qual incidem as representações sociais. Entretanto, autores, como Simone Kropf, questionam a definição da doença como entidade biológica específica e como fato científico. Nessa abordagem, podemos analisar a doença, não como fato acabado, mas como fato construído (ROSENBERG, 1992; KROPF, 2009).

A doença é construída socialmente pelo pensamento e pela prática médica, não só na validação de certas condutas e de teorias cujos conceitos a definem como realidade biológica, mas a própria definição da doença é uma construção pactuada ou disputada entre diversos atores sociais. Esse percurso de negociação social inclui a utilização de teorias e modelos médicos que definem certas características físicas como sinais de uma dada entidade nosológica. Assim, podem ser analisados historicamente os fatores sociais que influenciam a definição e a legitimação de uma nova entidade nosológica. O desafio para o investigador aqui consiste em perceber a doença como processo biossocial de negociação e consenso. Na percepção, na definição e na legitimação de uma doença interferem variáveis como as teorias médico-científicas, valores culturais e interesses de variados atores sociais (ROSENBERG, 1992; KROPF, 2009).

Na análise da construção deste fato científico, caminho mais profícuo que procurar por influências sociais a partir dos produtos finais é acompanhar a transformação de objetos instáveis: as primeiras descrições de uma entidade mórbida desconhecida, as proposições sobre seu agente etiológico, seu modo de transmissão e seus tratamentos etc. Essa é a abordagem que adoto para meu objeto de estudo, a paracoccidiodomicose (LATOURET, 1934).

2000). Pretendo analisar as teorias aceitas e aquelas abandonadas, utilizando o princípio da simetria da sociologia do conhecimento para explicar tanto as crenças verdadeiras como as falsas. Essa perspectiva contraria a suposta autonomia do conhecimento e a ideia de que crenças tidas como verdadeiras não necessitam de explicação causal, só as falsas. A partir de dicotomias que dividem as crenças em verdadeiras e falsas, racionais e irracionais, certas ou erradas, buscam-se causas psicológicas ou sociológicas para explicar os supostos desvios, as falhas e as limitações que tiveram às que se situam no polo negativo do conhecimento. Mas, no caso da racionalidade, dos acertos, das verdades, supõe-se que não requeiram explicações causais, uma vez que acertos e verdades seriam autojustificados (BLOOR, 2010).

Pretendo, assim, analisar controvérsias que irromperam desde a primeira descrição até a aceitação da doença hoje conhecida como paracoccidiodomicose. Sigo a recomendação de Latour (2000, p. 17): “É a primeira decisão que temos que tomar: nossa entrada no mundo da ciência e da tecnologia será pela porta de trás, não pela entrada mais grandiosa da ciência acabada”.

Na construção do fato científico paracoccidiodomicose, no que diz respeito a sua definição biológica, com quadro clínico característico, agente etiológico definido e nome próprio, a porta escolhida é a obra do médico e pesquisador brasileiro Adolpho Lutz. Polivalente, em sintonia com os estudos biológicos e médicos que estiveram na ordem do dia, no Brasil e na Europa, Lutz é considerado “personagem-chave para se rastrear a evolução e o entrelaçamento das problemáticas científicas no âmbito da medicina experimental do último quartel do século XIX a meados do XX” (BENCHIMOL et al., 2003, p. 288).

2.2 Adolpho Lutz, a dermatologia, a micologia e a medicina tropical

Filho de imigrantes suíços, Adolpho Lutz nasceu no Rio de Janeiro em 1855. Cursou medicina na Faculdade de Berna, na Suíça, e, em 1881, retornou ao Brasil. Um ano depois, estabeleceu-se em Limeira, no interior do estado de São Paulo, onde realizou importantes estudos no campo da helmintologia, até 1885, quando se mudou para

Hamburgo, na Alemanha, para trabalhar com Paul Gerson Unna, nome conhecido na dermatologia (BENCHIMOL; SÁ, 2004b).

Unna (1850-1929) graduou-se em medicina em 1875, tendo dedicado sua tese de doutoramento ao estudo das estruturas da pele. Durante toda sua vida, investigou as moléstias cutâneas. Foi um dos fundadores do *Monatshefte für praktische Dermatologie*, primeiro periódico de dermatologia da Alemanha, no qual Lutz publicou diversos trabalhos, e do Dermatologicum, clínica especializada no estudo das doenças de pele. Naquela época, com a criação de clínicas, periódicos e sociedades, na Europa e, logo, no Brasil também, iniciava-se o processo de especialização médica, e não havia padronização na formação do especialista. A clínica fundada por Unna atraiu numerosos médicos interessados na dermatologia, entre eles Adolpho Lutz (BENCHIMOL; SÁ, 2004a).

As pesquisas deste foram muito significativas e seu trabalho foi reconhecido pelos pares. Segundo Azulay (2004, p. 11), nome importante na especialidade hoje, “Apesar de ter atuado em várias áreas da medicina, Adolpho Lutz foi, fundamentalmente, um dermatologista”. A trajetória de Adolpho Lutz é reivindicada por outras especialidades médicas porque ele foi, de fato, multifacetado. Lutz dedicou-se a pesquisas em bacteriologia, clínica médica, dermatologia, entomologia, helmintologia, malacologia, micologia, terapêutica, veterinária e protozoologia.

Após dedicar-se ao estudo não apenas da dermatologia, mas também da bacteriologia na Europa, em 1886, Lutz retorna ao Brasil. Além dos temas de clínica, passou a pesquisar a lepra. O interesse por essa doença e os laços com Unna possibilitaram que, em 1889, Lutz fosse indicado para supervisionar o tratamento da doença na ilha de Molokai, no Havaí (BENCHIMOL; SÁ, 2004a).

Lutz observou em São Paulo e no referido arquipélago muitos casos de doenças dermatológicas como: lepra, nodosidades justarticulares, psoríase, lúpus vulgar, líquen plano, lúpus eritematoso, epitelioma, rinoscleroma, ictiose, angioma, nevos, cistos dermóides, doença de Recklinghausen, lipomas, cistos epidérmicos, disidrose, furunculose, ainhum, linfocitoma cútis, linfoma, xantoma, molusco contagioso, urticária, eritema multiforme, pelagra, boubá, ixodíase, sarna, estrófulo, pediculose tunguáse, filariose, lesões causadas por aracnídeos e répteis. Entre as doenças dermatológicas causadas por

fungos, as dermatomicoses, Lutz relatou casos de micetomas, esporotricose, pitíriase versicolor e, entre as tinhas, o herpes tonsurans, o eritema marginado e a *tinea imbricata*.

De volta ao Brasil, em 1893, assumiu a direção do Instituto Bacteriológico de São Paulo, repartição do Serviço Sanitário do Estado de São Paulo. A pequena equipe desse Instituto era responsável pela preparação de vacinas; avaliação de substâncias para fins terapêuticos; pesquisas em bacteriologia relacionadas a epidemias e epizootias; e exames diversos para diagnóstico clínico (BENCHIMOL; SÁ, 2005). A partir de então, Lutz dedicou-se a estudos em laboratório e em campo de interesse para a saúde pública, como febre amarela, malária, cólera, febre tifoide e peste bubônica sem abandonar estudos em zoologia médica e dermatologia.

No final do século XIX, a febre amarela era o maior problema de saúde pública no Brasil. Pesquisadores de várias nacionalidades buscavam o micróbio causador. No Brasil, Domingos José Freire anunciara a descoberta do agente em 1879 e, da vacina, em 1883. O agente foi descrito como alga e chamado *Cryptococcus xanthogenicus*. Outros pesquisadores propuseram agentes como os fungos *Micrococcus tetragenus* (Carlos Juan Finlay) e *Fungos febris flavae* (João Batista Lacerda) (BENCHIMOL, 1999).

Lutz, então no Instituto Bacteriológico de São Paulo, pesquisava a febre amarela e não encontrava qualquer micróbio que pudesse ser o agente, questionando o método de alguns estudos. O pesquisador passou a verificar os agentes, os soros e as vacinas propostos, inclusive por Giuseppe Sanarelli. Conhecido bacteriologista contratado para fundar e dirigir o Instituto de Higiene Experimental em Montevideú, Sanarelli anunciou em junho de 1897 a descoberta do bacilo icteróide como suposto agente da febre amarela. Adolpho Lutz e Arthur Vieira de Mendonça viajaram para o Uruguai como representantes do governo paulista. Na volta, Lutz esteve em Buenos Aires onde conheceu Roberto Johann Wernicke e Alejandro Posadas. Examinou lá o doente Domingos Ezcurra e as preparações microscópicas relacionadas a seu caso (BENCHIMOL; SÁ, 2005).

2.3 A primeira publicação: a contribuição de Adolpho Lutz na definição da nova doença

Somos devedores de A. Lutz de algo muito simples: nada mais do que uma descrição exata e precisa do que são a síndrome clínica, e o parasito, da blastomicose dita 'brasileira' (RABELLO, 1945, p. 121).

Em 1945, Fernando Eduardo Rabello, dermatologista, filho de Eduardo Rabello, assim definiu o trabalho de Lutz, mas apesar do conhecimento e do prestígio deste e das ideias hoje vistas como corretas, as proposições de Lutz, nas primeiras décadas, não foram aceitas plenamente e foram objetos instáveis, segundo Latour (2000).

Em 1908, Adolpho Lutz publicou em *Brazil-Medico* "Uma mycose pseudococcidica localizada na bocca e observada no Brazil: contribuição ao conhecimento das Hyphoblastomycoses americanas". O trabalho era resultado de um estudo sobre a clínica, a histopatologia, as características microbiológicas do parasita nos tecidos e em meios de cultura e os tratamentos realizados em dois casos de uma entidade nosológica que Lutz considerou nova. Ele comparou seus casos com aquele que tivera a oportunidade de examinar pessoalmente em Buenos Aires, descrito por Alejandro Posadas e Wernicke (LUTZ, 1908a; 1908b).

Já no título de seu artigo, Lutz demonstrava seu posicionamento. Tratava-se de uma doença de etiologia micótica, cujo agente era semelhante aos coccídios. E antecipava duas características que, mais tarde, seriam consideradas marcantes daquela micose: as lesões de mucosa oral e a localização geográfica mais comum⁶⁸. Os casos brasileiros, diferentes daqueles encontrados na América do Norte e na Europa, comumente apresentavam lesões na cavidade oral. Sem dados suficientes para definir uma entidade nosológica específica, Lutz agrupa seus casos com os de micoses similares descritas no continente americano (Argentina, Califórnia e Chicago), cujos agentes também se apresentavam de formas distintas nos tecidos lesados e em culturas.

Examinaremos mais detalhadamente o artigo de Adolpho Lutz. No início, descreve a importância médica atribuída nos últimos 15 anos aos blastomicetos. Para Lutz, embora a diferenciação entre essas formas e os hifomicetos fosse conveniente, na prática, não

⁶⁸Hoje, estudos epidemiológicos descrevem que aproximadamente 80% dos casos de paracoccidioidomicose encontram-se no Brasil.

abrangia todos os agentes, pois havia os que assumiam duas formas de crescimento e que, por isso, poderiam ser chamados de hifoblastomicetos ou blastohifomicetos⁶⁹.

Lutz dividia as blastomicoses em três conjuntos de doenças. No primeiro, incluía os casos descritos por Ferdinand Curtis, na França, e por Otto Busse e Abrahan Buschke, na Alemanha. Lutz sugeria que a categoria blastomicose fosse limitada a esse grupo de doenças, cujos parasitas crescem da mesma forma nos tecidos e na cultura, diferindo assim dos fungos definidos como sacaromicetos, por não exibirem formas esporuladas conhecidas. No segundo grupo, Lutz reuniu as esporotricoses⁷⁰ e tricosporioses⁷¹. E, no terceiro, pôs as micoses originadas por hifoblastomicetos, cujas formas nos tecidos eram redondas, com parede celular espessa, semelhantes a coccídios ou ovos de entozoários⁷². Ou seja, Lutz reunia aí as micoses causadas por fungos que apresentavam formas diferentes no ambiente e no hospedeiro, inclusive o caso de Posadas e os casos descritos por ele.

Como havia estado na Argentina, Lutz analisou, nos artigos de 1908, as observações de Posadas e Wernicke. As lesões do paciente argentino haviam iniciado em 1889, na região malar direita, num ponto eritematoso então atribuído à picada de inseto. A lesão evoluiu a uma mácula arroxeadada e pruriginosa e, posteriormente, a uma placa. Surgiram novas lesões papulosas que sofreram ulceração central e confluíram. Outras espalharam-se pelo corpo, ora vegetantes, ora papulosas, observando-se ainda adenopatia dolorosa (aumento do tamanho dos gânglios linfáticos). Lutz percebeu semelhanças entre o caso argentino e a tuberculose. O exame microscópico mostrou corpúsculos esféricos envoltos por dupla membrana, que foram considerados psorospérmios. Posadas viu esporos no interior daqueles corpúsculos. Na derme, observou células gigantes contendo corpúsculos em seu interior. A doença foi reproduzida por meio de inoculações de material infectado em animais.

⁶⁹Esses termos são utilizados por Lutz para nomear fungos hoje conhecidos como dimórficos, que apresentam formas leveduriformes nos tecidos e formas filamentosas no ambiente.

⁷⁰A esporotricose é uma micose profunda provocada pelo fungo *Sporothrix schenckii*. A doença atinge habitualmente a pele, o tecido subcutâneo e os vasos linfáticos, mas pode afetar também órgãos internos. A contaminação se dá por meio de ferimentos com materiais, vegetais ou animais contaminados. Apesar de poder ser encontrada em todo o mundo, a esporotricose é mais comum em países de clima quente.

⁷¹Tricosporiose, ou piedra, é uma doença causada por fungo, uma micose, que resulta em formações nodulares irregulares nos cabelos, na barba e nos pelos.

⁷²Entozoários são animais pertencentes à classe dos helmintos, que parasitam o intestino de homens e animais.

Além da inoculação experimental, Posadas descreveu a clínica e a histopatologia e considerou os corpúsculos os causadores da doença, deixando, porém em aberto a sua natureza. Como acreditava estar lidando com um protozoário, que chamou de megalosporídio, o doutorando argentino não realizou cultivos. O caso foi acompanhado até 1897, quando Ezcurra faleceu.

“A semelhança dos corpúsculos císticos com coccídios redondos era, à primeira vista, extraordinária, e naquele período havia uma tendência a se atribuir os neoplasmas àqueles protozoários” – escreveu Lutz em 1908a (p.123). Apesar da semelhança com ovos de entozoários, Lutz considerou que eram organismos pertencentes à categoria desconhecida na parasitologia e, desde então, pôs-se no encalço de outro caso semelhante.

O de Posadas e Wernicke ficou, assim, por muitos anos, isolado. Até que, em 1895, Rixford e Gilchrist publicaram “Protozoan (coccideal) infection of the skin and other organs”, no qual descreviam dois outros casos da doença, mas sem resultado de cultura e de inoculações em animais. A natureza do agente etiológico foi definida por Ophüls e Moffit em 1905, a partir de outro caso. O deles e os de Rixford e Gilchrist sugeriam nova peculiaridade da doença que seria confirmada mais tarde: a sua ocorrência geográfica mais comum na Califórnia. Lutz julgava diferentes os casos encontrados em Chicago.

Questões de geografia médica passaram a ser discutidas. Em seu trabalho, Lutz relata o posicionamento dos autores: alguns queriam que os casos descritos nos Estados Unidos fossem divididos em duas categorias baseadas na clínica, na procedência dos doentes e em características dos agentes. Para esses autores, os casos da Califórnia seriam mais graves e causados por um fungo, que, nos tecidos, formaria esporos; os casos de Chicago seriam mais brandos, e os agentes se reproduziriam nos tecidos unicamente por brotamento. Outros autores contra-argumentavam que a gemulação não poderia ser excluída dos primeiros casos, que não havia diferenças significativas nas culturas e que a distância geográfica não seria importante, pois havia ligação ferroviária entre aquelas regiões norte-americanas, o que poderia favorecer a disseminação da doença.

O diretor do Instituto Bacteriológico de São Paulo analisou o trabalho de Hektoen, publicado em 1907, no *Journal of the American Medical Association*, que comparava os casos de Chicago, chamados de blastomicose generalizada, e os da Califórnia, denominados granuloma coccidioidal. Lutz considerava a blastomicose europeia muito diferente das

formas encontradas no continente americano, discordando assim de Hektoen, que enquadrava os casos descritos na Europa por Busse e Curtis juntamente com os de Chicago.

Lutz possuía vasto conhecimento em bacteriologia, micologia e dermatologia. Munido de prudência própria ao cientista que não encontrou provas definitivas, agrupou todas as formas que apresentavam pseudococcídios no terceiro conjunto referido atrás, o das ‘hifoblastomicoses americanas’. Para o pesquisador brasileiro, as diferenças resultavam de peculiaridades relativas ao modo de infecção, à porta de entrada, à sua virulência e ainda à resistência do hospedeiro.

O modo de reprodução nos tecidos foi aspecto fundamental nos debates sobre as blastomicoses. O pesquisador brasileiro posicionou-se já nessa publicação, inaugurando, no Brasil, as discussões que frequentemente envolveriam a questão da esporulação. “Nos meus casos nunca vi esporulação endógena e me custa um pouco acreditar na sua realidade” (LUTZ, 1908a, p. 123). Para Lutz, os vacúolos presentes no interior dos cistos podiam imitar esporos, e a esporulação endógena, referida por Posadas, seria um modo de reprodução de exceção: “Posadas, que mostra ser um bom observador, a descreve tão minuciosamente que não se pode negar a sua ocorrência” (LUTZ, 1908a, p. 123).

Para Rabello (1945, p. 122), havia um conflito entre a evidência laboratorial encontrada por Lutz e as “ideias dominantes de unitarismo no domínio das blastomicoses americanas”, apesar das diferenças já encontradas entre as formas norte-americanas e entre estas e a forma europeia.

Lutz apresentou à Sociedade Científica de São Paulo os dois casos com localização primitiva na mucosa oral. Para o diretor do Instituto Bacteriológico de São Paulo, esses casos ocupariam posição intermediária entre as duas formas encontradas na América do Norte.

O primeiro doente (iniciais S.C.) era um espanhol de 40 anos de idade que trabalhava nos armazéns de uma estrada de ferro e que, ao adoecer, esteve sob os cuidados do Dr. Walter Seng⁷³. Este solicitou a colaboração de Lutz. O espanhol apresentava uma lesão comparada então a “uma moeda de dois francos”, com centro endurecido e superfície

⁷³ Walter Seng nasceu em 1873 na Áustria e faleceu em 1931 em São Paulo. Foi diretor do Hospital Santa Catarina. É considerado um dos iniciadores da neurocirurgia em São Paulo. No bairro Bexiga, próximo a esse hospital, há uma rua com seu nome. Teve a oportunidade de observar outros casos de blastomicose. Foi um dos precursores da neurocirurgia e da radiologia diagnóstica no país.

vegetante na linha mediana entre a língua e a arcada dentária, do lado esquerdo possuía infiltração difusa.

Foi realizada biópsia da lesão e os fragmentos foram analisados por Lutz, que encontrou epiderme espessada, células de granulação e corpúsculos císticos. Por meio desse exame, diagnosticou “pseudopsorospermose ou pseudococcidiose”⁷⁴. Foram realizados tratamentos com iodureto de potássio e, posteriormente, foram feitas aplicações locais de soluções de iodo e ácido salicílico, além de raios x e realização de cirurgia para extirpação das lesões. A doença progrediu em outro ponto. Após perder o contato com o doente por dois anos, Lutz o reencontrou, com infiltração difusa do lábio, ponta da língua e bochecha.

O pesquisador conseguiu cultura semelhante ao *Oidium lactis* e o fungo do sapinho, e a inoculação em cobaia causou a doença. Quando as hifas se desenvolveram, as colônias assumiram aspecto filamentosos comparado à pele de um ratinho branco.

O segundo caso também foi apresentado a Lutz pelo Dr. Seng. Era um doente com pouco mais de 30 anos que apresentava lesão no lábio superior próximo à comissura. Surgira há 4 anos e progredira causando uma infiltração difusa do lábio e palato. Apareceram lesões papilomatosas e a úvula foi acometida. Segundo o paciente, a lesão surgira durante uma viagem ao interior. Havia sido medicado com tratamento anti-sifilítico: injeções mercuriais.

Extirpada a úvula, foi realizado exame microscópico que mostrou epitélio proliferado, células gigantes na derme, algumas contendo pseudococcídios. As culturas revelaram a gemação em um ou dois eixos e, nos tecidos, apareciam em forma radial. Nas culturas, rapidamente surgiam as formas filamentosas.

No artigo publicado em 1908, Lutz relata ter visto outros casos anteriormente, mas não pudera então os classificar e, por isso, os enquadraria entre as blastomicoses. Refere-se também a casos vistos por A. Splendore, que seriam publicados posteriormente. Lutz citou como diagnóstico diferencial: rinoscleroma, sífilis e tuberculose.

Foram realizados tratamentos com raios x, iodureto de sódio e aplicações locais de ácido láctico a 50%. Mesmo com a terapêutica, o paciente morreu e foi realizada autópsia.

⁷⁴ Devido à semelhança entre o fungo, encontrado nos tecidos examinados, com os protozoários, (psorospermios ou coccídios), Lutz chamou a doença pseudopsorospermose ou pseudococcidiose.

Diferente dos casos encontrados na Califórnia e em Chicago, que foram inicialmente descritos como doenças protozoárias, os casos encontrados no Brasil foram descritos como micose. Lutz apresentou estudo do cultivo do fungo e identificou as diferenças na forma do agente na cultura e nos tecidos.

Hoje, o trabalho de Lutz é considerado um estudo completo para o período e bastante sofisticado para o estado da arte no campo da micologia. “Agora, com apoio no recuo do tempo [...] surge a figura de Adolpho Lutz com seu memorável trabalho de 1908, como um roteiro seguro para a nossa doutrina atual das blastomicoses” - escreveu Rabello em 1945 (p.121). Mas nem todos os autores concordaram com o modo de reprodução descrito por Lutz, e muitos consideraram a doença encontrada em São Paulo como casos da doença de Posadas.

Após a descrição de 1908, foram publicados outros relatos de casos e difundidas as primeiras teses de doutoramento sobre o assunto. O próprio Lutz citou, em 1921, a doença como causada pelo *Coccidioides immitis* (LUTZ, 1921). Muitas controvérsias sobre o parasita e seu modo de reprodução emergiram nas décadas de 1910 e 1920, caracterizando a fase inicial da história da paracoccidioidomicose.

2.4 Doença de Lutz ou de Posadas-Wernicke? Primeiras discussões sobre o modo de reprodução do parasita, a clínica e a terapêutica

Com a descrição de um novo quadro clínico, iniciou-se uma fase em que predominaram os relatos de casos e as tentativas de isolar o agente etiológico e de definir suas características de maneira a estabelecer se aqueles casos pertenciam de fato a uma nova doença ou se eram tão somente uma nova forma da doença descrita na Argentina. Além das características biológicas do parasita, os autores descreviam a clínica, especialmente as lesões cutâneo-mucosas, queixas mais comuns dos pacientes, e os tratamentos. Passaram a propor classificações micológicas do fungo e a definir o modo de contaminação e os mecanismos fisiopatológicos para explicar a produção da doença de acordo com as técnicas laboratoriais do período. “E tinha que ser assim, pois a observação pura precede quase sempre a penetração científica que a explica e a esclarece” (LACAZ, 1984, p. 83). A maioria dos trabalhos foi produzida em São Paulo, no Instituto

Bacteriológico de São Paulo, na Santa Casa de Misericórdia, no Instituto Pasteur, no Instituto Butantan e na Faculdade de Medicina. A doença de Lutz foi também objeto de teses de doutoramento na Faculdade de Medicina no Rio de Janeiro e em São Paulo, no Instituto Oswaldo Cruz e nas escolas médicas de Minas Gerais e da Bahia.

A ideia de criação de uma escola médica em Minas Gerais é antiga, fazia parte das propostas do movimento da Inconfidência Mineira em 1789, mas o propósito não se realizou. Após tentativas de instalação de um curso médico no estado, uma lei de 1839 autorizou o funcionamento da Escola de Farmácia de Ouro Preto. O Senador Francisco Silviano de Almeida Brandão idealizou a criação nessa instituição de uma escola de medicina, mas o projeto também não se concretizou. Em 1902, quando a capital do Estado havia sido transferida para Belo Horizonte, a Sociedade de Medicina, Cirurgia e Farmácia de Belo Horizonte se organizou para promover a implantação de uma escola de medicina, no entanto mais uma vez os planos não se concretizaram.

Após várias tentativas, a Faculdade de Medicina de Belo Horizonte foi criada em março de 1911. Antônio Aleixo era professor de clínica dermatológica e sifilográfica e Ezequiel Caetano Dias, de microbiologia. Em março de 1912, foi contratado o professor alemão Walter Haberfeld para exercer a cátedra de histologia e anatomia patológica, cargo que ocupou até 1917. Haberfeld realizou a primeira necropsia registrada na instituição.

Em São Paulo, a falta de médicos, a expansão da cafeicultura e da imigração, as epidemias e as péssimas condições médico-sanitárias estimularam a vinda de médicos estrangeiros e a criação de uma faculdade de medicina no estado. A predominância da imigração italiana para o trabalho na lavoura cafeeira teve como contrapartida a vinda de muitos médicos italianos (RIBEIRO, 1998; TEIXEIRA; SANDOVAL; TAKAOKA, 2004).

Antônio Carini, nascido em Sondrio, em 1872, e falecido em Milão, em 1950, foi professor de microbiologia e imunologia na Faculdade de Medicina de São Paulo e diretor do Instituto Pasteur de São Paulo de 1906 a 1914. Esse instituto havia sido criado em 1903 como instituição filantrópica, somando-se às que já atuavam na saúde coletiva no estado (TEIXEIRA; SANDOVAL; TAKAOKA, 2004). O nome do médico italiano está relacionado à descoberta de um parasita, o *Pneumocystis carinii*⁷⁵, causador da

⁷⁵ Observado pela primeira vez por Carlos Chagas, em seus estudos sobre a doença que leva seu nome, foi considerado como forma morfológica de um dos estágios do ciclo de vida do *Tripanossoma cruzi*: os

pneumocistose⁷⁶, e à descoberta de que os morcegos poderiam transmitir a raiva aos herbívoros⁷⁷. No mesmo ano da publicação de Adolpho Lutz, Carini (1908) relatou um caso no qual destacava a localização primitiva na mucosa oral e apontou a gemação como modo de reprodução do parasita, mas não obteve cultura e não conseguiu reproduzir a doença em animais. Carini considerou a doença, encontrada no estado de São Paulo, uma blastomicose de curso crônico, localizada na boca.

No Instituto Bacteriológico de São Paulo, trabalhou outro médico italiano importante para a história da doença que investigo: Alfonso Splendore⁷⁸, nascido em Fagnano Castello, em 1871, e falecido em São Paulo, em 1953. Lutz e Splendore foram colaboradores em muitos trabalhos, entre os quais se destaca a pesquisa sobre esporotricose (LUTZ; SPLENDORE, 1907).

Splendore pesquisou doenças tropicais e seu nome está relacionado à história da toxoplasmose. Em 1908, mesmo ano em que Lutz publicou sobre a blastomicose observada no Brasil, o bacteriologista italiano publicou na *Revista da Sociedade Científica de São Paulo* “Un nuovo protozoa parassita deconigli incontrato nelle lesioni anatomiche d’una malattia che ricorda in molti punti il Kala-azar dell’uomo” (SPLENDORE, 1908b). O novo protozoário identificado em um coelho foi também descrito, no mesmo ano por Charles Nicolle e Louis Manceaux em um roedor do norte da África (NICOLLE; MANCEAUX, 1908). No ano seguinte, os últimos autores o denominaram *Toxoplasma gondii* (FERGUNSON, 2009).

Splendore publicou trabalhos sobre as blastomicoses em 1908, 1909, 1910, 1911 e 1912 e fez uma apresentação sobre o tema no VII Congresso Internacional de

parasitas identificados no pulmão de cobaias que eram inoculadas com o protozoário. Estudos iniciados em 1912 por Henrique Aragão, no Instituto Oswaldo Cruz apontaram que se tratava de outro parasita, *Pneumocystis carinii* (KROPF, 2009). Carini, estudando outro protozoário, o *T. lewisi*, também identificou formas parasitárias nos pulmões de ratos que seriam parte do ciclo evolutivo do protozoário. O casal Delanoe, pesquisadores do Instituto Pasteur de Paris, identificaram o parasita como diferente dos protozoários com os quais vinha sendo confundido.

⁷⁶ A pneumocistose, infecção causada pelo *Pneumocystis carinii*, foi descrita como doença humana em 1952. Os primeiros casos foram descritos como pneumonia intersticial plasmocitária, que acometida crianças menores de um ano, institucionalizadas (ZAITZ et al, 1998).

⁷⁷ No período em que esteve sob direção de Carini, o Instituto Pasteur se firmou como instituição de pesquisa no campo de microbiologia, principalmente sobre a raiva (TEIXEIRA; SANDOVAL; TAKAOKA, 2004).

⁷⁸ Médico e bacteriologista italiano, Alfonso Splendore é patrono da cadeira número 5 da Academia Paulista de Medicina. Em São Paulo, há uma rua, no bairro Cidade São Mateus, chamada Dr. Alfonso Splendore e uma praça, em sua cidade natal, chamada Piazza Alfonso Splendore.

Dermatologia, realizado em Roma, em 1913. Seguiu o trabalho de Ophüls e Moffit, que definiram o parasita de seu caso de blastomicose nos Estados Unidos como cogumelo, classificando-o no gênero *Oidium*, como *Oidium coccidioide*, em virtude do comportamento nas culturas.

Splendore dividia as manifestações da doença em duas formas clínicas: uma que acometia estritamente a pele e as mucosas e outra que apresentava, também, acometimento sistêmico. O autor enfatizava as lesões de cavidade oral encontradas nos seus casos, nos de Lutz e nos de Carini. No primeiro de seus três casos, Splendore reconheceu a semelhança da cultura com as de Lutz, a chamada pele de ratinho branco que caracterizaria a cultura filamentosa. Concordando com Lutz, o médico italiano descreveu o modo de reprodução – “vi em diversos preparados, formas indubitavelmente gêmeadas” – e acrescentou “eu também nunca encontrei esporulações endógenas” (SPLENDORE, 1910b, p. 157). E, em seu terceiro caso, Splendore verificou que o parasita mantinha as formas arredondadas em diferentes culturas. Em trabalho publicado em 1909, sugeriu que a blastomicose, no Brasil, seria causada por dois tipos de fungos; um do gênero *Oidium* e outro pertencente aos sacaromicetos. Mais tarde, concluiu que essa diferença devia-se à contaminação acidental das culturas.

No artigo de 1912, além de ter verificado o brotamento múltiplo, Splendore ressaltou a importância das lesões cutâneo-mucosas nos casos descritos no Brasil. Baseando-se em Beurmann e Gougerot (1909), que haviam proposto o gênero *Zymonema* como um dos gêneros causadores das exascoses, o médico italiano defendeu a criação da espécie *Zymonema brasiliensis* (SPLENDORE, 1912b).

Os trabalhos de Splendore foram considerados tão importantes que, mais tarde, seu nome seria associado ao de Lutz e de Almeida como epônimo da doença. Em 1930, Floriano de Almeida validou a espécie de Splendore, ao denominar o agente da doença descrita por Lutz, *Paracoccidioides brasiliensis*. Olympio da Fonseca Filho discordou do gênero proposto por Almeida e da espécie proposta por Splendore. Esse debate foi a discussão mais vigorosa da história da doença de Lutz e será relatada no capítulo 3.

O modo de reprodução do fungo foi muito debatido entre os pesquisadores que buscavam caracterizar e diferenciar a gemulação da endoesporulação. Apesar de Lutz, em 1908, não ter verificado esporulação endógena, de Carini (1908) ter indicado a gemulação

como modo de reprodução e dos relatos sobre os brotamentos múltiplos⁷⁹ de Splendore (1909), os debates sobre o tema disseminaram-se. Versavam sobre a reprodução do parasita, o gênero e a espécie a que pertenceria e a aceitação ou não como uma mesma doença, os quadros descritos por Lutz e por Posadas.

Do estado de São Paulo vieram outras contribuições. Adolpho Carlos Lindenberg⁸⁰ foi assistente no Instituto Bacteriológico do estado e, entre os objetos de pesquisa a que se dedicou sobressaem a leishmaniose tegumentar americana, a lepra, o pênfigo e as micoses como o micetoma. Lindenberg foi também professor de dermatologia da Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo e diretor dessa instituição de 1922 a 1924. Em 1909, em trabalho sobre as dermatomicoses brasileiras, considerou as descrições de Lutz e Posadas como concernentes a uma única doença (LINDENBEG, 1909).

Muitas outras publicações trataram das micoses cutâneas no período. Fernando Terra interessou-se pelo estudo das blastomicoses, publicou vários trabalhos sobre o tema e participou dos debates nas reuniões da Sociedade Brasileira de Dermatologia, de que foi um dos idealizadores e fundadores. Nasceu em 1865 na cidade de Niterói, doutorou-se em 1887 na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro e foi professor da cadeira de clínica dermatológica e sifilográfica (TERRA, 1923).

Outro membro fundador da SBD, Eduardo Rabello⁸¹ publicou em 1910 *Contribuição ao estudo das dermatomycoses*, dedicando um capítulo às blastomicoses. Para Rabelo, havia semelhanças entre os vários microrganismos descritos nas lesões blastomicéticas. Outros pesquisadores acreditavam na endosporulação, mas, para Rabelo, a

⁷⁹ Brotamentos múltiplos são formas de reprodução comumente observadas nos fungos da espécie *P. brasiliensis*, nos tecidos.

⁸⁰ Adolpho Carlos Lindenberg nasceu na cidade de Cabo Frio, no estado do Rio de Janeiro, graduou-se em medicina pela Faculdade Nacional de Medicina, com a tese intitulada *Dos Raios X*. Presidiu a Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo, hoje Academia de Medicina de São Paulo, entre 1922 e 1923. É patrono da cadeira número 22 da Academia de Medicina de São Paulo.

⁸¹ Eduardo Rabelo graduou-se em medicina, em 1903, na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, com a tese *Hematologia na ancilostomose*. Foi um dos fundadores e presidente da Sociedade Brasileira de Dermatologia e professor da cadeira de dermatologia e sifilografia da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro. Foi inspetor de profilaxia da lepra e doenças venéreas do Departamento Nacional de Saúde Pública. Em Senador Vasconcelos, um hospital recebeu o seu nome: o Hospital Estadual Eduardo Rabelo, que é referência estadual em atendimento de geriatria. Rabelo também se interessou por radiologia e fundou o Instituto do Rádio da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, além de ter sido diretor da Fundação Gaffrée Guinle e membro da Academia Nacional de Medicina. Pesquisou sobre as tinhas, a boubá, a esporotricose, as doenças venéreas, especialmente a sífilis, a tuberculose cutânea e as dermatomicoses.

interpretação dos corpúsculos intracitoplasmáticos como endosporos devia ser aceita com reservas (RABELLO,1910).

O tema foi debatido por diversos pesquisadores, inclusive por Gaspar de Oliveira Vianna. Nascido em Belém do Pará, em 1885, graduou-se em medicina em 1909, com a tese sobre *Estrutura da célula de Schwann nos vertebrados*. No mesmo ano, Gaspar Vianna assumiu a direção da Secção de Anatomia Patológica do Instituto Oswaldo Cruz. Foi professor de anatomia patológica da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro. O médico paraense morreu jovem, aos 29 anos de idade, vítima de tuberculose, provavelmente contraída em um acidente na necropsia de um caso de tuberculose, mas deixou descobertas e conhecimentos nos campos de anatomia patológica, dermatologia, protozoologia e terapêutica. Como pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz, Gaspar Vianna descreveu uma nova espécie do gênero *Leishmania*, a *Leishmania brasiliensis*, em 1911. Propôs o tratamento das leishmanioses e granuloma venéreo pelo antimônio, sob a forma de tártaro emético. Realizou também trabalhos importantes sobre a doença de Chagas, tanto de sua patologia como do ciclo evolutivo do *Trypanosoma cruzi*. Vianna (1913) chegou a suspeitar que a tuberculose fosse uma micose.

O patologista do Instituto Oswaldo Cruz trabalhou com Eduardo Rabello no laboratório e na enfermaria da Santa Casa, onde funcionava a Cátedra de Dermatologia e Sifilografia da Faculdade de Medicina (AZULAY, 1987). Em 1913, Gaspar Vianna apresentou a tese *Moléstia de Posadas-Wernicke* à Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro para obtenção da livre docência. Tratava aí da blastomicose apendicular, a primeira descrição do acometimento do apêndice pela doença.

Vianna estudou também a forma de proliferação dos parasitas, questão central para os pesquisadores no período⁸²:

“O que geralmente motiva a distinção entre as duas modalidades desta micose são, exclusivamente, as formas de reprodução do parasita semelhantes aos

⁸² Não só no Brasil, debates sobre o modo de reprodução do parasita foram importantes para caracterizar os casos brasileiros e diferenciá-los dos casos de coccidioomicose, nas décadas de 1910 e 1920, mas também na América do Norte pesquisadores publicavam sobre as diferenças entre os casos de blastomicose sistêmica e granuloma coccidioídico. Hektoen (1907) descreveu as diferenças clínicas e parasitárias dos casos das doenças. Descrevia a esporulação endógena na reprodução do *Coccidioides immitis* e o brotamento no caso do *Blastomyces dermatitidis*.

endósporos. Este modo de reprodução, se de fato não existe nos casos acima referidos, exclui de um modo absoluto a possibilidade de identificar os dois grupos mórbidos” (VIANNA, 1913, p. 11).

Para fazer esse trabalho, o patologista paraense estudara as preparações de casos de Lutz, Splendore e Carini. Vianna (1913, p. 11) fez objeção à ausência de endosporulação relatada por esses autores: “A nossa dúvida provém do fato de (...) que o material por nós novamente estudado mostrou, sem exceção, a presença das formas jovens ditas endospóricas”. Para Gaspar Vianna, essas formas escaparam aos três pesquisadores por serem relativamente raras nos tecidos por eles examinados e devido à dificuldade de identificar a forma de reprodução em alguns casos. Para o patologista do Instituto Oswaldo Cruz, o mais importante modo de reprodução do parasita seria um processo semelhante à esquizogonia dos protozoários. Nesse modo de reprodução descrito por Vianna, as formas jovens apresentavam granulação de cromatina que se condensam, individualizam e são eliminados através da cápsula. Vianna relatou não ter visto célula repleta de endósporos que, pela ruptura da cápsula, fossem lançados para o exterior⁸³, mas encontrou gemação.

Vianna acreditava tratar-se de um único parasita ainda não classificado adequadamente, cuja reprodução por esporulação endógena era frequente e que raramente produzia brotos. Ou seja, tratava-se de uma única doença, a de Posadas-Wernicke, e deveria ser assim denominada até a correta classificação do agente etiológico. Esse trabalho foi muito debatido nas duas décadas que se seguiram à sua publicação. Além de ser subordinada à doença de Posadas, a paracoccidiodomicose foi, nesse período, descrita com diversos outros nomes e confundida com outras doenças.

Em 1911, José Franco de Castro Carvalho apresentou a tese de doutoramento *Sobre uma forma rara de blastomycose*, iniciando a série de publicações de teses de doutoramento e de livre docência sobre o tema. Os autores das teses, em geral, apresentavam o conturbado histórico do grupamento, problematizavam o uso dos termos blastomicose e blastomicetos. Alguns, como Gomes da Cruz (1913), utilizaram o termo blastomices. O tema foi debatido nas primeiras reuniões da Sociedade Brasileira de Dermatologia por Adolpho Lutz, Fernando Terra, Eduardo Rabello, Gaspar Vianna, Adolpho Lindenberg,

⁸³ Vianna descrevia o processo de esporulação no qual os esporos eram eliminados através da cápsula, mas esta não se rompia.

Parreiras Horta e Werneck Machado. Foram discutidos a localização característica na mucosa oral, a letalidade da doença, os tratamentos possíveis e o diagnóstico diferencial com sífilis. Na reunião de 24 de abril de 1912, Vianna se referiu ao parasita como blastomyces (ATAS..., 1912).

Outros médicos conhecidos pela historiografia também se dedicaram ao estudo dessas micoses. Renato Kehl⁸⁴, que mais tarde se projetaria nos debates sobre eugenia, dedicou sua tese de doutoramento à blastomicose, em 1915 (STEPAN, 2005; SOUZA, 2006).

Os autores brasileiros estavam a par dos trabalhos publicados em outros países. Muitas vezes, as publicações sobre os casos europeus e norte-americanos eram utilizados nas pesquisas com a preocupação de se definir sua adequação aos casos brasileiros, nas outras vezes eram aplicados sem questionamentos aos doentes aqui encontrados. Fizeram-se várias tentativas de classificações, estando os autores conscientes de seu caráter provisório. “A marcha dos estudos em micologia oferece incessantemente ao problema da patologia humana perspectivas imprevistas. Criando, modificando moléstias, dividindo-as, classificando-as, como fruto das aquisições novas” (PORTUGAL, 1914, p. 5).

Destaque era dado às peculiaridades dos casos nacionais, em especial à localização na mucosa oral. Ainda assim, nas primeiras décadas do século XX, não eram vistos como nova doença, mas como modalidade que fugia à forma clássica até então conhecida de localização cutânea.

Alguns autores utilizavam os termos blastomicetos para fungos saprófitas que poderiam se tornar patogênicos. Descreviam úlceras sobre as quais, secundariamente, desenvolviam-se blastomicetos e que eram chamadas blastomicoses cutâneas (FARIA; VEIGA, 1910a; 1910b). Eram doenças diferentes daquela descrita por Lutz. Outros pesquisadores identificavam esses fungos como contaminantes e questionavam o diagnóstico de blastomicose (ALMEIDA, 1939).

Além da preocupação com as formas clínicas da doença, os autores buscavam as peculiaridades dos pacientes acometidos. A maioria relatava casos em pacientes do sexo

⁸⁴ Renato Ferraz Kehl esteve envolvido com temas sobre medicina social, raça, imigração, controle matrimonial, higiene mental e eugenia. Em 1918, juntamente a Arnaldo Vieira de Carvalho, fundou a Sociedade Eugênica de São Paulo. Participou da Sociedade de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro, da Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia e da Liga Brasileira de Higiene Mental e foi membro titular da Academia Nacional de Medicina (SOUZA, 2006).

masculino. “Quanto ao sexo, a blastomicose é quase apanágio do masculino” (KEHL, 1915, p. 52). Entre 1905, quando Lutz examinou seus doentes, e 1914, foram relatados 33 casos no Brasil, dos quais apenas um era do sexo feminino: uma espanhola que trabalhava na lavoura e foi examinada por Carini no último ano referido. Em 1919, Habermeld descreveu o acometimento de uma japonesa grávida que, na autópsia, mostrou placentite blastomicética, sem lesões no feto.

Os autores buscavam os motivos dessa preferência pelo gênero masculino; estaria relacionada à profissão ou interferiam outros fatores? As profissões mais afetadas eram lavradores, colonos, empregados de estrada de ferro e carvoeiros.

Os casos descritos diziam respeito especialmente a brasileiros, espanhóis, portugueses e italianos. Segundo Kehl (1915, p. 52), a raça não parecia ter importância, “no sentido de maior ou menor predisposição à blastomicose; entretanto é interessante registrar (...) que, dos casos conhecidos no Brasil, não tivemos nenhum em indivíduo da raça negra”. Já em 1939, de acordo com Almeida, a segunda nacionalidade mais acometida era a japonesa.

A idade dos pacientes também era motivo de indagações: havia poucos casos entre crianças e idosos, tendo a maioria dos acometidos entre 20 e 50 anos de idade, período de maior atividade laborativa.

Os trabalhos também procuravam deduzir as condições que favoreceriam o desenvolvimento do cogumelo no organismo humano. Para Kehl (1915), pacientes alcoolistas, tuberculosos, sífilíticos, diabéticos e albuminúricos teriam as defesas diminuídas, portanto maior predisposição a essa micose.

No tocante à procedência dos doentes brasileiros desde os primeiros estudos observou-se maior incidência no estado de São Paulo, seguindo-se Rio de Janeiro, Minas Gerais e Distrito Federal (PORTUGAL, 1914). Os pesquisadores comparavam a situação norte-americana, onde havia duas áreas endêmicas, Califórnia e Chicago, com a brasileira, pois parecia haver uma “endemia blastomicética” no estado de São Paulo (HABERFELD, 1919, p. 64).

Sem dúvida, este era o estado mais acometido e grande parte dos pacientes trabalhava em lavouras do café. Os casos paulistas estavam disseminados, mas predominavam nas áreas de lavouras novas (ALMEIDA, 1939). Foram associadas à maior

incidência da doença as estradas de ferro (PEREIRA; VIANNA, 1911), cuja construção no estado de São Paulo estava relacionada à expansão da economia cafeeira. As instituições científicas, fundadas na última década do século XIX e na primeira década do século XX, foram importantes na pesquisa e nas intervenções relacionadas às doenças epidêmicas e endêmicas que prejudicavam a economia paulista. De modo geral, como mostraram Benchimol e Silva (2008), as ferrovias que interligavam o território nacional foram alvo de ações sanitárias e fomentaram importantes estudos no âmbito da medicina tropical.

A Estrada de Ferro Noroeste do Brasil começou a ser construída em 1905, ligando Bauru, em São Paulo, a Cuiabá, no Mato Grosso. A articulação dessa via com o porto de Santos foi assegurada pela Estrada de Ferro Sorocabana, que chegou a Bauru em 1905. Os trabalhadores das estradas paulistas labutavam em condições precárias, alimentavam-se mal e estavam sujeitos a várias doenças, como varíola, verminoses, disenteria e beribéri. A malária acometia os trabalhadores de forma epidêmica. Uma doença ainda não descrita também era encontrada na região, a chamada 'úlceras brava' ou 'úlceras de Bauru'. Em 1909, Adolfo Lindenberg, do Instituto Bacteriológico de São Paulo e, concomitantemente, os pesquisadores do Instituto Pasteur, Antônio Carini e Ulisses Paranhos, encontraram protozoários nas lesões, as leishmânias. Eram as primeiras descrições de leishmaniose tegumentar no Brasil (BENCHIMOL; SILVA, 2008).

Além dos primeiros casos dessa doença, também estavam relacionados àquelas ferrovias alguns dos primeiros relatos sobre blastomicoses. Nessas observações, além da profissão e do sexo, chamava atenção o fato de trabalharem os doentes em atividades relacionadas às estradas de ferro (LUTZ, 1908a; 1908b; CARINI, 1908; SPLENDORE, 1909). “São das regiões percorridas pelas Estradas de Ferro Paulista e Sorocabana donde vem a maioria dos casos paulistas, sendo Araraquara o centro mais assolado” (PORTUGAL, 1914, p. 10). Para Almeida (1939), a quase totalidade dos casos provinha das estradas de ferro Sorocabana e Noroeste.

O habitat do fungo sempre foi pesquisado não só para definir as áreas endêmicas como para determinar o modo de transmissão. Em analogia aos trabalhos publicados sobre a suposta contaminação da actinomicose, os vegetais foram associados ao modo de inoculação da doença por meio da alimentação, do hábito de mascar plantas cruas ou de ferimentos causados por vegetais. Picadas de insetos também foram relatadas em alguns

casos como precursoras das lesões de blastomicose (PORTUGAL, 1914; SILVA, 1914; HABERFELD, 1917; LINDENBERG; SILVA, 1912). “Do solo e das plantas, onde vivem saprofiticamente é que os cogumelos vêm ter aos animais servindo-se dos insetos, moscas como veiculadores ou pelo contato e ferimentos com objetos contaminados” (KHEL, 1915, p. 11).

A via de penetração do fungo no organismo do hospedeiro foi muito debatida de modo a estabelecer a fisiopatologia e a prevenção da doença. Segundo uma das hipóteses, a pele e as mucosas eram a única porta de entrada do parasita no organismo e, assim, qualquer ação “mecânica, química ou psíquica, que possa de algum modo ofender a integridade dos tegumentos, predispõe à infecção” (PORTUGAL, 1914, p. 12). Outros autores já consideravam, além da pele e das mucosas, a possibilidade, mesmo rara, de inoculação pelo pulmão ou pelo intestino (SILVA, 1914). Tal debate envolvia pesquisadores da Europa, da América do Norte e do Sul e se inseria em discussão maior sobre o grupamento. Cruz (1913) discordava de Buschke, que considerava que não havia blastomicose nos órgãos internos sem que o início fosse na pele, via de penetração principal dos blastomicetos. A maior parte dos autores acreditava que, nos casos observados no Brasil, o fungo acometia o organismo através do tegumento, mas outros, influenciados pelos trabalhos norte-americanos que identificavam a infecção pulmonar primária, passaram a pesquisar outras portas de entrada. “A inoculação pela pele e pela mucosa é incontestável” – escreveu Gomes da Cruz (1913, p.15) – “se bem que acreditamos haver outras vias até agora não esclarecidas. Assim é que casos têm sido observados onde os primeiros sintomas são manifestados no pulmão”.

Seguindo-se às hipóteses sobre o modo de aquisição do parasita, era analisado o modo pelo qual ele se generalizava e agredia o hospedeiro. As hipóteses mais frequentes eram de disseminação linfática ou sanguínea (PORTUGAL, 1914; SILVA, 1914; KEHL, 1913). Cruz (1913) e alguns outros autores acreditavam que o parasita poderia causar danos ao doente não só por sua presença como pela secreção de toxinas. No fim da década de 1910, as pesquisas de Walter Haberfeld representaram contribuição muito importante para o esclarecimento das portas de entradas, formas de disseminação e mecanismos fisiopatológicos. Analisarei sua teoria mais adiante.

Muitos autores como Lutz (1908), Carini (1908), Splendore (1909) e Khel (1915) consideravam o brotamento como modo de reprodução característico do fungo. Outros autores contestavam esse ponto de vista. Magalhães, em 1920, opinou sobre a forma de reprodução do parasita: “no caso em questão não são verdadeiros esporos, mas uma divisão endógena; são verdadeiros indivíduos e não sementes de nova vegetação” (MAGALHÃES, 1920, p. 19). Magalhães discordava de Lutz, que, em 1908, relatou não ter encontrado esporulação endógena, mas não questionou o relato de Posadas que havia encontrado essa forma de reprodução. Sobre a opinião de Lutz (1908), Magalhães (1920, p. 19) aponta: “é evidente a mera concessão de cortesia que motiva o autor não poder recusar a ocorrência da reprodução endógena do parasita”.

Não só da posição de Adolpho Lutz, Magalhães discordava, divergia também do processo descrito por Gaspar Vianna.

“Essa eliminação de corpúsculos através da cápsula, como compreendê-la? Por simples filtração? Gaspar Vianna não a explicou. Uma dúvida nos apresenta: esse processo ininterrupto de condensação da cromatina e eliminação contínua teria tido no caso verificação positiva ou representaria simples ilação intelectual?” (MAGALHÃES, 1920, p. 21).

A gemação era considerada até então o único método de reprodução do fungo, mas, a partir do trabalho de Gaspar Viana, o modo mais importante de multiplicação do parasita no organismo passou a ser o que se dá por processo idêntico à esquizogonia (PORTUGAL, 1914; SILVA, 1914).

A interpretação dos corpúsculos que alguns autores consideravam endosporos gerava dúvidas. Alguns pesquisadores passaram a entender esses corpúsculos como correspondendo a condensações de cromatina que ocorriam no processo de esquizogonia ou a formas jovens de parasita (SILVA, 1914).

Em 1915, Carini publicou “Um cas de Blastomicose péritonéale à *Coccidioides immitis*”, *Bulletin de La Société de Patthologie Exotique*⁸⁵. Pela primeira vez, o *C. immitis* era utilizado como nome do agente causador dos casos observados no Brasil pelos autores do país. No entanto, para Carini, como para Lutz e Splendore, a reprodução se dava por brotamento: “não se trata de endosporos, que possam ser postos em liberdade pela ruptura

⁸⁵Carini descreve um caso de localização visceral inicial que será analisado posteriormente.

da membrana do parasita, mas sim de brotos, originados por proliferação de uma camada protoplasmática que se diferencia na periferia do parasita” (CARINI, 1915, p. 713). Carini fazia referência ao caso, que ainda não fora publicado e que havia sido estudado por Alexandrino M. Pedroso, professor da Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo e chefe do gabinete anatomopatológico da Santa Casa de Misericórdia. Somente em 1919, Pedroso publicou “Algumas considerações sobre *Coccidioides immitis*”. Considerava este o agente dos casos brasileiros e diferenciava-o dos blastomicetos: “o *Coccidioides* divide-se SEMPRE por esporulação e NUNCA por gemulação, ao passo que os blastomicetos SEMPRE se dividem por gemulação e NUNCA por esporulação” (PEDROSO, 1919, p. 7, grifo do autor).

Para Almeida (1939), os trabalhos de Pedroso e Habersfeld foram importantes, mas aumentaram a confusão sobre o tema, já que o primeiro concluiu que o agente dos casos brasileiros era o *C. immitis*, influenciando muitos pesquisadores na década de 1920. Já Habersfeld propôs a espécie *Zymonema histoporocellularis* como causadora da doença, sem respeitar a lei de prioridade, que garantia a validade da espécie *Z. brasiliensis* de Splendore. “Outros pesquisadores observaram novos casos e sem atender às descrições e denominações já anteriormente feitas, introduzem novas que vêm complicar o problema exposto de maneira clara e correta por Lutz e Splendore” – escreveu Almeida (1939, p.401).

Antes dos trabalhos de Habersfeld e Vianna, os autores consideravam o brotamento como único modo de reprodução do parasita dos casos de blastomicoses descritos no Brasil. Em 1919, Habersfeld descreveu o processo de reprodução do microrganismo como endosporulação, a multiplicação com esporos que saem em múltiplos pontos, e não esquizogonia como propusera Vianna. Para Habersfeld, os trabalhos que precederam os seus estavam errados: “como devemos explicar os fatos que causaram a interpretação falsa de se tratar de brotamento?” Interrogou Habersfeld em 1919 (p. 81). Para o patologista alemão, haveria, nos exames microscópicos, um grande número de parasitas que facilitava o contato entre eles, dando aos autores a ideia de se tratar de cadeias de fungos resultantes de brotamento. Além disso, esses trabalhos utilizaram amostras de lesões de pele, que poderiam estar contaminadas por sacaromicetos ou blastomicetos saprófitas. Habersfeld

(1919, p. 81, grifo do autor) concluiu: “assim nada nos impede NEGAR categoricamente, nos tecidos, a existência de brotos verdadeiros do gérmen da ‘blastomicose’ brasileira”.

Assim, muitos autores passaram a considerar que o agente dos casos do Brasil e da Califórnia era o mesmo, baseando-se na identidade do modo de reprodução.

Fonseca e Arêa-Leão (1927b; 1927d) acreditavam que o parasita era idêntico ao *Coccidioides immitis*. Descreveram células redondas com parede celular de duplo contorno, que se reproduziam exclusivamente por esporulação endógena. Em certos casos, no interior das células, observaram a divisão da cromatina e a condensação do protoplasma em torno de pequenas células, os esporos. Estes, sempre numerosos, enchiam a célula e, quando individualizados, libertam-se pela ruptura da parede celular. Em outros casos, viram pequenos pertuitos na parede celular da célula mãe, através dos quais saíam fragmentos da cromatina envoltos em delgada camada de plasma. Esses elementos irradiavam-se em todos os sentidos e ficavam durante algum tempo ligados ao plasma da célula primitiva por um filamento plasmático, para Fonseca e Arêa-Leão, uma espécie de gemulação múltipla.

Se as dúvidas no modo de reprodução dificultavam a caracterização do agente, na clínica, a variação das lesões dificultava o diagnóstico, já que simulava outras doenças como a sífilis, a tuberculose cutânea, a leishmaniose, a boubá, a esporotricose, e os carcinomas de pele (PORTUGAL, 1914), os tumores malignos (CARINI, 1915), a caquexia cancerosa (HABERFELD; HABERFELD, 1915), o granuloma leproso, a linfogranulomatose de Paltauf-Sternberg (HABERFELD, 1919), a rinoscleroma (CHAVARRÍA, 1928), o tumor de pâncreas, a pseudo-leucemia, a peritonite tuberculosa e a tuberculose pulmonar (FONSECA, 1928).

A descrição por Breda de uma doença denominada boubá brasileira levou a discussões no país e na Argentina também. Splendore, Lutz e Balina acreditavam tratar-se de casos de blastomicose ou leishmaniose (ATAS..., 1912).

Segundo Chavarría (1928), naquele período era quase impossível diferenciar leishmaniose nasal e blastomicose. Na busca de elementos para estabelecer diferenciação, os pesquisadores estudavam a evolução e o quadro clínico típico, o mecanismo fisiopatológico e as características próprias no exame anatomopatológico, e procuravam ainda verificar o agente mórbido pelo exame microscópico direto, pelo histopatológico e por culturas.

A partir da segunda década do século XIX, o diagnóstico tornou-se dependente de ferramentas e técnicas derivadas do laboratório. Os autores consideravam que o exame clínico não era suficiente, e que, tanto para a forma cutânea quanto para a visceral, o único meio seguro de diagnóstico eram os exames microscópicos do pus dos abscessos e dos cortes histológicos das lesões, assim como as culturas e inoculações (RABELLO, 1910).

Para Rosenberg (2002), o diagnóstico sempre desempenhou papel importante na prática médica, tornando-se mais central à medida que a medicina se tornou mais técnica e especializada. O diagnóstico da doença como entidade específica, não só biológica, mas também social, “é um ritual que liga o médico ao paciente, o emocional ao cognitivo, e fazendo isso legitima a autoridade de médicos e sistema médicos por facilitar decisões clínicas e promover significados culturalmente aceitos para a experiência individual” (p. 240).

A ideia de que há doenças particulares e de propor palavras para nomeá-las é antiga, antecede a teoria dos germes, a que frequentemente é creditada a responsabilidade por só ela transformar as noções sobre doenças. Para Rosenberg (2002), com o desenvolvimento da anatomia patológica, estabeleceram-se os modernos conceitos de entidades nosológicas específicas definidas por mecanismos fisiopatológicos, com cursos clínicos característicos.

Para os pesquisadores envolvidos com a descrição de novo quadro clínico, é importante estabelecer o curso clínico, assim como o mecanismo fisiológico e o agente etiológico específico. Na visão dos médicos, a história natural da doença define uma trajetória e nela é situado o doente no ato do diagnóstico. Este, como disse, tornou-se dependente de técnicas e equipamentos de laboratório. Ao longo desse texto, já fiz referência a vários pesquisadores que se dedicaram ao estudo da morfologia dos parasitas nos tecidos, no pus e nas culturas, a descrições das alterações teciduais em exames histopatológicos e ainda a inoculações em animais, para verificar se conseguiriam induzir a doença neles e, assim, confirmar a relação do agente etiológico suspeito com a doença.

Os exames micológicos eram considerados fundamentais, e a ausência de cultivo poderia levar ao questionamento do diagnóstico. O parasita era descrito como célula arredondada, envolta por parede celular de duplo contorno. O protoplasma apresentava grânulos móveis e fixos, e alguns pesquisadores relataram a presença de vacúolos e esférulas. Estas não eram constantes, e alguns autores as relacionavam a estados

vegetativos em condições desfavoráveis, outros atribuíam natureza esporífera às esférulas (RABELLO, 1910).

Os métodos utilizados para o estudo do fungo causador da doença descrita por Lutz e de outros fungos eram os mesmos utilizados pela bacteriologia para outros microrganismos. No laboratório, buscavam-se as características de cultivo daquele vegetal microscópico e suas afinidades tintoriais para que pudesse ser mais bem observado no exame microscópico direto e nos cortes de tecidos observados nos exames histopatológicos. O exame microscópico direto era realizado com o material em lâmina, com ou sem corantes. Nas primeiras décadas do século, os pesquisadores não encontraram afinidades especiais do agente da blastomicose brasileira por corantes. Os corantes empregados foram Gram, Heidenhain, Magenta, Hematoxilina simples, Hematoxilina e eosina, Van Gieson, azul de Unna, azul de metileno,orceína ácida, azul de toluidina e vermelho neutro (RABELLO, 1910; KHEL, 1915).

As culturas eram consideradas indispensáveis para o diagnóstico. Os pesquisadores utilizavam tanto meios sólidos quanto líquidos: entre os primeiros, a batata, a gelatina ordinária, a gelatina glicerinada, o agar glicerinado, a cenoura, o sêrum sanguíneo, a beterraba e o meio de Sabouraud. Os meios líquidos mais empregados foram os de Raulin, os caldos glicosados, os sacarosados e os maltosados. Os meios eram deixados à temperatura ambiente e a 37°C para verificar o dimorfismo. As inoculações em cobaias, ratos ou micos eram realizadas segundo os postulados de Koch (KEHL, 1913; FONSECA; ARÊA-LEÃO, 1927d).

Além do exame micológico, o anatomopatológico ganhou mais importância no diagnóstico e na definição dos mecanismos fisiopatológicos. O agente etiológico era reconhecido como o causador de um ‘tecido de granulação’ específico: células gigantes fagocitárias, aglomeração de linfócitos e de fibroblastos, poucos neutrófilos, eosinófilos e plasmócitos (HABERFELD; HABERFELD, 1915; MAGALHÃES, 1920). Também foram pesquisadas outras técnicas auxiliares no diagnóstico, como as provas de sorodiagnóstico, a fixação do complemento e a intradermoreação.

Nas primeiras décadas do século XX, após a descrição da doença, eram incipientes o conhecimento sobre o agente e o mecanismo fisiopatológico. O quadro clínico era

confundido com os de outras patologias e, além disso, não havia um tratamento eficaz para a blastomicoses brasileira.

Da dificuldade ou da impossibilidade de tratamento, originava-se um prognóstico pior ou melhor conforme as lesões, que podiam ser cutâneas e mucosas. “Enquanto na pele as lesões são passíveis de cura ao menos aparente, as das mucosas são quase sempre incuráveis, evoluindo a moléstia ao termo final sem embargo dos meios terapêuticos empregados”. E Kehl, à mesma época “De um modo geral, podemos dizer que quaisquer que sejam as localizações a blastomicose é uma moléstia grave e, portanto, de prognóstico mau. De todas as formas, a menos desfavorável e a que tem maiores probabilidades de cura é a blastomicose cutânea” (KEHL, 1915, p. 106).

Na forma aguda e generalizada da doença, os autores descreviam que poderia ocorrer astenia, febre, emagrecimento, sinais e sintomas de pele e mucosa ou de órgãos internos como pulmões e intestinos. Na forma tegumentar, a evolução era descrita como crônica e persistente, o processo se irradiava, havia enfraquecimento e caquexia, e a morte era frequente (KEHL, 1915).

Como disse, não havia tratamento eficaz contra a micose. A melhor resposta era obtida com a cirurgia em casos iniciais. Dos tratamentos propostos no período, o iodureto de potássio foi o mais utilizado. Para Rabello (1910), na forma cutânea, a cura pelo iodureto de potássio não era difícil, havendo inclusive a possibilidade de regressão espontânea. A situação era dramática nas formas generalizadas, invariavelmente letais.

Segundo Kehl (1915), foi A. Bevan, médico de Chicago, que adotou pela primeira vez este medicamento no tratamento de doenças causadas por fungos patogênicos. O iodureto de potássio era considerado específico no tratamento das micoses. Alguns autores relataram cura ou estabilização de alguns casos de blastomicose brasileira com o uso do iodeto de potássio (MAGALHÃES, 1920). Entretanto, essa doença era considerada a mais rebelde ao tratamento com os derivados de iodo.

Klemperer, médico em Berlim, desenvolveu um tratamento que consistia em injeções endovenosas de iodureto de sódio em doses crescentes por semanas ou meses. A técnica, conhecida como método de Klemperer, foi desenvolvida na tentativa de evitar manifestações e acidentes relacionados ao iodismo e teve largo curso no Brasil no tratamento de casos de blastomicose observados no período (KEHL, 1913). Em 1920,

Pedro Severiano de Magalhães publicou um caso de cura da doença com medicação iodetada intensiva: iodeto venoso, tópico, infiltrado, além de emetina injetável (MAGALHÃES, 1920).

No tratamento das blastomicoses, foram utilizados também o sulfato de cobre, o cuprino e o cobre coloidal; o tártaro emético, o azul de metileno, as injeções de neosavarsan e a vacinoterapia. Nas formas localizadas na pele, as excisões traziam benefícios em alguns casos. As cauterizações térmicas e elétricas e os raios X foram igualmente utilizados, mas a doença permanecia rebelde a essas terapêuticas. Raros foram os relatos de casos curados. Almeida (1939) considerava que a blastomicose brasileira, nas três primeiras décadas do século XX, era incurável, e os casos de cura, na realidade, se referiam a outras doenças que foram confundidas com blastomicoses. Topicamente, eram utilizadas soluções antissépticas, como cloreto de potássio, ácido fênico ou pheno-salyl (LUTZ, 1908a; 1908b; PORTUGAL, 1914).

O emprego dos raios X era comum no período. Em 1895, o físico alemão Wilhelm Konrad Roentgen descobriu uma radiação capaz de transpassar corpos opacos, produzindo imagens em chapas veladas, que foram chamados raios X. Em 1896, iniciaram as pesquisas direcionadas a seu uso como método diagnóstico e terapêutico (TEIXEIRA; FONSECA, 2007).

No final do século XIX e início do século XX, os raios X passaram a ser empregados no tratamento de muitas doenças. A recepção de início foi entusiástica, mas logo arrefeceu em virtude da deficiência da aparelhagem, pela incipiência das técnicas de dosagem e dos graves efeitos adversos. Com o desenvolvimento dos aparelhos, dermatologistas de várias partes do mundo passaram a considerar essa técnica indispensável na terapêutica não só da blastomicose e de outras micoses, como de: acne vulgar, rosácea, sicose, furunculose, rinofima, eczemas, neurodermites, seborreia, dermatite seborreica, psoríase, líquen plano, líquen espinuloso e obtuso, pruridos, hiperidrose, desidroses e bromidroses, queilites, doença de Hodgkin, lupus vulgar, lupus eritematoso, eritema indurado de Bazin, sarcoides, tuberculides, granuloma anular, eczema marginado de Hebra, verrugas vulvares, ceratoses, papilomas, nevus, rinoscleroma, molusco contagioso, xantoma, fibroma, neuroma, lipoma, o queiloide, o carcinoma basocelular e espinocelular, melanomas e sarcomas (FRAGA, 1925; MIRANDA, 1954).

As fontes me permitem afirmar que, no caso da blastomicoses, nenhum tratamento levava à cura. O mau prognóstico era associado à presença de lesões mucosas e, como elas caracterizavam a maior parte dos casos brasileiros, a blastomicose brasileira era considerada grave.

2.4 Uma doença com muitos nomes e teorias

“Se é verdade que na medicina muitas enfermidades de denominação inexata, proveniente justamente de tempos onde ainda se ignoravam as suas patogenias, é verdade também que hoje, para entidades mórbidas novas, devemos usar denominações que estão a par dos nossos conhecimentos atuais” (HABERFELD, 1919, p. 87).

Nas décadas de 1910 e 1920, de acordo com a clínica ou com a classificação do agente, adotadas pelos autores, diferentes nomes eram propostos para a doença. Alguns autores tentaram estabelecer novas espécies, outros preferiram manter um nome antigo até que fossem definidos o fungo e a micose por ele causada. Vianna, por exemplo, argumentou, em 1915: “nós usamos a denominação antiga [doença de Posadas-Wernicke], sendo que afinal o nome só não muda a entidade da moléstia, e uma modificação do nome, sem modificação dos fatos, só pode servir para produzir ainda maior confusão neste capítulo difícil” (VIANNA, 1913, p. 29).

Adolpho Lutz, em seu trabalho inaugural sobre a doença, propôs hifoblastomicoses para o grupamento. O nome não atraiu o interesse dos autores e não foi utilizado nas publicações subsequentes. Nas primeiras décadas do século XIX, tiveram curso dermatite blastomicósica, zymonematose, sacaromicose humana, oidiomycose, blastomicose dos americanos, blastomicose tropical, adenomicose, doença de Posadas-Wernicke, coccidioideose, granuloma coccidioide, esporocitose, doença de Lutz, Micose de Lutz-Splendore-Almeida, doença de Almeida, blastomicose orofaríngea do Brasil, granuloma paracoccidioidico, hifoblastomicose, blastomicose hepato-espleno-ganglionar, blastomicose, granuloma ganglionar maligno, granuloma ganglionar maligno, granuloma ganglionar maligno de origem blastomicética, linfogranuloma maligno de origem coccidioide.

Em 1912, em “*Uma nova saccharomycose (Contribuição ao estudo das blastomycoses americanas)*”, Adolpho Lindenberg e Pedro Dias da Silva descreveram um caso de lesão retroauricular que seria causada por espécie de fungo diferente daquela associada aos casos brasileiros. O termo sacaromicose⁸⁶ era mais utilizado para os casos de blastomicoses europeias.

Os diferentes nomes, muitas vezes, representavam diferentes classificações do agente, ou expressavam características clínicas marcantes dos casos descritos, como os de Ezequiel Dias, Walther Haberfeld, Pedro Dias da Silva e Ernesto de Souza Campos, casos estes caracterizados pelo acometimento linfático. Já as publicações de Walter Haberfeld e Axter Haberfeld, de A. Carini e de Walter Haberfeld e Carmo Lordy diziam respeito a formas viscerais da doença.

Entre 1914 e 1917, Ezequiel Caetano Dias⁸⁷, então chefe da filial do IOC em Belo Horizonte, publicou trabalhos sobre doença que julgou ser nova e chamou adenomicose. Caracterizava-se por gânglios aumentados e assemelhava-se à doença de Hodgkin⁸⁸. Dias sugeriu a origem micótica da doença e classificou o parasita como fungo imperfeito criando a espécie *Adenomyces cruzi* (DIAS, 1914). Seu trabalho foi criticado, supondo-se que houvesse ocorrido a presença de microrganismos contaminantes, fato mais tarde confirmado pelo próprio autor (DIAS, 1917). Foram os primeiros casos da blastomicose brasileira que enfatizavam o acometimento ganglionar e a semelhança com a doença de Hodgkin.

Walter Haberfeld⁸⁹ e Axter Haberfeld publicaram em 1915 trabalho sobre um caso de blastomicose de localização abdominal, e outro caso combinado com disenteria amebiana. Alertaram os autores para a localização atípica, o intestino, como possível porta de entrada. No exame histopatológico do primeiro caso, foram encontradas entamoebas nas

⁸⁶Sacaromicose foi explicado no capítulo 1, no trabalho de Beurman e Gourgerot, e se refere a fungos arredondados no hospedeiro e na cultura.

⁸⁷Ezequiel Dias nasceu em Macaé no estado do Rio de Janeiro, graduou-se em farmácia e medicina e dedicou-se ao estudo de microbiologia. Em 1907, quando foi inaugurada a filial do Instituto Oswaldo Cruz em Belo Horizonte, Ezequiel Dias foi convidado para dirigir a nova instituição, após seu falecimento em 1922, a instituição passou a chamar Instituto Ezequiel Dias e, mais tarde, Fundação Ezequiel Dias. Dias acompanhou os trabalhos de Carlos Chagas em Lassance sobre os aspectos hematológicos da doença de Chagas.

⁸⁸Doença ou linfoma de Hodgkin é um forma de câncer que se origina no sistema linfático.

⁸⁹Em 1912, foi contratado o professor austríaco Walter Haberfeld, para exercer a cátedra de histologia e anatomia patológica na Faculdade de Medicina de Minas Gerais, cargo que ocupou até 1917. Em 1918, foi contratado pela Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo.

úlceras do intestino que, como disse, os autores suspeitaram ser a porta de entrada do fungo. O segundo caso foi hospitalizado com suspeita de tumor maligno do pâncreas e caquexia cancerosa. Foi submetido à laparotomia, encontrando-se muitas lesões tumorais, úlceras intestinais, aumento de gânglios linfáticos, lesões hepáticas e esplênicas. Walther e Axter Haberfeld relataram a semelhança das lesões com as de tuberculose. Sugeriam o nome *Blastomyces coccidioides* para o agente cuja célula mãe se achava repleta de elementos, não encontrando os autores brotamento. Sugeriam, assim, que se passasse a fazer exames de fezes para casos suspeitos de neoplasia abdominal.

Em 1915, A. Carini publicou “*Um cas de blastomyose peritoneále à Coccidioides immitis*”. Foi o primeiro a considerar esse fungo o agente da forma brasileira, opinião endossada por Alexandrino M. Pedroso, em 1919. O caso estudado por Carini fora visto pelo Dr. Seng e caracterizava-se pela localização visceral primitiva sugerindo, portanto, o intestino como porta de entrada.

Seguindo a tendência de denominar a doença pelo sítio acometido, Pedro Dias da Silva e Ernesto de Souza Campos publicaram em 1917 “Sobre dois casos de blastomicose hepato-espleno-ganglionar”: sem lesões cutâneas aparentes, os pacientes apresentavam comprometimento dos gânglios linfáticos cervicais, axilares e intracavitários, aumento do fígado e do baço, febre intermitente, astenia e sudorese. Os autores também alertaram para a semelhança com a doença de Hodgkin (SILVA; CAMPOS, 1917; 1918).

No mesmo ano, Walter Haberfeld e Carmo Lordy publicaram: “Forma visceral primária da blastomicose”⁹⁰, trabalho apresentado no I Congresso Médico Paulista. Tratava-se de paciente do sexo feminino, japonesa, grávida, encaminhada mais uma vez pelo Dr. Seng⁹¹. Apresentava febre, adenopatia, lesões em órgãos internos e ausência de lesões em pele e mucosa. Foram encontrados focos na placenta, que Haberfeld e Lord chamaram placentite blastomicética. O feto não apresentava lesões (HABERFELD; LORDY, 1917). Em 1920, Haberfeld continua estudando a blastomicose de órgãos internos (HABERFELD, 1920).

⁹⁰ Este trabalho foi realizado no serviço de anatomia patológica da Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo.

⁹¹ O Dr Seng, como relatado, apresentou os dois casos de Lutz, o caso publicado por Carini e este caso.

Ao diferenciar as blastomicoses, termo que nos próximos trabalhos Haberfeld descartaria, da tuberculose e da sífilis, esses autores descreviam as lesões histopatológicas da primeira como proliferativas e das últimas como exsudativas, negando a presença de granuloma nos casos da micose. “Assim, histologicamente, não devemos falar de um verdadeiro granuloma blastomicético (esta forma até hoje não foi observada)” (HABERFELD; LORDY, 1917, p. 4).

Nesse trabalho, revendo as próprias posições, os autores discordavam das publicações de Axter Haberfeld e Walter Haberfeld (1915) e de Carini (1915), que haviam considerado como porta de entrada, baseando-se na predileção do fungo pelo tecido linfático, presente nesse órgão. Walter Haberfeld e Carmo Lordy apontavam agora para as amígdalas como porta de entrada do fungo, chamando atenção para o fato de que os casos crônicos, mais benignos, acometiam o indivíduo pela parte anterior da mucosa oral. Nos casos agudos e mais graves da doença, era acometida a região posterior da cavidade bucal devido à abundância de tecido linfático.

Muitos autores aceitaram essa teoria, que passou a ser utilizada em diversas publicações como explicação do mecanismo fisiopatológico e como fundamento do prognóstico. Mas, em 1919, Walther Haberfeld publicou "Granuloma ganglionar maligno de origem blastomicética (*Zymonema histoporocellularis*)", seu trabalho de maior repercussão entre os pares. Apresentava aí casos também com intenso acometimento ganglionar, oferecendo, porém, nova perspectiva sobre a inoculação e a fisiopatologia da doença. Propunha um novo nome baseado nas lesões histopatológicas: granuloma, que o autor havia negado anteriormente, e no sítio, gânglios linfáticos. O termo ‘maligno’ aludia à evolução fatal dos casos. Haberfeld (1919, p. 86) propôs nova espécie que se reproduzia por endosporulação: “Trata-se de um gérmen do grupo dos Zymonemas, que nos tecidos existe exclusivamente sob a forma de célula e aqui se propaga unicamente por formação de endosporos”. O patologista diferenciava os casos conforme a clínica e o prognóstico: a forma crônica ou tegumentar da blastomicose, na qual podia ocorrer cura por cirurgia, por cauterização e por infiltração de iodo no local; e a forma aguda, ou granuloma blastomicético, sem possibilidade de cura. Haberfeld refinou as teorias sobre a contaminação e a disseminação da doença: as lesões da mucosa bucofaríngea permitiram o desenvolvimento do fungo de forma crônica, porém, quando ele atingia a região posterior

da boca, ficava retido na amígdala, onde se multiplicava e propagava para os gânglios linfáticos retro-mandibulares e cervicais. As amígdalas seriam assim localização primária da blastomicose interna. Naqueles anos, o papel das amígdalas era estudado em diversas doenças infecciosas. Admitia-se que as lesões da porção anterior da cavidade oral teriam melhor prognóstico que as das partes posteriores.

Os casos de Haberfeld apresentavam acometimento nos gânglios, e também no fígado, no baço e no intestino. As lesões ganglionares eram, para eles, importantes, quer no quadro clínico, semelhante ao linfogranuloma Paltauf-Sternberg⁹², quer no exame histopatológico da blastomicose aguda – o blastomiceto teria predileção pelo tecido linfático. Os gânglios mais acometidos seriam os cervicais, os abdominais e os pancreáticos.

As ideias difundidas por Walter Haberfeld não foram aceitas unanimemente. Em 1920, Pedro Severiano de Magalhães relatou a cura de um caso que chamou de coccidioidose papilomatosa. Magalhães criticou Haberfeld por usar o termo blastomicético, se a doença não deveria ser chamada de blastomicoses, e se o agente pertencia ao gênero *Zymonema*. Criticava-o também por se referir a apenas uma forma da doença, não englobando a muco-tegumentar e ainda por utilizar o termo ganglionar para uma forma que acometia também fígado e baço. “Isto de dar um nome especial a cada forma de uma moléstia, não tem cabimento algum em ciência” – escreveu Magalhães (1920, p.27) - “Ora para quem declara (...) falsa a denominação blastomicose, e evidentemente a correlativa blastomiceto para o parasita responsável, como e por que motivo usar do qualificativo blastomicético na sua nova denominação?”

Para Magalhães, não faria sentido a inclusão do parasita no gênero *Zymonema*, já que Haberfeld afirmara que o parasita nunca se multiplicava por brotos ou por gemação nos tecidos ou nas culturas.

A maioria dos autores passou a considerar o agente dos casos brasileiros como fungo do gênero *Coccidioides*. Em 1924, José Maria Gomes e Lucas Assumpção, médicos do Instituto Butantan, estudando dois pacientes internados na Santa Casa de São Paulo,

⁹² A doença de Paltauf-Sternberg, também chamada linfoma de Hodgkin, linfogranulomatose maligna, é um linfoma caracterizado pela presença, na derme, de infiltrado denso, que pode ser único ou múltiplo. Comumente acomete ganglionar, há esplenomegalia e febre. Pode acometer a pele com pápulas, nódulos, infiltrações e liquenificação e outras lesões inespecíficas.

publicaram “Em torno do gênero *Coccidioides*”. Segundo os autores, microrganismos que se reproduziam por endósporos e pertenciam a duas espécies naquele gênero. Gomes e Assumpção os tinham cultivado em meios especiais, ensaiando a fermentação de açúcares e o desvio do complemento. Relacionavam o prognóstico ao órgão através do qual o fungo atingia o paciente: as amígdalas eram indicativas de casos mais graves que a mucosa como localização primária; já a mucosa era mais grave que a pele.

Em 1924, C. Magarinos Torres estudou o comprometimento da medula óssea na doença que ele denominou coccidioidose. Outros autores buscaram caracterizar os órgãos internos acometidos e as propriedades biológicas do parasita (TORRES, 1924; TORRES; ARÊA-LEÃO, 1927).

Gostaria de retomar um problema já indicado em outras partes desta dissertação: nas duas primeiras décadas do século XX, havia muita confusão entre a doença de Posadas e a de Lutz. Assim, escreveria Rabello (1945, p. 121):

“foi um fato estranho, e sem precedentes, que o 1º caso conhecido da forma californiana viesse a ser descrito em Buenos Aires! Se lembrarmos ainda o quadro um tanto anormal do "coccidióides" neste doente argentino, chegamos a compreender como a pouco e pouco se foi firmando a confusão com a forma brasileira”.

2.6 Olympio da Fonseca Filho e Antônio Eugênio de Arêa-Leão: micologia do IOC nas discussões sobre as blastomicoses

Lendo-se o seu trabalho, que data de quase 40 anos, pouco se pode acrescentar. A observação é perfeita; ele tudo viu com precisão e clarividência⁹³ (ARÊA-LEÃO, 1945, p. 130)

Olympio Oliveira Ribeiro da Fonseca, também conhecido como Olympio da Fonseca Filho, filho do médico Olympio Arthur Ribeiro da Fonseca, graduou-se em 1915 na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro. Dois anos antes, iniciou o curso de Aplicação do Instituto Oswaldo Cruz.

⁹³Arêa-Leão se refere ao trabalho de Lutz em 1908.

Olympio da Fonseca foi diretor de campo da Fundação Rockefeller (inspeção preliminar de infestação por helmintos no Rio de Janeiro); era então assistente do Instituto Oswaldo Cruz (1917-1923); atuou como inspetor da Comissão Sanitária Federal (febre amarela), na Bahia, em 1920, quando Carlos Chagas assumiu a direção do Departamento Nacional de Saúde Pública.

Na gestão de Carlos Chagas como diretor do Instituto Oswaldo Cruz, Fonseca foi enviado ao exterior para aperfeiçoar-se em micologia, parasitologia e medicina tropical. Entre 1920 e 1921, esteve nos Estados Unidos, na Universidade John Hopkins, em Baltimore, Maryland. Frequentou as cadeiras de Botânica, de Patologia, de Dermatologia, a última regida pelo professor Gilchrist. Estagiou também no Departamento de Agricultura dos EUA. Viajou, em seguida, para a Europa (1921 e 1922). Coursou parasitologia na Universidade de Paris, visitou o laboratório municipal da cidade e, no Hospital Saint Louis, estudou com Sabouraud. Estudou, ainda, botânica na Universidade de Lyon.

Ao regressar da viagem de estudos, Olympio da Fonseca organizou no Instituto Oswaldo Cruz a Secção de Micologia, com seu laboratório e micoteca, que chefiou de 1923 a 1931. Por indicação de Carlos Chagas, esteve no Japão em 1926, a serviço da Liga das Nações (BENCHIMOL et al, 2009). Entre 1917 e 1932, foi professor de protozoologia e micologia no Curso de Aplicação do Instituto Oswaldo Cruz.

Olympio da Fonseca foi ainda professor de parasitologia da Faculdade Nacional de Medicina da Universidade do Brasil, e de biologia geral na Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade do Distrito Federal. Interessado no estudo dos fungos, Fonseca publicou muitos artigos sobre micologia e, frequentemente, sobre doenças dermatológicas causadas por fungos. Foi inclusive chefe do laboratório de clínica dermatológica e sifilografia da Faculdade de Medicina. Em 1928, foi eleito membro da Academia Nacional de Medicina, da qual foi presidente entre 1961 e 1963.

A partir de 1937, foi professor catedrático de Parasitologia dessa faculdade. Fundador da revista *Scientia Medica* e redator chefe da *Revista Médico-Cirúrgica do Brasil*, e colaborou na fundação da Sociedade Brasileira de Biologia.

Olympio da Fonseca Filho escreveu sobre micologia, dermatologia, parasitologia, gripe, febre amarela, biogeografia, história das ciências e vacinoterapia das epidermofíceas. Estudou várias micoses, como tinhas tonsurantes, piedra branca, dermatose palmar nigra,

além de blastomicose, cromomicose e doença de Jorge Lobo. Muitos de seus trabalhos foram realizados em colaboração com Antônio Eugênio de Arêa-Leão (Fonseca, 1934; 1943; 1974).

Nascido em Teresina, em 1895, formou-se em medicina na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, em 1919, e, um ano depois, ingressou no Instituto Oswaldo Cruz. Como Olympio da Fonseca Filho, Arêa-Leão dedicou-se ao campo da micologia. Estudou imunidade nas dermatomicoses. Entre os trabalhos, em colaboração entre os dois pesquisadores, destacam-se aqueles sobre as doenças agrupadas como blastomicoses sul-americanas⁹⁴, no já referido contexto de debates sobre o agente da doença de Lutz. Arêa-Leão e Jorge Lobo descreveram algumas espécies fúngicas, como *Cephalosporium recifei*, agente da maduromicose, e a *Acremoniella lutzi*.

Em 1927, Fonseca Filho e Arêa-Leão realizaram pesquisa sobre a posição sistemática do *C. immitis*, sobre as suas formas de evolução nos tecidos, no pus dos gânglios linfáticos e nas culturas. Seguindo os norte-americanos que denominavam a doença encontrada na Califórnia de granuloma coccidioidal, os dois pesquisadores consideraram-na a mesma doença. Em 1927, publicaram “Diagnóstico diferencial entre as formas brasileiras de blastomicose”. Para Fonseca e Arêa-Leão, as blastomicoses europeias eram diferentes das formas encontradas no continente americano e os casos brasileiros idênticos ao granuloma coccidioide (FONSECA, ARÊA-LEÃO: 1927 b; 1927d).

No mesmo ano, Fonseca Filho e Arêa-Leão publicaram trabalhos sobre as provas de imunidade do fungo que denominavam *Coccidioides immitis*, a reação do desvio do complemento do granuloma coccidioidico e testes cutâneos de sensibilidade (FONSECA, ARÊA LEÃO, 1927a; 1927c).

Na Quarta Reunião da Sociedade Argentina de Patologia Regional do Norte, Olympio da Fonseca apresentou trabalho de revisão sobre as blastomicoses sul-americanas, publicado em 1928. Para o micologista do Instituto Oswaldo Cruz, havia quatro grupos de blastomicoses sul-americanas: a doença de Posadas-Wernicke, a enfermidade de Gilchrist,

⁹⁴ Aqui o termo blastomicoses sul-americanas refere-se não à paracoccidioidomicose, mas às micoses que esses autores agruparam sob esse nome e que incidiam nesse continente. Foi utilizado por Fonseca, em 1928, em um congresso na Argentina e será relatado adiante.

a Rinosporidiose e a micose de Mazza e Parodi, cujo agente Fonseca denominou *Pseudococcidioides mazzai*⁹⁵ (FONSECA, 1928).

Fonseca considerava os casos observados no Brasil como Doença de Posadas-Wernicke, e o seu agente, o *Coccidioides immitis*, como a maioria dos autores no final da década de 1920. Inserido na discussão sobre o modo de reprodução do parasita, para Fonseca, os esporos dos casos brasileiros de infecção por *Coccidioides* eram liberados por ruptura da célula-mãe, atingindo o tamanho adulto fora. Em outros casos, a individualização completa dos esporos não se produziria no interior da célula mãe, fragmentos do núcleo migravam através da membrana, acompanhados de uma delgada porção de protoplasma, e formariam em torno da célula-mãe uma coroa radiada de esporos que se isolam progressivamente. Para Fonseca, fora do hospedeiro, os parasitas sofriam alterações notáveis em seus aspectos principais; o que apareceria ali seriam verdadeiros brotos.

O micologista do Instituto Oswaldo Cruz seguia as descrições anatômicas dos trabalhos de Haberfeld, da Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo. Desde os últimos anos da década de 1910, os autores dividiram a doença em duas formas, a forma linfático-tegumentária seria a única observada no Rio de Janeiro e a forma linfático-visceral, caracterizada pela completa ausência de lesões cutâneas e mucosas, só teria sido vista em São Paulo. Fonseca (1928) concorda com essa distribuição, mas diferencia dos casos pulmonares vistos nos casos dos Estados Unidos⁹⁶ (coccidioidomicose verdadeira).

Os pesquisadores do IOC, autoridades em micologia, auxiliaram a disseminar as teorias sobre a origem coccidioide dos casos brasileiros e participaram dos debates na América do Sul.

2.7 Debates sobre a diferenciação da blastomicoses e leishmaniose na América Latina

Não era só no Brasil que os pesquisadores se dedicavam ao estudo dessa doença. A. Peña Chavarría, chefe do Departamento de Enfermidades Tropicais do Hospital San Juan

⁹⁵ A micose de Mazza e Parodi será analisada no capítulo 3.

⁹⁶ Os casos observados nos Estados Unidos e que afetavam os pulmões são casos da doença coccidioidomicose. Os casos que o autor cita, do Rio de Janeiro e de São Paulo, são casos de paracoccidioidomicose.

de Dios, em San José de Costa Rica, publicou, em 1928, na *Revista Médica Latino americana*, “Algumas consideraciones clínicas sobre la blastomycosis de las mucosas nasobuco-faríngeas, fundadas em observacione hechas em vários países de la América Latina”. Chavarría alertava sobre a importância da blastomicose e da leishmaniose na patologia tropical, em especial na América Latina.

“De todas as entidades da patologia tropical americana que repercutem em sua sintomatologia a epiderme, ou tem sua localização unicamente nos tegumentos, na pele e nas mucosas, nenhuma foi tão debatida como as leishmaniose americana e as blastomicoses das mucosas nasobucofaríngeas, (...) Não há nenhuma outra entidade com localização parecida em seu processo destrutivo, por exemplo, a sífilis ou a tuberculose, pois tanto a leishmaniose como a blastomicose, especialmente a última, destroem tão rapidamente as mucosas em que se situam que o tratamento e a vigilância médica não agem prontamente, deixam deformações irreparáveis, produzindo mutilações espantosas” (CHAVARRÍA, 1928, p. 3).

Segundo o Chavarría, alguns autores latino-americanos negavam a existência da blastomicose das mucosas, aceitando somente a leishmaniose como entidade capaz de produzir destruições semelhantes⁹⁷.

Em países da América do Sul, havia muita controvérsia quanto a serem entidades nosológicas diferentes: a leishmaniose e a blastomicose. Chavarría considerava blastomicose o ‘Bubón de Velez’, doença encontrada numa região da Colômbia. As lesões na mucosa apresentavam tecido de granulação característico, chamado pelos nativos de *huevera*, pois era semelhante a ovos de sapo. Essas lesões seriam características da cruz palatina de Escomel⁹⁸ e foram consideradas um sinal da blastomicose. Hoje é sinal característico de leishmaniose que acomete as mucosas (CHAVARRIA; ROTTER. 1935; WEISS, 1943).

Foram descritas formas de blastomicose americana com quadro clínico semelhante à leishmaniose silvestre, sem comprometimento ganglionar ou pulmonar. A teoria sobre a etiologia blastomycótica do Bubón de Vélez na Colômbia, da espundia boliviana⁹⁹ e do mal de Pinto no Peru, devia-se à presença de parasitas arredondados nos tecidos. Para Weiss

⁹⁷ No trabalho, há descrição de um cancro blastomycético: úlcera que acomete os pacientes com blastomicoses e pode cicatrizar antes do aparecimento das lesões mucosas, aparecer conjuntamente ou, raramente, suceder a essas lesões.

⁹⁸ Cruz Palatina de Escomel é o nome dado às lesões que acometem a mucosa do palato, características de leishmaniose.

⁹⁹ O Bubón de Vélez e a espundia são considerados, hoje, formas de leishmaniose.

(1943), tratava-se de monflias que nada tinham a ver com os agentes etiológicos da blastomicose e da leishmaniose.

Edmundo Escomel Hervé,¹⁰⁰ médico peruano, descreveu uma forma de leishmaniose que, a partir de um cancro leishmânico, frequentemente, atingiria a mucosa oral, nasal e faríngea. Outros médicos do continente descreveram aquele quadro com outros nomes: huta, espundia, tiacarafia. Interessante é que, mais tarde, o próprio Escomel publicou estudo no *Anales de la Facultad de Medicina de Montevideo*, descrevendo esses casos não como leishmaniose, mas como blastomicoses.

Além dos debates sobre a diferenciação das duas entidades, havia também estudos sobre a concomitância delas em um mesmo indivíduo. Em 1924, Magarinos Torres e Arêa-Leão relataram um caso de blastomicose e leishmaniose, comprovado histologicamente (TORRES; ARÊA-LEÃO, 1927). A associação era rara, mas outros casos foram relatados por Splendore e Escomel, entre outros.

No Equador, os estudos sobre as blastomicoses tiveram início quando José Ramón Boloña participou do V Congresso Médico Pan-americano, na cidade de Lima, em 1913, e se impressionou com o número de estudos sobre blastomicoses e leishmaniose no Peru. Propôs uma nova questão no I Congresso Médico Equatoriano, realizado na cidade Guayaquil, em 1915: existe blastomicose e leishmaniose no Equador? Edmundo Escomel, mundialmente conhecido pelos estudos em leishmaniose, ao estudar a blastomicose no Peru, afirmou que haveria também no Brasil, no Equador na Bolívia e no Paraguai. Mas o primeiro caso descrito no Equador foi publicado em 1948, um caso de paracoccidiodomicose, por Juan Montalván, caso confirmado por Arêa-Leão do Instituto Oswaldo Cruz (LEON, 1971).

Em Cuba, as blastomicoses eram consideradas raras. W. H. Hoffman (1928) estudou a cromomicose em Havana e relatou que haveria outras formas na América do Sul, como a forma maligna no Brasil, estudada por Fonseca sob o nome de granuloma coccidioide.

Na Argentina, foram descritas duas blastomicoses, a coccidiodomicose e a rinosporidiose, e uma provável terceira doença desse grupamento, a micose laríngea de

¹⁰⁰Edmundo Escomel nasceu em 1880 no Peru, estudou medicina na Universidad de San Agustín. Descreveu o primeiro caso peruano da doença de Chagas, estudou fasciolose, doença de Carrion (doença da arranhadura do gato ou bartonelose), leishmaniose, blastomicose e sífilis.

Mazza e Parodi. Muitos autores argentinos estiveram envolvidos nas descrições dessas entidades como Posadas, Wernick, Seeber, Mazza e Parodi.

Nicolás V. Greco publicou muitos trabalhos sobre as blastomicoses e a esporotricose, passando a ser citado em trabalhos posteriores. Outros autores argentinos também estiveram interessados no tema, entre eles Pablo Negroni e Flávio Niño (ALMEIDA, 1939). Para Niño (1938), haveria, na Argentina, todas as formas de blastomicose, exceto a histoplasnose, e a forma mais comum no país seria ‘blastomicose de Lutz e Splendore’.

Os autores sul-americanos conheciam as doenças do grupamento, as teorias, os trabalhos e as correntes de pensamento sobre a forma brasileira (NIÑO, 1938). No final da segunda década do século XX, muitas publicações se sucediam na tentativa de definir os quadros clínicos e os agentes das formas de blastomicoses encontradas na América do Sul. Os casos encontrados no Brasil eram considerados os mais graves e os trabalhos de Fonseca e Arêa-Leão aceitos no continente.

A maioria dos autores considerava o *Coccidioides immitis* o agente da blastomicose brasileira. Até que, em 1929, Floriano Paulo de Almeida (1898-1977) publicou as diferenças entre as duas doenças. Foi proposto o gênero *Paracoccidioides* (ALMEIDA, 1930) e a espécie *P. brasiliensis*, associando o termo proposto anteriormente por Splendore. Almeida utilizou as dimensões, o modo de reprodução nos tecidos, as culturas e as inoculações para diferenciar os parasitas.

Neste período, a diferenciação entre as duas entidades e seus agentes foi aceita pela maioria dos autores. Porém, foram iniciadas outras disputas por prioridades na classificação do fungo e na proposição de gênero e espécies. Na década seguinte, inicia-se um novo capítulo na história da doença de Lutz-Splendore-Almeida. Olympio da Fonseca e Floriano de Almeida passam a ser protagonistas dos debates.

Capítulo 3 - Da doença de Lutz à paracoccidioidomicose: uma história com muitos nomes e controvérsias

3.1 As instituições paulistas e as blastomicoses

“E naquela época, não se procurava fazer medicina e dermatologia estudando-se casos raros, de terminologia difícil e de incidência europeia, mas começando-se do nada, estudando-se as nossas parasitoses, os insetos parasitas e todo o quadro das nossas endemias, quer no terreno das dermatoses ou de outras especialidades, construindo-se na medicina com os nossos próprios recursos, com inteligência, esforço e dedicação, mandando as nossas lições para os mestres e cientistas estrangeiros” (VIEIRA, 1942, p. 292).

Na segunda metade do século XX, em São Paulo, houve um grande crescimento dos centros urbanos e aumento no deslocamento das populações, facilitado pelos meios de transporte, condições que contribuíram para transmissão de doenças contagiosas. Isso prejudicava o desenvolvimento econômico e não havia serviços de saúde para enfrentar a situação. Modificações foram feitas nos serviços sanitários e instituições foram criadas no Rio de Janeiro e em São Paulo para enfrentar as epidemias e endemias que recrudesciam. Muitas dessas instituições se dedicaram também às doenças dermatológicas, entre elas a ‘blastomicose’.

Fernando Terra e Eduardo Rabelo, professores de dermatologia da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro e fundadores da Sociedade Brasileira de Dermatologia, influenciaram a formação dos dermatologistas atuantes em São Paulo. Instituições como o Instituto Bacteriológico de São Paulo, especialmente Adolpho Lutz¹⁰¹ e Adolpho Lindenberg, e o Hospital Saint Louis de Paris também auxiliaram a formação de muitos especialistas naquele estado. Foram então criados os primeiros serviços de dermatologia, e outras instituições passaram a contribuir para a formação dermatológica, como os Institutos de Higiene, o Instituto de Leprologia Conde de Lara¹⁰² do Departamento de Profilaxia da

¹⁰¹ À frente do Instituto Bacteriológico, Lutz desenhou o quadro das dermatoses em São Paulo, “Observações sobre moléstias de São Paulo”, na *Revista de Medicina de São Paulo*, em 1899. Publicou sobre diversas dermatoses, como esporotricose, lepra e muitas outras, e descreveu a blastomicose brasileira, conforme visto no capítulo anterior (LUTZ, 1899).

¹⁰² O Instituto Conde de Lara pesquisou outras doenças, além da lepra, e destacou-se em estudos sobre o pênfigo foliáceo.

Lepra de São Paulo, o ambulatório de moléstias de pele da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, sob a direção de Lindenberg e, ainda, o serviço especializado coordenado pelos professores da cadeira de dermatologia da Faculdade de São Paulo (VIEIRA, 1942).

O Hospital Central da Santa Casa de São Paulo foi inaugurado em 1884, com enfermarias gerais separadas para homens e mulheres. Em 1907, Adolpho Carlos Lindenberg, que havia realizado estudos em dermatologia na Europa, inaugurou o funcionamento da clínica de dermatologia no hospital, com ambulatório e enfermaria feminina e, a partir de 1912, enfermaria masculina também. No mesmo ano, com a criação da Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo, Lindenberg foi nomeado catedrático de dermatologia.

Ele iniciara a carreira de pesquisa no Instituto Bacteriológico de São Paulo, criado em 1892, tendo a direção sido entregue ao cientista francês Felix Le Dantec. Adolpho Lutz foi nomeado subdiretor em 1893 e, um mês depois, assumiu a chefia da instituição, na qual permaneceu até 1908, quando se transferiu para o Instituto Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro (LUTZ; LUTZ, 1943).

O Instituto Pasteur, criado em 1903 para fornecer o tratamento e a vacina para a raiva, abrigou também a investigação microbiológica, a formação de cientistas e a produção de soros e vacinas. Outros institutos Pasteur foram criados no Brasil - no Rio de Janeiro, em 1888; em Recife, em 1899; em Juiz de Fora, em 1908; e em Porto Alegre, em 1910 sem relação institucional com o instituto parisiense de mesmo nome e suas filiais. Os institutos brasileiros dedicavam-se com exclusividade à produção e à aplicação de vacina antirrábica, mas o de São Paulo ampliou suas funções. Na falta de uma Faculdade de Medicina, esse Instituto Pasteur foi espaço para debates, ensino e pesquisas científicas. Antônio Carini e Ulisses Paranhos foram importantes na instituição, e tornaram-se professores da Faculdade quando ela foi criada. Médico e bacteriologista italiano, Carini, foi diretor do Instituto de Berna, na Suíça e veio para o Brasil para assumir a direção do Instituto Pasteur de São Paulo. Muitos estudos foram realizados em cooperação entre instituições de São Paulo e do Rio de Janeiro, especialmente o Instituto Oswaldo Cruz, como as pesquisas sobre a úlcera de Bauru, realizadas em cooperação entre Carini, Lindenberg e Gaspar Vianna (RIBEIRO, 1997).

São Paulo, por bom tempo, careceu de uma escola capaz de formar médicos. Em 1895, foi criada a Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo, primeira associação médica do estado, onde foi criada uma comissão para elaborar o projeto de uma faculdade de medicina, projeto que não chegou a ser votado no Congresso Estadual. Em 1900, outra proposta foi organizada com o mesmo propósito e, novamente, não foi concretizada. Em 1911, um grupo de intelectuais paulistas, reunindo médicos, farmacêuticos, dentistas e advogados, criaram a Universidade Livre de São Paulo, mantida pelo setor privado. Possuía cursos de medicina, belas artes, comércio, engenharia, odontologia, farmácia e direito e funcionou até 1917, desencadeando novo debate sobre a necessidade de uma faculdade de medicina oficial no estado. Em 1912, a Academia de Medicina, Cirurgia e Farmácia, que fora criada em 1891, passou a ser a Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo. Alguns de seus professores estiveram envolvidos nos debates sobre as blastomicoses, como: Antônio Carini, titular da cadeira de microbiologia; Walter Habermeld, da cadeira de anatomia e histologia patológica; Adolpho Carlos Lindenberg, catedrático de clínica dermatológica e sifiligráfica; Ernesto de Souza Campos, professor de microbiologia e imunologia; Ludgero da Cunha Motta, preparador de anatomia e histologia patológicas; e João de Aguiar Pupo, preparador de química médica.

3.2 Floriano de Almeida e o agente da blastomicose brasileira

“Os conhecimentos que atualmente possuímos sobre os cogumelos são ainda muito incompletos; o que hoje se afirma como verdade, amanhã não será mais” – escreveu Floriano Paulo de Almeida (1898-1977), em 1935 (ALMEIDA, 1935a, p.11). Ele graduou-se em medicina em 1924 na Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo. Orientado por Ernesto de Souza Campos (1882-1970), professor de Microbiologia e Imunologia, Floriano de Almeida dedicou-se ao estudo da micologia no Instituto Oswaldo Cruz com Olympio da Fonseca Filho. De volta a São Paulo, Almeida passou a lecionar micologia médica, inaugurando a cadeira na Faculdade de Medicina daquela cidade para onde levou os primeiros cultivos de fungos (LACAZ, 1983). Em 1925, criou a coleção, hoje conhecida como Coleção de Fungos do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo/Universidade de São Paulo (CAVALCANTI, 2010).

Micologista experiente, atento às pesquisas europeias, norte-americanas e sul-americanas, Almeida estudou várias micoses e deixou contribuições duradouras sobre diversas doenças e seus parasitas. Em 1939, publicou *Mycologia Médica: estudo das mycoses humanas e de seus cogumelos*, considerada a primeira obra do gênero no país a tratar do histórico, da nomenclatura, das características biológicas dos fungos, de técnicas micológicas, de diversos fungos patógenos e das doenças por eles causadas.

A maioria das publicações então disponíveis sobre a forma brasileira de blastomicose dedicava-se ao estudo do modo de reprodução e considerava o *Coccidioides immitis* como agente. Como vimos, pairavam muitas dúvidas sobre aquele capítulo da micologia médica: tratava-se da mesma doença encontrada na Califórnia ou seria uma nova entidade? O fungo reproduzia-se por brotamento ou por endosporulação? A porta de entrada era somente a pele e as mucosas ou havia formas viscerais primárias? Era o agente o *C immitis* ou uma espécie nova?

Para a diferenciação entre as diversas formas de blastomicose, era fundamental que os pesquisadores analisassem comparativamente materiais das doenças descritas nesse grupo¹⁰³.

Em 1929, Floriano P. de Almeida fez o que Vianna, já em 1913, acreditava ser condição *sine qua non* para a resolução das controvérsias sobre as blastomicoses¹⁰⁴: reuniu materiais de casos do Brasil e de casos de granuloma coccidioide. Seu trabalho foi um divisor de águas na história da doença, que, além de ser chamada de doença de Lutz, ou blastomicose de Lutz-Splendore, passou a ser também referida como Micose de Lutz-Splendore-Almeida.

Em 1929, Almeida publicou “Estudo comparativo do granuloma coccidioidico nos Estados Unidos e no Brasil”, nos *Anais da Faculdade de Medicina de São Paulo*, diferenciando os parasitas das duas micoses, os quais classificou como espécies diferentes e, portanto, agentes de doenças distintas.

Ao estudar sobre o granuloma coccidioidico, Almeida atentou para as diferenças entre as duas doenças que eram consideradas uma só entidade nosológica, com duas formas

¹⁰³Em 1907, Ludvig Hektoen realizara estudo comparativo entre a doença de Chicago e a forma californiana.

¹⁰⁴Gaspar Vianna escreveu: “Pensamos que só ficará perfeitamente aclarada. Tão importante questão de medicina, quando um grupo de pesquisadores tiver em mão, material das diferentes modalidades micóticas, que se tem descrito sob a rubrica de blastomicose e poder então dividi-las em classes distintas” (1913, p. 10).

clínicas, uma encontrada na Califórnia e outra no Brasil. As diferenças entre as duas formas eram atribuídas à geografia médica. Na forma encontrada nos Estados Unidos, a pele e as vias respiratórias eram consideradas as portas de entrada, sendo frequente o acometimento pulmonar e ósseo. O tamanho do parasita nos tecidos era maior no granuloma da Califórnia do que naquele encontrado no Brasil, e a endosporulação era o modo de reprodução do fungo encontrado na América do Norte.

Nos parasitas dos casos brasileiros, Almeida observou, em alguns casos, homogeneidade na substância cromatínica¹⁰⁵ e, em outros, fragmentação em pequenas porções. Essa quebra do material nuclear era interpretada por outros autores como endosporulação. Verificou Almeida que, com a fragmentação das massas cromáticas, surgia em torno das células pequenos elementos arredondados, envoltos por citoplasma. Essas formações permaneciam ligadas à célula-mãe por certo tempo e, depois, se desprendiam. Assim Almeida definiu a polêmica reprodução do parasita brasileiro.

Ao compará-lo com o norte-americano, constatou características distintas das culturas: nos casos americanos, o crescimento era rápido; já no segundo dia, as colônias ficavam esbranquiçadas; nos casos brasileiros, o desenvolvimento do cultivo era lento, iniciava-se no vigésimo dia; as colônias eram penugentas de cor branca ou acinzentada. O resultado das inoculações em animais também diferia. Os norte-americanos facilmente obtinham resultados positivos por várias vias de inoculação em cobaias, que resultavam em lesões generalizadas. Nas pesquisas nacionais, eram frutíferas somente as inoculações em cobaias por via testicular, causando lesões locais sem generalização, como nos casos norte-americanos. Com base nessas diferenças, Almeida propôs o nome granuloma coccidioidico brasileiro para os casos nacionais (ALMEIDA, 1929).

Não custa lembrar o que foi dito nos capítulos anteriores. Em 1912, Splendore fora o primeiro a propor um nome para o novo patógeno, que considerava diferente do *Coccidioides immitis*. A espécie *Zymonema brasiliensis* foi, então, criada, seguindo os trabalhos de Beurmann e Gourgerot, que tinham sugerido o gênero *Zymonema*. Almeida revalidou o termo 'brasiliensis' da espécie proposta por Splendore, mas não manteve o gênero *Zymonema*, que estava em desuso por ter sido incompletamente descrito e por

¹⁰⁵ Substância cromatínica é o complexo de DNA e de proteínas que se encontra dentro do núcleo de células eucariontes.

agrupar fungos muitos distintos. Almeida propôs então o *Coccidioides brasiliensis*, classificando-o no mesmo gênero do fungo causador do granuloma coccidioidico americano - até que fossem elucidadas novas questões sobre o parasita.

Em 1930, Almeida publicou nos *Annaes da Faculdade de Medicina de São Paulo* “Estudos comparativos do granuloma coccidioidico nos Estados Unidos e no Brasil, novo gênero para o parasita brasileiro”. No tocante a este, destaca o acometimento cutâneo, mucoso e ganglionar, e a mucosa oral como porta de entrada. Almeida iniciara seus experimentos com culturas norte-americanas fornecidas pelo Dr. Newton Evans, anatomopatologista do Hospital de Los Angeles, na Califórnia, e Dorothy Spring, do laboratório de pesquisas dermatológicas do Departamento de Medicina Cutânea da Universidade da Pensilvânia. Aquelas culturas foram comparadas com outras provenientes de casos brasileiros: um oriundo de São Paulo, outro de Pernambuco. Este último fora isolado por Jorge Lobo, e estava na seção de micologia do Instituto Oswaldo Cruz, a cargo de Olympio da Fonseca e Arêa-Leão¹⁰⁶.

Almeida novamente se debruçou sobre a questão da reprodução. Tornou a verificar que a massa cromática interna sofria fina fragmentação. Os fragmentos eram eliminados através de finíssimos canais, dando origem a pequenas formações que pareciam aderentes à célula em multiplicação. As formações esféricas já tinham sido assinaladas por muitos autores: Vianna, Splendore, Haberfeld e Rocha Lima. Este tinha observado que elas ficavam ligadas à célula-mãe, apresentando aspecto característico em coroa em volta dela, também chamado ‘brotamento múltiplo de Rocha Lima’.

Almeida voltou a fazer inoculações em cobaias e exames micológicos. Definiu as características morfológicas do fungo: parasita esférico com membrana de duplo contorno. Descreveu culturas que se apresentavam leveduriformes ou filamentosas de acordo com a temperatura. Acreditava que a forma linfático-visceral da doença iniciada na parte posterior da boca era mais comum em São Paulo. Quando iniciada na parte anterior, a marcha da doença era lenta. Essa diferença justificaria as distinções entre os casos encontrados em São Paulo, onde eram encontradas as formas linfático-viscerais, e no Rio de Janeiro, onde a forma mais comum era a cutâneo-mucosa. As culturas realizadas

¹⁰⁶ Nesse trabalho, anterior aos debates entre ele e Fonseca, Floriano de Almeida agradece os pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz.

em São Paulo apresentavam formações espinhosas e brancas, aquelas realizadas no Rio de Janeiro e no norte do país eram cremosas e rugosas. Para Almeida, tais diferenças eram resultado das variações de temperaturas. A forma linfático-visceral parecia ser mais comum em japoneses e brasileiros e a cutâneo-mucosa parecia ser mais encontrada em espanhóis.

Analisadas as diferenças entre os fungos e as doenças estudadas no Brasil e na Califórnia, Almeida concluiu que não só se tratava de espécies, mas de gêneros diferentes. Abandonando o *Coccidioides brasiliensis* que ele propusera um ano antes, em 1930, Floriano de Almeida propôs o gênero *Paracoccidioides* e fiel a Splendore, a espécie *Paracoccidioides brasiliensis* (ALMEIDA, 1930). Nas décadas posteriores, o micologista continuou a estudar a doença, especificamente, a ação do mel nas colônias do fungo (1935b), a inoculação cardíaca do *Coccidioides immitis* e do *Paracoccidioides brasiliensis* e outros aspectos das blastomicoses (1936a).

As modificações na classificação dos fungos em grupos de diversas categorias, de acordo com as afinidades ou diferenças mais marcantes entre eles influenciavam não apenas a nomenclatura das espécies, mas também das doenças (FONSECA, 1943).

Com a descrição e denominação de novas espécies em diversos países, era comum o mesmo ser vivo ser descrito com nomes diferentes. Assim, para definir o nome a ser adotado, foi estabelecida uma regra, conhecida como lei de prioridade, que define a legitimidade do nome mais antigo, desde que obedeça às regras de nomenclatura. O primeiro nome publicado prevaleceria, ainda que tenha sido aplicado a apenas uma fase do ciclo de vida daquele ser vivo. Uma vez publicado, o nome só poderia ser refutado ou modificado se contrariasse as regras de nomenclatura. Dois grupamentos pertencentes ao mesmo reino não podem ter o mesmo nome e, quando isso ocorre, chama-se homonímia. Quando um nome é utilizado para descrever diversas espécies, chama-se *nomen confusum*. Se um mesmo ser receber vários nomes, é caracterizada uma sinonímia. Quando isso ocorre, prevalece o nome mais antigo, e os demais caem em sinonímia e são abandonados. Em casos nos quais a denominação incorreta se vulgarizou e tornou-se de uso geral, alguns cientistas adotam este nome, o que é chamado *nomina conservada*. Almeida considerou a espécie de Splendore a mais antiga, portanto, válida pela lei de prioridade. Os demais nomes propostos posteriormente foram dados como sinônimos, portanto descartados.

Almeida preocupou-se não só com o nome do agente, mas também com o da doença: “Dizemos formas de blastomicose, porque há muito tempo deixou esta palavra de ter sua primitiva significação. Embora desvirtude da sua original acepção, ela se tornou de tal modo corrente na prática médica, que substituí-la seria quase impossível” (ALMEIDA, 1935a, p. 11).

Os trabalhos de Almeida foram aceitos com menor resistência por seus pares em São Paulo, onde rapidamente tiveram início teses e trabalhos influenciados pela nova classificação. No Rio de Janeiro, o micologista encontrou maior resistência. Mas foram pesquisadores americanos, italianos e sul-americanos que deram reconhecimento internacional à nova denominação. O próprio Almeida, em seu livro sobre micologia médica, relatou os trabalhos desses autores para validar suas pesquisas. Em 1934, na Argentina, Domingos Mosto publicou um caso de blastomicose causada pelo *P. brasiliensis*. Quatro anos depois, no mesmo país, Flavio Niño¹⁰⁷ (1938) e Pablo Negroni¹⁰⁸ e colaboradores (1937) utilizaram essa denominação. Na Venezuela, O’ daly (1937) também a aceitou.

Micologistas europeus e norte-americanos receberam amostras do Brasil para suas pesquisas. Carrol Willian Dodge (1935)¹⁰⁹ logo aceitou a terminologia *P. brasiliensis*. Em 1936, os pesquisadores italianos Raffaele Ciferri¹¹⁰ e Piero Redaelli¹¹¹ criaram a família

¹⁰⁷Flávio L. Niño foi pesquisador argentino, interessado em parasitologia e micologia médica, publicou livros e vários trabalhos. Dedicou-se à blastomicose sul-americana, à criptococose e a zooparasitoses.

¹⁰⁸ Pablo Negroni (1904-1992) foi um importante micologista argentino, recebeu o prêmio Rhoda Benham. O micologista esteve no Instituto Oswaldo Cruz com Olympio da Fonseca Filho e, mais tarde, criou o gênero *Fonsecaea*, um dos agentes da cromomicose, em homenagem ao pesquisador brasileiro. Na França, trabalhou com o grande Sabouraud no Hospital Saint-Louis. De volta à Argentina, Negroni criou o centro de micologia na Faculdade de Medicina de Buenos Aires e publicou centenas de trabalhos sobre vários temas de micologia médica, entre eles a blastomicose sul-americana. Negroni foi membro e presidente da Academia Nacional de Medicina da Argentina (LACAZ, 1993).

¹⁰⁹Carrol Willian Dodge (1895-1988) foi professor de botânica na Universidade de Harvard e do primeiro curso de micologia médica dos Estados Unidos. Em 1935, publicou *Medical Mycology*. Visitou e realizou pesquisas na América Latina: Panamá, Costa Rica, Guatemala, Chile e Brasil. Ensinou micologia médica na Universidade Nacional do Chile e no Instituto de Micologia da Faculdade de Medicina de Recife, no Brasil.

¹¹⁰Raffaele Ciferri (1887-1964), pesquisador italiano, realizou diversos trabalhos em micologia. Permaneceu entre 1921 e 1925 em Cuba e na República Dominicana, onde se dedicou a estudos agrários, botânicos e pesquisas micológicas. Ciferri foi vice-diretor do Laboratório Italiano Criptogâmico, onde realizou os estudos sobre a paracoccidiodomicose. Foi professor de botânica da Universidade de Pavia (Badalcci, 1965).

¹¹¹ Piero Radaelli (1898-1955) foi professor de patologia em Milão, publicou vários trabalhos sobre micologia juntamente a Ciferri. Os dois pesquisadores fundaram juntos *Mycopatologia* e *Mycologia Aplicata* em 1938.

Paracoccidiaceae, tomando o *Paracoccidioides brasiliensis* como tipo (CIFERRI; RADAELLI, 1936; ALMEIDA, 1939; FONSECA, 1943).

Tão importante quanto a criação de uma família botânica, que tinha o gênero *Paracoccidioides* como tipo, foi receber o aval de importante micologista dos Estados Unidos, de onde vinha a maior parte dos casos com os quais a doença havia sido confundida: o granuloma coccidioidico. Os trabalhos de Morris Moore os principais centros de pesquisas envolvidos nas controvérsias e fortaleceram a escola paulista.

3.3 Morris Moore e a doença de Lutz: validação do gênero criado por Almeida e duas novas espécies de *Paracoccidioides*

Em 1935, veio à América do Sul, com o intuito de estudar as blastomicoses, o micologista norte-americano Morris Moore, do The Barnard Free Skin and Cancer Hospital, em Saint Louis, no estado de Missouri. Moore publicara sobre a forma europeia e as formas norte-americanas desse grupo de doenças. Estudou ainda a torulose cutânea¹¹² (1936), a cromomicose (1940), a pitiríase versicolor (1940), o papel do *Pityrosporum ovale* na dermatite seborreica (1936), a esporotricose (1943), as técnicas micológicas aplicadas à dermatologia (1936), a tinea capitis (1952) e outros temas de interesse em dermatologia e micologia. Esteve no Rio de Janeiro e, posteriormente, em São Paulo, onde realizou pesquisas sobre o agente da blastomicose brasileira. Esteve, também, no laboratório de micologia do Instituto de Bacteriologia do Departamento Nacional de Higiene, em Buenos Aires, sob a direção de Pablo Negroni.

Na *Revista de Biologia e Higiene*, Moore publicou “A new species of the *Paracoccidioides* Almeida (1930); *P. cerebriformis* Moore, (1935)”, estudo realizado no Instituto Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro, e na seção de micologia do departamento de microbiologia da Faculdade de Medicina de São Paulo (Universidade de São Paulo). O micologista americano validou o gênero de Almeida e a denominação da espécie e descreveu uma nova espécie desse mesmo gênero *Paracoccidioides cerebriformis*. Entretanto, discordou da família Paracoccidiaceae proposta pelos autores italianos, e

¹¹² No trabalho, o autor diferencia o quadro das blastomicoses de Chicago e da Califórnia e o considera diferente também da forma europeia de Busse e Buscke.

preferiu que o gênero ficasse na família Coccidiaceae, a mesma a que pertencia o gênero *Coccidioides* (MOORE, 1935).

A nova espécie baseava-se no aspecto macroscópico das culturas. Comparando seu trabalho com o de Almeida (1933), que verificara o desenvolvimento de colônias de aspecto cerebriforme a 30° C, Moore realizou culturas encubadas a 37°C, e outras a temperatura entre 18°C e 22°C. Todas foram vermiculadas ou cerebriformes¹¹³ na incubadora e duas mantiveram-se assim na temperatura mais baixa e na incubadora. O *P. cerebriformis* teve crescimento menor que o *P. brasiliensis* na temperatura corporal. Para Moore, esse fato explicaria por que essa espécie produzia doença localizada na boca e raramente se disseminava pelo sistema linfático. Moore sugeriu ainda que existiriam mais espécies. O *P. cerebriformis* teria célula maior, colônia cerebriforme ou vermiculada, podendo apresentar a cor canela e hifas irregulares. A denominação ‘cerebriformis’ foi dada pelo aspecto que as culturas apresentam em qualquer meio.

As duas espécies seriam responsáveis pelos dois tipos clínicos e sua distribuição geográfica peculiar: o *P. brasiliensis* seria mais frequente em São Paulo e o *P. cerebriformis* no Rio de Janeiro e no norte do país. O tipo linfático-visceral, produzido pela primeira espécie, apresentaria lesões orais posteriores e seria mais frequente nos japoneses e brasileiros, enquanto o tipo cutâneo-mucoso, relacionado à segunda espécie, cujas lesões se assestam na parte anterior da boca, lábios e pele vizinha, seria mais comum entre os espanhóis (ALMEIDA, 1939).

Como Fonseca, Moore acreditava que a obra de Splendore sugeria uma relação com a doença de Gilchrist, o que levava o autor italiano a enquadrá-lo no gênero *Zymonema*. Mas o micologista norte-americano discordava de Arantes (1927) e de Fonseca e Arêa-Leão (1927a; 1927d) que o classificaram no gênero *Coccidioides* com base na ideia de que os brotos eram esporos pré-formados que saíam por abertura nas paredes da célula mãe. Para Moore, a reprodução se dava por brotamento e não havia desenvolvimento completo dos esporos dentro da mãe. Moore estudou os casos de blastomicoses brasileira estudados por Fonseca e Arêa-Leão que haviam classificado o agente como *Coccidioides immitis* e o modo de reprodução como endosporulação. Para o micologista norte-americano, a presença de células gigantes contendo parasitas (*P. brasiliensis*) teria confundido os investigadores

¹¹³Os termos cerebriforme e vermiculadas referem-se ao aspecto das colônias em meio de cultura.

brasileiros, por apresentar formas semelhantes ao *C. immitis*. Moore descartou a classificação do fungo no gênero *Zymonema*, pois os estudos sobre o *Z. capsulatum* e o *Z. dermatitidis* sugeriam que estes desenvolveriam ascos com 8 esporos¹¹⁴, característica importante do gênero, mas ausente no *P. brasiliensis*. Sobre o parasita da blastomicose norte-americana (doença de Chicago), acreditava Moore que o nome *Gilchristia*¹¹⁵, proposto por Redaelli e Ciferri em 1934, era um sinônimo sem justificativa. Segundo a regra botânica, o nome válido seria *Zymonema* e poderia ser acrescentado a esse gênero as novas características descritas como a formação de ascos.

Moore descreveu, em 1938, a espécie *Paracoccidioides tenuis*, que, no pus e nos tecidos, apresentava características muito semelhantes ao *P. brasiliensis* (ALMEIDA, 1939). A forma linfático-visceral da doença de Lutz seria causada pelo *P. brasiliensis* ou *P. tenuis* e a localizada na boca pelo *P. cerebriformis* (MOORE, 1938).

Naquele mesmo ano, Moore publicou no *Archives of Dermatology e Syphilology* análise comparativa dos agentes da blastomicose norte-americana e europeia e dos granulomas coccidioidico e paracoccidioidico. O tema era controverso e envolvia uma multiplicidade de agentes, confusão que Moore atribuiu a interpretações erradas sobre fenômenos morfológicos e a falsas observações. Para o micologista norte-americano (1938), a maior confusão ocorrera com relação ao granuloma coccidioidico, especialmente no Brasil e em outros países da América do Sul.

Segundo Moore, os trabalhos de Almeida haviam mostrado definitivamente a distinção entre o granuloma paracoccidioidico associado a seu gênero *Paracoccidioides* e a doença devida ao *C. immitis*. Jordon e Weidman (1936) chamaram a blastomicose brasileira de doença de Almeida. Moore discordou desse nome porque, embora fosse “fortemente a favor de homenagear um homem pelo seu trabalho”, julgava que havia ainda muito assunto a ser considerado (MOORE, 1938, p. 186-187): os trabalhos de Lutz, Carini e, especialmente, Splendore. Caso fosse adotada alguma nomenclatura pessoal, devia ser “doença de Lutz-Splendore-Almeida”¹¹⁶ (p. 187). O próprio Almeida estaria mais inclinado

¹¹⁴ Ascos são células em forma de clave ou bolsa, contendo 2, 4, 8 ou 16 esporos, chamados ascosporos.

¹¹⁵ Tanto o nome *Gilchristia dermatitidis* quanto *Zymonema dermatitidis* caíram em sinonímia. O nome adotado para o agente da doença de Gilchrist foi *Blastomyces dermatitidis*.

¹¹⁶ Redaelli e Ciferri (1937) utilizaram o nome moléstia de Luz-Splendore-Almeida.

para essa última denominação, embora houvesse proposto o termo mais descritivo “granuloma paracoccidioidico”.

As duas espécies novas propostas por Moore foram aceitas por alguns pesquisadores e recusadas por outros. Em sua obra *Mycologia Médica*, de 1939, Almeida descreveu-as, embora julgasse o *P. tenuis* muito semelhante ao *P. brasiliensis*. Para Fonseca (1943), as duas espécies eram sinônimas de *P. brasiliensis*. Ciferri e Redaelli (1937) julgaram que não havia suficientes diferenças entre as espécies *P. cerebriformis* e *P. brasiliensis*. Negroni e colaboradores (1937) e Flávio Niño (1938) consideraram-nas sinônimas. Lacaz (1948a) endossou esse ponto de vista:

“as espécies *P. cerebriformis* e *P. tenuis* criadas por Moore parecem ser sinônimas de *Paracoccidioides brasiliensis*. Este fungo, como muitos outros, sofre muitas variações, tanto que os caracteres morfológicos isolados, macroscópicos e microscópicos, não servem como base para separação das espécies” (LACAZ, 1948a, p.28).

O tema ainda despertava interesse no fim do século XX. As coleções de fungos permitiram manter amostras das espécies descritas no início do século por meio de repiques. Em 1997, Lacaz e colaboradores publicaram estudo micológico e imunoquímico do *Paracoccidioides cerebriformis* descrito por Moore. Espécimes desse fungo foram mantidos desde sua descrição na micoteca do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. Mesmo após cerca de 60 anos, conservaram as características descritas por Moore (1935). Os autores não conseguiram obter lesões experimentais em cobaias inoculadas por via intratesticular. Como esses espécimes também não apresentavam o antígeno dominante característico do *Paracoccidioides brasiliensis*, representado pela glicoproteína de 43 kDa (gp43), concluíram Lacaz e colaboradores que o *Paracoccidioides cerebriformis* não pertencia ao gênero *Paracoccidioides*. A paracoccidioidomicose seria infecção fúngica causada por uma única espécie, o *Paracoccidioides* (LACAZ et al 1997).

Cavalcanti e colaboradores publicaram novo trabalho em 2005 comparando espécimes de *P. cerebriformis* e *P. brasiliensis* da mesma micoteca. Utilizaram uma técnica de amplificação aleatória do polimorfismo de DNA (RAPD) que confirmou se tratar de espécies distintas. Os dados encontrados pelos autores sugerem que o *P. cerebriformis* pertença ao gênero *Aspergillus* (CAVALCANTI, 2005).

3.4 Embates entre Floriano de Almeida e Olympio da Fonseca Filho e outras controvérsias sobre a blastomicose brasileira

A história da blastomicose brasileira pode ser analisada pela perspectiva de Rosenberg (1992; 2002): a doença é fruto de um processo biossocial, que envolve negociação e consenso; em sua percepção e definição, interferem variáveis como as teorias médico-científicas, valores culturais e interesses dos atores sociais. Mesmo em questões aparentemente técnicas, pensamento e prática médicos não são isentos de influência social, já que podem incorporar valores da cultura mais ampla da qual estão imbuídos atores – médicos, doentes e outras categorias sociais envolvidas nos processos biomédicos. A medicina é, ela própria, um sistema social. Seus aspectos técnicos são moldados, em parte, pelo universo intelectual e por estruturas institucionais. No Brasil, as mais intensas disputas entre os pesquisadores e a acomodação de teorias sobre as blastomicoses tiveram como cenário duas instituições.

Almeida e Fonseca chefiavam as duas mais importantes seções de pesquisa micológica do início do século XX no país, na Faculdade de Medicina de São Paulo e no Instituto Oswaldo Cruz, respectivamente. Mas tinham opiniões antagônicas sobre a blastomicose brasileira. Almeida (1939, p. 401) acreditava que fora descrita de “maneira clara e correta” por Lutz e por Splendore e que as publicações, que não atendiam às descrições e às denominações feitas por eles, tinham complicado o problema.

Nas duas primeiras décadas do século XX, como vimos, alguns autores propuseram uma espécie nova para o agente da blastomicose brasileira e a consideraram uma nova entidade nosológica, diferente do granuloma coccidioidico. Outros afirmaram que se tratava de forma peculiar da mesma doença, cujo agente, então, seria o *Coccidioides immitis*. Entre os primeiros estavam Splendore (1912), que propôs *Zymonema brasiliensis*, e Walter Haberfeld (1919), que descreveu o *Zymonema histoporocellularis*. Os dois trabalhos foram realizados no mesmo centro científico e chegaram a conclusões distintas. Segundo Almeida (1939), Haberfeld não tinha conhecimento do trabalho de Splendore, já que não fazia referência a ele na bibliografia que citava. Isso justificaria a criação da nova denominação.

Entre os autores que aceitaram o *C. immitis* como o patógeno dos casos brasileiros, o primeiro foi Carini (1915), pesquisador do Instituto Pasteur, apesar de relatar o brotamento como forma de reprodução do fungo. Almeida (1939, p. 401) escreveu que, em 1919, surgiram em São Paulo dois trabalhos que “pelo nome e prestígio de seus autores muito contribuíram para confundir mais o assunto”. Um era de Haberfeld; o outro era de Alexandrino Pedroso, professor da Faculdade de Medicina de São Paulo, que concluiu também ser o *C. immitis* o agente etiológico da doença encontrada no Brasil, a doença de Lutz, apesar das características de reprodução destacadas por ele¹¹⁷. “Calou fundo no espírito dos clínicos o trabalho de Pedroso, dado o conceito em que era tido como microbiologista” (ALMEIDA, 1939, p. 401). Teria influenciado Arantes (1922), que incriminou o *C. immitis* como fungo causador do granuloma maligno, mesmo tendo trabalhado no laboratório de Haberfeld.

Outros pesquisadores sofreram influência de Pedroso: José Maria Gomes e Lucas Assumpção (1924), do Instituto Butantan, em São Paulo, consideraram o *C. immitis* como agente do granuloma coccidioide, supondo que se reproduzia por endosporulação e, além disso, sugeriam mais de uma espécie patogênica para o gênero.

Muitos outros pesquisadores relacionaram o *Coccidioides immitis* às formas de blastomicoses encontradas no Brasil. A semelhança entre as formas parasitárias dentro de células gigantes, as diversas teorias sobre a formação de esporos dentro e fora das células-mãe, as diversas perspectivas nas descrições de casos da doença de Lutz, os casos duvidosos que foram assim considerados, as contaminações de culturas e outras falhas técnicas dificultaram a caracterização da nova espécie patogênica. Múltiplas teorias se sucederam, coexistiram, contradizendo-se, e causaram desconfiança face a novas proposições.¹¹⁸

Já vimos que, no Instituto Oswaldo Cruz, Fonseca e Arêa-Leão (1927) consideraram o *Coccidioides immitis* o agente da blastomicose brasileira, interpretando os brotos como elementos pré-formados no interior da célula-mãe. Em 1929, Fonseca deu à doença o nome granuloma coccidioidico, com base naquele agente etiológico, e considerou a forma

¹¹⁷ A ênfase na distinção dos modos de reprodução entre os agentes das duas doenças dada por Pedroso em seu trabalho foi descrita no capítulo 2.

¹¹⁸ De acordo com Miranda (1931, p. 4): “Identificam parasitas novos cujo estudo ainda não passou da fase embrionária para a necessária maturidade que as provas científicas exigem”.

linfático-tegumentar a única encontrada no Rio de Janeiro. As características do fungo considerado *C. immitis* foram estudadas; as provas intradérmicas e as reações de complemento, por Fonseca e Arêa-Leão (1927a; 1927c); e o crescimento em diversos meios de cultura por Arêa-Leão (1928). A teoria da origem coccidioidica da doença brasileira passou a ser a mais aceita até os trabalhos de Floriano P. de Almeida.

Em 1929, em frontal divergência com os pesquisadores do Rio de Janeiro, Almeida publicou trabalho mostrando as diferenças entre o granuloma coccidioidico e a doença brasileira e, no ano seguinte, como vimos, criou o gênero *Paracoccidioides* e a espécie *Paracoccidioides brasiliensis*. Ao tomar esse novo caminho, deu início a intensas controvérsias e negociações.

Em 1939, Olympio da Fonseca Filho publicou nos *Anais Brasileiros de Dermatologia* “Sobre o agente etiológico da **granulomatose blastomicoide** neotropical”. Dividia as blastomicoses, que chamava de **granulomatoses blastomicoides**, em três categorias: **granulomatoses blastomicósicas**, produzidas por leveduras que reproduzem por gemulação tanto nos tecidos parasitados quanto nas culturas em meios artificiais; **granulomatose blastomicoides**, produzidas por fungos que se reproduzem por gemulação nos tecidos parasitados e por outros processos nos meios de cultura artificiais; **granulomatoses coccidioidica e pseudo-coccidióidica**, produzidas por fungos que não se reproduzem por gemulação, demonstrando endosporulação nos tecidos parasitados.

No grupo das granulomatoses blastomicoides, Fonseca descrevia cinco tipos de doenças: a micose de Gilchrist, considerada uma síndrome produzida por múltiplos cogumelos frequentes nos Estados Unidos; a micose de Lutz ou granulomatose blastomicoide neotropical, produzida provavelmente por uma única espécie de cogumelo; as granulomatoses histoplasmáticas, das quais somente a linfangite epizoótica dos equídeos era encontrada na América do Sul; as granulomatoses produzidas por fungos do gênero *Glenospora*, entre as quais incluía a granulomatose blastomicoide de tipo queiloideano (doença de Jorge Lobo) e, por último, uma nova doença que o micologista do Instituto Oswaldo Cruz acreditava ter encontrado em fase ainda de pesquisa¹¹⁹.

¹¹⁹Essa entidade descrita por Fonseca será relatada adiante.

Fonseca dedicava uma parte daquele trabalho à confusão do parasito de Lutz com o *Coccidioides immitis*, e justificava sua antiga convicção de que os casos californianos e brasileiros fossem a mesma doença.

“Em certa época, devido sobretudo à falta de material de comparação, fomos levados a admitir essa identidade e a concluir que as diferenças morfológicas apresentadas nos tecidos do homem e dos animais inoculados não bastassem para distinguir em espécies e gêneros diferentes os dois tipos de parasitos. Adotando esse ponto de vista, movia-nos, além de tudo, o desejo de, utilizando uma denominação já usual, evitar, se possível, a criação de novos nomes genéricos ou específicos, muito capazes de concorrer apenas para alongar a lista da sinonímia. Assim procedendo, podíamos esperar que outros informes sobre a biologia do cogumelo viessem a permitir uma classificação deste em gênero e espécie bem estabelecidos e conforme as regras de nomenclatura internacionalmente adotadas” (FONSECA, 1939, p. 92-93).

Ao conceituar a descoberta de Almeida, Fonseca (1939) afirma que outros pesquisadores já haviam antecipado a diferença entre os agentes.

“No fim de algum tempo, porém, graças principalmente ao material enviado ao Brasil pelo Professor Fred. D. Weidmann¹²⁰ e outros especialistas americanos, foi possível aos pesquisadores brasileiros comparar a morfologia, já bem conhecida em sua fase de vida parasitária, do cogumelo da doença de Lutz com o *Coccidioides immitis*. Esse estudo comparativo, sobre o qual Floriano de Almeida, em São Paulo, insistiu em repetidas publicações, veio confirmar a opinião que Lutz em 1908, Splendore em 1913 e Habersfeld em 1919 já tinham claramente manifestado” (FONSECA, 1939, p. 93).

Após uma década da publicação dos trabalhos de Almeida, Fonseca aceitou a diferenciação dos parasitas após realizar estudo comparativo com material enviado pelo professor Frederick Deforest Weidman. Mas restavam outras questões sobre a classificação sistemática e a nomenclatura do parasita encontrado no Brasil. Havia dúvidas se o agente deveria ser incluído no mesmo gênero que o da doença de Posadas-Wernicke, ou se devia ser criado novo gênero: cogitava-se a criação de novo nome ou o uso do termo já proposto anteriormente.

A posição genérica do parasita tornou-se um novo capítulo nos debates entre Fonseca e Almeida. A questão era de difícil solução, pois as características e os limites

¹²⁰Frederick Deforest Weidman (1881-1956) foi professor de dermatologia e micologia na Universidade da Pensilvânia, publicou quase uma centena de trabalhos sobre esses assuntos.

entre os gêneros eram passíveis de várias interpretações. Inicialmente, Fonseca manteve o parasita no gênero *Coccidioides* e acrescentou o termo proposto por Habersfeld, criando assim o *C. histoporocellularis*.

Fonseca admitiu que o parasita brasileiro reproduzia-se pela formação de esporos externos, que se situavam ao redor da célula parasitada, diferente do parasita da doença de Posadas-Wernicke, que se reproduzia por endosporos no interior da célula-mãe, a qual tinha de se romper para libertá-los. A diferença, que assim relatada parece simples ao leitor, na prática não era e exigiu duas décadas de publicações até ser estabelecida. No trabalho de 1939, o micologista do Instituto Oswaldo Cruz explicou por que não era tão fácil de resolver aquela diferença morfológica que parecia separar de modo fundamental os dois processos de reprodução (FONSECA, 1939). Alguns estudos sobre a reprodução do agente brasileiro descreviam o início da individualização dos esporos no interior da célula-mãe. Além disso, tinham sido descritos fungos que apresentavam fases de transição entre a formação de ectosporos e endosporos. Por isso, autores como Paul Vuillemin, micologista francês de renome internacional, e Fonseca e Arêa-Leão julgavam o critério insuficiente para separar os agentes em gêneros diferentes.

Para Fonseca (1943), o fungo não deveria ser incluído no gênero *Zymonema* de Beurmann e Gougerot, nem no *Blastomycoïdes*, no qual Aldo Castellani¹²¹ agrupara os agentes do granuloma coccidioidico e das granulomatoses blastomicoides. Para Fonseca, era necessário primeiramente verificar se alguma espécie descrita como agente das blastomicoses podia ser identificada com o agente etiológico da micose de Lutz e, seguindo as regras internacionais de nomenclatura, fornecer o tipo do novo gênero. Duas espécies foram propostas, ambas pertencentes ao gênero *Zymonema*: *Zymonema brasiliense* (SPLENDORE, 1912) e a espécie *Zymonema histoporocellularis* (HABERFELD, 1919).

Para Fonseca (1939; 1943), a espécie de Splendore não poderia ser tomada como tipo porque baseara-se em descrição confusa e incompleta: “é um aglomerado de formas incoerentes que pertencem seguramente a grupos sistemáticos muito diversos” (FONSECA, 1939, p. 95). As culturas estudadas por Splendore corresponderiam a formas parasitárias

¹²¹Aldo Castellani (1877-1971), nascido na Itália, foi bacteriologista e patologista e integrou a Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres. Castellani estudou a doença do sono, doenças bacterianas fúngicas e dermatológicas.

que nada tinham a ver com a doença de Lutz. As inoculações feitas pelo médico italiano seriam também inconclusivas, e os casos por ele descritos poderiam ser relacionados a outras doenças.

Como para Fonseca (1939), a espécie de Splendore (1913) era nula, não era válido o gênero *Paracoccidioides*, que tinha ela como espécie-tipo. “Esse gênero, assim tão mal nascido, foi o gênero *Paracoccidioides* (ALMEIDA, 1930), cuja espécie-tipo é o *Paracoccidioides brasiliensis*” (FONSECA, 1939, p. 103-104). Para Fonseca, Almeida identificara o parasita com a espécie de Splendore, baseado em uma vaga e duvidosa semelhança entre os casos clínicos com localização oral. “É evidente que, fundado sobre tão fracas e tão falsas bases, o gênero *Paracoccidioides* (ALMEIDA, 1930) tem que desaparecer e, com sua espécie-tipo, ir engrossar as já densas fileiras da sinonímia micológica” (FONSECA, 1939, p. 104-105).

O micologista do Instituto Oswaldo Cruz também refutou as espécies descritas por Morris Moore: *Paracoccidioides cerebriformis* e *P. tenuis*, baseadas exclusivamente em aspectos culturais seriam sinônimas.

Para Fonseca, a descrição mais antiga e válida para o fungo da doença de Lutz seria *Zymonema histoporocellularis* (HABERFELD, 1919). Portanto, a denominação da nova espécie deveria basear-se no agente de Haberfeld, cuja morfologia, reprodução e cultura eram características da doença de Lutz. A espécie-tipo deveria ser aquela descrita pelo patologista da Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo. Fonseca propôs o outro gênero *Lutziomyces* e a espécie-tipo *Lutziomyces histoporocellularis*.

O gênero *Lutziomyces* compreendia parasitas em forma de células globosas, hialinas, envoltas em membrana de duplo contorno, que se reproduziam por meio de esporos exógenos nascidos em toda periferia do parasita, dando a impressão de “coroa de acrósporos” (FONSECA, 1943, p. 228).

Em repetidas publicações, o pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz rejeitou o nome proposto por Almeida e a aceitação que vinha obtendo na Itália, nos Estados Unidos, na Argentina e no Brasil¹²².

¹²²Fonseca questionava o posicionamento dos pesquisadores: “os autores que o empregavam não se tendo dado ao trabalho de comparar a descrição de Splendore com os fatos verificados na granulomatoseblastomicoide neotropical e com os dispositivos, aplicáveis ao caso, das regras internacionais de nomenclatura” (FONSECA, 1943 p. 246).

Se, em 1929, no estudo comparativo entre a doença brasileira e a norte-americana, Almeida agradeceu cordialmente os pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz, nas duas décadas seguintes o tom mudou, e cada crítica feita em periódico ou livro obteve dura resposta em trabalho posterior. As respostas eram escritas por Almeida e também por um colaborador com quem publicou vários trabalhos, Carlos da Silva Lacaz, professor da cadeira de microbiologia e imunologia da Faculdade de Medicina de São Paulo.

Após a publicação de *Parasitologia Médica*, de Olympio da Fonseca Filho, em 1943, Almeida e Lacaz veicularam nos *Arquivos Brasileiros de Biologia* “Notas sobre algumas questões micológicas (resposta ao Professor Olympio da Fonseca Filho)”¹²³ (ALMEIDA; LACAZ, 1944). Em seu livro, Fonseca criticava trabalhos de Almeida e Lacaz, como aquele em que tratavam da *Candida butantanensis*, na *Folha Clínica et Biológica* em 1938. Fonseca tampouco aceitou o caso de blastomicose descrito pelos dois médicos paulistas nos *Anais de Medicina e Cirurgia* em 1939. Discordou do isolamento do parasita a partir de leve raspado da lesão. Para Fonseca, só técnicas apropriadas aplicadas a camadas profundas permitiam conclusão segura (FONSECA, 1943). Almeida e Lacaz rebateram: tinham encontrado parasitas em brotamento típico dentro de células gigantes e por meio de culturas (ALMEIDA; LACAZ, 1944).

Em 1939, Almeida e Lacaz apresentara um caso de cromomicose do qual isolara um fungo do gênero *Histoplasma* (ALMEIDA; LACAZ, 1939). Fonseca (1943) questionou o papel patogênico desse fungo. Os professores de São Paulo julgaram desnecessárias as críticas argumentando que tivera como objetivo apenas constatar a associação, sem atribuir o papel patogênico ao *Histoplasma* isolado de lesões típicas de cromomicose (ALMEIDA; LACAZ, 1944).

Os pesquisadores de São Paulo criticaram o livro de Fonseca chamando atenção para a ausência de referências bibliográficas e para enganos nas legendas de fotos retiradas do trabalho de Campos e colaboradores de 1942, que dizia respeito à granuloma paracoccidioidico e não à doença de Posadas-Wernicke, como escrevera o micologista do Instituto Oswaldo Cruz.

¹²³ Assim, Almeida e Lacaz (1943, p. 57) iniciam: “Muito contra a nossa vontade, somos obrigados a responder pelas colunas de uma revista médica a algumas críticas que nos foram feitas pelo Prof. Dr. Olympio da Fonseca, Filho, em seu livro – *Parasitologia Médica* (1943)”.

Para Almeida e Lacaz, além de aceitar tardiamente as diferenças entre *Paracoccidioides brasiliensis* e *Coccidioides immitis*, Fonseca tentava insistentemente invalidar a espécie ‘*brasiliensis*’¹²⁴ de Splendore, e o gênero *Paracoccidioides*, criado por Almeida, para dar ao agente o nome *Lutziomyces histoporocellularis* revalidando a espécie proposta por Haberfeld. Na opinião dos médicos de São Paulo, a proposta já fora refutada por Frederico Adolfo Simões Barbosa, em 1940¹²⁵: “o binômio ilegítimo *Lutziomyces histoporocellularis* (FONSECA, 1939) deve ser rejeitado por supérfluo” (BARBOSA, 1940, p. 442). Para Lacaz, a crítica do autor pernambucano e a aceitação por ele da espécie de Almeida (1930) resolvia a controvérsia.

Simões Barbosa nasceu em 1916, em Recife, Pernambuco, graduou-se em medicina na mesma cidade. Especializou-se em parasitologia sob a orientação de Samuel B. Pessoa e em micologia sob a orientação de Floriano P. de Almeida, ambos na Universidade de São Paulo. Realizou formação na Universidade de Michigan e defendeu três livres-docências: parasitologia, microbiologia e medicina preventiva. Estudou sobre a esquistossomose.

No trabalho que publicou em 1940, Simões dividia a história da blastomicose no Brasil em três períodos: de 1908 a 1912, dos trabalhos de Lutz aos de Splendore; de 1912 a 1930, dos trabalhos de Splendore aos de Almeida; e de 1930 até a data em que o autor pernambucano dava vitória ao micologista de São Paulo. Os três pesquisadores justificavam a denominação cunhada pelos autores italianos: doença Lutz-Splendore-Almeida (CIFERRI; REDAELLI, 1936).

“Depois de 1930 os autores que trataram do assunto no Brasil, dizem ora *Coccidioides immitis* ora *Paracoccidioides brasiliensis*, enquanto que a quase unanimidade dos autores estrangeiros admitia o novo gênero para o parasita brasileiro de F. de Almeida, nenhuma dúvida mais restou quanto a especificidade do parasita da nossa ‘blastomicose’” (BARBOSA, 1940, p. 440).

¹²⁴ Nesse período, os autores tratavam o gênero como o primeiro nome do sistema binominal e espécie como o segundo nome.

¹²⁵ “Em torno de uma questão de nomenclatura Botânica Médica: *Paracoccidioides brasiliensis* (SPLENDORE, 1912; ALMEIDA, 1930), o agente etiológico da forma brasileira da “blastomicose” (granuloma paracoccidioidico)” foi publicado em 1940 por Frederico Adolfo Simões Barbosa. O trabalho publicado na *Revista Médica de Pernambuco* foi dedicado às controvérsias sobre o tema, especialmente às que envolviam Almeida e Fonseca.

Em entrevista concedida em 1997 a Carlos E. A. Coimbra Junior, da Escola Nacional de Saúde Pública, Simões Barbosa afirmou que aquele foi seu trabalho de maior impacto em micologia, apesar de ter sido publicado em revista regional.

“foi motivado a partir de uma situação de conflito que existiu entre Floriano de Almeida, de São Paulo e Olympio da Fonseca, do Instituto Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro (...) Eu então tomei a posição de Floriano de Almeida e publiquei um artigo que ajudou a compreender a questão da nomenclatura deste fungo, defendendo a validade do gênero *Paracoccidioides* e demonstrando o equívoco do professor Olympio da Fonseca” (COIMBRA, 1997, p. 147-148).

A disputa extrapolou publicações como a de Simões Barbosa e deu origem a escolas ou correntes de pensamento que se filiavam a uma ou outra teoria. O próprio Almeida (1939) chamou atenção para duas teses que, já em 1931, demonstravam divergência de opiniões: a tese de Piragibe da Silva, publicada em São Paulo, e a de Waldemar Basgal, no Rio de Janeiro, ilustram essas perspectivas.

Este último, em *Contribuição ao Estudo das Blastomicoses Pulmonares*, denominou a doença granuloma coccidioidico e atribuiu sua causa ao *C. immitis*. O doutorando agradecia a ajuda de Fonseca e Arêa-Leão e baseava a classificação de micoses pulmonares no *Tratado de Parasitologia* de Fonseca. Já Piragibe da Silva (1931) seguia a influência de Almeida¹²⁶.

Estes e outros trabalhos cristalizaram as divergências entre os dois principais centros de pesquisas sobre o tema e mesmo autores de outros países identificavam as disputas entre a escola carioca e a paulista (NIÑO, 1938).

Mas Almeida não teve de confrontar somente o *Lutziomyces histoporocellularis* de Fonseca. Se a primeira fase dos debates girou em torno do fungo brasileiro e do *C. immitis*, aquele tema tão controverso ganhou ainda maior instabilidade com o debate sobre a semelhança com outra doença encontrada na América do Norte, a doença de Gilchrist. Constatada a diferença entre os fungos encontrados no Brasil e na Califórnia, Comente e Hotel (1942) afirmaram que os agentes das doenças encontradas em Chicago e no país pertenciam ao mesmo gênero *Blastomyces* e propuseram *Blastomyces brasiliensis* para o agente dos casos brasileiros. Almeida (1946) descartou essa classificação e apresentou

¹²⁶Piragibe da Silva aponta que a blastomicose brasileira constitui assunto importante de clínica geral, podendo ser colocada ao lado da sífilis, da lepra e da tuberculose.

estudo cultural do *Gilchristia dermatitidis*¹²⁷, *P. brasiliensis*, *C. immitis*. Invocando as opiniões de Moore (1938) e de Ciferri e Redaelli (1936), afirmou o médico paulista que as semelhanças morfológicas não eram suficientes para sua inclusão em um único gênero.

As disputas entre Floriano P. de Almeida e Olympio da Fonseca Filho ultrapassaram o granuloma paracoccidioidico e atingiram outras micoses, principalmente três outras blastomicoses.

3.5 Debates sobre a doença de Jorge lobo, a micose de Mazza e Parodi e o caso Borba

As blastomicoses foram o assunto principal das disputas entre Olympio da Fonseca Filho e Floriano de Almeida, nenhuma tão acirrada como a que versou sobre a granulomatose blastomicoide neotropical e o agente *C. histoporocellularis* (mais tarde *Lutziomyces histoporocellularis*) de Fonseca e o granuloma paracoccidioidico e o agente *Paracoccidioides brasiliensis* de Almeida. Mas outras blastomicoses foram colocadas em questão pelos dois autores que mobilizaram aliados novamente ao se confrontarem em publicações científicas.

3.5.1 O caso Borba: primeiro relato de blastomicose norte-americana no Brasil

Em 1927, Fonseca e Arêa-Leão publicaram “Diagnóstico diferencial entre as formas brasileiras de blastomicoses”, no qual relataram que seria o primeiro caso de doença de Gilchrist no país (FONSECA; ARÊA-LEÃO; 1927b). Em 1928, veio a lume “Dermatite Blastomycosique”, no qual os micologistas dedicaram-se especificamente a esse caso. Segundo os pesquisadores do IOC, a dermatite blastomicética (doença de Gilchrist) não havia sido encontrada no Rio de Janeiro, seria rara no país e, em geral, confundida com o granuloma coccidioidico sob a denominação genérica de blastomicose. Após realizarem uma investigação retrospectiva, a partir da revisão dos casos do IOC e da Clínica Dermatológica da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, Fonseca e Arêa-Leão

¹²⁷ Nesse período, Almeida enquadrava o agente da blastomicose norte-americana no gênero *Gilchristia*. Como mostrei no primeiro capítulo, Almeida considerou o agente dessa doença em gêneros diferentes de acordo com o estágio de suas pesquisas.

separaram o caso examinado pelo professor Terra, que ficou conhecido como caso Borba (FONSECA; ARÊA-LEÃO; 1928).

O quadro clínico caracterizava-se por múltiplas lesões cutâneas. O parasita encontrado era menor que o *C. immitis*, sua membrana, mais delgada, e sua estrutura interna, mais delicada. O fungo dividia-se por gemulação e, nos tecidos, apresentava micélio rudimentar formado por três a seis elementos gemulantes. Os autores não conseguiram o cultivo. Por esse conjunto de informações, Fonseca e Leão concluíram que o agente da dermatite blastomicósica brasileira era o fungo *Mycoderma dermatitidis*¹²⁸. O caso Borba tornou-se famoso por se tratar de um caso único de doença de Gilchrist publicado até então no Brasil (FIALHO, 1946).

Almeida e Lacaz discordaram dos pesquisadores do IOC, questionando a ausência de cultura e de dados que permitissem definir o quadro clínico como sendo doença de Gilchrist (ALMEIDA; LACAZ, 1946).

3.5.2 A micose de Mazza e Parodi: divergências entre Almeida e Fonseca Filho sobre a nova entidade mórbida

Em meio aos múltiplos debates com Almeida, Fonseca propôs novo fungo como causador de uma nova entidade nosológica descrita em país vizinho.

Na Argentina, em 1927, Salvador Mazza¹²⁹ e Sívio Parodi observaram abscesso perilaríngeo num indivíduo natural do Chaco. Suspeitaram tratar-se de tuberculose. O paciente foi operado, mas foi a óbito. Na autópsia, encontram um tumor com parasitas que Mazza e Parodi julgaram semelhante ao *C. immitis* (FONSECA, 1928; ALMEIDA, 1939).

Em 1926, Salvador Mazza criara a Sociedade Argentina de Patologia Regional do Norte, na cidade de Jujuy, com o objetivo de estudar os problemas sanitários das regiões rurais do país. A doença de Chagas estava entre os temas de pesquisa. Em 1928, Mazza criou a Misión de Estudios de Patologia Regional Argentina (MEPRA), em 1928, como

¹²⁸ A chamada dermatite blastomicósica se refere à doença de Gilchrist. Foi relatada, no primeiro capítulo, a lista de sinónimas do agente dessa doença, entre eles o *Mycoderma dermatitidis*.

¹²⁹ Filho de imigrantes italianos, Salvador Mazza nasceu na Argentina, dedicou-se à microbiologia, clínica e anatomopatologia. Realizou estudos na França e na Alemanha, foi professor de bacteriologia na Universidade de Buenos Aires. Estudou temas de interesse da medicina tropical, bacteriologia e micologia. Realizou importantes estudos sobre a doença de Chagas. Mazza promoveu a Missão de Estudos de Patologia Regional Argentina (MEPRA), em Jujuy, com a finalidade de pesquisar as doenças endêmicas argentinas.

órgão de extensão vinculado àquela universidade. A partir de então, novos casos passaram a ser identificados pelos médicos filiados à MEPRA. O grupo de Mazza estudou as diferenças entre tripanossomíase americana e o bócio endêmico. Cecilio Romanã, colaborador de Mazza, descreveu um sinal de conjuntivite com edema palpebral unilateral que significava porta de entrada do parasita, que ficou conhecido como sinal de Romanã e facilitou o diagnóstico, possibilitando um aumento no número de casos relatados. Os trabalhos argentinos foram um marco importante para a certificação da doença de Chagas por intermédio dos novos conhecimentos descritos, do aumento dos casos relatados e da alteração na epidemiologia da doença (KROPF, 2009).

Em 1928, ao estudar o material do caso estudado por Mazza e Parodi caso, Olympio da Fonseca Filho concluiu que dizia respeito a uma nova entidade mórbida que chamou ‘micose laríngea de Mazza e Parodi’. Para ela, criou um novo gênero, *Pseudococcidioides*, de maneira a incluir nele parasitas caracterizados por células arredondadas, envoltas por membrana espessa, hialina, de duplo contorno, que se reproduziam por divisão binária ou endosporulação. Fonseca não conseguiu cultivar o agente etiológico que denominou *Pseudococcidioides mazzai*. Apesar da semelhança entre a nova espécie e o controverso *C. immitis*, então apontado como causador da doença de Lutz, Fonseca diferenciou-os com base em características morfológicas, principalmente a disposição dos esporos no interior da célula. Segundo o pesquisador do IOC, os trabalhos sobre o *Coccidioides immitis* assinalavam a irregularidade dos esporos no interior da célula mãe, mas, no novo fungo, ele havia encontrado disposição regular dos endósporos, e isso o levou a separá-lo em uma nova espécie¹³⁰ (FONSECA, 1928).

Em 1929, Mazza e Parodi aceitaram a nova entidade e o parasita propostos por Fonseca em “Micosis chaqueña producida por el *Pseudococcidioides Mazzai* (Da Fonseca 1928)¹³¹” publicado na *Prensa Medica Argentina* (MAZZA; PARODI, 1929).

Florianio de Almeida (1934; 1939), em São Paulo, e Flávio Niño (1938), na Argentina, discordaram da nova espécie proposta de Fonseca. Almeida fez vários estudos

¹³⁰ O fungo descrito por Fonseca possuía forma esférica, não apresentava gemulação, a membrana se rompia para dar saída aos endósporos, quando estes atingiam a maturidade. As células provenientes desse processo de divisão se arredondavam.

¹³¹ O nome de Fonseca e o ano da publicação da espécie *Pseudococcidioides mazzai* no título do trabalho de Mazza e Parodi já apontam a aceitação do novo fungo.

sobre a diferenciação das formas de blastomicose. Em experiências com animais inoculados com culturas de origem norte-americana (*C. immitis*), encontrou formas de endosporulação com distribuição regular, como descrito por Fonseca (1929). Para Almeida, o gênero proposto por ele era sinônimo de *Coccidioides*. Esse debate foi relatado em *Medical Mycology* (1935) de Dodge.

Moore (1938) argumentou que o *P. mazzai* nunca fora cultivado, e que o próprio Fonseca o achara semelhante ao *C. immitis*. Conhecendo os trabalhos em que Almeida descrevera esporos com formas semelhantes, utilizando amostras norte-americanas, Moore invalidou o novo gênero: “Não há dúvidas que o organismo de Mazza e Parodi era apenas uma variante do *C. immitis* como mostrado por Almeida” (MOORE, 1938, p.168).

Fonseca (1943) contra-argumentou:

“Florianio de Almeida e, com ele, outros autores que, sem mais aprofundado exame da questão, o acompanharam, consideram o *Pseudococcidioides mazzai* idêntico ao *Coccidioides immitis*. A se admitir essa orientação é forçoso aceitar a hipótese de que todas as descrições até agora feitas do *Coccidioides immitis* tenham sido defeituosas e incompletas” (FONSECA, 1943, p. 228).

3.5.3 Controvérsias sobre nova blastomicose descrita no Brasil, a doença de Jorge Lobo

Enfraquecidos pelas teorias sobre o *Lutziomyces histoporocellularis* e o *Pseudococcidioides mazzai*, Olympio da Fonseca e Arêa-Leão se envolveriam ainda na pesquisa de novo quadro clínico observado em Recife, e descreveriam outra espécie nova. E, ainda dessa vez, o Instituto Oswaldo Cruz e a seção de micologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo se confrontariam em periódicos e congressos médicos.

Em 1931 e, depois, em 1933, Jorge Lobo, chefe de Clínica do Hospital dos Lázarus, em Recife, e assistente da Clínica Dermatológica do Hospital Santo Amaro, na mesma cidade, descreveu um caso de blastomicose. Diferia dos habitualmente estudados no Brasil, por seu aspeto clínico, histológico e micológico. Lobo publicou seu trabalho um ano após a descrição do gênero de Almeida, mas seguiu a escola do Rio de Janeiro (LOBO; 1931, 1933).

Para o médico de Recife, havia duas formas de blastomicose no Brasil: mais de uma centena de casos publicados seria de granulomas coccidioidicos causados por *C. immitis* que se reproduziam por endosporulação; e três casos seriam de doença de Gilchrist ou blastomicose propriamente dita. Diferentes clinicamente, as duas variedades apresentavam uma característica em comum: os parasitas nos tecidos tinham aspecto de células arredondadas com membrana de duplo contorno. O parasita encontrado em Recife também se apresentava assim, mas era menor que os habitualmente encontrados no Brasil. Nos cortes histológicos, tinha forma de halter ou ampulheta e mostravam a reprodução por brotos, não foi observada endosporulação.

O paciente tratado por Lobo tinha 52 anos, era agricultor, residente no município de Jaqueira, em Pernambuco, mas havia morado no Amazonas. Apresentava numerosos nódulos queloidiformes¹³² de vários tamanhos na região lombo-sacra. Durante 19 anos, submetera-se a cirurgias, à aplicação de neve carbônica e a variadas medicações. Lobo colheu amostras de material, enviou-as ao Instituto Oswaldo Cruz e, posteriormente, acompanhou o paciente ao Rio de Janeiro. Em trabalho publicado em 1933, Lobo declarou estar aguardando os estudos de Fonseca e Arêa-Leão para classificar e nomear o fungo.

Em Recife e no Rio de Janeiro, foram realizadas provas intradérmicas com antígenos de *C. immitis* (nome que o autor dava ao agente dos casos de blastomicose brasileira) e feitas sementeiras em meios de cultura. No Instituto Oswaldo Cruz, na segunda tentativa de sementeira, Olympio da Fonseca Filho e Arêa-Leão conseguiram uma cultura. Eles “mais tarde se pronunciarão sobre as mesmas, dando-lhes certamente a sua classificação botânica”– escreveu Lobo, em 1933 (p. 54-56).

Aspecto interessante da história dessa doença são as culturas. Jorge Lobo registrou a grande dificuldade de obtê-las na temperatura ambiente. As inoculações em animais não desencadearam a doença.

Fialho (1938) estudou um caso no Rio de Janeiro do qual tampouco obteve culturas, mas, no exame histopatológico, verificou que a reprodução se dava por broto único. Para Fonseca e Arêa-Leão (1940), a ausência de culturas impossibilitava a identificação

¹³²Os nódulos queloidiformes ou queloidianos eram arredondados endurecidos semelhantes ao queloides.

completa da doença. Quando a conseguiram, os micologistas do IOC enquadraram o fungo no gênero *Glenosporella*, criando a espécie *G. lobo*.

Em 1943, Fonseca descreveu novo parasita – *Glenosporopsis amazônica* –, que seria responsável por um novo tipo de granulomatose blastomicoide caracterizado também pela presença de nódulos cutâneos duros e salientes, mas descrito como uma entidade diferente da doença de Jorge Lobo (FONSECA, 1943).

Do caso observado por Lobo, foi extraída cultura em Recife e no Rio de Janeiro. Em 1946, Arêa-Leão e Goto descreveram a reprodução como gemulação simples ou múltipla. Devido às semelhanças com a forma de reprodução dos parasitas da blastomicose norte-americana e do granuloma paracoccidioidico, consideraram que poderia ser enquadrado num desses gêneros como espécie diferente (ARÊA-LEÃO; GOTO, 1946; ARÊA-LEÃO, 1946).

Almeida e Lacaz (1948-9)¹³³ apontaram que, além do caso de Jorge Lobo, nenhum outro relatado havia conseguido obter cultura. Fialho (1938) e Livino Pinheiro (1947) não obtiveram culturas e basearam o diagnóstico nas manifestações clínicas e no exame histopatológico. Diante da dificuldade de obter culturas e devido às características marcantes do quadro clínico, do exame histopatológico e micológico à microscopia direta, Lacaz e Almeida consideravam esses dados suficientes para realizar o diagnóstico, embora destacassem o valor da cultura. Os micologistas de São Paulo solicitaram amostras de *Glenosporella lobo* e *Glenosporopsis amazônica* a Arêa-Leão e compararam-nas com uma de *P. brasiliensis*. Concluíram que o fungo *Glenosporella lobo* produzia formas semelhantes ao *P. brasiliensis*. Para os autores, clinicamente, havia razões para se denominar de blastomicose queloidiana o quadro descrito por Lobo em 1931. Na histopatologia, o quadro era bastante sugestivo. Micologicamente, o fungo deveria ser incluído no gênero *Paracoccidioides* como *P. lobo*, descartando-se, portanto, a espécie *G. lobo*.

Almeida e Lacaz (1948-1949) estudaram as espécies propostas por Fonseca e por Fonseca e Arêa-Leão e concluiu que o quadro clínico era especial, mas havia identidade entre os agentes que, no máximo, seriam espécies dentro de um mesmo gênero. Fonseca

¹³³ A referência desta obra traz ano de publicação 1948-1949.

Filho descrevera *Glenosporopsis amazônica* como macroscopicamente diferente do *P. brasiliensis*. Os professores de São Paulo duvidaram disso, acreditando que o último, sob circunstâncias diversas, poderia sofrer profundas modificações em seus caracteres morfológicos e causar lesões polimorfas.

O parasita da doença descrita pelo médico pernambucano recebeu vários nomes: *Glenosporella lobo*¹³⁴, *Blastomyces brasiliensis*, *Glenosporopsis amazonica*¹³⁵, *Blastomyces lobo*, *Loboa lobo*, *Paracoccidioides lobo* e *Lobomyces lobo*.

Em 1971, Ozório José de Menezes Fonseca e Carlos da Silva Lacaz estudaram amostras dos casos cultivados e descritos como *G. lobo* e *G. amazonica*. Submeteram-nas a exame macroscópico e micromorfológico, à atividade bioquímica, à inoculação em animais e, em membrana cório-alantoide de ovos embrionados de galinha, a pesquisas imunológicas e a cultivos. Concluíram que o *G. lobo* correspondia, na verdade, ao *P. brasiliensis*, e o *G. amazonica*, ao *Aspergillus penicillioides*. Esses resultados foram confirmados por Vilela e colaboradores¹³⁶ em 2007 (VILELA et al, 2007).

A doença é hoje chamada lacaziose, e o agente *Lacazia lobo* é considerado intimamente relacionado ao *P. brasiliensis*. O fungo nunca foi cultivado¹³⁷.

3.6 Negociação e consenso sobre *Paracoccidioides brasiliensis*: um nome para o agente, muitos para a doença

De 1930 em diante, surgiram muitas publicações sobre a doença de Lutz, umas com ênfase nos estudos experimentais e imunológicos, outras na definição da clínica. Apareciam, então, drogas para tratar a blastomicose brasileira. O agente etiológico, tão debatido até então, passou a ser estudado com a ajuda da microscopia eletrônica que

¹³⁴Essa denominação foi dada ao fungo cultivado do caso descrito por Jorge Lobo, mas sabe-se hoje que não se trata do agente etiológico dessa doença, mas do *P. brasiliensis*.

¹³⁵Essa espécie descrita por Fonseca para denominar fungo isolado de uma nova doença semelhante à doença de Jorge Lobo, tratava-se do fungo contaminante *Aspergillus penicillioides*.

¹³⁶Em um estudo molecular de fungos arquivados, Vilela e colaboradores (2007) identificaram os fungos que foram cultivados nos estudos iniciais sobre a doença, inclusive do primeiro caso descrito por Jorge Lobo, que foi identificado por meio de análises de DNA como *P. brasiliensis*, correspondendo ao fungo descrito como *G. lobo*. O fungo descrito como *Glenosporopsis amazônica* foi identificado como *Aspergillus penicillioides*.

¹³⁷Vilela e colaboradores (2007) estudaram espécimes de fungos isolados de casos da doença de Jorge Lobo que haviam sido cultivados, e verificaram que, em todos os casos, o fungo isolado era de outra espécie, concluindo que *Lacazia lobo* ainda não foi cultivado.

permitiu discernir as organelas do fungo. Pesquisas citoquímicas foram direcionadas à estrutura antigênica do fungo. Inquéritos epidemiológicos, no Brasil e em outros países da América Latina, aliados a pesquisas clínicas e laboratoriais, buscaram entender melhor a distribuição, a frequência e a etiopatogenia da micose. Foram encontrados a forma frusta de infecção por esse fungo e casos da doença em áreas não endêmicas: América do Norte e Europa. Na América Latina, a doença foi pesquisada na Argentina, no Uruguai, na Venezuela, na Colômbia, no Equador e no México.

No Brasil, apesar das publicações de Almeida (1929; 1930), alguns pesquisadores ainda consideravam o *C. immitis* o agente da blastomicose brasileira, julgando incipientes as proposições do micologista de São Paulo. Em 1945, Oswaldo O. Costa, professor de dermatologia da Faculdade de Medicina de Minas Gerais, em trabalho sobre a história da dermatologia, destacou a importância dos trabalhos de Floriano de Almeida e Morris Moore, que estabeleciam diferenças entre os agentes das blastomicoses brasileira e americana¹³⁸. Mas advertia: “A doutrina da dualidade etiológica parasitária dessas micoses, todavia, não congrega a unanimidade dos autores, pois existem os que defendem a teoria etiológica unitária” (COSTA, 1945, p. 101).

Almeida não convenceu a todos e, em muitos, despertou questionamentos sobre a classificação até então vigente, mesmo fora do eixo Rio de Janeiro - São Paulo. A doença fora, até então, estudada por médicos interessados em dermatologia, mas as lesões em órgãos internos, ao se tornarem objeto relevante de pesquisa, trouxeram outros especialistas para esse território científico. Com a instalação de instituições de ensino e pesquisas médicas em vários estados brasileiros, professores e pesquisadores dessas instituições passaram a se dedicar ao estudo da blastomicose brasileira.

Simone Kropf (2009, p. 140-141) analisou a história da doença de Chagas, o impacto da descoberta e a modificação nos enunciados sobre a definição clínica da doença, que foi inicialmente “apresentada como uma afecção endócrina por excelência”, caracterizada pela tireoidite parasitária que cursava com hipertrofia desse órgão tornado o “selo da doença” e as lesões do sistema nervoso. Com o desenrolar das pesquisas, são descritos novos sinais da doença como o sinal de Romanã¹³⁹, relatado na Argentina. A

¹³⁸ O termo blastomicose americana utilizado por Costa se refere ao granuloma coccidioidico.

¹³⁹ Edema palpebral que indica inoculação do *Tripanossoma cruzi*.

doença passa a despertar maior interesse da cardiologia. Com o advento do eletrocardiograma, as lesões cardiológicas passam a receber maior atenção dessa especialidade, alterando a definição biológica da doença. O interesse e a divulgação da doença também se modificaram. Se, inicialmente, os debates se concentraram nas associações médicas e científicas das capitais, como ocorreu na Academia Nacional de Medicina, nas décadas seguintes, os cientistas se dirigiram ao interior do país para disseminar entre os médicos do sertão informações sobre a doença de Chagas, para que estes pudessem diagnosticá-la, e, para tanto, foram realizadas também campanhas para combatê-la. O tema, além disso, foi debatido entre outros países da América do Sul, especialmente na Argentina, que também foi alvo de políticas de combate à doença.

Semelhante às mudanças na definição biológica da doença de Chagas, na paracoccidiodomicose, as lesões cutâneo-mucosas, que caracterizaram a doença e despertaram interesse da dermatologia, passaram a ser objeto de estudo da otorrinolaringologia. Com a definição da frequência do acometimento pulmonar, e com o auxílio dos métodos radiológicos de diagnóstico, essas lesões passaram a ser importantes na definição da doença.

Diferente da doença de Chagas – que foi alvo de calorosos debates em associações médicas, como as discussões entre Carlos Chagas e Afrânio Peixoto, e alvo da grande repercussão da descoberta e das campanhas voltadas à pesquisa e ao combate à doença nos meios de comunicação leigos –, a paracoccidiodomicose foi tema de debates, sobretudo em periódicos e livros médicos, e também em reuniões científicas. Como na doença de Chagas, as pesquisas sobre a blastomicose brasileira também se disseminaram para o interior do Brasil e para outros países, principalmente para a América do Sul, em especial nas instituições de ensino e pesquisa. No Brasil, pesquisadores de várias regiões do país estudaram o tema.

Waldemir Miranda¹⁴⁰, chefe da clínica dermatológica no Hospital Pedro II, em Recife, publicou, em 1931, “Conceito moderno das blastomicoses”, na *Revista Médica de Pernambuco*. Miranda tinha conhecimento dos trabalhos de Almeida, mas seguia as

¹⁴⁰Waldemir Soares de Miranda (1903-2009), graduou-se em 1926 na Faculdade Nacional de Medicina no Rio de Janeiro. Foi professor da Faculdade de Medicina em Recife, onde fundou, em 1934, uma clínica dermatológica. Após o curso de pós-graduação em Hamburgo, na Alemanha, fundou o Instituto de Radioterapia Waldemir Miranda, em 1940, em Pernambuco.

classificações de Olympio da Fonseca Filho. Para o médico pernambucano, uma tendência simplificadora dos pesquisadores modernos explicava o fato de o fungo da blastomicose brasileira continuar a ser descrito como *C. immitis*, apesar da reprodução por gemulação múltipla e das diferenças culturais. “Se a clínica encontra dificuldade na distinção das formas observadas, além não vai à micologia que ainda não pode classificar com firmeza o cogumelo das blastomicoses brasileiras, embora o identifique provisoriamente ao *C. immitis*” (MIRANDA, 1931, p. 6).

Outros pesquisadores do nordeste se manifestaram. Na Bahia, Flaviano Silva¹⁴¹, em 1936, realizou estudos de casos de blastomicose do tipo Lutz, observados naquele estado. Aceitou a espécie *Paracoccidioides brasiliensis* e destacou as lesões ósseas num dos casos. Antes dos trabalhos de Almeida, Silva opinara de maneira diferente. Em 1926, ele havia publicado artigo no qual considerara o agente dos casos de blastomicose da Bahia um fungo do gênero *Mycoderma*. Em 1928, atribuíra a doença ao *C. immitis* (SILVA, 1926; 1928; 1936).

No Rio de Janeiro, pesquisadores do IOC estudaram o acometimento de diferentes órgãos pelo agente da blastomicose; para eles, o *Coccidioides immitis*. Archanjo Penna de Azevedo¹⁴², por exemplo, em 1932, descreveu lesões do sistema nervoso central, verificadas em autópsias de casos de blastomicose, e, em 1934, relatou o acometimento da glândula suprarrenal, assim como focos de fibrose pulmonar (AZEVEDO, 1932; 1934).

As lesões orais, marcadoras da doença brasileira, passaram a interessar médicos interessados em otorrinolaringologia. Em 1936, Floriano de P. Almeida publicou “Granuloma paracoccidioidico e sua localização bucal” na *Revista Otorrinolaringológica de São Paulo*, primeira publicação da especialidade, criada em 1933. “É já do domínio geral que a principal, senão a quase exclusiva porta de entrada do microorganismo é a boca” – escreveu Almeida (1936b, p. 1) – sendo assim, cabia ao otorrinolaringologista “importante papel no diagnóstico precoce da moléstia”, de

¹⁴¹Nasceu em 1880, em Salvador, graduou-se em Farmácia, em 1897, pela Faculdade de Medicina da Bahia e, em Medicina, em 1900. Trabalhou no interior da Bahia, em Salvador, no Rio de Janeiro e no Paraná. Em 1920, seguiu para a Europa, matriculando-se no curso de Dermatologia e Venerologia do Hospital Saint Louis, em Paris. Silva foi professor da cadeira de Dermatologia e Sifilografia da Faculdade de Medicina da Bahia. Flaviano da Silva publicou diversos trabalhos na área da dermatologia tropical.

¹⁴²Archanjo Penna de Azevedo (1903-1949) nasceu em Santa Bárbara, Minas Gerais, doutorou-se em 1928, trabalhou no Instituto Oswaldo Cruz, publicou mais de 80 trabalhos e um livro, *Anatomia Patológica*.

maneira a “sustar o progresso insidioso e gradativo do fungo através dos tecidos vizinhos ao ponto lesado. Isto evitaria fosse o parasito levado depois pelos sistemas linfático e sanguíneo para regiões mais distantes” (ALMEIDA, 1936b, p. 1).

Especialistas da área começaram então a divulgar trabalhos sobre aquele tema. Em 1944, Fernando Simas, assistente da cadeira de otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina do Paraná, descreveu dois casos de granuloma paracoccidioidico. Seguindo Haberfeld (1919), Rafael da Nova, outro otorrinolaringologista, denominou ‘amigdalite paracoccidioidica oculta’, o acometimento das amígdalas palatinas como porta de entrada do fungo para o sistema linfático (NOVA, 1940; SIMAS, 1944). Outros trabalhos passaram a enfatizar o acometimento da laringe (MONTEIRO; APRIGLIANO, 1954).

Os estudos feitos, então, deram grande importância a um trabalho publicado em 1936 por professores da Faculdade de Medicina de São Paulo, “Granulomatose paracoccidioidica (‘Blastomicose Brasileira’)”, o qual compreendia duas partes: “Estudo anatomo-clínico das lesões cutâneas”, assinada por Ludgero Cunha Motta, professor de anatomia patológica; e “Estudo clínico das Blastomycoses Tegumentares”, de João Aguiar Pupo¹⁴³, professor de Clínica Dermatológica e Sifilografia. Motta descrevia histologicamente os tipos de lesões cutâneas e identificara a semelhança com a blastomicose de Gilchrist. Para o autor, o granuloma paracoccidioidico raramente se manifestava com lesões cutâneas primárias e exclusivas. Na parte clínica do trabalho, Pupo relatava a importância dos estudos de Floriano de Almeida e Morris Moore na cromomicose, e de Almeida na definição do agente da doença, que passou a ser chamada pelos médicos paulistas de granuloma paracoccidioidico ou blastomicose brasileira, baseado no novo gênero, nas reações histológicas (granuloma) e na frequência na região meridional do Brasil (brasileira).

Como a maioria dos autores no período, Pupo aceitou a teoria de disseminação da doença proposta por Haberfeld. Propôs uma classificação de formas clínicas: as tegumentares, de localização cutânea ou orofaríngea; e as ganglionares e as viscerais que acometeriam baço, fígado, pâncreas, intestinos, peritônio e gânglios abdominais. Seriam

¹⁴³ João Aguiar Pupo (1891-1980) foi também diretor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, presidente da Sociedade Brasileira de Dermatologia e da Associação Brasileira de Hansenologia e membro da Academia Nacional de Medicina.

raras as localizações pulmonares, ósseas, articulares e genitais. As portas de entrada seriam as amígdalas ou a mucosa do trato digestivo. Poderiam ocorrer formas mistas como linfático-visceral ou linfático-tegumentar, com multiplicidade de localizações.

As descrições clínicas de Pupo acerca das lesões mucosas foram repetidas em diversos trabalhos como ‘estomatite moriforme de Aguiar Pupo’. Ele propôs uma classificação pormenorizada das lesões dermatológicas. Escreveu o professor da Faculdade de Medicina de São Paulo: “As formas mucosas do granuloma paracoccidioidico revestem-se de um tipo clínico muito característico, que denominamos *estomatite ulcerosa moriforme*, pela semelhança do processo úlcero-infiltrativo com as finas granulações do fruto da amoreira” (PUPO, 1936, p. 421).

Por sua vez, as lesões histopatológicas do granuloma paracoccidioidico também foram estudadas por H. Medina (1942), assistente do serviço de anatomia patológica da Faculdade de Medicina do Rio Grande do Sul. O aspecto histopatológico das lesões num caso provável de granuloma paracoccidioidico não permitiria definir o diagnóstico sem a demonstração do parasita. O problema aqui era que o *P. brasiliensis*, quando não estava gemulando ainda, apresentava protoplasma granuloso, podendo assim ser confundido com o *C. immitis*.

As possibilidades terapêuticas motivaram outros trabalhos. Em 1940, Alfredo Monteiro e Amadeu Fialho, docentes da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, relataram a cura de um caso de blastomicose períneo-ano-retal por meio de eletrocoagulação da lesão e cirurgia intestinal. Interessante é o uso da expressão “roda de leme” pelos autores para designar a gemulação múltipla do *P. brasiliensis*, expressão que seria repetida em muitos outros trabalhos (MONTEIRO: FIALHO, 1940).

Naquele mesmo ano, Domingos de Oliveira Ribeiro, professor de dermatologia da Faculdade de Medicina de São Paulo, publicou “Nova terapêutica para a blastomicose”. É considerado um marco na história da doença por ter, pela primeira vez, recomendado o uso de uma medicação capaz de interferir positivamente no curso clínico (RIBEIRO, 1940). A descoberta das sulfas deu início à “era das sulfonamidas”, experimentadas em diversas doenças. O derivado sulfamídico, conhecido comercialmente como dagenan, foi o primeiro a ser utilizado. Eram necessárias doses altas e prolongadas que tinham efeitos colaterais, como intolerância, cefaleia, vertigem e diarreia, mas “se acrescentarmos o problema

terapêutico até aqui insolúvel e o grande índice de letalidade do mal, poderemos facilmente aquilatar da importância da nova conquista” (BARRETTO, 1941, p. 14). O custo do tratamento era alto, inviabilizando, muitas vezes, a continuidade do tratamento.

Segundo Demétrio Peryassú (1942), professor de dermatologia da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, Ramos e Silva, professor de dermatologia da Faculdade de Medicina e presidente da Sociedade Brasileira de Dermatologia, utilizou, em 1937, a terapia com sulfas, empregando o Rubiazol¹⁴⁴, oral e injetável, sem atingir resultados promissores. Mas Ribeiro influenciou médicos que passaram a investigar a ação de outros derivados sulfamídicos na blastomicose brasileira. Em laboratório, foi pesquisada a ação desses quimioterápicos *in vitro* (ALMEIDA et al, 1943; CUNHA, 1944). Seguiram-se relatos de casos com uso *in vivo*. Os médicos e os pesquisadores observaram que derivados diversos tinham eficácias diferentes, e que era preciso estar atento a acidentes que poderiam acontecer devido às altas doses de remédios. O tempo de tratamento deveria ser prolongado em virtude da ação fungistática, e não fungicida daquelas substâncias¹⁴⁵. Foram investigadas as concentrações sanguíneas de sulfas no tratamento das blastomicoses (GONÇALVES, 1947c). Na II Reunião de Dermato-Sifilógrafos Brasileiros, realizada em Belo Horizonte, em 1945, dois trabalhos ressaltaram a eficácia da sulfadiazina um de José Pellegrino, professor da Faculdade de Medicina de Minas Gerais e de Almeida, Lacaz e Forratini. Alguns médicos, como Floriano P. de Almeida, preconizaram a associação com vacinas (PELLEGRINO, 1947a; ALMEIDA; LACAZ; FORRATINI, 1947).

Além de testar as sulfas, os autores pesquisaram a ação de um antibiótico descoberto em 1928, a penicilina, e demonstraram que não tinha efeito sobre o *Paracoccidioides brasiliensis* (ALMEIDA et al, 1946). Foi verificada também a ação fungistática da tirotricina *in vitro* (LACAZ; SILVA; FERNANDES, 1946). Outras medicações foram testadas no tratamento da doença, como o ácido paraminobenzoico (BIOCCA; LACAZ, 1945). Pellegrino (1946b) concluiu que o azul de metileno *in vitro* exercia nítida ação fungistática sobre o *Paracoccidioides brasiliensis*.

¹⁴⁴Rubiazol era um nome comercial de um dos derivados sulfamídicos.

¹⁴⁵Para o controle de cura do paciente, era importante a observação clínica, mas os exames de laboratório, como reação de fixação de complemento, velocidade de hemossedimentação e exame anatomopatológico poderiam orientar o prosseguimento ou não da terapêutica sulfamídica.

O impacto nos trabalhos foi tão marcante que Antar Padilha Gonçalves afirmou que havia “dois períodos na história da blastomicose brasileira: um anterior e outro posterior à terapêutica sulfonamídica” (GONÇALVES, 1947c, p.59).

Além dos tratamentos, a caracterização do quadro clínico e a definição das lesões em órgãos internos também impulsionaram as pesquisas. As lesões pulmonares foram motivo de muita discussão. A princípio, os autores paulistas, como Almeida (1939) e Nova (1940) acreditaram que eram raras. Amadeu Fialho (1946) discordou, afirmando que a forma pulmonar era frequente no Rio de Janeiro, opinião compartilhada, na Argentina, por Niño (1938). Na década de 1940, foram relatados mais casos com acometimento respiratório. Lacaz (1945), por exemplo, escreveu: “manifestações broncopulmonares têm aumentado, ou por um maior contato com o parasito, ou por uma verdadeira modificação na biologia do germe, condicionando um pneumotropismo mais acentuado” (LACAZ, 1945, p. 162). Em 1944, Fernando Eduardo Rabello declarou que as formas pulmonares eram quase constantes. Amadeu Fialho (1946) e Versiani (1945) também revelaram maior incidência delas a partir de observações feitas no Rio de Janeiro e em Minas Gerais, respectivamente.

Outros acometimentos continuaram a ser avaliados, como lesões adrenais, ósseas e do sistema nervoso central, que não eram frequentes (CAMARGO; GONZAGA, 1941; DEL NEGRO; ALBUQUERQUE; CAMPOS, 1954). A forma anorretal foi descrita, e a toilette anal com folhas de vegetais, incriminada como causadora da doença (SODRÉ; CERRUTI, 1930; MONTEIRO; FIALHO, 1940; LACAZ; OLIVEIRA, 1948). Os autores consideravam como portas de entrada a mucosa orofaríngea¹⁴⁶, anal, respiratória e conjuntival e a pele.

Outro conjunto de pesquisas teve em mira o diagnóstico anatomopatológico, o diagnóstico micológico por microscopia direta, o cultivo e as inoculações em animais. Como meios de cultivos foram utilizados o ágar sabouraud, o sabouraud sangue, o chocolate glicose mel ágar sangue e o ágar chocolate (LACAZ; AZEVEDO; BOLOGNANI, 1944). Para o exame micológico, usavam-se fragmentos de tecidos lesados, secreções e sangue (PEREIRA; VIANNA, 1911; MONTENEGRO, 1925; ROSENFELD, 1940). Quanto à inoculação em animais, o método mais eficiente para estudo do

¹⁴⁶ Quando a inoculação se dava pela amígdala, o órgão pode não reagir, a chamada amigdalite oculta de Rafael Nova, e possibilitar a invasão do sistema ganglionar; ou a amígdala poderia reagir, tendo uma amigdalite exulcerada moriforme.

Paracoccidioides brasiliensis foi a inoculação em testículos de cobaia (MONTENEGRO, 1927; ALMEIDA, 1928). Também foram tentadas a instilação traqueal nesses animais, inoculação peritoneal e venosa em camundongos (LACAZ et al, 1949). Testes imunoalérgicos, fixação do complemento, soroaglutinação, soroprecipitação e intradermorreação foram testados como métodos diagnósticos auxiliares (LACAZ, 1948b). As reações intradérmicas com paracoccidioidina, coccidioidina e blastomicetina foram utilizadas em muitas pesquisas para avaliar reações cruzadas (ALMEIDA; LACAZ, 1941; 1942). Outros métodos subsidiários de diagnóstico foram estudados como exames radiológicos, hemograma, mielograma, velocidade de hemossedimentação, provas hepáticas e exame de líquido nos casos de suspeitas de lesões do sistema nervoso central.

Enquanto transcorriam essas pesquisas, inovações relacionadas a vários aspectos da doença, ao gênero e ao nome do parasita, continuavam a suscitar debates. Alguns autores, especialmente do Rio de Janeiro, ainda consideravam o agente o *Coccidioides immitis* e chamavam a doença de blastomicose brasileira. É o caso de Ramos e Silva (1942) da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro.

Os debates disseminaram e envolveram muitos estados do Brasil e países da América do Sul, da América do Norte e da Europa. A dermatologia brasileira continuou a se interessar pelo tema e a ele dedicou importante congresso científico. Vejamos o que é debatido aí.

3.7 II Reunião de dermatologistas: a doença de Lutz no centro das atenções

Em 1944, foi realizada no Rio de Janeiro a I Reunião Anual dos Dermato-Sifilógrafos Brasileiros. O tema principal era a leishmaniose. Os encontros nacionais dos especialistas em dermatologia passaram a ser anuais. A II Reunião Anual dos Dermato-Sifilógrafos Brasileiros foi realizada em Belo Horizonte, de 24 a 26 de setembro de 1945, e foi dedicada principalmente à blastomicose brasileira (micose de Lutz), a doença então era considerada grave e de importância médico-sanitária devido ao aumento dos casos no país, em zonas rurais, suburbanas e urbanas. Além disso, consideravam os dermatologistas que muitas formas anatomo-clínicas suspeitas de tuberculose frequentemente eram manifestações pulmonares de granulomatose paracoccidioidica, mas o diagnóstico era difícil

e demorado, retardando o tratamento. Os especialistas procuravam definir o habitat do agente da blastomicose brasileira, seu modo de transmissão por meio de fragmentos vegetais ou mesmo pela inalação e a importância da terapêutica precoce e bem orientada (REUNIÃO..., 1947). No discurso de abertura, Ramos e Silva afirmou que a blastomicose:

“pela sua intensa morbidez (...) pela complexidade dos fenômenos que acompanha o seu evoluir, pela cura ainda, o mais das vezes, senão em todas, problemática, com um prognóstico sempre desalentador, constitui um dos mais sérios problemas no sentido sanitário e no sentido econômico” (RAMOS E SILVA, 1947, p. 11).

Como a maioria dos trabalhos publicados até então, os debates iniciaram-se por questões de nomenclatura micológica, dos fungos e de suas doenças. Todos já consideravam o *Paracoccidioides brasiliensis* como o agente e referiam-se à doença como micose de Lutz, blastomicose brasileira, granuloma paracoccidioidico ou paracoccidioideose. Foi destaca a importância das formas americanas, assim agrupadas: blastomicose norte-americana, descrita em 1894 por Gilchrist; granuloma coccidioidico, encontrado com maior frequência na Califórnia, porém paradoxalmente encontrado pela primeira vez na cidade de Buenos Aires, por Wernicke e Posadas em 1891; blastomicose brasileira, descoberta por Lutz, em São Paulo, em 1904-1905, e publicada em 1908; por último, a dermatite verrucosa micósica, vista pela primeira vez em São Paulo por Pedroso e Gomes (1911), mas só publicada mais tarde, cabendo a prioridade a Lane (1915) e Medlar (1915).

Apesar do tempo já transcorrido e de muitas questões terem sido já esclarecidas, o tema, em 1945, permanecia controverso.

“confuso tanto do ponto de vista da sistemática botânica dos respectivos agentes etiológicos como da sistemática nosológica das formas mórbidas gerais ou localizadas por eles determinadas, tendo dado lugar a largas controvérsias cujos desenvolvimentos mais recentes vão talvez ecoar nas nossas sessões” (RAMOS E SILVA, 1947, p. 11).

Na II Reunião Anual dos Dermato-Sifilógrafos Brasileiros foram apresentados diversos relatos de casos e estudos experimentais, clínicos, histopatológicos, micológicos e imunológicos. A doença já não interessava somente aos dermatologistas, envolvendo agora grande número de clínicos, parasitologistas e anatomopatológicas.

A imunologia da doença foi tema importante no encontro. Newton Neves da Silva, do Rio Grande do Sul, tratou do método de intradermoreação para diagnóstico da blastomicose de Lutz (SILVA, 1947).

Floriano de Almeida, Carlos da Silva Lacaz e Aderbal Cardoso da Cunha, da Faculdade de Medicina de São Paulo, apresentaram o primeiro trabalho a buscar a avaliação hepática na granulomatose paracoccidioidica e na monitoração do tratamento sulfamídico. Da mesma equipe, veio “Anatomia patológica da granulomatose paracoccidioidica (blastomicose sul-americana)”, mostrando que diagnóstico histopatológico de granulomatose paracoccidioidica requeria a verificação do parasita nas lesões (ALMEIDA; LACAZ; CUNHA, 1947a; 1947b). Foram apresentados estudos de experimentação em animais: por D. Peryassu¹⁴⁷, da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro e por Francisco Fialho e Antar Padilha¹⁴⁸ Gonçalves (PERYASSU, 1947; FIALHO; GONÇALVES, 1947). Em período de grande divulgação da terapêutica sulfamídica, vários trabalhos foram naturalmente dedicados ao tema, como “Estudo das concentrações sanguíneas das sulfonamidas no decurso do tratamento da blastomicose brasileira”, de Padilha Gonçalves, e “Ação – in vitro – da sulfanilamida e derivados sobre o desenvolvimento do – Paracoccidioides brasiliensis” de autoria de Pellegrino (GONÇALVES, 1947c; PELLEGRINO, 1947). As características clínicas foram muito debatidas na II Reunião Anual dos Dermato-Sifilógrafos Brasileiros. Fernando Eduardo Rabello, Hildebrando Portugal e A. G. L. Rocha¹⁴⁹, do Rio de Janeiro; Antônio Carlos Pereira¹⁵⁰, de Juiz de Fora; e Newton Neves da Silva e Ênio Candiota de Campos, do Rio Grande do Sul analisaram a blastomicose no seu estado; M. Madeira Rosa, docente da Faculdade de Medicina de Porto Alegre, também. Flaviano Silva falou dela na Bahia. Resumos estatísticos de casos da doença foram apresentados por José Aranha Campos, do Serviço de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo, e por Antar Padilha Gonçalves e Cláudio Bardi. Gonçalves tratou ainda da associação de blastomicoses

¹⁴⁷D. Peryassu, da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, apresentou “O sistema retículo endotelial na blastomicose brasileira experimental do cobaio”.

¹⁴⁸Francisco Fialho e Antar Padilha Gonçalves apresentaram “Contribuição ao estudo da blastomicose brasileira – estudo experimental desta micose no cobaio”.

¹⁴⁹Fernando Eduardo Rabello, Hildebrando Portugal, A. G. L. Rocha, do Rio de Janeiro, apresentaram “A micose de Lutz – seus caracteres biológicos e clínicos”.

¹⁵⁰Antônio Carlos Pereira, de Juiz de Fora, apresentou “Sobre um caso de blastomicose de localização múltipla”.

brasileira e tuberculose em lesões ganglionares e da frequência de queilite glandular na primeira. A terapêutica foi debatida por Josefino Aleixo e Carlos Fried (RABELLO; PORTUGAL; ROCHA, 1947, PEREIRA, 1947; SILVA; CAMPOS, 1947; ROSA, 1947; SILVA, 1947; CAMPOS, 1947; GONÇALVES, BARDI, 1947, GONÇALVES, 1947b, ALEIXO, 1947; FRIED, 1947). Outras comunicações versavam sobre as tinhas, a blastomicose europeia, a cromomicose, a actinomicose, a leishmaniose, a pinta, o angiolupoides, câncer de pele, o pênfigo foliáceo, a dermatite pigmentar progressiva e a psoríase.

Na sessão de encerramento, Ramos e Silva leu duas moções que foram unanimemente aprovadas pelos presentes. A primeira agradecia o Governo do Estado e da Capital pelo apoio à reunião; e a segunda louvava a contribuição científica de Floriano de Almeida e sua equipe (RAMOS E SILVA, 1947, p. 11-12).

Ao final, foram propostas recomendações às autoridades sanitárias do país: a realização de estudos padronizados em microscopia, histologia e micologia das lesões suspeitas; a pesquisa microscópica direta do *Paracoccidioides brasiliensis* no escarro de todos os pacientes com pneumopatias, cuja natureza tuberculosa não fosse confirmada em laboratório; a realização de cursos intensivos nas instituições de saúde pública sobre a blastomicose brasileira; o estudo das condições em que se devia conceder aposentadoria aos portadores dessa micose e nos casos de pacientes recuperáveis; o auxílio do Estado no tratamento, a exemplo do que se verificava na legislação sobre tuberculose.

3.8 I Simpósio em paracoccidioidomicose em 1971: consenso sobre o nome e publicações posteriores

A ideia de que existem doenças particulares e a preocupação de dar nome à experiência de adoecimento são antigas. Nomes de doenças sempre foram importantes para os médicos, enfatizou Rosenberg (2002). Como vimos nos capítulos anteriores, desde a descrição da ‘micose pseudococcidica’ por Lutz, em 1908, os pesquisadores buscaram caracterizar o quadro clínico, definir o agente, o mecanismo fisiopatológico e nome próprio para aquela entidade nosológica. Ela ou entidades que com ela se confundiam tornaram-se importantes em vários países da América Latina, mobilizando as atenções de diversos

pesquisadores. Desse interesse, resultou a realização de um evento científico específico sobre o tema.

A ideia surgiu no Simpósio Internacional sobre Micoses, ocorrido em Washington, em fevereiro de 1970, por iniciativa da Organização Pan Americana da Saúde (OPAS). Lá, o médico venezuelano José Ignacio Baldo solicitou que uma comissão permanente fosse estabelecida para divulgar aos médicos e aos técnicos das Américas as novas técnicas para o diagnóstico e a terapêutica das doenças causadas por fungos, e para instituir e encorajar pesquisas para o desenvolvimento desses métodos. Foi então formado o Comitê Coordenador para Micoses, no âmbito do Departamento de Desenvolvimento e Coordenação de Pesquisas da OPAS. Também foi definido no simpósio de Washington que os cientistas dedicados à blastomicose sul-americana reunir-se-iam periodicamente para resolver as dificuldades de controle e tratamento dos casos que surgiam a cada ano (PAN AMERICAN..., 1972b).

Vinte meses após a criação da Comissão para as Micoses, teve lugar o Primeiro Simpósio Pan Americano em Paracoccidioidomicose, em Medellín, Colômbia, de 25 a 27 de outubro de 1971, sob os auspícios da Organização Pan Americana de Saúde. O programa foi elaborado por: Angela Restrepo, da Universidad de Antioquia, em Medellín; Donald Greer, da Universidad del Valle, em Cali, Colômbia. E com auxílio de: Libero Ajello, do Center for Disease Control, em Atlanta; Charlotte C. Campbell, da Harvard University, em Boston; Mauricio Martins da Silva, da Organização Pan Americana de Saúde; e Mario Robledo, de Medellín.

A reunião recebeu 110 cientistas de treze países, principalmente os interessados em micologia médica no continente americano. Oradores oficiais vieram da Argentina, do Brasil, da Colômbia, de El Salvador, do México, dos Estados Unidos, do Uruguai e da Venezuela.

O principal objetivo do simpósio foi trocar informações sobre a infecção humana por *Paracoccidioides brasiliensis*, aceito oficialmente como o agente causador. Em onze sessões, foram debatidos: o fungo, sua morfologia e sua ultraestrutura; a ecologia e a epidemiologia da doença; seu manejo clínico e tratamento; as características patológicas e imunológicas; os recursos de diagnóstico; e, por último, mas não menos importante, os novos tratamentos experimentais e os métodos de controle.

Aquelas exaustivas discussões sobre uma única doença permitiram aprofundar os debates sobre muitos problemas que preocupavam os médicos e pesquisadores. Entre as questões debatidas no simpósio, destaco: o crescimento de *P.brasiliensis*; a composição bioquímica da parede do fungo; a natureza dos brotamentos; a ecologia do organismo na América do Sul e as características epidemiológicas da doença, especialmente na Venezuela, na Colômbia, no Equador e no Peru; os estudos sobre provas intradérmicas com paracoccidioidina; o processo de infecção nos pulmões e em formas disseminadas; a terapia e os cuidados com os pacientes, incluindo a utilização de anfotericina B em conjunto com sulfonamidas e a terapia de suporte por transfusão de sangue e acúmulo nutricional; as influências hormonais para o crescimento do organismo; os novos métodos sorológicos para o diagnóstico e prognóstico da blastomicose sul-americana.

O Comitê Coordenador para as Micoses e suas subcomissões reuniram-se durante o Simpósio, tomando decisões a respeito de estudo sobre teste de um reagente epicutâneo novo para coccidioidomicose; curso de formação para técnicos de sorologia; manual de laboratório multilíngue em micologia médica e criação de um programa voltado para a pesquisa de métodos para diagnóstico e tratamento de doenças fúngicas e formação de técnicos em procedimentos laboratoriais. O *Paracoccidioides brasiliensis* foi considerado o agente e a doença nomeada paracoccidioidomicose. Floriano P. de Almeida recebeu o *Rhoda Benham Award* em reconhecimento às suas contribuições em micologia médica (PAN AMERICAN..., 1972a).

O nome paracoccidioidomicose já era utilizado em algumas publicações mas não havia ainda consenso a esse respeito. Como vimos, desde o final do século XIX, o termo blastomicose foi polêmico e seu uso, controverso. A doença, que já fora muitas blastomicoses – americana, brasileira, neotropical, sul-americana e paracoccidioidica – permanecia blastomicose em muitas publicações de fins do século XX.

Ainda em 2004, foi publicado “Tuberculose e blastomicose laríngeas: relato de três casos e revisão de literatura” na *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*; e em 2011, “Obstrução nasal total: estudo morfofuncional de um caso de sinéquia de palato mole e paredes faríngeas pós blastomicose” na *Revista CEFAC*. Isso três a quatro décadas depois do primeiro simpósio em paracoccidioidomicose.

A persistência do termo blastomicose pode ser observada não só na literatura médica, mas em documentos como atestados de óbito. Ao estudar a mortalidade por paracoccidiodomicose no estado de São Paulo, entre 1985 e 2005, Santo (2008) avaliou o uso dos termos paracoccidiodomicose e blastomicose nos atestados de óbito. No preenchimento do campo 'causa básica de morte', o termo blastomicose foi usado em 53,8% dos óbitos, e paracoccidiodomicose em apenas 46,2%¹⁵¹, não obstante estivesse em vigência a classificação internacional de doenças, CID-10. Proporções semelhantes foram encontradas no Paraná, mas diferiram dos índices verificados no Brasil (45,96% e 54,04%)¹⁵².

A doença foi considerada entidade nosológica individualizada com agente etiológico definido e nome próprio. Novas questões impuseram-se aos pesquisadores e velhas questões permaneceram em pauta: a epidemiologia da doença e a busca do habitat do parasita foram objeto de inúmeras publicações, algumas com auxílio de técnicas de biologia molecular (RESTREPO; MCEWEN; CASTAÑEDA, 2001). Buscou-se o fungo no solo (FRANCO et al, 2000; SILVA-VERGARA et al, 1998) e em animais domésticos (GONZALEZ, 2010; FARIAS, 2005; RICCI et al, 2004), ou silvestres, como macacos (CORTE et al, 2005a), cavalos (CORTE et al, 2005b), pinguins (GARCIA et al, 1993), e principalmente, tatus (NAIF et al, 1986; BAGLAGI et al, 1998; CORREDOR et al, 1999). Foram realizados inquéritos epidemiológicos. Foram estudadas as características biológicas do fungo, os componentes de sua parede celular (PUCCIA et al, 1986) e seus antígenos (PUCCIA; TRAVASSOS, 1991).

A classificação e a caracterização das formas clínicas continuaram a motivar pesquisas no final do século XX e início do XXI (FRANCO et al, 1987). Diversos autores prosseguiram os estudos sobre o acometimento dos órgãos como ossos (NOGUEIRA et al, 2001), olhos (COSTA et al, 2002; FINAMOR et al, 2002), sistema nervoso central (PEDROSO et al, 2000); glândulas mamárias (NOHMI; SOBRINHO, 1981).

Mudanças associadas ao advento da imunossupressão pelo tratamento de câncer, a transplantes e à imunodeficiência adquirida levaram a novas investigações sobre a

¹⁵¹Santo (2008) não observou um aumento no uso do termo paracoccidiodomicose nos atestados de óbito no decorrer do período. Já na literatura médica percebemos um aumento do uso desse termo.

¹⁵²Para o autor, o uso dessas designações pode estar relacionado com a formação dos médicos que preenchem as declarações de óbito. No entanto, com os dados disponíveis, seria difícil levantar hipóteses explicativas precisas sobre essas diferenças.

associação da paracoccidiodomicose com outras morbidades, como a síndrome da imunodeficiência adquirida (BERNARD; DUARTE, 2000; MARQUES et al, 2000; TÓBON, 1998), a tuberculose (NOGUEIRA et al, 1998), o câncer (GONÇALVES; GUERRA; JESUS, 1980) e os transplantes (RICCI et al, 2002).

Manifestações mais raras foram descritas tardiamente, como perfuração do palato (CASTRO et al, 2001), aortite com embolização dos membros inferiores (CHERRI et al, 1998) e lesões vasculares (MALDONADO, 1996). Os cientistas insistiram em caracterizar as lesões em cada órgão (BISINELLI, 2001), nos genitais (SEVERO et al, 2000), na vesícula biliar como abdome agudo por colecistite blastomicótica (ROCHA et al, 1980) e no esôfago (REGO et al, 1980; JUNIOR; KUNZLE; TAKEDA, 1980).

Publicaram-se trabalhos sobre a patogênese, métodos diagnósticos e de controle da paracoccidiodomicose (CAMARGO; FRANCO, 2000; DEL NEGRO, 2000; CAMARGO; UNTERKIRCHER; TRAVASSOS, 1989; GOLDANI; MAIA; SUGAR, 1995; GOLDANI; SUGAR, 1998). Na literatura recente, registro ainda os estudos histoquímicos (D'ANTÔNIO; MARINELLI; RAHAL, 1981), os estudos dos sinais radiológicos da doença (MAGALHÃES, 1980) e os estudos moleculares (SAN-BLAS; NINO-VEJA; ITURRIAGA, 2002).

Os tratamentos e a falência deles foram analisados por Shikanai-Yasuda e colaboradores (2002), como a terbinafina, por Ollague, Zurita e Calero (2000), e a anfotericina B, por Dietze e colaboradores (1999). Foram testados no tratamento da paracoccidiodomicose os imidazólicos (LIMA; TEIXEIRA; MIRANDA, 1974; PROENÇA; FERREIRA; ALONSO, 1978), entre eles o cetoconazol (DILLON, 1985; LIMA; VALLE, 1987) e o itraconazol (VACCARI et al, 1988). Essas substâncias modificaram a história da doença, tornando-se drogas de primeira escolha no tratamento da paracoccidiodomicose.

3.9 Paracoccidiodomicose e *Paracoccidioides brasiliensis* no início do século XXI

No século XX, com o desenvolvimento de pesquisas nas áreas de bioquímica, genética e biologia molecular, surgiu uma nova perspectiva nos estudos micológicos. O sequenciamento de DNA e a análise filogenética forneceram novas pistas sobre as relações

entre fungos e biodiversidade e abalaram as classificações tradicionais fundamentadas na morfologia (HAWKSWORTH, 2006). Os novos recursos técnicos e terapêuticos modificaram a taxonomia e a história natural da paracoccidioidomicose e de outras doenças.

A tecnologia, as inovações terapêuticas e a capacidade diagnóstica desempenharam papel importante na definição de conceitos de doenças, aumentando o poder dos médicos e alterando as expectativas na medicina. Se fosse tomar ao pé da letra, diria que, para Rosenberg (2002) essas inovações modificaram essas doenças, a tal ponto que elas se tornaram novas doenças.

De entidade mórbida com etiologia, manifestações clínicas, mecanismos fisiopatológicos controversos e prognóstico sombrio, a paracoccidioidomicose tornou-se uma entidade estável, com agente etiológico definido, nome próprio e prognóstico mais favorável.

A doença hoje é definida como micose sistêmica, cujo agente etiológico é o *Paracoccidioides brasiliensis*, por muito tempo considerado um fungo imperfeito devido à dificuldade de se identificar sua fase sexuada. Com o advento das pesquisas moleculares, ganhou classificação taxonômica definida. O *P. brasiliensis* pertence à família Onygenaceae, ordem Onygenales, filo Ascomycota. Esse grupo inclui *Blastomyces dermatitidis*, *Lacazia loboi*, *Histoplasma capsulatum* e *Coccidioides immitis* (BAGAGLI, 2008). Outras pesquisas utilizando análises de sequências de DNA sugerem que a ordem Onygenales contém clados que não correspondem às famílias descritas. Baseado em similaridades morfológicas, fisiológicas e análises moleculares, foi proposta uma nova família, Ajellomycetaceae, que engloba *Ajellomyces* (com os gêneros *Blastomyces*, *Emmonsia* e *Histoplasma*) e *Paracoccidioides brasiliensis* (UNTEREINER, 2004).

O agente da paracoccidioidomicose é um fungo dimórfico que vive saprobioticamente no solo (FRANCO et al, 2000; FERREIRA, 1990; TERÇARIOLI et al, 2005; SILVA-VERGARA, 2000). O *P. brasiliensis* foi isolado em tatus, primeiramente no Pará, depois em áreas hiperendêmicas, como Botucatu (BAGAGLI et al, 2006; BAGAGLI et al, 1998). Foi isolado também de fezes de pinguim e morcegos. Na natureza, em temperatura ambiente, o fungo apresenta-se como estruturas filamentosas que dão origem a propágulos infectantes. A infecção humana ocorre quando há inalação de conídios do

fungo. Estes, nos tecidos do hospedeiro, a 37° C, transformam-se em leveduras – forma parasitária.

Vários fatores auxiliam o fungo a resistir aos mecanismos da resposta imune do hospedeiro: termotolerância, dimorfismo, componentes da parede celular ou cápsula¹⁵³.

A doença é autóctone e restrita à América Latina, sendo casos diagnosticados entre 34°5' de latitude Sul e 23° de latitude Norte (ZAITZ, 1998), com maior incidência na Venezuela, Colômbia, Argentina (CANTEROS, 2004; DAVEL; CANTEROS, 2007) e no Brasil. A incidência varia entre os países e entre regiões do mesmo país. Foram determinadas as condições ecológicas que favorecem o desenvolvimento do fungo¹⁵⁴.

Alguns estudos epidemiológicos atribuem ao Brasil cerca de 80% dos casos diagnosticados no mundo. Como a paracoccidiodomicose não é doença de notificação compulsória, não há dados fidedignos a esse respeito. Os cálculos são baseados em inquéritos epidemiológicos e séries de casos. Há trabalhos que apontam essa patologia como a principal causa de morte entre as micoses sistêmicas e a leishmaniose. A paracoccidiodomicose representa assim um importante problema de saúde pública e de ordem econômica na América Latina, por seu alto potencial incapacitante e pela quantidade de mortes prematuras que provoca, quando não diagnosticada e tratada oportunamente (SHIKANAI-YASUDA et al, 2006). É enquadrada entre as doenças negligenciadas da América Latina (HOTEZ et al, 2008).

Afeta indivíduos em todas as faixas etárias, a partir dos dois anos de idade, mas há marcante predomínio entre os 30 e os 50 anos de vida, o auge da capacidade produtiva dos pacientes. A incidência é a mesma para ambos os sexos até a puberdade, entretanto, na vida

¹⁵³No caso do *P. brasiliensis*, este componente é α -(1,3)-glucan. Esse fungo produz um antígeno imunodominante presente na parede celular a glicoproteína gp43 com a propriedade de promover a ligação à laminina (KUROKAWA et al, 1998) e efeitos de enzima proteolíticas sobre o colágeno, a elastina e a caseína (UNTEREINER et al, 2004). Além disso, o parasitismo e a multiplicação intracelular, a imunossupressão, induzidos pela antigenemia, indução de células supressoras, auxiliam o *P. brasiliensis* a escapar dos mecanismos de defesa do hospedeiro (KUROKAWA et al, 1998).

¹⁵⁴Favorecem o desenvolvimento do fungo as condições ecológicas, como: temperatura média entre 17° e 24°C, invernos relativamente curtos e não muito rigorosos; pluviosidade entre 500-2.500 mm/ano; altitude entre o nível do mar e os 1.500 m; e solos férteis, mas frequentemente ácidos e com cobertura vegetal.

adulta, torna-se mais frequente entre os indivíduos do sexo masculino, em proporção de 11:1. Isso parece estar relacionado a diferenças hormonais¹⁵⁵.

A paracoccidiodomicose pode manifestar-se de várias formas e causar lesões em qualquer órgão. Os pulmões são os mais frequentemente acometidos, mas lesões cutâneo-mucosas, linfonodais e adrenais também são comuns. Sintomas como tosse e dispneia são comuns no acometimento pulmonar (CAMPOS et al, 1991). Embora não existam achados radiológicos patognômicos, exames de imagens são importantes para o diagnóstico e acompanhamento das micoses sistêmicas¹⁵⁶.

Recentemente, com o desenvolvimento de novos métodos diagnósticos, principalmente os de imagem, verificou-se que o comprometimento do sistema nervoso central (SNC) é mais frequente do que se imaginava, ocorrendo em torno de 12,5% dos casos de paracoccidiodomicose. Em alguns estudos, atinge 36% dos casos (PEDROSO et al, 2009). O termo neuroparacoccidiodomicose é usado para caracterizar a infecção do sistema nervoso central, atestada por sinais e sintomas motores como alterações na força muscular, hipertensão intracraniana, cefaleia ou papiledema. Podem ocorrer crises convulsivas, dismetria ou distúrbios de marcha, alterações da cognição ou da memória, sintomas sensitivos, sinais meníngeos e sinais e sintomas medulares. A neuroparacoccidiodomicose¹⁵⁷ é doença grave, podendo a mortalidade chegar a 53% dos casos. O diagnóstico é complexo (FAGUNDES-PEREYRA et al, 2006) e a doença requer, às vezes, tratamento intralesional e cirurgia (TEIXEIRA et al, 2010).

As lesões cutâneas ocorrem em 30 a 54% dos casos. Podem se originar por contiguidade da mucosa próxima, por disseminação hematogênica ou, raramente, por inoculação direta (MARQUES et al, 2007). As lesões cutâneas mais comuns são lesões

¹⁵⁵ Antes da puberdade, a frequência entre homens e mulheres é a mesma. Receptores de 17 β estradiol presentes no *P. brasiliensis* revelam que esse hormônio inibe a transformação dos conídios na forma leveduriforme.

¹⁵⁶ Na radiografia de tórax, os achados mais frequentes são o padrão nodular, nodular-fibrótico, bilateral e infiltrado difuso (FREITAS et al, 2010). A radiografia do tórax apresenta limitada capacidade de avaliar doenças pulmonares difusas; portanto, a tomografia computadorizada de alta resolução do tórax pode ser importante para avaliação dos pacientes com paracoccidiodomicose pulmonar (MUNIZ et al, 2002).

¹⁵⁷ O comprometimento do sistema nervoso central na paracoccidiodomicose varia e manifesta-se sob duas formas clínicas principais: meníngea e pseudotumoral (abscessos, granulomas, nódulos ou cistos). A paracoccidiodomicose pode acometer os hemisférios cerebrais, cerebelo, ponte, bulbo, meninges cerebrais e raquidianas (LORENZONI et al, 2002), o comprometimento do parênquima medular é raro (MOURA et al, 1994) e pode se apresentar como um quadro clínico de lesão expansiva medular (PACHECO et al, 1996).

ulceradas ou úlcero-vegetativas seguidas por lesões infiltrativas. O sítio mais comum do acometimento cutâneo é a face.

As mucosas oral, faríngea, laríngea e nasal são frequentemente acometidas. Raramente pode haver envolvimento de outras mucosas, como a anal, a genital ou ocular (GERVINI et al, 2004). Na mucosa oral, pode ser observada a chamada estomatite moriforme, descrita por Aguiar Pupo (NOVA; PAIVA, 1982), a estomatite exulcerada, com fundo granuloso e pontilhado hemorrágico. A paracoccidiodomicose pode acometer lábios, mucosa jugal, gengivais, língua e palato. As lesões mucosas podem causar dor, edema, sangramento, mobilidade dos dentes e sialorreia. O acometimento laríngeo e de cordas vocais pode causar disfonia (BISINELLI et al, 2001). O acometimento anal ocorre em 1,3% a 2,4% dos casos de paracoccidiodomicose (VIEIRA et al, 2001). Lesões genitais podem ocorrer principalmente no sexo masculino, e há descrições de lesões no epidídimo, testículos, escroto, pênis (SEVERO et al, 2000) e próstata (LOPES et al, 2009). A síndrome oculoglandular de Parinaud pode ser causada pelo *Paracoccidioides brasiliensis*, manifestando-se com conjuntivite granulomatosa específica, linfonodo cervical e também pré ou retroauricular homolateral (COSTA et al, 2010). Essa síndrome pode ocorrer em outras enfermidades fúngicas, como esporotricose e blastomicose e coccidiodomicose (RODENBIKER; GANLEY, 1980).

Outros órgãos e sistemas podem ser acometidos. A glândula adrenal pode ser acometida em 10 a 44% dos casos (PEREIRA et al, 2006) e pode levar a insuficiência suprarrenal (AGUDELO et al, 2009). O acometimento gastrointestinal pode ser inespecífico (GOLDANI, 2011), simular câncer de intestino com formação de massa e calcificações (CHOJNIAK, 2000). A paracoccidiodomicose é a nona causa de osteomielite fúngica (FIGUEIREDO et al, 2006). O comprometimento ósseo em casos de doença disseminada pode atingir 50% dos casos (DAVID et al, 1997), mas o comprometimento osteoarticular isolado é raro (SILVESTRE et al, 1997; CASSONE et al, 2005).

Inúmeras classificações dos quadros clínicos da paracoccidiodomicose foram publicadas desde a descrição da doença. Uma classificação muito utilizada foi adotada no “Consenso em Paracoccidiodomicose” (SHIKANAI-YASUDA et al, 2006), que é uma adaptação da classificação apresentada no *International Colloquium on*

Paracoccidioidomycosis, realizado em fevereiro de 1986, em Medellín, Colômbia, que correlaciona dados clínicos à história natural da doença.

A forma aguda/subaguda, também chamada de tipo juvenil, predomina em crianças e adolescentes, mas esporadicamente pode acometer indivíduos com até 35 anos. Essa forma tem incidência parecida em ambos os sexos e evolução mais rápida. É caracterizada pelo tropismo do fungo ao sistema reticuloendotelial do hospedeiro. As principais manifestações clínicas são linfadenomegalia, alterações gastrointestinais, hepatoesplenomegalia, comprometimento ósseo e articular e lesões cutâneas. Pode haver anemia, febre, emagrecimento e comprometimento do estado geral. O comprometimento pulmonar, nessa forma, é excepcional. Corresponde a 3 a 5% de todos os casos de paracoccidioidomicose (WANKE; AIDE, 2009).

A forma crônica, também chamada de tipo adulto, acomete predominantemente adultos do sexo masculino entre os 30 e 60 anos e corresponde a mais de 90% dos casos. A evolução dessa forma é mais lenta e pode levar anos até o diagnóstico. As principais manifestações são pulmonares e estão presentes em 90% dos casos. Quando a paracoccidioidomicose acomete um único órgão é chamada unifocal. O pulmão pode ser o único órgão afetado em 25% dos casos. Mais comumente, a doença poder ser multifocal, quando envolve mais de um órgão ao mesmo tempo, especialmente os pulmões, as mucosas e a pele.

Há doenças que podem apresentar quadro clínico semelhante à paracoccidioidomicose, como tuberculose pulmonar e micobacterioses atípicas (QUAGLIATO, 2007), sarcoidose, histoplasmose, pneumonite intersticial difusa idiopática, silicose, coccidioidomicose, cromoblastomicose, leishmaniose cutânea, visceral, hanseníase, neoplasias cutâneas e laringe (COLOMBO et al, 1992; CASTRO et al, 2001).

O diagnóstico das micoses profundas se baseia na identificação do fungo em cortes histológicos, exames micológicos diretos ou cultura. Entretanto, existem técnicas, os chamados métodos indiretos, que possibilitam inferir o diagnóstico. Entre provas diagnósticas está a sorologia que, no caso da paracoccidioidomicose, auxilia no diagnóstico e no acompanhamento pós-tratamento.

A imunodifusão (ID) é uma técnica importante. Estudos multicêntricos sugerem que a ID é útil no auxílio diagnóstico, porém o seu valor preditivo é menor no seguimento

durante e pós-tratamento. A técnica de contraímunoeletroforese (CIE) também tem sido utilizada e apresenta adequada confiabilidade diagnóstica. Dos métodos imunoenzimáticos, o *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) tem obtido espaço à medida que o domínio da técnica se dissemina. A técnica denominada *immunoblotting* é sensível e específica, mas não é utilizada rotineiramente. A técnica da *polymerase chain reaction* (PCR), com finalidade diagnóstica, tem demonstrado a maior sensibilidade e especificidade (MARQUES, 2003).

Para o tratamento da paracoccidiodomicose, dispomos de drogas eficazes. Porém, devem ser considerados a toxicidade, as interações medicamentosas e os preços para a escolha da terapêutica. São os mais utilizados a combinação sulfametoxazol-trimetropin, o itraconazol e a anfotericina B. O sucesso terapêutico com o uso da terbinafina é relatado na literatura. Os imidazólicos, como cetoconazol, fluconazol e itraconazol, podem ser utilizados. O itraconazol é considerado a medicação que controla as formas leves e moderadas mais rapidamente.

Estão em testes algumas medicações, como o voriconazol, derivado triazólico de segunda geração que apresentou resultados promissores. O posaconazol tem se mostrado eficaz contra fungos, o que o torna opção possível no tratamento da paracoccidiodomicose (MARQUES, 2003).

Mesmo havendo drogas eficazes para o tratamento, a paracoccidiodomicose representa, ainda hoje, importante problema de saúde pública e de ordem econômica na América Latina, pelo alto potencial incapacitante e pelas mortes prematuras que pode provocar (SHIKANAI-YASUDA et al, 2006).

Considerações finais

Em 1945, Francisco Eduardo Rabello escreveu que a história das blastomicoses no continente americano era a história de um grande equívoco. Abandonando a dicotomia erro e verdade, as teorias sobre essas doenças e sobre suas espécies patogênicas, tanto aquelas aceitas quanto as abandonadas, tornam-se fontes privilegiadas para a história da doença que escolhi estudar, para a compreensão dos interesses que moveram os pesquisadores brasileiros, para a compreensão também do papel que desempenharam a medicina experimental e o laboratório na interlocução com as comunidades de pares em outros países centrais e periféricos. Pouco descritos pela historiografia, os debates sobre o grupamento nosológico blastomicoses no fim do século XIX e início do século XX formam um capítulo à parte da história das ciências no Brasil, que reúne medicina tropical, dermatologia, micologia médica e outras vertentes da medicina experimental. O período caracteriza-se por rica produção científica sobre essas micoses envolvendo diversos pesquisadores e instituições no Brasil, na Europa, na América do Norte e em países da América do Sul. No Brasil, tais pesquisas inserem-se num contexto de fortalecimento de uma medicina nacional, com crescente interesse pelas endemias do interior do país, e de intenso intercâmbio de informações entre diferentes ramos do conhecimento médico e entre instituições nacionais e estrangeiras.

‘A mycose pseudococcidica’ descrita por Lutz não foi um fato científico dado e aceito tacitamente. A doença foi construída ao longo do século XX a partir do entrechoque de teorias médico-científicas concorrentes e a partir de influências que provinham do universo intelectual e das estruturas institucionais em que viviam e labutavam os atores envolvidos nesse processo. Eles estudaram a doença sob vários ângulos – especificidade das características clínicas, histopatológicas e etiológicas – e propuseram nomes diversos de maneira a legitimar sua forma de estruturar esses conhecimentos.

Os debates sobre as blastomicoses podem ser fio condutor para avaliar os interesses dos pesquisadores brasileiros e a troca de informação entre diversos centros dentro e fora do país. Já nas primeiras publicações do final da década de 1910 e 1920, transparece o interesse dos médicos brasileiros por temas de micologia médica, ciência ainda embrionária na Europa, e em sintonia com as publicações mais recentes sobre as doenças fúngicas nesse

continente e na América do Norte. Além de demonstrar em suas publicações que tinham conhecimento das teorias correntes sobre as blastomicoses, os pesquisadores brasileiros produziam conhecimentos originais sobre o tema. A doença de Lutz foi a única entre as primeiras blastomicoses descritas a ser apresentada como doença de origem fúngica já na primeira publicação. O conhecimento sobre o quadro clínico, o mecanismo fisiopatológico e as características do agente foi produzido no Brasil e, como mostramos, a grande confusão acompanhou os debates sobre o modo de reprodução do parasita quando ele foi caracterizado como *C. immitis*.

As teorias médico-científicas sobre as micoses influenciaram as pesquisas sobre as blastomicoses. No final do século XIX, os estudos sobre as doenças fúngicas foram estimulados pelos trabalhos de Raymond Sabouraud, após terem sido ofuscadas pelas doenças bacterianas. Muitas doenças e agentes parasitários foram descritos sob influência da obra desse dermatologista e micologista francês, entre elas a doença de Lutz. No entanto, os problemas de nomenclatura botânica dificultaram a comunicação entre os autores e levaram a confusas sinonímias.

Os problemas de classificação e denominação foram marcantes nas blastomicoses. Algumas vezes, a mesma doença foi relatada com nomes diferentes e, outras vezes, doenças diversas foram confundidas sob o mesmo nome. A questão da denominação desses quadros clínicos foi um capítulo à parte nos debates em curso, tornando um tema já complexo mais difícil ainda. Um nome sugerido inicialmente poderia ser contestado, e após muitas controvérsias, novamente aceito, mas já não mantinha todas as noções subjacentes a ele à época de sua formulação. É o caso do *Coccidioides immitis*, nome proposto em 1896 para o agente da doença encontrada na Califórnia, quando os autores acreditavam que ela era de origem protozoária. Após a definição da origem fúngica da doença, ocorreram muitas mudanças em seu nome; diversos gêneros e espécies foram propostos. O nome permaneceu em algumas publicações e, posteriormente, foi unanimemente aceito, mas já não carregava seu significado inicial. O mesmo ocorreu com o agente da blastomicoses norte-americana. O Brasil foi palco dos maiores debates sobre o grupamento, relacionados especialmente a casos descritos no país e à doença identificada por Posadas na Argentina. O agente da blastomicoses brasileira foi descrito como fungo; entretanto, após proposições iniciais de gênero e espécie novos para o parasita, passou a ser considerado o próprio *C. immitis*.

O significado dos nomes de doenças também se modificou, e o mesmo nome passou a definir quadros clínicos diferentes, ou quadros descritos inicialmente como distintos passaram a ser enfeixados sob mesmo termo. Como em nossa cultura entendemos doença como entidade específica, a busca dos pesquisadores por um quadro característico, causado por agente definido e nome próprio, é condição fundamental para legitimá-la. O processo de negociação e formação de consenso a respeito da paracoccidiodomicose como entidade nosológica específica, que procurei resgatar nesta dissertação de mestrado, é um bom exemplo de como a doença é construída socialmente. Para Rosenberg (1992; 2002), a negociação social inclui a utilização de teorias e modelos médicos a partir dos quais certas características físicas são definidas como sinais de dada entidade nosológica. No caso da doença de Lutz, as primeiras proposições deste médico (1908), de Splendore (1909; 1910a; 1910b; 1912b) e de Carini (1908) retratavam um modo de reprodução (brotamento múltiplo) diferente daquele encontrado por Posadas (endosporulação), e sugeriam tratar-se de outro parasita. Mas a complexidade do tema e as opiniões de especialistas conceituados acabaram por levar a maioria dos pesquisadores a incriminar o *C. immitis* como agente dos casos brasileiros. O próprio Carini (1915) foi o primeiro a citar esse fungo como agente da blastomicoses brasileira, assim como Pedroso (1919) e Arantes (1927), chegando Lutz em 1921 a considerá-lo também o causador da blastomicoses brasileira.

A teoria da origem coccidioidica da doença brasileira foi favorecida pelas semelhanças que as formas dos dois fungos nos tecidos apresentavam em algumas fases de seu ciclo reprodutivo. Mas não foram só questões técnicas que contribuíram para que essa teoria se tornasse a mais aceita entre os pesquisadores no final da década de 1920. Foi determinante a influência de autores como Carini e Pedroso, bem como de Antônio Eugênio de Arêa-Leão e Olympio da Fonseca Filho, pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz, autoridades respeitadas em temas de micologia médica no Brasil e no exterior.

No entanto, nenhuma fase demonstrou mais nitidamente o processo de negociação e as disputas entre pesquisadores que aquela em que se posicionaram em campos opostos Floriano de Almeida e Olympio da Fonseca e seus respectivos colaboradores. As instituições tiveram peso igualmente marcante nesse período. Almeida comparou material das duas doenças, a coccidiodomicose e a paracoccidiodomicose, e definiu a diferença entre seus quadros clínicos e agentes, propondo um novo gênero para o agente da segunda

doença. Como mostrei os trabalhos de Almeida não foram aceitos prontamente. Só mais tarde, realizando suas próprias pesquisas comparativas, Fonseca aceitou diferenças entre os fungos, mas ainda sim discordou do gênero proposto por Almeida, classificando em outro gênero o agente. Trabalhos realizados no Rio de Janeiro, no renomado Instituto Oswaldo Cruz, ou feitos sob a influência da autoridade de Fonseca passaram a citar o *C. immitis* como o parasita da doença, mas os trabalhos realizados em São Paulo, sob influência de Almeida, mantiveram-se fiéis ao nome *P. brasiliensis*. Dessa controvérsia nasceram críticas e respostas em periódicos e livros médicos, feitas pelos protagonistas e seus aliados nos centros de pesquisa rivais do Rio de Janeiro e de São Paulo, com repercussões em outros estados.

A doença, então chamada blastomicoses brasileira, passou a despertar cada vez mais interesse de pesquisadores brasileiros, que encontravam muitos casos no país. Contudo, casos passaram a ser encontrados com maior frequência também na América Latina. Maior número de trabalhos veio a lume em outros países e a doença passou a ser chamada também de blastomicose sul-americana em virtude dessa nova configuração geográfica.

No Brasil, o interesse crescente pela blastomicose brasileira e a importância atribuída a ela motivou a realização de uma reunião nacional de especialistas em dermatologia em 1945. A reunião conferiu nova densidade aos debates sobre o tema, consagrou o prestígio de Floriano de Almeida e resultou, pela primeira vez, em sugestões de linhas de ação às autoridades sanitárias.

Em 1971, reunião sobre o mesmo tema foi realizada na Colômbia, com a presença de cientistas de 13 países. O principal objetivo agora era trocar informações sobre a infecção humana por *Paracoccidioides brasiliensis*, aceito oficialmente como o agente causador. Aquele encontro internacional ajudou a esclarecer inferências e impressões conflitantes. A doença foi nomeada paracoccidioidomicose e Floriano Paulo de Almeida recebeu uma nova homenagem.

Mas a importância histórica do termo blastomicoses pode ser verificada por sua força de inércia, continuando ele, ainda hoje, a ser usado pelo senso comum dos médicos. No século XX, com o desenvolvimento de pesquisas nas áreas de bioquímica, genética e biologia molecular, surgiu uma nova perspectiva nos estudos micológicos. Novos recursos técnicos e terapêuticos modificaram a taxonomia e a história natural da doença e

transformaram nossa maneira de encará-la. De uma entidade mórbida com etiologia, manifestações clínicas, mecanismos fisiopatológicos controversos e prognóstico sombrio, a paracoccidiodomicose tornou-se doença curável causada pelo *Paracoccidioides brasiliensis*. Mesmo havendo drogas eficazes para o tratamento, a paracoccidiodomicose representa problema ainda subestimado de saúde pública e de ordem econômica na América Latina, pelo alto potencial incapacitante e pelas mortes prematuras que pode provocar.

É doença tropical com incidência predominante na América do Sul, descrita e estudada por pesquisadores brasileiros em meio à atividade científica febril, no início do século XX, período caracterizado pela formação de instituições e sociedades dedicadas ao estudo de patologias tropicais e moléstias cutâneas no país, em diálogo com os centros europeus hegemônicos nesses campos do conhecimento. A paracoccidiodomicose é considerada uma das doenças negligenciadas na América. Termino, portanto, com a esperança de que este estudo, realizado no país que detém aproximadamente 80% dos casos mundiais, seja reconhecido pelos que vierem a lê-lo como uma contribuição para ampliar o debate sobre a doença e para ressaltar a necessidade de políticas de saúde pública a ela direcionadas.

Bibliografia

AGUDELO, Carlos Andrés et al. Identification of *Paracoccidioides brasiliensis* in adrenal glands biopsies of two patients with paracoccidioidomycosis and adrenal insufficiency. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 51, n. 1, p. 45-48, 2009.

AINSWORTH, Geoffrey Cough. *Introduction to the history of mycology*. Cambridge; London; New York; Melbourne: Cambridge University Press, 1976.

_____. *Introduction to the History of Medical and Veterinary Mycology*. Cambridge; Cambridge University Press, 2002.

ALEIXO, Josefino. Estudo clínico terapêutico da blastomicose brasileira. In: REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS: Blastomicose Brasileira (Micosse de Lutz), 2, 1947. *Anais...* Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia, 1947.

ALMEIDA, Floriano Paulo de. Ação da penicilina, 'in vitro', sobre o *Paracoccidioides brasiliensis*. Resultados obtidos com a administração desses antibióticos no tratamento da blastomicose sul-americana. *O Hospital*, v. 29, n.1, p.109-112, 1946.

_____. Ação do mel sobre as culturas de *Paracoccidioides brasiliensis*. *Annaes Paulistas de Medicina e Cirurgia*, v. 29, p. 11-30, jan. 1935b.

_____. As blastomycoses no Brasil. *Anais da Faculdade de Medicina de São Paulo*, n. 9, p. 69-163, 1933.

_____. *Blastomyces e Paracoccidioides*. *Anais da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, v. 22, p. 61- 71, 1946.

_____. Considerações em torno dos agentes etiológicos das blastomycoses. *Separata dos Annaes Paulistas de Medicina e Cirurgia*, Fascículo, v. XI, p. 11-30, 1935a.

_____. Considerações sobre a inoculação Cardíaca do *Coccidioides immitis* e *Paracoccidioides brasiliensis*. *Folia Clínica et Biológica*, São Paulo, anno VII, n. 3, p. 67-69, 1936a.

_____. Estudo comparativo do granuloma coccidioidicos nos Estados Unidos e no Brasil. *Anais da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, v. 4, p. 91-8, 1929.

_____. Estudos comparativos do granuloma coccidioidicos nos Estados Unidos e no Brasil: novo gênero para o parasito brasileiro. *Anais da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, v. 5, p. 125-4, 1930.

_____. Granuloma Paracoccidioidico e sua localização bucal. *Revista Otorinolaryngologica de São Paulo*, v. 4, n. 5, p. 679-683, 1936b.

_____. *Mycologia medica: estudo das mycoses humanas e de seus cogumelos*. São Paulo: Melhoramentos, 1939.

_____. Nota a propósito de *Coccidioides immitis* e *Pseudococcidioides Mazzai*. *Anais da Faculdade de Medicina de São Paulo*, n. 10, p. 29-31, 1934.

_____. Sobre a localização cutânea da blastomicose em uma cobaia inoculada experimentalmente no testículo. *Sciencia Medica*, v. 6, p. 173, 1928.

_____. et al. Ação de algumas substâncias 'in vitro' sobre o crescimento de cogumelos. *Revista Médica de São Paulo*, v. 27, 1943.

_____. et al. Intradermo-reação para o diagnóstico da blastomicose sul-americana (granulomatose paracoccidioidica). *Arquivo Brasileiro de Medicina*, n. 35, p. 267-272, 1945.

_____.; LACAZ, Carlos da Silva. Blastomicose "tipo Jorge Lobo". *Anais Paulistas de Medicina da Universidade de São Paulo*, v.24, p. 5-19, 1948-49.

_____.; _____. Cogumelo do gênero *Histoplasma* isolado de lesões de cromomicose. Associação de fungos nas lesões. *Folia Clinica et Biologica*, n. 9, p. 65-69, 1939.

_____.; _____. I. Intradermo-reação com paracoccidioidina no diagnóstico de granuloma paracoccidioidico; II. A reação de Montenegro no granuloma paracoccidioidico. *Folia Clinica et Biologica*, n. 13, p. 177-182, 1941.

_____.; _____. Notas sobre algumas questões micológicas. *Arquivos de Biologia*, v. 28, p. 54-60, 1944.

_____.; _____. Valor das intradermo-reações no diagnóstico das micoses. *Annaes da Faculdade de Medicina de São Paulo*, n. 18, p. 125-133, 1942.

_____.; _____.; CUNHA, Aderbal Cardoso da. Provas de função hepática na granulomatose paracoccidioidica (blastomicose sul americana). In: REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS: Blastomicose Brasileira (Micose de Lutz), 2, 1947. *Anais...* Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia, 1947a.

_____.; _____.; _____. Anatomia patológica da granulomatose paracoccidioidica (blastomicose sul-americana). In: REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS: Blastomicose Brasileira (Micose de Lutz), 2, 1947. *Anais...* Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia, 1947b.

_____.; _____.; FORATTINI, O.P. Ação da sulfanilamida e seus derivados, 'in vitro', sobre o Paracoccidioides brailiensis. *Revista Clínica Científica*, v. 15, p. 113, 1946.

ARANTES, Antônio. Lymphogranuloma maligno de origem coccidioide. 1922. (Tese Inaugural). São Paulo: *Secção de obras de O Estado de São Paulo*, 1922.

ARAÚJO, José Antônio Pereira da Silva. *Atlas des maladies de la peau*. primeiro fascículo Rio de Janeiro: Typ. De G. Leuzinger e Filhos, 1882.

Araújo, José Antônio Pereira da Silva. *Atlas des maladies de la peau*. segundo fascículo Rio de Janeiro: Typ. De G. Leuzinger e Filhos, 1883.

ARÊA LEÃO, Antônio Eugênio. Blastomicoses. A contribuição de Adolpho Lutz. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 20, n. 2, p. 125-130, junho, 1945.

_____. Evolution du *Coccidioides immitis* dans les milieux vaccines. Formation de substances activantes de la croissance dans les milieu de culture du *Coccidioides immitis*. *Comt. Rend. Soc. Biol.*, v 99, p. 883-884, 1928.

_____.; et al. Blastomicose queloidiana ou doença de Jorge Lobo. Novas formas do parasito em cultura. *O Hospital*, v. 30, p. 929-935, 1946.

_____; GOTO, Masáo. Blastomicose queloidiforme ou doença de Jorge Lobo. Novas formas para o parasita. *O Hospital*, v. 30, n. 6, p. 929-935, 1946.

_____; _____. Infecção experimental de animais pela *Glenosporella lobo*. *O Hospital*, v. 33, n 2, p. 161-166, 1948.

ATAS. *Reuniões da Sociedade Brasileira de Dermatologia: 1912-1919.*

AZEVEDO, Archanjo Penna. Blastomicose da glândula suprarrenal, por *Coccidioides immitis*, sem lesões lymphaticas e com focos de fibrose nos pulmões. *Mémoires do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 29, n. 1, nov., 1934.

_____. Plaques conjunctives meninges dans la blastomyose par le *Coccidioides immitis*. *Comt. Rend. Soc. Biol.* v. 109 p. 125- 128, 1932.

AZULAY, Ruben David. Adolpho Lutz: notável clínico e pesquisador. In: BENCHIMOL, Jaime L; SÁ, Magali Romero (Orgs.). *Adolpho Lutz, Obra Completa: v. 1, livro 3, dermatologia e micologia.* Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, p. 11-17, 2004.

_____. Centenário da cátedra de dermatologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro 1883-1983. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 62, n. 2, 1987.

BAGAGLI, E et al. *Paracoccidioides brasiliensis*: phylogenetic and ecological aspects. *Mycopathologia*, v. 165, n. 4-5, p.197-207, 2008.

BAGAGLI, E. et al. Phylogenetic and evolutionary aspects of *Paracoccidioides brasiliensis* reveal a long coexistence with animal hosts that explain several biological features of the pathogen. *Infection Genetics Evolution*, n. 6, v. 5, p. 344-351, sep. 2006.

_____ et al. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from armadillos (*dasyus noveminctus*) captured in an endemic area of *Paracoccidioidomycosis*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, n. 58, v. 4, p. 505-512, 1998.

BALDACCI, Elio. Raffaele Ciferri (1897-1964). *Mycologia*, n. 2, v. 57, p. 198-201, 1965.

BARBOSA, Frederico Adolfo Simões. Em torno de uma questão de nomenclatura Botânica Médica: *Paracoccidioides brasiliensis* (SPLENDORE, 1912; ALMEIDA, 1930), o agente etiológico da forma brasileira da “blastomicose” (granuloma paracoccidioidico)”. *Revista Médica de Pernambuco*, v. 36, p. 429-445, 1940

BARRETTO, Aluysio M. As blastomicoses e o daganan. *Publicações médicas*, out-nov, p. 39-41, 1941.

BASGAL, Waldemar. *Contribuição ao estudo das blastomycoses pulmonares*. Tese (tese de doutoramento). Rio de Janeiro: Typographia Leuzinger, 1931.

BENCHIMOL, Jaime Larry. A instituição da microbiologia e a história da saúde pública no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 5, n. 2, P. 265-292, 2000.

_____. *Dos micróbios aos mosquitos: febre amarela e a revolução pasteuriana no Brasil*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; Editora UFRJ, 1999.

_____. *Manguinhos: do sonho à vida - a ciência na Belle Époque*. Rio de Janeiro: COC, 1990.

_____. et al. Adolpho Lutz e a história da medicina tropical no Brasil. *História das Ciências e da Saúde - Manguinhos*, v. 10, n. 1, p 287-298. 2003.

_____ et al. *Cerejeiras e cafezais: as relações médico-científicas entre Brasil e Japão e a saga de Hideyo Noguchi*. Rio de Janeiro: Bom Texto, 2009.

_____.; SÁ, Magali Romero (Orgs.). *Adolpho Lutz, Obra Completa*, v.1, livro 3: dermatologia e micologia. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2004a.

_____.; _____ (Orgs.). *Adolpho Lutz, Obra Completa*, v. 1, livro 1: primeiros trabalhos - Alemanha, Suíça e Brasil (1878-1885). Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2004b.

_____.; _____. *Adolpho Lutz, Obra Completa*, v. 2, livro 1: febre amarela, malária e protozoologia (Yellow fever, malaria & protozoology). Rio de Janeiro: Fiocruz, 2005.

_____. ; SILVA, André Felipe Cândido da. Ferrovias, doenças e medicina tropical no Brasil da Primeira República. *História das Ciências e da Saúde - Manguinhos*, Rio de Janeiro, v. 15, n. 3, p.719-762, 2008.

BERNARD, G.; DUARTE, A. J. S. Paracoccidioidomycosis: a model for evaluation of the effects of Human Immunodeficiency Virus infection of the natural history of endemic tropical diseases. *Clinical Infectious Diseases*, v. 31, p. 1032-1039, 2000.

BEURMANN, Lucien, GOUGEROT, Henri. Blastomicosi, sporotricosi e rapporti com processi affini. L'état actuel de la question des mycoses. *CONGRESSO INTERNAZIONALE DI DERMATOLOGIA E SILFILOGRAFIA*, 7, 1912. Roma, Stabilimento Cromo-lito-tipografico Armani e Stein, 1913.

_____.; _____. Sobre as 'Exascoses'. *Bulletins et memoires de La Societé Medicales dês Hospitaux de Paris*, 1909.

BIOCCA, E.; LACAZ, Carlos da Silva. Ação do ácido paraminobenzoico sobre o *Paracoccidioides brasiliensis* e o *Actinomyces brasiliensis*. *Archivos de Biologia*, v. 29, p. 151, 1945

BISINELLI, Júlio C. et al. Manifestações estomatológicas da paracoccidioidomicose. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, v. 67, n. 5, p. 683-687, 2001.

BLOOR, David. *Conhecimento e imaginário social*. São Paulo: UNESP, 2010.

BRITO, Arival Cardoso de; QUARESMA, Juarez Antonio Simões. Lacaziose (doença de Jorge Lobo): revisão e atualização. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Rio de Janeiro, v. 82, n. 5, p. 461-475, out. 2007.

CAMARGO, Z. P.; FRANCO, M. F. Current knowledge on pathogenesis and immunodiagnosis of paracoccidioidomycosis. *Revista Iberoamericana de Micologia*, v. 17, n. 2, p. 41-48, 2000.

CAMARGO, Z.P.; UNTERKIRCHER, C.S.; TRAVASSOS, Z.P. Identification of antigenic polypeptides of *Paracoccidioides brasiliensis* by immunoblotting. *Journal of Medical and Veterinary Mycology*, v. 27, n.6, p. 407-412, 1989.

CAMPOS, E. P.; PADOVANI, C. R.; CATANEO, A. M. J. Paracoccidioidomicose: estudo radiológico e pulmonar de 58 casos. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, n. 4, v. 33, p. 267-276, 1991.

CAMPOS, José Aranha. Blastomicose (dermo-epidermite, papulo-pustulosa e tuberculosa) resumo estatístico dos casos de blastomicoses naso-buco-faríngea observados no Serviço de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo, nos anos de 1939 a 1944. In: REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS: Blastomicose Brasileira (Micose de Lutz), 2, 1947. *Anais...* Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia, 1947.

CANTEROS, C. E.; DAVEL, G. Situación de las micosis em la República Argentina. *Revista Argentina de Microbiología*, n. 39, p. 28-33, 2007.

_____.; et al. Inmunodiagnóstico de micosis endémicas y aspergilosis broncopulmonar: estudio multicêntrico em la República Argentina. *Revista Argentina de Microbiología*, n. 36, p. 68-74, 2004.

CANTEROS, Cristina E. et al. Identidad genética del hongo causante del primer caso de coccidioidomycosis descrito por Alejandro Posadas en 1892. *Medicina*, v. 69, n. 2, p. 215-220, 2009.

CASTRO, L. G. et al. Hard palate perforation: an unusual finding in paracoccidioidomycosis. *International Journal of Dermatology*, n. 40, v. 4, p. 281-283, apr. 2001.

CARINI, Antônio. Um caso de blastomicose com localização primitiva na mucosa da boca. *Revista da Sociedade Científica de São Paulo*, Instituto Pasteur de São Paulo, v. 3, n. 10-12, p. 120-122, 1908.

_____. Um cas de blastomycose péritoneale à *Coccidioides immitis*. *Bulletin de La Société de Pathologie exotique*. Tome VIII, n. 10, p. 712-715, 1915.

CARNEIRO, Glauco. *História da Dermatologia no Brasil*. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2002.

CASSONE, A. E. et al. Paracoccidioidomicose da patela. Relato de caso. *Revista Brasileira de Ortopedia*, v. 40, v. 5, p. 288-294, 2005.

CARVALHO, José Franco de Castro. *Sobre uma forma rara de blastomycose*. Tese (Tese de doutoramento) Rio de Janeiro: Typ. Alexandre Borges & Cia, 1911.

CASTRO, L. G. M. et al. Hard palate perforation: an unusual finding in paracoccidioidomycosis. *International Journal Dermatology*, v. 40, n. 4, p. 281-283, 2001.

CAVALCANTI, SARAH Desirée Barbosa. Aplicação de metodologias de preservação e caracterização de fungos na coleção de cultura de Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (dissertação). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2010.

_____ et al. Analysis of the genetic polymorphism of *Paracoccidioides brasiliensis* and *Paracoccidioides cerebriformis* “Moore” by random amplified polymorphic DNA (RAPD) and 28S ribosomal DNA sequencing: *Paracoccidioides cerebriformis* revisited. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v 47, n.3, p. 119, 2005.

CHAVARRIA, A. Peña. Algunas consideraciones clínicas sobre la blastomicosis de las mucosas nas-buco-faríngeas, fundadas em observaciones hechas em vários países de la América Latina. *Revista Médica Latino Americana*, ano XIII, n. 151, p. 3-15, abr. 1928.

_____. ; ROTTER, Werner. Consideraciones clínicas sobre La blastomicosis den Costa Rica. *Revista Médica Latino Americana*, v. 29, p. 1113-1131, jan. 1935.

CHERRI, J. et al. Paracoccidioidomycosis aortitis with embolization to the lower limbs. Report of a case and review of the literature. *Journal Cardiovascular Surgery*, v. 38, n. 5, p. 573-576, 1998.

CHOJNIAK, Rubens et al. Intestinal paracoccidioidomycosis simulating colon cancer. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 33, n. 3, p. 309-312, 2000.

CIFERRI, Raffaele; REDAELLI, Piero. Morfologia, biologia e posizione sistematica di *Paracoccidioides brasiliensis* (Splendore) Almeida (Fam. Paracoccidiaceae), com notizie sul granuloma paracoccidioide. *Reale acad. D'Italia*, v. 8, n. 12, 1937.

_____; _____. Paracoccidioidi, n. fam. istituta per l'agente del granuloma paracoccidioide (*Paracoccidioides brasiliensis*). *Boll. Dell'Ist. Sierot. Milanese*, v. 15, n 2, p. 97-102, 1936.

COIMBRA JR., Carlos E. A. Uma conversa com Frederico Simões Barbosa. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 13, n. 1, p. 564-565, 1997.

COLLINS, Robert D. *Dr William De Monbreun: description of his contributions to our understanding of histoplasmosis and analysis of the significance of his work. Human Pathology*, v. 36, n. 5, p. 453-464, 2005.

COLOMBO, Arnaldo Lopes et al. Parâmetros clínicos relevantes para o diagnóstico diferencial entre leishmaniose cutâneo-mucosa e paracoccidioidomicose. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, n. 25, v. 3, p. 171-175, jul./set. 1992.

CONANT, N. F., HOWELL Jr., Arden. The similarity of the fungi causing south-american Blastomycosis (paracoccidioidal granuloma) and north-american blastomycosis (gilchrist's disease). *Journal of Investigative Dermatology*, v. 5, n. 6, p. 353, 1942.

CONGRÈS INTERNATIONAL DE DERMATOLOGIE ET DE SYPHILIGRAPHIE, 1889. Paris: G. Masson, 1890.

CONGRESSO INTERNAZIONALE DI DERMATOLOGIA E SILFILOGRAFIA, 7, 1912. Roma, Stabilimento Cromo-lito-tipografico Armani e Stein, 1913.

CONI, Antonio Caldas. *A Escola Tropicalista Baiana*. Bahia: Livraria Progresso Editora, 1952.

CORREDOR, G. G. et al. Isolation of paracoccidioides brasiliensis from the nine-banded armadillo *Dasypus novemcinctus*, in an endemic area for paracoccidioidomycosis in Colombia. *Revista Iberoamericana de Micologia*, n. 16, v. 4, p. 216-220, 1999.

CORTE, A. C. et al. Paracoccidioidomycosis-infection in free-living monkeys of northwest Paraná state, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 47, supl. 14, p.62, 2005a.

_____. et al. Paracoccidioidomycosis-infection in horses in the north Paraná state, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 47, supl. 14, 2005b.

COSTA, Paulo Sérgio Gonçalves da et al. Parinaud's oculoglandular syndrome associated with paracoccidioidomycosis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 44, n. 1, p. 49-52, 2002.

COSTA, Oswaldo O. História da dermato-sifilografia: aula inaugural na Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais, em 1945. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 20, n. 3, p. 269-825, 1945.

CRUZ, J. Gomes da. *Das blastomycoses*. Rio de Janeiro: Typ. Revista dos Tribunaes, 1913.

CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE-2008. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 41, n. 5, p. 524-544, 2008.

CUNHA, A. Cardoso. Ação 'in vitro' de algumas sulfas o crescimento do *Paracoccidioides brasiliensis*. *Revista Médica de São Paulo*, v. 28, p. 399, 1944.

CURTIS, Ferdinand. Contribution à l'étude de la Sacchamycose humaine. *Annales de L'Institut Pasteur*, v. 6, p. 447-68, 1896.

_____. Sur un parasite végétal de l'espèce des levûres produisant chez l'homme des tumeurs d'aspect myxomateux. *Presse Médicale*, p. 370-371, 1895.

DARLING, Samuel Taylor. A protozoon general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necroses in the liver, spleen, and lymphnodes. *Journal of American Medical Association*, v. 46, p. 283-285, 1906.

DAVID, A. et al. Paracoccidioidomicose óssea: relato de caso. *Revista Brasileira de Ortopedia*, v. 32, n. 3, p.254-256, 1997.

DEL NEGRO, Gil, LACAZ, Carlos da Silva, FIORILLO, A. M. *Paracoccidioidomicose-blastomicose sul-americana*. São Paulo: Sarvier, 1982.

DEL NEGRO, G. M. B. et al. Evaluation of tests for antibody response in the follow up of patients with acute and chronic forms of paracoccidioidomycosis. *Journal of Medical Microbiology*, v. 49, n.1, p. 37-46, 2000.

_____. ALBUQUERQUE, F. J. Melo; CAMPOS, Evandro Pimenta. Localização nervosa da blastomicose sul-americana. *Revista do Hospital das Clínicas*, v. 9, n.1, p. 64-78, 1954.

DIAS, Ezequiel. Adenomycose endêmica (Primeira nota prévia). *Brazil-Medico*, anno XXVIII, n 14, p. 133-134, 1914.

_____. Nova moléstia humana? Adenomycose endêmica (Segunda nota prévia). *Brazil-Medico*, anno XXVIII, n. 16, 1914.

_____. Adenomycose. *Brazil-Medico*, anno XXXI, n 34, p. 287-289, 1917.

D'ANTONIO, Gilson Machao; MARTINELLI, Celso; RAHAL, Waldyr. Estudo histoquímicos da cápsula de paracoccidioides brasiliensis de lesões bucais, v. 56, n.4, 237-240, 1981.

DIETZE, R.; FOWLER JR, V.G.; STEINER, T. S.; PEÇANHA, P.P., COREY, G.R. Failure of Amphotericin B colloidal dispersion in the treatment of paracoccidioidomycosis. *American Journal Tropical Medicine Hygiene*, v. 60, n. 5, p. 837-839, 1999.

DILLON, Neuza Lima. Ketoconazole – Tratamento da paracoccidioidomicose no período de dois anos. *Anais Brasileiros Dermatologia*, v. 60, n. 1, p. 45-48, 1985.

DODGE, Carrol Willian. Medical Mycology, Fungous diseases of men and other mammals. Saint Louis: Mosby Company, 1935.

EDLER, Flávio C. A Escola Tropicalista Baiana: um mito de origem da medicina tropical no Brasil. *História, Ciências, Saúde — Manguinhos*, v. 9, n. 2, 2002.

EVANS, Newton. Torula infection. *California State Journal Of Medicine*, São Francisco, v. 10, n. 11, 1922.

FAGUNDES-PEREYRA, Walter J. et al. Paracoccidioidomicose do sistema nervoso central análise de 13 casos. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 64, n. 2, p. 269-276, 2006.

FARIA, Luiz de; VEIGA, Américo da. Blastomycose cutânea. *Brazil-Médico*, ano XXIV, n. 12, p. 114-116, março, 1910a.

FARIA, Luiz de; VEIGA, Américo da. Blastomycose cutânea (continuação). *Brazil-Médico*, ano XXIV, n. 13, p. 2244-225, junho, 1910b.

FARIAS, M. R. et al. Canine paracoccidioidomycosis: case report of generalized lymphadenitis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 47, supl. 14, 2005.

FERGUSON, D. J. P. *Toxoplasma gondii*: 1908-2008, homenagem to Nicolle Manceaux e Splendore. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 104, n. 2, p. 133-148, 2009.

FERREIRA, M. S. et al. Isolation and characterization of a *Paracoccidioides brasiliensis* strain from a dogfood probably contaminated with soil in Uberlândia, Brazil. *Journal of Medical and Veterinary Mycology*, v. 28, n. 3, p. 253-256, 1990.

FIGUEIREDO, G. C. et al. Osteomielite fúngica: análise secundária de dados. *Revista Brasileira de Ortopedia*, jun. 2006.

FIALHO, Francisco; GONÇALVES, Antar Padilha. Contribuição ao estudo da blastomycose brasileira – estudo experimental desta micose no cobaio. In: REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS: Blastomicose Brasileira (Micose de Lutz), 2, 1947. *Anais...* Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia, 1947.

FIALHO, Amadeu da Silva. Blastomicose do tipo “Jorge Lobo”. *Hospital*, v. 14, n.4, p. 903-918, 1938.

_____. *Localizações pulmonares da "micose de Lutz": anatomia patológica e patogenia - importância do seu estudo na patologia pulmonar*. 1946. Tese (Livre docência) – Faculdade Nacional de Medicina, Universidade do Brasil (atual Universidade Federal do Rio de Janeiro), Rio de Janeiro, 1946.

FINAMOR, L.P. et al. Ocular and central nervous system paracoccidioidomycosis in a pregnant woman with the acquired immunodeficiency syndrome. *American Journal of Ophthalmology*, v. 134, n. 3, p. 456- 459, 2002.

FISHER, M. C.; KOENIG, G. L.; TAYLOR, J. W. Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. nov., previously recognized as the non-California population of *Coccidioides immitis*. *Mycologia*, v. 94, n. 1, p. 73-84, 2002.

FONSECA, Ozorio José Menezes; LACAZ, Carlos da Silva Estudo de culturas isoladas de blastomicoses queloidiforme (doença de Jorge Lobo). Denominação ao seu agente etiológico. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 13, p. 225-251, 1971.

FONSECA, Olympio Oliveira Ribeiro da. A Escola de Manguinhos: contribuição para o estudo do desenvolvimento da medicina experimental no Brasil. *Oswaldo Cruz – Monumenta Histórica*, São Paulo, s/n., 1974.

_____. Allergides Mycosicas. *Revista Medico-Cirurgica do Brasil*, Rio de Janeiro, ano XLII, n. 9-10, p. 287-307, set./out. 1934.

_____. Ensayo e revisión de las blastomicosis sudamericanas. *Boletín del Instituto de Clínica Quirúrgica*, v. 4, n. 28-31, p. 469-501, 1928.

_____. Estudo clínico e patológico do granuloma coccidioidico. *Revista Médico Cirúrgica do Brasil*, v. 37, p. 121. 1929.

_____. *Parasitologia Médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1943.

_____. Sobre o agente etiológico da granulomatose blastomicoide neotropical. *Anais Brasileiros de Dermatologia e Sifilografia*, v. 14, n. 2, p. 85-139, 1939.

_____; ARÊA-LEÃO, Antônio Eugênio. Contribuição para o conhecimento das granulomatoses blastomicoides. O agente etiológico da doença de Jorge Lobo. *Revista médico-cirurgica do Brasil*, p. 147-158, março, 1940.

_____.; _____. Dermatite blastomycosique. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, n. 98, p. 622- 623, 1928.

_____.; _____. Déviation du complément dans le granulome coccidioidal sensibilité du filtrate de culture de *Coccidioides immitis*, employé comme antigène. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, n 97, p. 1776- 1777, 1927a.

_____.; _____. Diagnóstico diferencial entre as formas brasileiras de blastomicose. *Sciencia Médica*, v. 5, 615-619, 1927b.

_____.; _____. Reação do desvio do complemento do granuloma coccidioidico. *Sciência Médica*, v. 5, n. 11, p. 682- 683, 1927c.

_____.; _____. Sobre o granuloma coccidioidal. Formas de evolução nos tecidos, no pus dos gânglio lymphatidos e nas culturas do *Coccidioides immitis*. Posição sistemática do parasita. *Boletim do Instituto Brasileiro de Ciencias*, ano III, n 2, p. 21-24, 1927d.

FRAGA, Armínio. Os Raios X em Dermatologia Seu Valor e Suas Principais Indicações. *Anais brasileiros de dermatologia e sifilografia*, v. 1, n.2, p 44-48. 1925.

FRANCO, M. et al. A critical analysis of isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from soil. *Medical Mycology*, n. 38, v. 3, p. 185-191, jun. 2000.

_____.; et al. Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 20, n. 2, p. 129-1932, 1987.

FREITAS, Ricardo Miguel Costa de. et al. Pulmonary paracoccidioidomycosis: radiology and clinical-epidemiological evaluation. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 43, n. 6, p. 651-656, 2010.

FRIED, Carlos. Nossa contribuição à roentgenterapia da blastomicoses. In: REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS: Blastomicose Brasileira (Micose de Lutz), 2, 1947. *Anais...* Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia, 1947.

GARCIA, Nilma Maciel et al. *Paracoccidioides brasiliensis*: nova amostra isolada de fezes de um pinguim (*Pygoscelisadeliae*). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 35, n. 3, p. 227-235, 1993.

GARCIA, Roberta I. D. et al. Tuberculose e blastomicose laríngeas: relato de três casos e revisão de literatura. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, v. 70, n.2, p, 255-259, 2004.

GERVINI, Roberto Lopes et al. Paracoccidioidomicose da região ocular: relato de dois casos e revisão da literatura. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 79, n. 1, p. 69-78, 2004.

GILCHRIST, Thomas Caspar. A case of blastomycetic dermatitis in man. *Johns Hopkins Hospital Rep*, v. 1, p. 269-283, 1896.

_____. Protozoan dermatitis. *Journal of Cutaneous Disease*, v. 12, p.496-499, 1894.

_____; STOKES, William Royal. Case of pseudo-lupus vulgaris caused by blastomyces. *Journal of Experimental Medicine*, v. 3, p. 53-78, 1898.

GOLDANI, L. Z. Gastrointestinal paracoccidioidomycosis: an overview. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 45, n. 2, p. 87-91, fev. 2011.

_____; MAIA, A.L.; SUGAR AM. Cloning and nucleotide sequence of a specific DNA fragment from *Paracoccidioides brasiliensis*. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 33, n. 6, p. 1652-1654, 1995.

_____; Sugar AM. Use of the polymerase chain reaction to detect *Paracoccidioides brasiliensis* in murine paracoccidioidomycosis. *American Journal Tropical Medicine Hygiene*, v. 58, p. 152-153, 1998.

GOMES, José Maria; ASSUMPÇÃO, Lucas de. Em torno do gênero *Coccidioides*. *Annaes Paulistas de Medicina e Cirurgia*, São Paulo, v. 15, n. 3, p. 2-15, 1924.

GONZALEZ, Juan F. First report on the diagnosis and treatment of encephalic and urinary paracoccidioidomycosis in a cat. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, v. 12, n. 8, p. 659-662, aug. 2010.

GONÇALVES, Antar Padilha. Associação de blastomicose brasileira e tuberculose em lesões ganglionares. In: REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS: Blastomicose Brasileira (Micose de Lutz), 2, 1947. *Anais...* Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia, 1947a.

_____. Da frequência do aspecto de queilite glandular simples na blastomicose brasileira. In: REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS: Blastomicose Brasileira (Micose de Lutz), 2, 1947. *Anais...* Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia, 1947b.

_____. Estudo das concentrações sanguíneas das sulfonamidas no decurso do tratamento da blastomicose brasileira. In: REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS: Blastomicose Brasileira (Micose de Lutz), 2, 1947. *Anais...* Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia, 1947c.

GONÇALVES, Antar Padilha et al. *Introdução à história da dermatologia brasileira: uma visão panorâmica*. Rio de Janeiro: Medsi, 1999.

_____. ; BARDY, Cláudio. Aspectos clínicos e radiológicos da blastomicose brasileira pulmonar trabalho. In: REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS: Blastomicose Brasileira (Micose de Lutz), 2, 1947. *Anais...* Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia, 1947.

GONÇALVES, A. J. R.; GUERRA, S.; JESUS, P. L. L. Paracoccidiodomicose aguda escavada associada a carcinoma de paratiróide. *Folha médica*, v. 81, p. 623-626, 1980.

HABERFELD, Walter. *Granuloma ganglionar maligno de origem blastomycetica (Zymonema histoporocellularis)*. São Paulo: Seção de Obras de O Estado de São Paulo, 1919.

_____. *Nova contribuição ao estudo da blastomicoses interna*. São Paulo: Secção de obras de O Estado de São Paulo, 1920.

_____. ; LORDY, Carmo. Forma visceral primaria da blastomycose. In: CONGRESSO MÉDICO PAULISTA, 1, 1916, São Paulo. *Anais...* São Paulo: Seção de Obras do Estado de S. Paulo, 1917.

_____. ; HABERFELD, Axter. Blastomicose de localização abdominal e um caso desta moléstia combinado com dysenteria amoebiana. *Arquivos Brasileiros de Medicina*, n. 2-3, p.3-38, 1915.

HAMBURGER, W. W. A comparative study of four strains of organisms isolated from four cases of generalized blastomycosis. *Journal of Infectious Diseases*, v. 4, p. 201, 1907.

HAWKSWORTH, D. L. Pandora's Mycological Box: Molecular sequences vs. morphology in understanding fungal relationships and biodiversity. *Revista Iberoamericana de Micologia*, v. 23, n. 3, p. 127-133, 2006.

HEKTOEN, Ludvig. The organism in a case of blastomycetic dermatitis. *Journal of Experimental Medicine*, v. 4, p. 261-278, 1899a.

_____. A case of blastomycetic dermatitis of the leg. *Journal of American Medical Association*, v. 33, p. 1383-1385, 1899b.

_____. Systemic blastomycosis and coccidioidal granuloma. *Journal of American Medical Association*, v. XLIX, n. 13, p. 1071-1077, 1907.

_____; PERKINS, C. F. Refractory subcutaneous abscesses caused by *Sporothrix schenckii*, a new pathogenic fungus. *Journal of Experimental Medicine*, v. 5, p. 77-89, 1900.

HIRSCH, E.F., Benson H. Specific skin and testis reactions with culture filtrates of *Coccidioides immitis*. *Journal of Infectious Diseases*, v. 40, p. 629-638, 1927.

HIRSCHMANN, J. V. The early history of coccidioidomycosis: 1892-1945. *Clinical Infectious Diseases*, v. 44, n. 9, p. 1202-1207, 2007.

HOFFMAN, WH. Die Chromoblastomykose in Kuba. *Arch Schiffs u Tropen Hyg*, v. 32, p. 485-487, 1928.

HORTA, Paulo Parreiras. Contribuição para o estudo das dermatomicoses no Brazil. *Microsporon flavescens*, n. sp. agente duma nova tinha microsporia. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 3, n. 2, p. 301-308, 1911.

HOTEZ, Peter J. et al. The neglected tropical diseases of Latin America and the Caribbean: a review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 2, n. 9, p. 1-11, 2008.

JUNIOR, A.Z.; KUNZLE, J.E.; TAKEDA, F; A. Paracoccidioidomicose em esôfago. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 22, n. 5, p. 261-264, 1980.

JORDON, James W.; WEIDMAN. Fred D. Coccidioidal granuloma: comparison of the north and south american diseases with special reference to *paracoccidioides brasiliensis*. *Archives of Dermatology e Syphilology*, Chicago, v. 33, n. 31, 1936.

KEHL, Renato Ferraz. *Blastomycose*. (Tese Inaugural). Rio de Janeiro: Jornal do Commercio de Rodrigues e Cia, 1915.

KOSELLECK, Reinhart. *Futuro passado: contribuição à semântica dos tempos históricos*. Rio de Janeiro: Contraponto, 2006.

KROPF, Simone Petrágia. *Doença de Chagas, doença do Brasil: ciência, saúde e nação, 1909-1962*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2009.

KUROKAWA, C. S.; SUGIZAKI, M. F.; PERACOLI, M. T. S. Virulence factors in fungi of systemic mycoses. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 40, n. 3, p. 125-135, 1998.

LACAZ, Carlos Silva. Blastomicose sul-americana. *Anais do Instituto Pinheiros*, n. 22, p. 23-52, 1948 a.

_____. Blastomicose sul-americana. Reações intra-dérmicas com paracoccidioidina, coccidioidina e blastomicetina. *Revistas do Hospital das Clínicas*. v. 3, n. 1, jan. 1948b.

_____. Contribuição brasileira para o estudo da blastomicose sul-americana (granulomatose paracoccidioidica). *O Hospital*, v. 28, n. 2, p. 155-170, 1945.

_____. Micologia médica. Revisão histórica. Importância e novas perspectivas. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 58, n. 1, p. 33-36, 1983.

_____. História da Micologia Médica no Brasil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 58, n. 6, 265-270, 1983.

_____. Passado, presente e futuro da paracoccidioidomicose. *Anais Brasileiros de Dermatologia e Sifilografia*, v. 59, n. 2, p.83-88, 1984.

_____. Professor Pablo Negroni (3 de Junho de 1904 - 4 de Junho de 1992). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 28, 1993.

_____. *Tratado de Micologia Médica*. São Paulo: Sarvier, 2002.

_____.; AZEVEDO, P.C.; BOLOGNANI, H. Novos meios de cultivo para o *Paracoccidioides brasiliensis*. *Arquivos Brasileiros de Medicina*, v. 34, p, 423, 1944.

_____. et al. Blastomicose experimental. (Nota preliminar). *O Hospital*, v. 36, p. 341, 1949.

_____.; OLIVEIRA, E. Blastomicose da região ano-retal. Considerações sobre dois casos. *O Hospital*, v. 33, n. 6, p. 845-854, 1948.

_____. et al. *Paracoccidioides brasiliensis*: a mycologic and immunochemical study of two strains. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 41, n. 2, p. 79-86, 1999.

_____.; SILVA, M. S.; FERNANDES, M. Ação da tirotricina 'in vitro sobre o *Paracoccidioides brasiliensis*. Ensaio terapêutico na blastomicose. *Revista Brasileira de Medicina*, v. 3, p. 356, 1946.

_____ et al. *Paracoccidioides cerebriformis* Moore, 1935. Mycologic and immunochemical study. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, , vol.39, n.3, p. 141-144, 1997.

LANE, C. G. A cutaneous disease caused by a new fungus *Phialophora verrucosa*. *Journal of Cutaneous Diseases*, v. 33, p. 840-846, 1915.

LATOUR, Bruno. *Ciência em ação: como seguir cientistas e engenheiros sociedade afora*. São Paulo: UNESP, 2000.

_____.; WOOLGAR, Steve. *A vida de laboratório: a produção dos fatos científicos*. Rio de Janeiro: Relume Dumará, 1997.

LEON, Luis A. La *Paracoccidioidomicosis tegumentária* em el Ecuador. *Revista Dermatologia Venezolana*, v. 12, n. 2, p. 1225-1248, 1971.

LIMA, Nízio Dos Santos; VALLE, A.C. FRANCESCONI DO. Ketoconazol na paracoccidioidomicose com longo seguimento pós-terapêutico, v. 62, n. 4, p 205-207, 1987.

_____. Dermatomycoses brasileiras. In: CONGRESSO MEDICO LATINO-AMERICANO, 4, 1909, Rio de Janeiro. *Anais...* Rio de Janeiro, Typ. Rebello Braga, 1909.

_____; SILVA, Pedro Dias. *Uma nova saccharomycose (Contribuição ao estudo das blastomycoses americanas)*. São Paulo: Typ. Mendes, 1912.

LOBO, Jorge. Um caso de blastomicose, produzido por uma espécie nova, encontrada em Recife. *Revista Médica Pernambuco*, v. 1, p. 763-775, 1931.

_____. Contribuição ao Estudo das Blastomicoses. *Anais Brasileiros de Dermatologia e sifilografia*, v.8, n.4, p.43-57, 1933.

LOPES, Daniel Lima et al. Prostatic paracoccidioidomycosis: differential diagnosis of prostate cancer. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 104, n. 1, p. 33-36, 2009.

LORENZONI, Paulo José et al. Meningite paracoccidioidomycótica: relato de caso. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 4, n. 60, p. 1015-1018, 2002.

LUTZ, Adolpho. *Observações sobre as moléstias da cidade e do estado de São Paulo pelo Dr. Adolpho Lutz, diretor do Instituto Bacteriológico de S. Paulo*. São Paulo: Typographia Paulista, 1898.

_____. Reminiscências dermatológicas. *A Folha Médica*, v.2, n. 19, p. 145-146, 1921-1922.

_____. Uma mycose pseudococcidica localizada na boca e observada no Brasil: contribuição ao conhecimento das hyphoblastomicoses americanas. *Brazil-Médico*, v. 13, p. 121-124, 1908a.

_____. Uma mycose pseudococcidica localizada na boca e observada no Brasil: contribuição ao conhecimento das hyphoblastomicoses americanas. *Brazil Médico*, v. 15, p. 141-144, 1908b.

_____.; SPLENDORE, Alfonso. Sobre uma mycose observada em homens e ratos: contribuição para o conhecimento das assim chamadas sporotrichoses. Memória apresentada ao XI Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia. *Revista Médica de São Paulo, Jornal Prático de Medicina, Cirurgia e Hygiene*, São Paulo, ano 10, n. 21, p. 443-450, 1907.

LUTZ, Berta; LUTZ, Gualter A. *Contribuição à história da medicina no Brasil segundo os relatórios do Dr. Adolpho Lutz, diretor do Instituto Bacteriológico do Estado de São Paulo, 1893-1908* (Reimpresso das Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, t. 39, fasc. 2, 1943). Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1943.

MAGALHÃES, Pedro Severiano. *Coddidioideose papilomatosa curada pela medicação iodetada intensiva*. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1920.

MAGALHÃES, A. Paracoccidiodomicose - Aspectos radiológicos. *Revista do Hospital das Clínicas de São Paulo*, v. 35, n.3, p.147-155, 1980.

MALDONADO, M. C. J. Comprometimento vascular na paracoccidiodomicose. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de São Paulo. 1996.

MARQUES, Silvio Alencar. Paracoccidiodomicose: atualização epidemiológica, clínica e terapêutica. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 78, n. 2, p. 135-146, 2003.

MARQUES, Silvio Alencar et al. Paracoccidiodomicose: frequência, morfologia e patogênese de lesões tegumentares. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 5, n. 82, p. 411-417, 2007.

MARQUES, S.A. et al. Mycosis associated with AIDS in the Third World. *Medical Mycology*. v. 38, n. 1, p. 269-279, 2000.

MAZZA, Salvador; PARODI, Silvio. Micosis chaqueña producida por el *Pseudococcidioides Mazzai* (Da Fonseca 1928). *Prensa Medica Argentina*, v. 16 jul. 1929.

MEDINA, H. Lesões histopatológicas em três casos de granuloma paracoccidiodico. *Arquivos do Departamento Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul*, v. 3, p. 99-102, 1942.

MEDLAR, Edgar M. A cutaneous infection caused by a new fungus *Phialophora verrucosa*, with a study of the fungus. *Journal of Medicine Research*, v. 32, p. 507-521, 1915a.

_____. A new fungus, *Phialophora verrucosa*, pathogenic for man. *Mycologia*, v. 7, n. 4, p. 200-203, jul. 1915b.

MIRANDA, Waldemir. Conceito moderno das blastomicoses. Separata da *Revista Médica de Pernambuco*, n 11, 1931.

MIRANDA, R.N. Roentgenterapia em dermatologia. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 29, n.4, p 223-250, 1954.

MONTEIRO, Alfredo; FIALHO, Amadeu. Blastomicose períneo-ano-retal. *O Hospital*, v. 17, n. 6, p. 931, 1940.

MONTEIRO, Aristides; APRIGLIANO, Flávio. Blastomicose primitiva da laringe. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, v. 22, n. 1, p. 13-19, 1954.

MONTENEGRO, J. Septicemia por *Coccidioides immitis*. *Brasil-Médico*, v. 34, p. 69-70, 1925.

_____. Acerca da inoculabilidade da blastomicose no Brasil. *Brasil Médico*, v. 41, p. 808, 1927.

MOORE, Morris. A new species of the *Paracoccidioides* Almeida (1930): *P. cerebriformis* Moore (1935). *Revista de Biologia e Higiene*, n. 6, p. 148-162, 1935.

_____. Blastomycosis, coccidioidal granuloma and paracoccidioidal granuloma: comparative study of North American, South American and European organisms and clinical types. *Archives of Dermatology e Syphilology*, Chicago, v. 38, p. 163-190, 1938.

_____. Cicatrizing tinea capitis caused by *trichophyton rubrum* (*trichophyton purpureum*). *Archives of Dermatology*, v. 66, n. 3, p. 363-366, 1952

_____. Cutaneous torulosis. *Archives of Dermatology*, 33, n. 6, p. 951-962.

_____. *Malassezia furfur*, the cause of tinea versicolor: cultivation of the organism and experimental production of the disease. *Archives of dermatology*, v. 41, n. 2, p. 253-260, 1940.

_____. Mycologic technic in dermatologic practice. *Archives of dermatology*, v. 34, n5, p. 880-886, 1936.

_____. *Pityrosporum ovale* (bottle bacillus of unna, spore of malassez) cultivation and possible role in seborrheic dermatitis. *Archives of Dermatology*, v.33, n.3, p. 457-472, 1936.

_____. Um nuevo tipo clinico de blastomicosis producido por *Paracoccidioides cerebriiformis* n. s. *Arch. Urug. Med.*, v. 8, p. 224-225, 1936.

_____. Sporotrichosis following a mosquito bite: description of lesions in a girl of indian and french descent. *Archives of Dermatology*, v. 48, n.5, 525-526, 1943

MOSTO, Domingo. Blastomicosis generalizada com liocalisacion pancreática. *El hospital Argentino*. V. IV, n. 12, 1934

MOURA, L. P. et al. Paracoccidioidomicose evidenciando comprometimento medular tratada com sucesso por fluconazol. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, São Paulo, v. 52, n. 1, mar. 1994.

MUNIZ, Maria Angélica Soares et al. Paracoccidioidomicose pulmonar: aspectos na tomografia computadorizada de alta resolução. *Radiologia Brasileira*, v. 35, n. 3, p. 147-154, 2002.

NASCIMENTO, Dilene Raimundo. *As pestes do século XXI tuberculose e Aids no Brasil, uma história comparada*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2005.

NAIF, R.D., et al. Paracoccidioidomicose em tatus (*Dasybus novemcinctus*) no Estado do Pará. *Revista do Instituto Medicina Tropical São Paulo*, v. 28, n. 1, p.19-27, 1986.

NEGRONI, Pablo., BASOMBRI, G.; Bonfiglioli, H. Revisión del granuloma paracoccidioidal en Argentina a propósito de una observacion, *Revista Argentina Dermatología*, v. 21, n 3, p. 484, 1937.

NICOLLE, C.; MANCEAUX, L. Sur une infection á corps de Leishman (ou organismes voisins) du gondi. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de L'Académie des Sciences*, v.147, p.763-766, 1908.

NINNO, Camila Queiroz de Moraes Silveira Di et al. Obstrução nasal total: estudo morfofuncional de um caso de sinéquia de palato mole e paredes faríngeas pós blastomicose. *Revista CEFAC*, Epub May 13, 2011. Retrieved June 25, 2012, from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-18462011005000017&lng=en&tlng=pt.

NIÑO, Flávio. Las blastomicoses em la Argentina, contribuição a seu estudo. Buenos Aires: El Ateneo, 1938.

NOGUEIRA, S.A. et al. Osteomyelitis caused by *Paracoccidioides brasiliensis* in a child from the metropolitan area of Rio de Janeiro. *Journal of Tropical Pediatrics*, v. 47, n.5 p. 311-315, 2001.

NOGUEIRA, S.A.; et al. Paracoccidioidomycosis and tuberculosis in AIDS patients: report of two cases in Brazil. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 2, n. 3, p. 168-172, 1998.

NOHMI, N.; SOBRINHO, R. G. Paracoccidioidomycose de localização mamária. *Revista da Associação Médica Minas Gerais*, v. 32, n. 1-4, p.41-42, 1981.

NOVA, Rafael. Formas otorrinolaringológicas das blastomicoses. *Anais do Primeiro Congresso Sul-Americano de Otorrinolaringologia*. Buenos Aires. 1940

NOVA, R.; PAIVA, L. J. Lesões orofaríngeas. In: DEL NEGRO, Gil. *Paracoccidioidomycose, blastomicose sul-americana*. São Paulo: Savier Edusp, 1982. P. 157-160.

O'DALY. Las blastomicoses em Venezuela. *Bol. de los Hospitales*, n. 3, 1937.

OLLAGUE, J.M., ZURITA, A.M., CALERO, G. Paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis) successfully treated with terbinafine: first case report. *British Journal of Dermatology*, v. 143, n. 1, p. 188-191, 2000.

OLIVEIRA, Gabriela G. et al. Serological evidence of *Paracoccidioides brasiliensis* infection in chickens from Paraná and Mato Grosso do Sul States, Brazil. *Mycopathologia*, v. 171, n. 3, p. 197-202, 2010.

OPHÜLS, Willian. Coccidioidial granuloma. *Journal of American Medical Association* v. 45, p. 1291-1296, 1905a.

_____. Further observations on a pathogenic mould formerly described as a protozoan (*Coccidioides immitis*, *Coccidioides pyogenes*). *Journal of Experimental Medicine*, v. 6, p. 443-486, 1905b.

_____. ; MOFFITT, Herbert Charles. A new pathogenic mould (formerly described as a protozoan: *Coccidioides immitis*. Preliminary Report). *Philadelphia Medical Journal*, v. 5, p. 1471-472, 1900.

PACHECO, Robertson A. B. et al. Paracoccidioidomicose intramedular torácica: relato de caso. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 54, n. 3, p. 474-478, 1996.

PAN AMERICAN SYMPOSIUM ON PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS, 1st, 1971. *Proceedings*. Washington: Pan American Health Organization, 1972a.

PAN AMERICAN SYMPOSIUM ON PRACOCCIDIOIDOMYCOSIS, 1st, 1971. Washington: Pan American Health Organization, 19-23 jun, 1972b.

PEARD, Julyan. Medicina tropical em el Brasil del siglo XIX: la 'Escuela Tropicalista Bahiana' 1860-1890. In: CUETO, Marcos (Ed.). *Salud, Cultura y sociedadem América Latina: nuevas perspectivas históricas*. IEP Organización Panamericana de La Salud, 1996.

PEDROSO, Alexandrino. Algumas considerações sobre o *Coccidioides immitis*. *Annaes Paulistas de Medicina e Cirurgia*, São Paulo, v. 10, n. 9, p. 193-203, set. 1919.

_____; GOMES, José Maria. Quatro casos de dermatite verrucosa produzida pela *Phialophora verrucosa*. *Annaes Paulistas de Medicina e Cirurgia*, v. 11, p. 53-61, 1920.

PEDROSO, Vinícius Sousa Pietra et al. Paracoccidioidomicose com comprometimento do sistema nervoso central: revisão sistemática da literatura. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 42, n. 6, p. 691-197, 2009.

PELLEGRINO, José. Ação – in vitro – da sulfanilamida e derivados sobre o desenvolvimento do – Paracoccidioides brasiliensis – Almeida, 1929. In: REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS: Blastomicose Brasileira (Micose de Lutz), 2, 1947. *Anais...* Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia, 1947a.

_____. Influência do Azul de Metileno na ação da sulfadiazina “in vitro” sobre o desenvolvimento do “Paracoccidioides brasiliensis” (Splendore), Almeida 1929. *O Hospital*, v. 31, n. 6, 1947b.

PEREIRA, Antônio Carlos. Sobre um caso de blastomicose de localização múltipla. In: REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS: Blastomicose Brasileira (Micose de Lutz), 2, 1947. *Anais...* Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia, 1947.

PEREIRA, Ricardo Mendes; GUERRA-JUNIOR, Gil; TRESOLDI, Antônia Terezinha. Adrenal function in 23 children with paracoccidioidomycosis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 48, n. 6, p. 333-336, 2006.

PEREIRA, Miguel, VIANNA, Gaspar de Oliveira. A propósito de um caso de blastomicose. *Arquivos Brasileiros de Medicina*, v. 1, p. 63-96, 1911.

PERYASSÚ, Demetrio. Ensaio Clínico e experimental sobre a ação de Sulfamido-Derivados na Blastomicose Brasileira. *Anais Brasileiros de dermatologia e Sifilografia*, v. 17, n.4, p.261-181, 1942.

_____. O sistema retículo endotelial na blastomicose brasileira experimental do cobaio. In: REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS: Blastomicose Brasileira (Micose de Lutz), 2, 1947. *Anais...* Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia, 1947.

PINHEIRO, Livinio. Blastomicose de Jorge Lobo. Considerações sobre um caso. *Comunicação à Sessão de Dermatologia e Sifilografia da Associação Paulista de Medicina*, outubro, 1947.

PORTUGAL, Oswaldo Pimentel. *Blastomicose*. (Dissertação) Rio de Janeiro: Tip. Aurora, 1914.

POSADAS, Alejandro. Psorospermiose infectante généralisée. *Rev Chir Paris*, v. 21, p. 277-282, 1900.

_____. Un nuevo caso de micosis fungoidea con psorospermia. *Circulo Médico Argentino*, v. 15, p. 585-97, 1892.

PROENÇA, Nelson Guimarães; FERREIRA, Marcus Antônio Maia de Olivas Ferreira; ALONSO, Fausto João. Miconazole em paracoccidioidomicose. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 53, n. 3, p. 277-286, 1978.

MOTTA, Ludgero Cunha, PUPO, AGUIAR, João Aguiar. Granulomatose paracoccidioidica. *Annaes da Faculdade de Medicina de São Paulo*, v. 12, n. 3, p. 407-427, 1936.

PUCCIA, R. et al. Exocellular components of *Paracoccidioides brasiliensis*: identification of a specific antigen. *Infection and Immunity*, v. 53, p. 199-206, 1986.

_____.; TRAVASSOS, L.R. 43-kilodalton glycoprotein from *Paracoccidioides brasiliensis*: immunochemical reactions with sera from patients with paracoccidioidomycosis, histoplasmosis and Jorge Lobo's disease. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 29, p. 2610-2615, 1991.

QUAGLIATO JR, R. et al. Associação entre paracoccidioidomicose e tuberculose: realidade e erro diagnóstico. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 33, n. 3, p. 295-300, 2007.

QUEIROZ-TELLES, Flavio et al. Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment, *Medical Mycology*, v. 47, n. 1, p. 3-15, 2008.

RABELLO, Eduardo. *Contribuição ao estudo das dermatomycoses*. Rio de Janeiro: Typ. e Pap. Ribeiro, 1910.

RABELLO, Fernando Eduardo. Micose de Lutz. *Anais Brasileiros de Dermatologia e Sifilografia*, v. 20. n. 2, p. 121-123, 1945.

_____. A dermatologia no Brasil – o passado, o presente, o futuro. *Anais Brasileiros de Dermatologia e Sifilografia*, v. 49, n. 4, p. 261-278, 1974.

_____; PORTUGAL, Hildebrando; ROCHA, A. G. L. A micose de Lutz – seus caracteres biológicos e clínicos. In: REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS: Blastomicose Brasileira (Micose de Lutz), 2, 1947. *Anais...* Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia, 1947.

RAMOS E SILVA, J. Discurso de abertura. In: REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS: Blastomicose Brasileira (Micose de Lutz), 2, 1947. *Anais...* Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia, 1947.

_____. Sobre a forma primariamente cutânea de início da blastomicose brasileira. *O Hospital*, v. 12, n. 5, p. 737- 741, 1942.

RESTREPO A, MCEWEN J, CASTAÑEDA E. The habit of *Paracoccidioides brasiliensis*. How far from solving the riddle? *Medical Mycology*, v. 39, 233-2241, 2001.

REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS: Blastomicose Brasileira (Micose de Lutz), 2, 1945. *Anais...* Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia, 1947.

RIBEIRO, Domingos de Oliveira. Nova terapêutica para blastomicoses. *Separata se Publicações Médicas*, ano 12, n. 1, p. 3-15, ago. 1940.

RIBEIRO, Maria Alice Rosa. Lessons for the history of science in Brazil: São Paulo's Pasteur Institute. *História, Ciências, Saúde - Manguinhos*, Rio de Janeiro, v. 3, n. 3, p. 467-484, nov. 1996; fev. 1997.

_____. Trajetórias dos médicos italianos em São Paulo. *História, Ciência, Saúde - Manguinhos*, Rio de Janeiro, v. 5, n. 1, jun. 1998. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59701998000100017&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 16. abr. 2012.

RICCI, G. Mota et al. Canine paracoccidioidomycosis. *Medical Mycology*. v. 42, n. 4, p. 379-383, 2004.

_____.; SILVA, I. D. C. G., OSHIMA C.T.F., MACHADO, P. G. P., FRANCO, M.F. Paracoccidioidomycosis in a transplanted kidney patient. Report on the second case of the literature. *Ann Rev Bio Sci*, v.112, Special Issue, 2002.

RIXFORD, Emmet.; GILCHRIST, Thomas Caspar. Two cases of protozoan (Coccidioidal) infection of the skin and other organs. *Johns Hopkins Hospital Reports*, Baltimore (MD), Johns Hopkins Hospital, v. 1, p. 209-65, 1896.

RODENBIKER, H. T.; GANLEY, J. P. Ocular coccidioidomycosis. *Survey Ophthalmology*, v. 24, p. 5, p. 263-290, 1980.

ROCHA, A.; PORTILHO, D.U.; ALMEIDA, H.O.; LOPES, E.R.; SANTOS, S.P. Abdome agudo por colecistite blastomicótica - Relato de um caso. *Revista Goiana de Medicina*, v.26, p. 63-69, 1980.

ROSA, M. Madeira. Aspectos clínicos e radiológicos da forma pulmonar da blastomicose de Lutz. In: REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS: Blastomicose Brasileira (Micose de Lutz), 2, 1947. *Anais...* Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia, 1947.

ROSENBERG, Charles. Framing disease: illness, society and history. In: ROSENBERG, Charles. *Explaining epidemics and other studies in the history of medicine*. Cambridge: Cambridge University Press, p. 305-318, 1992.

_____. The tyranny of diagnosis: specific entities and individual experience. *The Milbank Quarterly*, Malden, v. 80, n. 2, p. 237-260, 2002.

ROSENFELD, G. Presença do Paracoccidioides brasiliensis no sangue circulante. *Revista Clínica de São Paulo*, v. 7, p. 197, 1940.

RUDOLPH, Max. Ber die brasilianische 'Figueira' (Vorläufige Mitteilung). *Archiv Schiffs und Tropen-Hyg*, v. 18, p. 498-499, 1914.

SANFELICE, Fransceco. Contributo alla morfologia i biologia dei blastomicetiche sisviluppanoneisuchi de alcunifrutti. *Instituto d'Igienenella R. Universitàdi Cagliari*, v. 4, p. 463-498, 1894.

SAN-BLAS, G.; NINO-VEGA, G.; ITURRIAGA, T. *Paracoccidioides brasiliensis* and paracoccidioidomycosis: Molecular approaches to morphogenesis, diagnosis, epidemiology, taxonomy and genetics. *Medical Mycology*, v. 40, n. 3, p. 225-242, 2002.

SANTO, Augusto Hasiak. Tendência da mortalidade relacionada à paracoccidioidomicose, Estado de São Paulo, Brasil, 1985 a 2005: estudo usando causas múltiplas de morte. *Revista Panamericana Salud Publica/Pan American Journal Public Health*, v. 23, n. 5, p 313-324, 2008.

SCHENK, Benjamin. On refractory subcutaneous abscesses caused by a fungus possibly related to sporotrichia. *John Hopkins Hosp*, v. 9, p. 286-290, 1986.

SEVERO, Luiz Carlos et al. Paracoccidioidomycosis of the male genital tract. Report of eleven cases and a review of brazilian literature. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 42, n. 1, p. 38-40, 2000.

SHIKANAI-YASUDA, Maria Aparecida et al. Consenso em Paracoccidioidomicose, *Revista Brasileira de Medicina Tropical*, v. 3, n. 39, p. 297-310, maio/jun., 2006.

_____ et al. Randomized trial with itraconazole, ketoconazole and sulfadiazine in paracoccidioidomycosis. *Medical Mycology*, v. 40, n. 4, p. 411-418, 2002.

SILVA, André Felipe Cândido da. *A trajetória de Henrique da Rocha Lima e as relações Brasil - Alemanha (1901-1956)*. Tese (Doutorado). Rio de Janeiro, 2011.

SILVA, Flaviano. Blastomycoses na Bahia. *Gazeta Medica da Bahia*, v. 56, n. 7, 1926.

_____. Comentários em torno de alguns casos de blastomicoses por *Paracoccidioides brasiliensis* observados na Bahia. *Separata de Brasil Médico*, p. 3-32, ago. 1936.

_____. Flaviano. Blastomicose generalizada. *Brasil Medico*, v. 4, p. 1108, 1928.

_____. Contribuição ao estudo das blastomicoses na Bahia. In: REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS: Blastomicose Brasileira (Micose de Lutz), 2, 1947. *Anais...* Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia, 1947.

SILVA-VERGARA, M. L. et al. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from armadillos (*Dasypus novemcinctus*) in an area where the fungus was recently isolated from soil. *Medical Mycology*, v. 38, n. 3, p. 193-199, jun. 2000.

SILVA-VERGARA, M.L., et al. Isolation of a *Paracoccidioides brasiliensis* strain from the soil of a coffee plantation in Ibiá, state of Minas Gerais, Brazil. *Journal of Medical Veterinary Mycology*, v. 36, p. 37-42, 1998.

SILVA, Pedro Dias. *Blastomicose humana*. (Tese de doutoramento). São Paulo: Typ. Mendes, 1912.

_____. *Contribuição ao estudo das blastomicoses tegumentares*. Tese (livre-docência). São Paulo: Est. Graf. Universal, 1914.

_____; CAMPOS, Ernesto de Souza. Sobre dois casos de blastomycose hepato-espleno-ganglionar. *Revista de Medicina*, n. 5-6, p. 305-345, 1917.

_____.; _____. Nota preliminar sobre seis casos de blastomycose ultimamente observados no Hospital da Santa Casa de São Paulo. *Revista de Medicina*, n. 9, p. 38-54, 1918.

SILVA, Newton Neves da. Intra-dermo-reação para diagnóstico da blastomicoses de Lutz. In: REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS: Blastomicose Brasileira (Micose de Lutz), 2, 1947. *Anais...* Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia, 1947

SILVA, Newton Neves da; CAMPOS, Enio Candiota de. A blastomicose de Lutz no Rio Grande do Sul. In: REUNIÃO ANUAL DOS DERMATO-SIFILÓGRAFOS BRASILEIROS: Blastomicose Brasileira (Micose de Lutz), 2, 1947. *Anais...* Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia, 1947.

SILVA, Piragibe da. *Algumas notas para o estudo da blastomycose*. Tese (tese de doutoramento): São Paulo, 1931.

SILVESTRE, Marco Túlio Alvarenga et al. Monoartrite de joelho como manifestação isolada de paracoccidiodomicose. *Revista da Sociedade Brasileira Medicina Tropical*, v. 30, n. 5, p. 393-395, 1997.

SIMAS, Fernando. Sobre dois casos de granuloma paracoccidiodico observados em Curitiba. *Publicações Médicas*, mar-abr, p. 11-20, 1944.

SMITH, Charles E. Epidemiology of acute coccidiodomycosis with erythema nodosum (“San Joaquin” or “Valley Fever”). *American Journal of Public Health*, v. 30, p. 600-611, 1940.

SMITH, Charles E. et al. Effect of season and dust control on coccidiodomycosis, *Journal of American Medical Association*, v. 132, p. 833-838, 1946a.

_____. et al. Varieties of coccidiodal infection in relation to the epidemiology and control of the diseases. *American Journal of Public Health*, v. 36, p. 1394-1402, 1946b.

SODRÉ, Levy de Azevedo; CERRUTI, Humberto. Rectite blastomycosica. Separata do Boletim da Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo, v. 14, n. 4, p. 1 - 25, 1930.

SONTAG, Susan. *A Doença como metáfora*. Rio de Janeiro: Graal, 1984.

SOUZA, Christiane Maria Cruz de. *A gripe espanhola na Bahia: saúde, política e medicina em tempos de epidemia*. 2007. 389 f. Tese (Doutorado em História das Ciências e da Saúde) – Casa de Oswaldo Cruz/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2007.

SOUZA, Vanderlei Sebastião de. *A Política Biológica Como Projeto: a “Eugenia Negativa” e a construção da nacionalidade na Trajetória de Renato Kehl (1917-1932)*. Dissertação (Mestrado). Rio de Janeiro, 2006.

SPLENDORE, Alfonso. A nova espécie de cogumello pathogenico do homem. *Revista da Sociedade Scientifica de São Paulo*, v. 3, p. 62-3, 1908a.

_____. Blastomicosi americane, relazione ufficiale al IV Congresso Medico Latino Americano in Rio de Janeiro, 1909. In: *Extratto del Bollettino della Società Italiana di Medicina e di Igiene Coloniale*, v. II, n. 1, 1910a.

_____. *Blastomicosi, sporotricosi e rapporti com processi affini*. Napoli: Stabilimento Tipografico "La Forza", 1912a.

_____. Blastomycoses americanas. *Brazil-Medico*, v. 26, n. 16, p. 153-157, 1910b.

_____. Buba-Blastomycosi-Leishmaniosi. Nota sopra alcune affezioni framboesiche observate in Brasile. *Archives für Schiffs und Tropen Hygiene*, v. 14, n. 4, 1911.

_____. Leishmaniosi com localizzazione nelle cavità mucose (nuova forma clinica). *CONGRESSO INTERNAZIONALE DI DERMATOLOGIA E SILFIOLOGRAFIA*, 7, 1912. Roma: Stabilimento Cromo-lito-tipografico Armani e Stein, 1913.

_____. Sobre um novo caso de blastomycose generalizada. *Revista da Sociedade Scientifica de S. Paulo*, v. 4, n. 1-3, p. 52, 1909.

_____. *Un'affezione micotica com localizzazione nella mucosa dela buca, osservata in Brasile, determinata da funghi appartenenti ala tribù degli Exoascei (Zymonema brasiliense n. sp.)*. Roma: Tipografia Nazionale di G. Bertero E C, 1912b.

_____. Un nuovo protozoa parassita de conigli incontrato nelle lesioni anatomiche d'une malattia che ricorda in molti punti il Kala-azar dell'uoma. *Revista da Sociedade Scientifica de São Paulo*, v. 3, n.10-12, p.109 - 112, 1908b.

_____. Zymonematosi com localizzazione nella cavità dela bocca, osservata in Brasile, *Bulletin de la Société de Pathologie Éxotique*, v. 5, p. 312-319, 1912c.

STEPAN, Nancy. *A hora da eugênia: raça, gênero e nação na América Latina*. Rio de Janeiro: editora Fiocruz, 2005.

STODDARD, J. L.; CUTLER, E. C. Torula infection in man. *Rockefeller for Medical Research*, Monograph, n. 6, p. 1-98, 1916.

TEIXEIRA, Luiz Antonio; FONSECA, Cristina Oliveira. *De doença desconhecida a problema de saúde pública: o INCA e o controle do câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde. 2007.

_____.; SANDOVAL, Maria Regina Cardoso; TAKAOKA, Neide Yumie. Instituto Pasteur de São Paulo: cem anos de combate à raiva. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, v. 11, n. 3, p. 751-766, set./dez. 2004.

TEIXEIRA, Manoel Jacobsen et al. Paracoccidioidomycosis intralesional therapy. *Arquivo Neuro-psiquiatria*, v. 68, n. 3, p. 459-460, 2010.

TERRA, Fernando. *Três casos de blastomicose (ligeiros commentarios)*. *Brazil-Medico*, ano XXXVII, v. 1, n. 4, p.41-43, 1923.

_____; et al. Novo tipo de dermatite verrucosa micose por *Acrotheca* com associação de leishmaniose. *Brazil-Medico*, v. 36, v. 2, n 49, p. 363-368, 1922.

TERÇARIOLI, G. R. et al. Ecological study of *Paracoccidioides brasiliensis* in soil: culture and molecular detection. *Revista do Instituto Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 47, supl. 14, 2005.

TOBON, A. M. et al. Paracoccidioidomycosis and AIDS: report of the first two Colombian cases. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 40, n. 6, 1998. Available from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46651998000600007&lng=en&nrm=iso. access on 23 June 2012. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46651998000600007>.

TORRES, C. B. Magarinos. Coccidioidose, lésions de la moelle osseuse et reaction de Wassermann positive spécifique Chez le Lapin. *Comt. Rend. Soc. Biol.*, v. 91, n.3, 1924.

TORRES, C. B. Magarinos; ARÊA LEÃO; Antônio Eugênio. Leishmaniose e blastomicose. *Sciencia Médica*, v. 2, n. 5, p.256-259, 1924.

UNTEREINER, Wendy A.; SCOTH, James A.; NAVEAU, Françoise A.; SIGLER, Lynne; BACHEWICH, Jason; ANGUS, Andrea. The ajellomycetaceae, a new family of vertebrate-associated onygenales. *Mycologia*, v. 96, n. 4, p. 812-821, 2004.

VACCARI ,Elizabeth Maria Heinz et al. Ação in vitro do itraconazol (R-51211) sobre *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum* var. *Capsulatum* e *Histoplasma capsulatum* var. *Duboisii*. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 63, n.3, p. 299-302, 1988

VERSIANI, O. Blastomicose. *Revista Brasileira de Biologia*, v. 5, n1, 1945.

VIANNA, Gaspar de Oliveira. *Moléstia de Posadas-Wernicke: lesões apendiculares*. 1913. Tese (Livre-docência) - Rio de Janeiro, 1913.

VIEIRA, JOÃO PAULO. Bosquejo Histórico da Dermatologia em São Paulo. *Anais Brasileiros de Dermatologia e Sifilografia*, v. 17, n. 4, p. 283-293, 1942.

VIEIRA, René Aloisio da Costa et al. Anal paracoccidioidomycosis: an unusual presentation of disseminated disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 34, n. 6, p. 583-586, 2001.

VILELA, Raquel et. Molecular study of archival fungal strains isolated from a cases of lacaziosis (Jorge Lobo's disease). *Mycoses*, v. 50, n. 6, p. 470-474, 2007.

WALLACH, Daniel; TILLES, Gérard. *Dermatology in France*. Paris: Éditions Privat, 2002.

WANKE, Bodo; AIDE, Miguel Abidon. Paracoccidioidomicose. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 35, n. 12, p. 1245-1249, 2009.

WERNICKE, Roberto Johann. Uebereinen protozoen be fundbei mycosis fungoides. *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde*, v. 12, p. 859-61, 1892.

WEISS, P. H. Epidemiología y Clínica de las leishmaniasis tegumentárias em el Perú. Lima. *Revista Médica Experimental*, v. 2, p. 209-248, 1943.

ZAITZ, Clarice et al. *Compêndio de micologia médica*. Rio de Janeiro: MEDSI, 1998.

Fontes

I Congr s Internacional de Dermatologieet de Syphiligraphie de 1889.

I e II Reunião dos Dermato-sifil grafos Brasileiros.

II Boletim da I Congresso Sul-Americano de Dermatologia e Siphiligraphia.

VII Congresso Internazionale de Dermatologia e Sifilografia de 1912.

Anais da Academia de Medicina do Rio de Janeiro, dos anos de 1908 a 1915.

Anais da Academia Nacional de Medicina do Rio de Janeiro de 1916,

Boletim da Academia Nacional de Medicina, de 1918 a 1960.

Atas das primeiras reuniões da Sociedade Brasileira de Dermatologia de 1912 a 1929.

Brazil-Médico de 1908 a 1930.

Revista Oto-rinolaryngologica de São Paulo de 1933 a 1939

Revista Brasileira de Otorrinolaringologia de 1939 a 2009.

Brazilian Journal of Otorhinolaryngology de 2009 a 2011

Boletim da Sociedade Brasileira de Dermatologia de 1912 a 1915 e 1919

Annaes Brasileiros de Dermatologia e Syphillographiade 1925 a 1960.

Anais Brasileiros de Dermatologia de 1961 a 2011.

Pan American symposium on paracoccidioidomycosis, 1st, 1971. Proceedings. Washington:

Pan American Health Organization, 1972a.

Pan American symposium on pracoccidioidomycosis, 1st, 1971. Washington: Pan American Health Organization, 19-23 jun, 1972b.

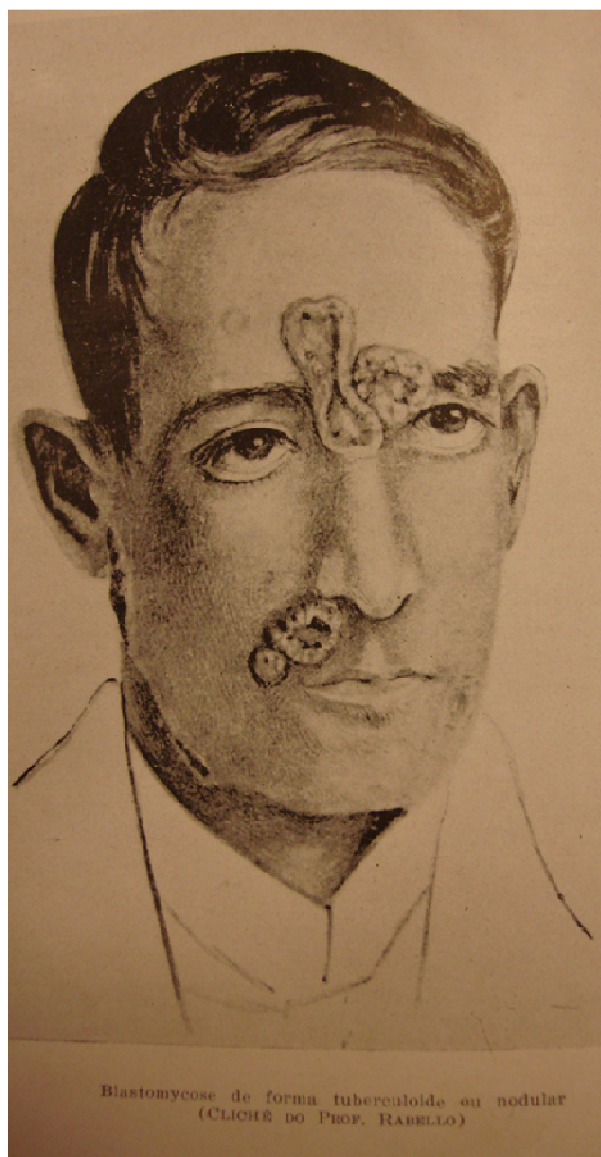
Iconografia

Figura 1. KEHL, Renato Ferraz. *Blastomycose*. (Tese Inaugural). Rio de Janeiro: Jornal do Commercio de Rodrigues e Cia, 1915. p. 62.

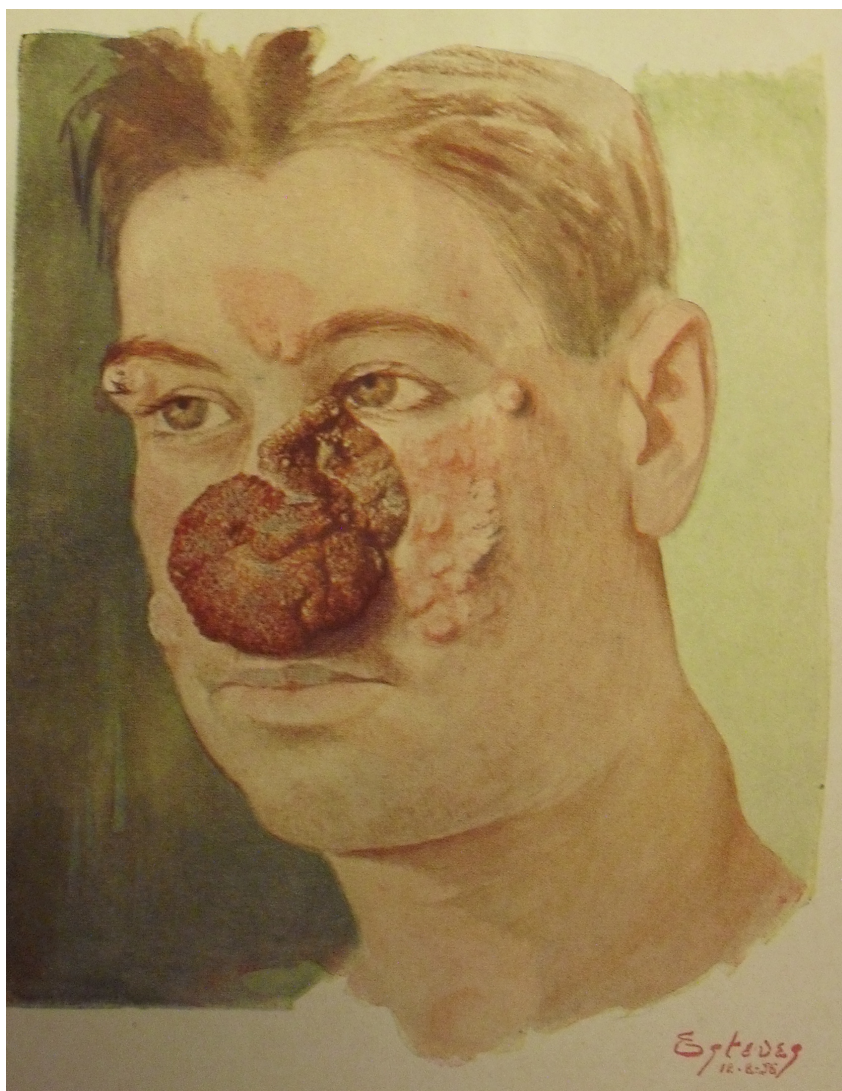


Figura 02- MOTTA, Ludgero Cunha, PUPO, João Aguiar. Granulomatose paracoccidioidica. *Annaes da Faculdade de Medicina de São Paulo*, v. 12, n. 3, p. 407-427, 1936.

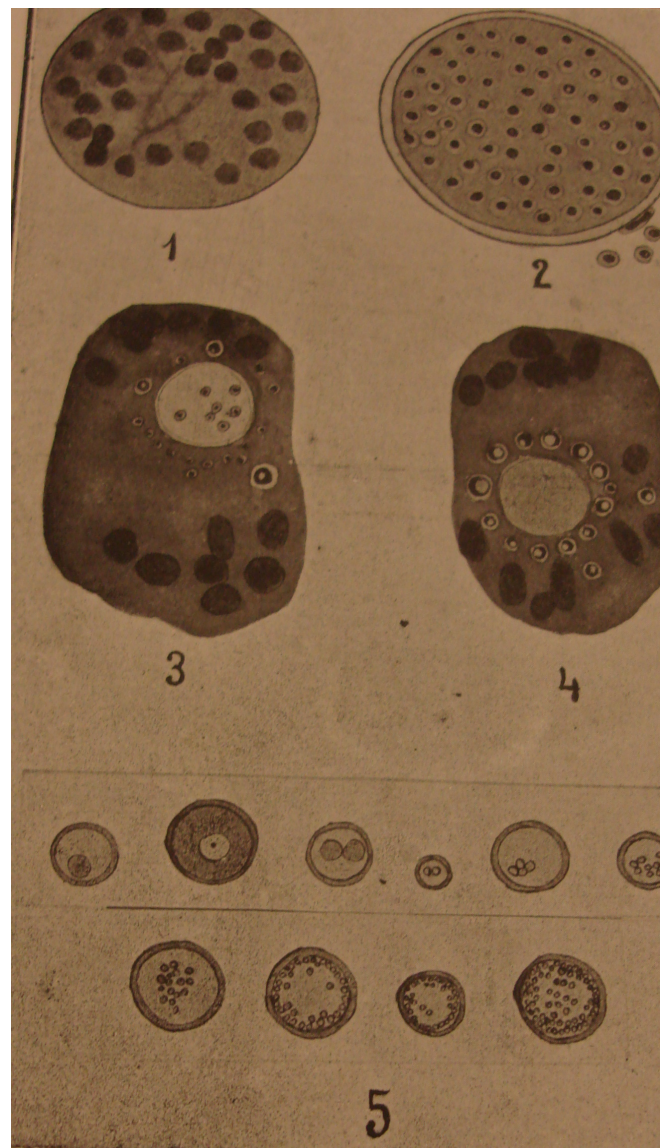


Figura 03- Reprodução do parasita. HABERFELD, Walter; HABERFELD, Axter. Blastomicose de localização abdominal e um caso desta moléstia combinado com dysenteria amoebiana. *Arquivos Brasileiros de Medicina*, n. 2-3, p.9, 1915.

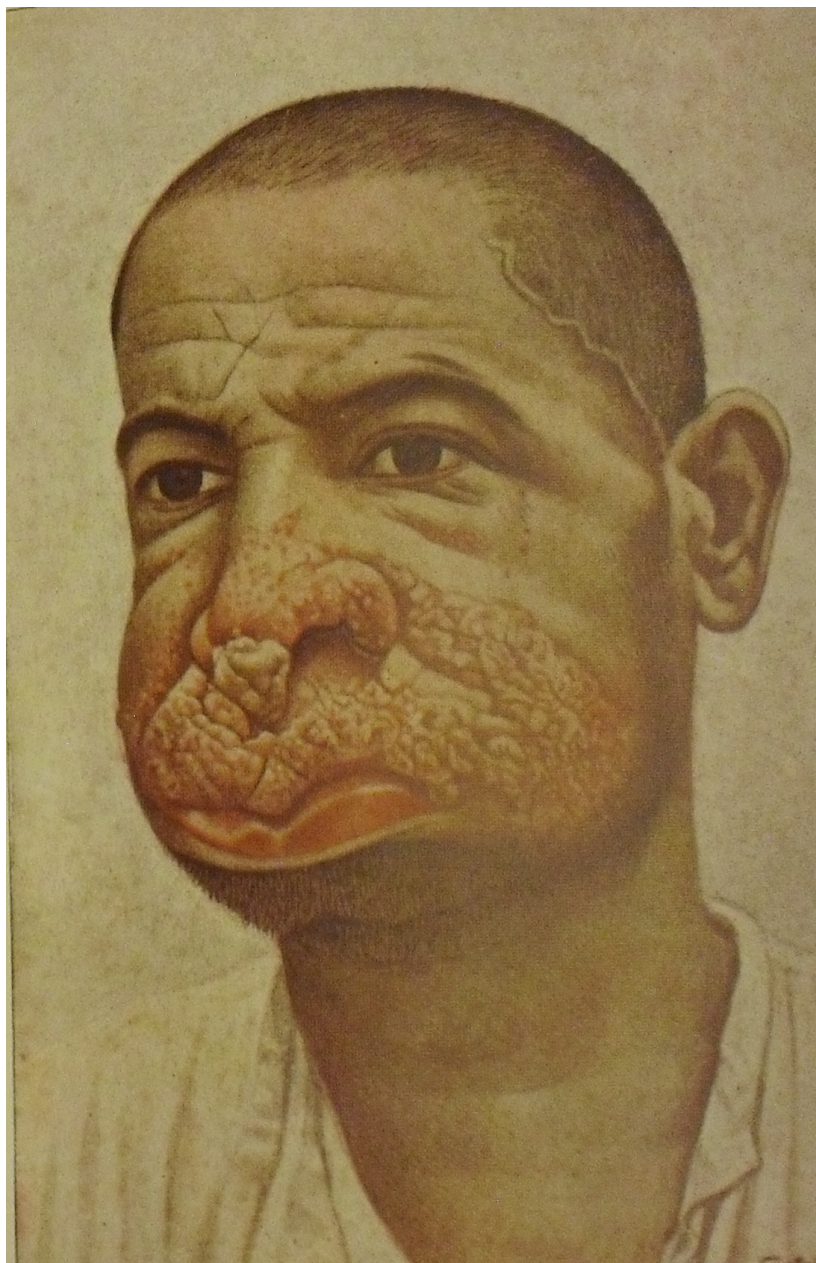


Figura 04 Caso de blastomicose brasileira relatado por Fonseca. Fonseca, Olympio da. *Parasitologia Médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1943, p. 255.

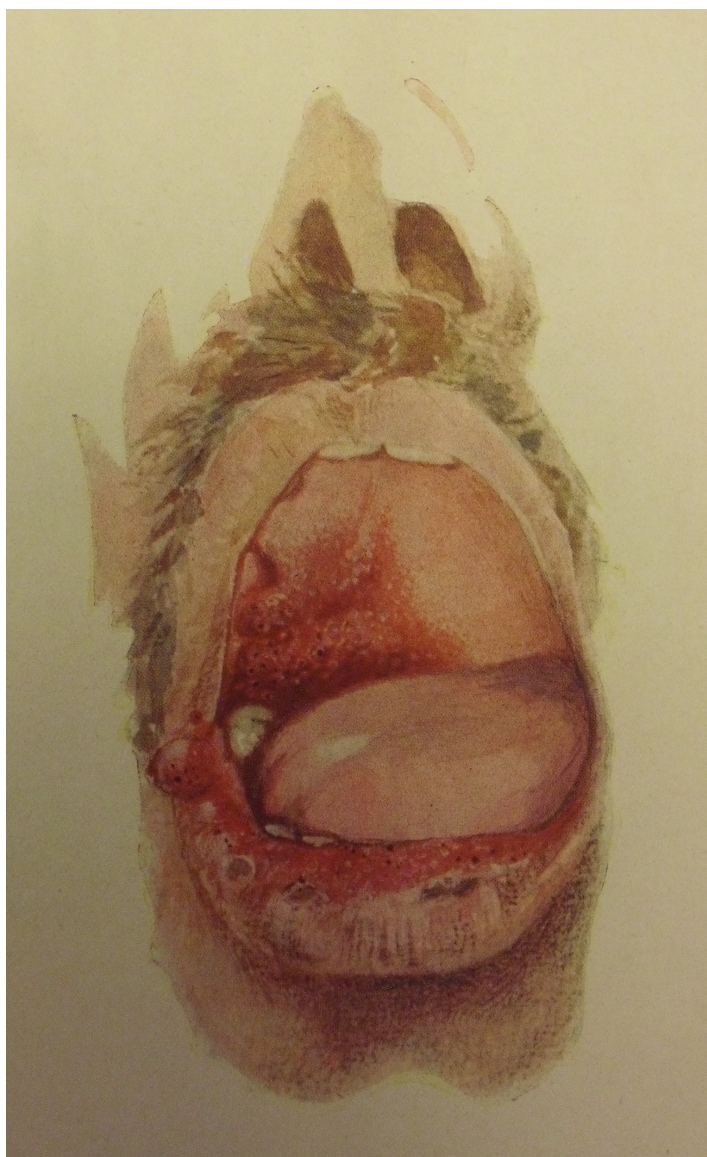


Figura 05 Estomatite moriforme de Aguiar Pupo. MOTTA, Ludgero Cunha, PUPO, AGUIAR, João Aguiar. Granulomatose paracoccididioidica. *Annaes da Faculdade de Medicina de São Paulo*, v. 12, n. 3, p. 407-427, 1936.