

Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial

www.elsevier.pt/spemd



Caso clínico

Blastomicose sul americana – apresentação de caso clínico tratado com associação de inidazóis sistémico e tópico

Gustavo Lopes Toledo^{a,*}, Clóvis Marzola^b, João Lopes Toledo Filho^c
e Marcos Maurício Capelari^d

^aProfessor do Curso de Especialização e Residência em Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial da APCD Regional de Bauru, Colégio Brasileiro de Cirurgia e Traumatologia BMF, Mestrando em Estomatologia e Biologia oral – Anatomia da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo – FOB- USP, São Paulo, Brasil

^bProfessor Titular aposentado de Cirurgia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo – FOB-USP, São Paulo, Brasil

^cProfessor Titular de Anatomia da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

^dProfessor do Curso de Especialização e Residência em Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial da APCD Regional de Bauru e Colégio Brasileiro de Cirurgia e Traumatologia BMF, São Paulo, Brasil

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido em 20 de Outubro de 2010

Aceite em 16 de Dezembro de 2010

Palavras-chave:

Blastomicose Sul Americana

Drogas Antifúngicas

Fluconazol

R E S U M O

Blastomicose Sul Americana, também conhecida como Paracoccidioidomicose, Blastomicose brasileira ou moléstia de Lutz, foi observada pela primeira vez no Brasil em 1908, por Adolpho Lutz. O pulmão é o órgão mais frequentemente acometido e dá origem a manifestações clínicas de maneira muito insidiosa. As lesões da mucosa oral, faringe e laringe são muito comuns e com frequência são a causa de consulta ao Médico Dentista ou ao clínico geral, em estado inicial as lesões, principalmente na língua podem simular carcinoma. Para tal, considera-se o manejo terapêutico da Blastomicose Sul Americana deve, obrigatoriamente, compreender além da utilização de drogas antifúngicas, o emprego de medidas que melhorem as condições gerais do paciente, e acompanhamento pós-terapêutico. Os principais medicamentos utilizados são a associação trimetropim/sulfametoxazol (co trimoxazol), itraconazol e cetoconazol. O diagnóstico definitivo desta patologia é obtido com a demonstração do agente etiológico em fluidos biológicos ou tecidos, principalmente por exame micológico direto e/ou histopatológico. Esse artigo traz um levantamento bibliográfico, bem como um caso clínico tratado com associação de inidazóis sistémico e tópico.

©2010 Publicado por Elsevier España, S.L. em nome da Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária. Todos os direitos reservados.

*Autor para correspondência.

Correio electrónico: gustavobuco@yahoo.com.br (G. Lopes Toledo).

South american blastomycosis – presentation of a clinical case treated with a combination of systemic and topical inidazois

A B S T R A C T

Keywords:

South American Blastomycosis
Antifungal drugs
Fluconazole

The South American Blastomycosis, also known as paracoccidioidomycosis, blastomycosis brazilian or illness of lutz, was first observed in Brazil in 1908 by Adolpho Lutz. The lung is the organ most commonly affected and gives rise to clinical manifestations in a very insidious way. Lesions of the oral mucosa, pharynx and larynx are very common and are often the cause of visits to the dentist or general practitioner in the initial lesions stage, especially in the tongue since it can simulate carcinoma. To this end, we consider the therapeutic management of South American blastomycosis must, necessarily, understand than the use of antifungal drugs, the use of measures to improve the overall condition of the patient, and post-therapeutic monitoring. The main drugs used are the combination trimethoprim / sulfamethoxazole (co-trimoxazole), itraconazole and ketoconazole. The definitive diagnosis of this condition is obtained with the demonstration of the etiologic agent in biological fluids or tissues, mainly by direct mycological examination and / or histopathology. This article presents a literature survey, as well as a clinical case treated with a combination of topical and systemical inidazóis.

©2010 Published by Elsevier España, S. L. on behalf of Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária. All rights reserved.

Introdução

Blastomicose Sul Americana, também conhecida como Blastomicose brasileira, Paracoccidioidomicose ou moléstia de Lutz, foi observada pela primeira vez no Brasil em 1908, por Adolpho Lutz, a quem chamou a atenção as lesões encontradas na boca dos pacientes. É uma micose sistêmica causada por um fungo dimórfico, autóctone (natural do país em que habita e proveniente das raças que ali sempre habitaram) da América Latina, encontrada principalmente no Brasil, Colômbia e Venezuela¹.

É mais comumente encontrada em pessoas entre a quarta e quinta décadas de vida, sendo uma patologia predominantemente do sexo masculino, em indivíduos comumente ligados à atividade agrícola, podendo também ocorrer em crianças de ambos os sexos e adolescentes².

A doença envolve primariamente os pulmões pela inalação, podendo, posteriormente, disseminar-se para vários órgãos e sistemas, originando lesões secundárias que ocorrem frequentemente nas mucosas, nos linfonodos, na pele e nas glândulas adrenais. As regiões da boca e pescoço constituem áreas importantes da manifestação da doença, visto que a mucosa bucal fornece substrato à vida saprófita do fungo em solo unicamente rico em proteínas, em locais onde as variações climáticas são mínimas. Nesses ambientes, os fungos crescem na fase micelial, produzindo conídeos que sobrevivem por vários meses, possibilitando a dispersão aérea. Inalados pelo homem, chegam até os alvéolos pulmonares, dando origem a uma infecção sub-clínica que poderá disseminar-se para outros órgãos por via linfohematogênica³.

As lesões da mucosa oral, faringe e laringe são muito comuns e resultam da disseminação hematogênica, a partir do foco primário pulmonar. Na boca, nota-se uma estomatite moriforme, também denominada pápulo-erosiva. Trata-se de uma estomatite de evolução lenta, exulcerada, com fundo de aspeto de múltiplas e finas granulações vermelhas. Às vezes podem apresentar-se também sob a forma de ulceração mais profunda. Predominam nas regiões labiais da mucosa jugal, gengivais, língua e palato, sobrevivendo além das lesões exulceradas, dores, sangramento, mobilidade dos dentes, sialorréia, edema^{4,5}.

As lesões iniciais, principalmente na língua podem simular carcinoma. O exame microscópico é obrigatório para o diagnóstico definitivo e diferencial. A identificação do agente etiológico pode ser obtida por visualização da fase leveduriforme do fungo em material colhido por raspagem das lesões, no escarro ou por biópsia, sendo este sem dúvida, o método mais confiável. Diversas técnicas de coloração histológica são utilizadas, entre elas a Hematoxilina-Eosina (HE), Periodic Acid Schiff (PAS) e a impregnação pela prata (Grocott)⁶.

Caso clínico

Paciente S.P.O., 43 anos de idade, leucoderma, gênero masculino, deu entrada no ambulatório do Serviço de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial do Hospital de Base da Associação Hospitalar de Bauru, SP, Brasil, apresentava múltiplas lesões ulcerativas de boca, em região de lábios, mucosa jugal (fig. 1), sulco gengivo-labial, gengiva inserida (fig. 2) e mucosa palatina. As ulcerações tinham aspeto moriforme e pontilhados



Figura 1 - Blastomicose na mucosa jugal e retromolar evidenciando úlceras pontilhado moriforme caraterístico.



Figura 2 - Blastomicose na gengiva inserida.

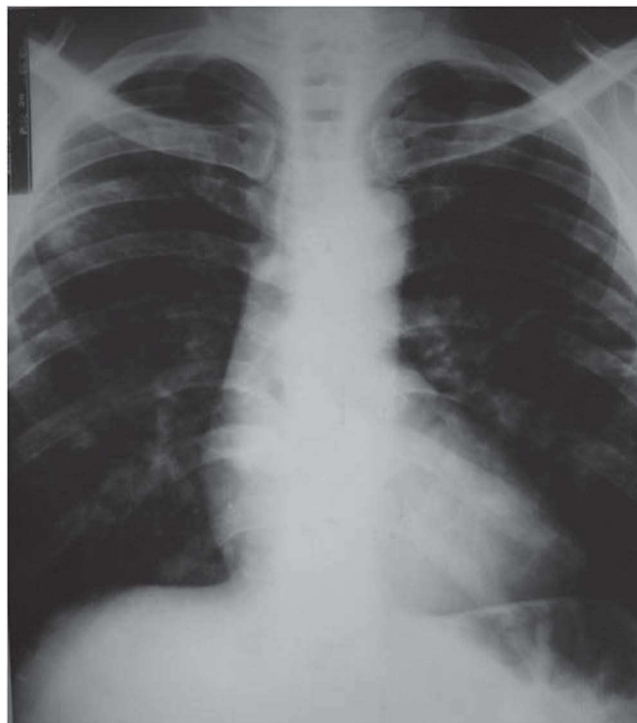


Figura 3 - Radiografia de tórax evidenciando comprometimento pulmonar pelo fungo paracoccidioidomicose.

<p>MACROSCOPIA :</p> <p>Vários fragmentos irregulares de tecidos que medem em conjunto 1.5 X 0.8 X 0.7 cm. Tem coloração castanho-esbranquiçada e consistência elástica.(V Fitm)</p> <p>MICROSCOPIA :</p> <p>Cortes de mucosa que apresenta intensa hiperplasia da epiderme com alongamento irregular das cristas. Na derme observa-se processo inflamatório crônico granulomatoso com grande número de células gigantes e infiltrado linfo-plasmocitário e microabscessos esparsos. No interior observa-se estruturas esféricas com dupla cápsula na coloração pelo PAS. Não há sinais de malignidade neste material.</p> <p>DIAGNÓSTICO: BIÓPSIA DE LESÃO DA BOCA:</p> <p>PARACOCCIDIOIDOMICOSE.</p>

Figura 4 - Resultado histológico.

hemorrágicos, o paciente queixava-se de dor e ardência; com evolução do quadro clínico de mais ou menos três meses. O paciente relatou ser lavrador (plasticultor) e relatou o hábito de mascar folhas (hortelã crua entre outros). Realizado exame radiográfico de tórax, apresentou velamento parcial em ambos os pulmões (fig. 3). Em hemograma completo, discreta eosinofilia. Foi efetuada biópsia incisional de duas lesões, obtendo-se o diagnóstico microscópico de Paracoccidioidomicose (Blastomicose Sul-Americana, fig. 4). O tratamento proposto iniciou-se logo após a constatação do diagnóstico com Fluconazol 150 mg dois comprimidos a cada semana (300 mg, 1 x por semana) e, aplicação tópica de Daktarin gel (miconazol) cinco vezes ao dia, colutório a base de água oxigenada 10 vol, bochechos 5 x ao dia, tratamento este mantido e endossado pela clínica médica pela qual o paciente passou por avaliação. O tratamento medicamentoso prolongou-se por seis meses, quando já não havia mais sintomatologia clínica e nem imagens radiográficas em raios-x de tórax que comprometessem os pulmões. Assim o paciente obteve alta do serviço da CTBMF e clínica médica, sendo liberado para dentisteria e reabilitação oral protética (fig. 5).



Figura 5 - Pós-operatório com 6 meses evidenciando completa cicatrização das lesões bucais.

Discussão

Na grande maioria dos casos relatados assim como no caso clínico descrito neste trabalho, os pacientes eram oriundos de regiões agrícolas coincidentes com a literatura descrita. Nas lesões sistêmicas da forma crônica da micose, os pulmões e os linfonodos, além da mucosa oral e orofaringe, são as regiões mais envolvidas. A maior incidência das lesões, nos lábios, gengivas, palato e língua estão em concordância com a literatura e com nosso caso clínico^{2,6,7}.

Os resultados apontam, como uma importante perspectiva em Saúde Pública, o tratamento da paracoccidiodomicose, com cetoconazol, tratamento proposto também no caso clínico relatado, muito embora outros estudos controlados sejam pacientes, em longo prazo, visando maior segurança no critério de cura⁸.

Pela obtenção dos resultados os autores revelaram que a frequência da patologia em relação à idade, é predominante na quarta e quinta décadas de vida. Nas lesões secundárias da boca, verificou-se maior incidência de lesões no palato. Entre as drogas utilizadas no tratamento da Paracoccidiodomicose, o maior índice de utilização foi para o sulfametoxazol-trimetropin (64,5%)⁹. No nosso caso clínico observou-se comprometimento pulmonar e a presença do fungo na região do palato duro. Quanto à droga proposta houve discordância, uma vez que utilizamos um derivado imidazólico e fluconazol via sistêmica.

A correlação epidemiológica entre os pacientes positivos à paracoccidiodina com antecedente de participação em lavoura de café e com aqueles indivíduos que referiam como atividade principal, aquela de apanhar o grão, mostrou associação estatisticamente significativa. A inter-relação mostra que o cultivo de café pode propiciar circunstancialmente a transmissão de *Paracoccidoides brasiliensis*, especialmente entre os apanhadores do grão. Relatórios orais sobre manifestação do PCM são essencialmente limitados ao adulto⁶.

Como foi descrito neste estudo, o envolvimento da mucosa oral é muito frequente, tendo muita importância para o diagnóstico clínico e, desde a sua fase oral os sinais são muito característicos. Na maioria das vezes as manifestações orais da doença se dão através de ulcerações cobertas por uma pequena granularidade de tecido como é relatado, contendo hemorragias, sendo os principais aspectos orais para esta doença. Parece não haver local específico da mucosa para a sua manifestação, embora o periodonto e tecidos sejam significativamente afetados, uma vez que o fungo é frequentemente isolado neste local, mesmo na ausência de lesões gengivais¹¹.

O conhecimento da paracoccidiodomicose apresenta grande interesse estomatológico, uma vez que até recentemente acreditava-se ser a orofaringe a porta de entrada do fungo, devido às inúmeras manifestações aí encontradas. Por essa razão, na maioria dos casos, os primeiros sinais e sintomas da doença irão conduzir o paciente ao Médico dentista ou ao otorrinolaringologista. Por não ser uma doença de notificação compulsória, torna-se difícil estabelecer a correta prevalência da paracoccidiodomicose no Brasil. Os dados existentes sobre sua distribuição geográfica e epidemiológica são fragmentários. Sua forma clínica mais comum reside nas lesões crônicas

com alteração progressiva do estado geral, afetando com frequência os pulmões e a cavidade oral. Daí, o conhecimento adequado desta micose pela classe otorrinolaringológica e odontológica ser relevante, sendo que o polimorfismo do seu quadro clínico implica em dificuldades no diagnóstico. Nos resultados encontrados, o gênero, a idade, a procedência e a profissão foram fatores determinantes na descrição do perfil epidemiológico e demográfico da doença, vindo de encontro ao relato de caso clínico do nosso estudo, sendo comparável com a literatura pertinente^{4,12}.

A PCM ocorre na maioria dos casos, em indivíduos que, podendo ser encontrado o hábito de mascar folhas e vegetais, usar talos e gravetos para palitar os dentes e apresentar as mãos sujas de terra. Casos onde as condições de higiene, nutricionais e socioeconômicas são precárias, confirmando a análise comparativa com o caso clínico exposto^{1,2,4-7,10-15}.

As biopsias de lesões orais de PCM extensas, ulcerativas e dolorosas são pouco comuns na rotina da odontologia, o que leva muitos casos da micose ser diagnosticados tardiamente; levando a sérios prejuízos para o doente. Diferentemente do ocorrido em nosso caso clínico, onde fora realizada uma biópsia incisiva, alguns estudos indicam que a citologia esfoliativa oral é um exame útil e válido na PCM, devido à simplicidade na sua execução, de baixo custo operacional, que não apresenta efeitos indesejáveis, podendo ser utilizado como exame de rotina de ambulatório no diagnóstico de lesões orais suspeitas¹⁶.

O tratamento da paracoccidiodomicose persiste como desafio não totalmente resolvido. Diferentes serviços seguem regras e preferências próprias, consequência da ausência de trabalhos que propiciem evidências científicas irrefutáveis, alguns autores relataram o uso de o itraconazol (50-100 mg/dia), cetoconazol (200-400 mg/dia), vindo de encontro ao tratamento proposto, e a sulfadiazina (150 mg/kg/dia fixos), restritos a casos clínicos moderados da paracoccidiodomicose. A variabilidade de dose utilizada, a manutenção pós-tratamento com sulfamídicos de lenta eliminação e o curto tempo de acompanhamento, limitam a interpretação dos dados. Nenhum artigo revisto nesta literatura relatou o uso de fluconazol e miconazol como o proposto no caso clínico relatado, mas relataram o uso de cetoconazol que pertence à mesma classe farmacológica (imidazólicos)^{1,3,17}.

No caso relatado e na maioria das casuísticas de PCM, os pacientes, em sua maioria, são homens adultos, tabagistas; e apresentam a forma crônica da doença. Destaca-se a proporção de casos agudos/subagudos (15,4%) que em nossa série foi maior do que a observada em outros países americanos. Lesões oro-faringo-laringeas ocorreram com maior frequência nas formas crônicas, tal como tem sido observado. O presente estudo demonstra bem esse fato, pois as lesões pulmonares foram significativamente mais frequentes nos casos crônicos. No diagnóstico da micose, quando há lesão acessível (cutânea, mucosa ou linfonodo superficial), o exame microscópico direto de material obtido das lesões deve ser o preferido por sua simplicidade e exatidão. Na terapêutica, o co-trimoxazol, por sua eficácia, tolerabilidade e fornecimento gratuito pela rede pública de saúde, diferentemente do tratamento proposto pelo presente estudo¹⁸.

As lesões orais estavam presentes em todos os pacientes da amostra deste estudo, sendo a maioria observada em mais de um sítio anatômico. A incidência de manifestações orais da PCM é consideravelmente alta e o tratamento é multidisciplinar¹⁹.

O paciente deve permanecer em tratamento e acompanhamento até a obtenção dos critérios de cura, com base nos parâmetros clínicos, radiológicos e sorológicos. Além do tratamento antifúngico específico, o paciente deverá receber assistência para as condições gerais como desnutrição, tratamento odontológico, doença de Addison e co-morbidades (tuberculose, AIDS, enteroparasitoses, infecções bacterianas pulmonares), corroborando todos os achados deste trabalho²⁰.

A comprovação diagnóstica pode ser realizada mediante exame micológico direto do exsudato das lesões ou fragmento de tecido, em que se observa o fungo com seu aspeto característico em “roda de leme”. O exame microscópico também é bastante útil, especialmente quando há poucos micro-organismos. O tratamento é realizado com medicações sistêmicas, havendo várias possibilidades, entre as quais os derivados sulfamídicos, a anfotericina B e os derivados imidazólicos. Esses são os mais frequentemente utilizados, sendo o itraconazol considerado a droga de escolha por alguns autores, devido ao tempo de tratamento mais breve em relação a outras drogas administradas por via oral (de três a seis meses), menor ocorrência de efeitos colaterais e menor taxa de recidiva²¹.

O tratamento com antifúngicos tem sido muito diversificado, aliado a complementação com trimetoprim-sulfametoxazol. A anfotericina B, o itraconazol e o trimetoprim-sulfametoxazol são opções terapêuticas, sendo a anfotericina B uma das principais, mesmo sendo considerada a possibilidade da nefrotoxicidade, uma complicação possível, que aliado ao estado de imunossupressão a que estão sujeitos estes pacientes possa vir a influir no resultado final. A administração precoce de anfotericina B, associada ou não a novos antifúngicos tem sido indicada para evitar a evolução desfavorável da doença²².

Conclusões

Com base na revista da literatura e considerando-a pertinente sobre a Paracoccidiodomicose pode se constatar que:

- O diagnóstico definitivo desta micose é obtido com a demonstração do agente etiológico em fluidos biológicos ou tecidos, principalmente por exame micológico direto e/ou histopatológico.
- O manejo terapêutico da paracoccidiodomicose, deve obrigatoriamente compreender além da utilização de drogas antifúngicas, o emprego de medidas que melhorem as condições gerais do paciente, e acompanhamento pós-terapêutico.
- Os principais medicamentos utilizados são; associação trimetoprim/sulfametoxazol (co trimoxazol), itraconazol e cetoconazol (derivados imidazólicos). Para tanto se sugere o tratamento relatado com êxito e o mesmo mantido por no mínimo 6 meses: Fluconazol 150 mg na dose semanal de 300 mg; Datares gel (miconazol), aplicação tópica 5 vezes ao dia; Bochechos com água oxigenada 10 vol., 5 vezes ao dia.
- É de suma importância à adequada anamnese e exame físico dos pacientes, realizadas pelos diversos profissionais de saúde, sobretudo Médico Dentista e Clínicos Gerais, visando obter informações quanto à procedência dos doentes, por vezes oriundos de regiões endêmicas, bem como perceber a existência de lesões localizadas e sistêmicas.

B I B L I O G R A F I A

1. Marques SA. Paracoccidiodomicose: Atualização epidemiológica, clínica e terapêutica. *An Bras Dermatol.* 2003;72: 135-50.
2. Fornajeiro N, Maluf MLF, Takahachi G, Svidzinski TIE. Inquérito Epidemiológico Sobre a Paracoccidiodomicose utilizando a gp43 em Dois Municípios do Noroeste do Paraná, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;63:191-3.
3. Verli FD, Marinho AS, Souza SC, Figueiredo MAZ, Yurgel LS. Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes portadores de paracoccidiodomicose no Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38:234-7.
4. Araújo MS. Estudo Epidemiológico de Pacientes com Paracoccidiodomicose Crônica, Com Avaliação da Sensibilidade do Exame Citológico Bucal, Utilizando a Coloração de Impregnação Pela Prata (Gomori-Grocott). *Rev Soc Bras Med Trop.* 1999;32:599-600.
5. Maluf ML, Pereira SR, Takahachi G. Prevalência de paracoccidiodomicose-infecção determinadas através de teste sorológico em doadores de sangue na região noroeste do Paraná, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36:11-6.
6. Bisnelli JC, Telles FQ, Josias AS, Rapoport J. Manifestações Estomatológicas da Paracoccidiodomicose. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2001;67:683-7.
7. Bittencourt JIM, Oliveira RM, Coutinho ZF. Paracoccidiodomycosis Mortality in the State of Paraná, Brazil 1980/1998. *Rep Public Health.* 2005;6:1854-6.
8. Almeida MC, Couto LAAM, Silva LHF, Carvalhal SS. Correlação Diagnóstica Anatomoclínica, Aferição Retrospectiva do Diagnóstico Clínico em Necrópsias. *Rev Saude Publ.* 1989;23: 285-91.
9. Marzola C, Bisinelli J, Ferreira SLM. Manifestações estomatológicas da paracoccidiodomicose. *Rev Odontol.* 2006; 6:115-30.
10. Gervini RL, Vettorato G, Lecompte SM, Biasi TB, Ruthner FG, Kronbauer FL. Paracoccidiodomicose da Região Ocular: Relato de Dois Casos e Revisão da Literatura. *An Bras Dermatol.* 2004;79:69-78.
11. Fonseca ERS, Pardal PO, Severo LC. Paracoccidiodomicose em Crianças do Belém do Pará. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1999; 31:31-3.
12. Leal MBL, Borges G, Silva Junior RG, Aguiar AAX, Almeida BR, Vieira MAC. Paracoccidiodomicose em Hemisfério Cerebral e Tronco Encefálico. *Arq Neuropsiquiatria.* 2006;3:686-9.
13. Colares SF, Marcantônio S, Zambonato S, Severo LC. Paracoccidiodomicose Aguda/Subaguda Disseminada. Primeiro Caso no Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1998;31:563-7.
14. Migliari DA, Sugaya NN, Mimura MA, Cuce LC. Periodontal aspect of the paracoccidiodomycosis. *Rev Inst Med Trop.* 1998;40:15-8.

15. Neves RP, Magalhães OMC, Lacerda AM. An usual case of paracoccidioidomycosis in Brazil. *Brazilian Microbiol.* 2007; 38:84-5.
16. Vergara S. Contribuição ao estudo epidemiológico da paracoccidioidomicose: Estudo em área de cultivo de café. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1997;30:83-6.
17. Yasuda MAS, Telles FQ, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML. Consenso em paracoccidioidomicose. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39:297-310.
18. Palheta FX, Moreira JS, Martins ACC, Cruz FJ, Gomes ER, Pezzin-Palheta AC. Estudo de 26 casos de paracoccidioidomicose avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia da Fundação Oswaldo Cruz. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003;69:622-7.
19. Santos WA, Silva BM, Passos ED, Zandonade E, Falqueto A. Associação entre tabagismo e paracoccidioidomicose: Estudo de caso-controle no Estado do Espírito Santo. *Brasil. Cad Saude Publ.* 2003;19:245-53.
20. Trad HS, Trad CS, Elias J, Muglia VF. Revisão radiológica de 173 casos consecutivos de paracoccidioidomicose. *Radiol Bras.* 2006;6:175-9.
21. Paniago AMM, Agular JIA, Cunha RV, Pereira GROL, Londero AT, Wanke B. Paracoccidioidomicose: Estudo epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36:455-9.
22. Unterkircher CS, Leão MVP, Blotta MHSL, Camargo ZP. Natural antibiodes in paracoccidioidomycosis. *Bras Microbiol.* 2004;35:59-63.