

15.17.02

REYNALDO QUAGLIATO JUNIOR

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, sob a orientação do Prof. Dr. Walter Pinto Junior, para obtenção do título de Doutor em Medicina, em 1988.

Walter Pinto Junior
Prof. Dr. Walter Pinto Junior

**CONSIDERAÇÕES A RESPEITO DA
PARACOCCIDIOIDOMICOSE E SUA
CORRELAÇÃO COM NÍVEIS SÉRICOS
DE ALFA-1-ANTITRIPSINA**

**Tese apresentada à Faculdade
de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do
título de Doutor.**

Orientador: Prof. Dr. Walter Pinto Junior

1988

Í N D I C E

I. INTRODUÇÃO	01
II. ALFA-1-ANTITRIPSINA - ANÁLISE DA LITERATURA	05
1. Características bioquímicas e fisiológicas	05
2. Interações da alfa-1-AT com elastase dos neutrófilos ...	09
3. Outras funções	10
4. Mecanismos de agressão pulmonar	10
5. Relação entre alfa-1-AT e Enfisema Pulmonar	13
6. Deficiência de alfa-1-AT e outras doenças	16
III. PARACOCCIDIOIDOMICOSE - ANÁLISE DA LITERATURA	18
1. Histórico	18
2. Fontes de infecção	19
3. Patogenia	19
4. Penetração do fungo.....	20
5. Evolução	22
6. Formas pulmonares	24
7. Aspectos radiográficos	26
8. Função Pulmonar.....	28
9. Diagnóstico	28
IV. OBJETIVOS DO TRABALHO	33
V. CASUÍSTICA E MÉTODOS	34
VI. RESULTADOS	37
VII. DISCUSSÃO	52
VIII. CONCLUSÕES	62
IX. RESUMO	64
X. ABSTRACT	66
XI. ANEXO I - TABELAS	68
XII. ANEXO II - DESCRIÇÃO DOS CASOS	93
XIII. BIBLIOGRAFIA	104

DEDICATÓRIA

A família e a Medicina são meus dois amores maiores.

A família, apesar das habituais discussões com os filhos, agrada-me muito e sinto-me muito bem estando em casa com eles.

Quanto a Medicina, gosto muito da parte didática, das aulas, discussões de casos, reuniões com alunos e residentes, mas é no atendimento ao paciente que tenho a maior vibração, principalmente quando ele consegue curar-se (fato não comum na clínica diária).

A soma destes dois fatores ocupou a maior parte do meu tempo nos últimos 20 anos. E o que é pior: quando do ponto de vista assistencial o trabalho é muito grande, resta-me pouco tempo para a família, e quando o número de pacientes é pequeno, o meu tempo disponível, como bom paulista, é dedicado a preocupação pela diminuição da clínica e ânsia para encontrar mais trabalho médico.

Tudo isto é para justificar a falta de interesse, no início, e a falta de tempo depois, para este trabalho de tese que veio com um grande atraso.

Demorou mas chegou, e ele é dedicado exatamente aos responsáveis pelo seu atraso:

a família - meus falecidos pais, Reynaldo e Elvina que deixaram exemplos de honestidade, amor a profissão e família, dignidade e respeito ao próximo;

minha esposa, Elizabeth, que junto comigo tenta transmitir os ensinamentos adquiridos para meus filhos, Pedro, Érica e Lucas;

e a Medicina, em particular a Pneumologia, com sonhos que seja sempre de bom padrão e acessível ao povo; e a UNICAMP; com sonhos de remuneração digna do nosso trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Walter Pinto Junior, pelo seu incentivo e paciência;

Ao Prof. Dr. Miguel Ignacio Tobar Acosta, pelas preciosas correções do texto;

A Dra. Aurora Santana de Caticha, pela colaboração nos exames laboratoriais;

Ao Prof. Dr. Luis Alberto Magna, pela análise estatística dos dados;

Aos colegas residentes e docentes da disciplina de Pneumologia, pela cooperação;

A Srta. Maria Cláudia Furlan, responsável pela datilografia do texto.

1. INTRODUÇÃO

Em 16 anos de atendimento na UNICAMP, a Disciplina de Pneumologia acompanhou mais de 200 casos de Paracoccidioidomicose juntamente com as disciplinas de Moléstias Infecciosas e Dermatologia.

Dentre as muitas observações feitas nesses pacientes, algumas delas já foram relatadas na literatura pertinente (1,10,11,22,48,51,78,79,96,101,127,128,129,136,143,154,161,162,164,169,77,182,195). Assim, as nossas observações consonantes com a literatura são:

1. Houve grande predomínio no sexo masculino, geralmente lavradores ou pessoas que estiveram na zona rural;
2. A doença ocorreu na grande maioria em adultos, sendo rara em crianças;
3. A forma ganglionar ocorreu principalmente em jovens, muitas vezes sem lesão pulmonar aparente enquanto que nos adultos o acometimento pulmonar foi uma constante;
4. Nos pacientes portadores da forma pulmonar do adulto houve uma grande dissociação entre os quadros clínicos e radiográficos, ou seja, vários pacientes eram assintomáticos ou oligossintomáticos com exame físico quase sem anormalidades e apresentavam radiografias muito alteradas;
5. O exame radiográfico de tórax revelou acometimento intersticial na grande maioria dos casos, semelhante ao padrão clássico. Por vezes ele é associado ao tipo acinar formando algumas áreas exsudativas; nestes casos ocorreram cavitações, geralmente de campos médios, e a presença do fungo no escarro foi muito mais frequente;

6. A Fibrose Pulmonar em consequência do acometimento parenquimatoso ocorreu em alguns casos levando a distorções brônquicas e quadros graves de insuficiência respiratória, cor pulmonale e óbito. Ela foi anotada com menor frequência que na Tuberculose;

7. O acometimento pleural foi raro e aconteceu mais por reação pleural, às vezes extensa, confirmada por necrópsias em casos de Fibrose Pulmonar e Cor Pulmonale. O derrame pleural foi anotado em poucos casos, quase sempre com outra causa para justificá-lo tal como hipoproteïnemia ou processo infeccioso bacteriano com empiema. O achado do fungo no líquido pleural ocorreu somente em um caso;

8. O acometimento nos ossos do tórax ocorreu preferencialmente na clavícula e arcos costais tendo já sido motivo de tese de doutoramento na nossa Faculdade de Medicina (148);

9. As lesões cardíacas (pericárdio, miocárdio e endocárdio) foram raras;

10. A associação Paracoccidioidomicose-Tuberculose em nosso material foi bem menor do que a anotada na literatura (10 a 20%). Encontramos, isto sim, na história prévia, uma série de pacientes que foram tratados como tuberculosos, inclusive com internação em hospitais especializados, mas sem o achado da micobactéria ou melhora clínica. Mais tarde estes pacientes foram diagnosticados como Paracoccidioidomicose (com o achado do fungo) e melhoraram sensivelmente ou até "curaram" com o uso de medicação antifúngica, denotando erro diagnóstico prévio e não associação de doença.

Um fato por nós observado e sem relato anterior diz respeito ao radiograma de tórax na Paracoccidioidomicose. Como já foi descrito, o seu aspecto radiográfico clássico é muito característico

com acometimento intersticial ou interstício-alveolar difuso, bilateral, simétrico, ocupando mais os campos médios, com pouco ou nenhum acometimento pleural, hiperinsuflação basal e às vezes cavitações nos campos médios.

As vezes, porém, o aspecto radiográfico é semelhante a dezenas de pneumopatias difusas, tais como Pneumoconioses, Tuberculose, Sarcoidose, Fibrose Idiopática, Colagenoses, etc. Em cerca de 15% dos casos de Paracoccidioidomicose encontramos um sinal sugestivo na radiografia em perfil, que até o momento não foi encontrado em outra doença. Apesar do acometimento pulmonar nesta Micose ser difuso na radiografia em Pósterio-Anterior (P.A.), no perfil verificamos que as áreas retro-esternal e retro-cardíaca estão poupadas parcialmente, formando uma imagem semelhante a λ ou X.

Este sinal para nós revelou-se muito importante porque apesar de sua baixa incidência mostrou-se até agora específico na Paracoccidioidomicose, servindo como diagnóstico diferencial.

Outro fato por nós observado no decorrer dos anos foi o seguinte: o acometimento pulmonar da forma adulta ocorreu na grande maioria dos casos em pacientes da raça caucasóide, com sobrenomes de ascendência européia, pele clara e olhos geralmente claros. Coincidência ou não verificamos que os pacientes da raça negróide apresentavam mais a forma juvenil com maior acometimento linfonodular ou cutâneo e pouco pulmonar, independente de idade, muitas vezes com formas disseminadas e graves, levando a maior número de óbitos.

Partindo desta observação de que a raça caucasóide era muito mais acometida pela Micose, principalmente com a Forma Pulmonar do adulto, pensamos que este fato poderia ser explicado por alguma variação racial.

Existem muitos trabalhos mostrando a relação entre deficiência de α_1 -Antitripsina (α_1 -AT) e Enfisema Pulmonar (13,19,42,54,56,57,58,66,67,74,81,86,87,88,89,91,93,99,111,144,171,187,191,193,196); além de outros sem confirmação da sua relação com outras doenças pulmonares tais como Bronquiectasias (12,92,121,175,203), Fibrose Pulmonar (70) ou Síndrome de Angústia Respiratória (138).

Como a deficiência de α_1 -AT teoricamente deixaria de proteger o parênquima pulmonar de lesões provocadas por proteínas, e esta deficiência ocorre mais na raça caucasóide, pensamos em estudar os níveis séricos desta enzima nos pacientes portadores de Paracoccidioidomicose para tentarmos desta forma justificar o maior acometimento pulmonar na raça caucasóide, independente do diagnóstico de Enfisema Pulmonar nestes pacientes.

II. ALFA-1-ANTITRIPSINA - ANÁLISE DA LITERATURA

1. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS E FISIOLÓGICAS DA ALFA-1-ANTITRIPSINA

A fração α_1 -da globulina é a substância responsável por cerca de 90% da capacidade de inibição da tripsina pelo soro humano. O principal inibidor da tripsina foi identificado em 1962 como sendo a α_1 -3,5-s.-glicoproteína, denominada α_1 -antitripsina (α_1 -AT)(94). Outros inibidores são α_2 -antitripsina, α_2 -macroglobulina, α_1 -antiquimiotripsina e inibidor da inter- α_1 -tripsina-1 (108,137).

A α_1 -AT é produzida no hepatócito a partir do 29º dia de vida intra-uterina e mantém concentrações séricas entre 150 e 200 mg/dl. Pode ser encontrada na lágrima, secreção tráqueo-brônquica, saliva, líquidos céfalo-raquidiano e amniótico, plaquetas, megacariócitos, monócitos, macrófagos alveolares, linfócitos, leucócitos polimorfonucleares e ilhotas pancreáticas, porém pouco contribuindo para seus níveis séricos (66).

A molécula de α_1 -AT é constituída por uma simples cadeia de polipeptídeos, da qual 10 a 15% é composta por cadeias laterais de carboidratos. Seu peso molecular varia de 47.000 a 52.000 (66). Esta macromolécula apresenta um grande grau de heterogeneidade genética, pois ela possui cerca de 33 variantes (alelos codominantes), pertencentes a um loco de cromossomo autossômico. O padrão de herança da α_1 -AT é autossômico codominante.

Para simbolizar os alelos, em 1965 foi introduzido o uso de letras.

Em 1967 observou-se que as proteínas do sistema Pr correspondiam a α_1 -AT e este símbolo foi substituído por Pi (inibidor de protease). Para marcar os alelos o símbolo Pi é seguido de um asterisco e do símbolo do alelo. Exemplo: PiXS (44).

As faixas de migração de α_1 -AT dividem-se em cinco. Em cerca de 90% das pessoas elas situam-se em uma mesma posição e devido à alta incidência desta mobilidade eletroforética ela é considerada normal, recebendo a letra M (middle) para denominá-la.

O alelo mais comum foi denominado M (aproximadamente 95% da população dos Estados Unidos da América é PiMM). O genótipo MM é o mais comum em todas as populações. Nos caucasóides chega a 86,5% de acordo com Cole (42) e 89,5% de acordo com Morse (144) com heterozigotos constituindo uma minoria. O mesmo diz respeito aos europeus do Norte (52).

O padrão M detectado constitui um dos 3 diferentes alelos: M1, M2 e M3, dos quais o M1 é o mais frequente.

Aqueles determinantes de proteínas com maior mobilidade seriam referidos por letras anteriores à letra M e os mais lentos por letras posteriores a ela.

As concentrações séricas normais de α_1 -AT foram inicialmente relatadas como $212 \pm 32,0$ mg/dl. Estudos mais recentes com "standarts" purificados indicam que sua concentração normal é de $136 \pm 17,6$ mg/dl. Estes procedimentos purificadores utilizam precipitação de sulfato de amônia, cromatografia por gel e cromatografia com troca de íon em celulose DEAE e Sephadex-QAE. Enquanto os portadores de PiMM possuem níveis séricos entre 150 a 250 mg/dl, os portadores de PiZZ tem níveis de α_1 -AT 10 a 15% do normal. Isto acontece devido a substi-

tuição de uma lisina por um ácido glutâmico na posição 53 do terminal C da molécula. Esta simples substituição afeta significativamente a liberação de α_1 -AT dos hepatócitos resultando em grande queda nos níveis séricos verificados no homozigoto PIZZ (95,97,186).

Os fenótipos Pi mais comuns são MM, MS e MZ. De acordo com Cole (42) o fenótipo MZ corresponde a 3,86% da população e o MS a 7,9%. Os trabalhos de Morse indicam MS= 7,1% e MZ= 3% do número total (144). A frequência do alelo S é maior na população da Península Ibérica, chegando a 11,52% em Portugal e 11,50% na Espanha, sendo mínima no Japão e baixa na África (94,98).

Quanto aos alelos, os mais comuns são PiS, PiZ e PiF. Alguns estudos sugerem que a proteína PIM quando estocada em condições irregulares pode levar ao padrão PiF (160).

O nível sérico da α_1 -AT aumenta no pós-operatório, gravidez, uso de anticoncepcionais orais, dietilestilbestrol, injeções endovenosas de vacinas anti-tíficas, neoplasias, queimaduras severas e infecções bacterianas, sendo considerada uma proteína reatora de fase aguda (9,75).

Em 1963 foi demonstrada a presença de α_1 -AT na urina, posteriormente no colostro, leite materno, muco cervical e líquido sinovial (94).

Alguns autores encontraram maiores valores médios de capacidade de inibição de tripsina entre fumantes.

A α_1 -AT inibe uma variedade de proteases incluindo tripsina, tripsina pancreática humana, catepsina G, elastase pancreática, plasmina, fator XIII, fator XI, trombina, quimiotripsina e plasmina. Devido a estas múltiplas funções, o termo α_1 -AT é por alguns denominado α_1 -antiprotease ou inibidor de α_1 -protease (76).

Sua função mais específica é inibir a elastase dos neutrófilos, uma protease de largo espectro capaz de degradar a estrutura proteica, comprometendo a matriz extra-celular dos tecidos.

Laurell e Eriksson em 1963 observaram que indivíduos com deficiência marcante de α_1 -AT também tinham Enfisema Pulmonar. Verificou-se que esta substância era herdada como um gene recessivo autossômico (108).

O resultado desta deficiência de α_1 -AT seria a pequena atividade sérica de antielastase nestes indivíduos. Em muitos órgãos não existem grandes consequências deste fato; mas o pulmão insuficientemente protegido é muito vulnerável a elastase (112).

Esta é a teoria protease-antiprotease ou elastase-antielastase para a destruição do parênquima pulmonar: o pulmão está adequadamente protegido da atividade da elastase pela antielastase, própria da α_1 -AT que se difunde através das paredes alveolares. Quando existe deficiência de α_1 -AT, ou quantidades maiores de elastases são instiladas nas vias aéreas inferiores, há um desequilíbrio com predomínio da atividade de elastase e destruição do parênquima pulmonar.

Existem duas fontes principais de elastase no pulmão humano: neutrófilos e macrófagos alveolares; a α_1 -AT é um inibidor efetivo da primeira e não da segunda (24).

A α_1 -AT provê aproximadamente 90% de atividade antielastase do soro, mas só uma pequena proporção de atividade sérica contra proteases como plasmina ou trombina.

O maior local de ação da α_1 -AT como uma antielastase está nos tecidos e não no sangue. Não há evidência de qualquer consequência adversa intravascular de deficiência de α_1 -AT mesmo naqueles que não a tem praticamente no soro.

2. INTERAÇÃO DE α_1 -ANTITRIPSINA COM ELASTASE DOS NEUTRÓFILOS

A α_1 -AT inibe a elastase dos neutrófilos interagindo com a protease para formar um complexo sólido com uma constante baixa de dissociação.

É aceito que a α_1 -AT inibe a elastase do neutrófilo em uma relação molar 1:1. Desde que ela se combina com a protease há limitada fragmentação proteolítica de α_1 -AT na ligação metionina serina dentro do local ativo, daí a molécula de α_1 -AT ser incapaz de agir novamente como antiprotease.

Certos aspectos da inibição são bem entendidos: a α_1 -AT inibe enzimas por ligações rápidas e estreitas e é inativada, ou seja, um excesso de no mínimo 2 M de α_1 -AT é necessário para inibição completa das elastases, porque elas também atacam um local não inibidor de α_1 -AT, inativando-a.

Na base molar, o tipo purificado α_1 -ATZ é igualmente tão efetivo como antielastase quanto a variante M. A explicação é que a lisina para a substituição do ácido glutâmico na molécula Z está suficientemente distante do local ativo da molécula e portanto, não afeta sua função antiprotease. Este fato demonstra que o maior problema na deficiência de α_1 -AT é uma redução no número de suas moléculas no soro e não da atividade antielastase de cada molécula.

Quando a α_1 -AT entra em contato com a elastase, a metionina no lugar ativo de α_1 -AT deve estar na forma reduzida.

Se esta metionina reduzida é oxidada, a associação constante de α_1 -AT com a elastase dos neutrófilos está reduzida por um

fator de 2.000, ou seja, enquanto que a quantidade média constante para α_1 -AT normal é $6,5 \times 10$ M/S, a quantidade constante para a α_1 -AT oxidada é $3,1 \times 10$ M/S. Desde que o seu papel protetor depende de sua habilidade de evitar o ataque da elastase a estruturas alveolares *in vivo*, esta função é crítica no papel de α_1 -AT no pulmão. Este conceito é muito importante em situações nas quais as estruturas alveolares estão expostas a oxidantes, tais como aqueles produzidos pela fumaça do cigarro (157,189).

3. OUTRAS FUNÇÕES DE α_1 -AT

Além de sua função como antielastase, a α_1 -AT liga-se a IgA e influencia uma variedade de processos fisiológicos, tais como as respostas dos macrófagos às linfocinas dos leucócitos polimorfonucleares ao estímulo quimiotático e a produção de imunoglobulinas (8,14,24,103,202).

4. α_1 -AT E MECANISMOS DE AGRESSÃO PULMONAR

Papel da elastase dos neutrófilos

Em 1965, Gross e col. acrescentaram papaína que é uma enzima proteolítica nos pulmões de pequenos animais. Depois de poucas semanas os animais desenvolveram características patológicas e fisiológicas de Enfisema Pulmonar. Foi também estabelecido que a elastase do neutrófilo humano isolada pode produzir lesões semelhantes ao enfisema no cão (81).

A circulação pulmonar é capaz de remover rapidamente e livrar-se de grandes quantidades de neutrófilos, assim como estocar e destruir leucócitos.

Trabalhos mais recentes tem demonstrado que o "turn-over" de neutrófilos nos pulmões não é tão grande e estes neutrófilos podem ser encontrados em lavados alveolares (190).

Em estudos em coelhos estimou-se que os pulmões humanos podem ser expostos a aproximadamente 8 mg de elastase de neutrófilos em um ano. Esta quantidade deve ser suficiente para causar enfisema se permanecer sem inibição nos alvéolos dos pacientes.

Já foi determinado que os macrófagos alveolares humanos secretam um fator liberador de enzimas capaz de causar liberação de mieloperoxidase, lisosina e elastase de citocalarina B de neutrófilos humanos tratados e liberação de elastase de neutrófilos associados com membranas Millipore na ausência de citocalarina B.

A liberação de mieloperoxidase pelo fator liberador de enzima pode ser importante no desenvolvimento do Enfisema. A mieloperoxidase inativa a α_1 -AT na presença dos íons halide e peróxido de hidrogênio. Os macrófagos secretam peróxido de hidrogênio no seu meio imediato. Então fatores secretados por macrófagos alveolares podem iniciar a liberação de mieloperoxidase dos neutrófilos, que pode destruir α_1 -AT e predispor a injúria proteolítica pulmonar mediada por elastase dos neutrófilos.

A concentração de elastase em neutrófilos pode representar um fator de risco para o desenvolvimento de Doenças de Limitação Crônica do fluxo aéreo e o balanço de atividade protease-antiprotease pulmonar é muito importante na presença ou ausência da doença.

A atividade anti-proteolítica do lavado é devido a α_1 -AT. Alguns autores acham que a α_1 -AT é o maior inibidor de proteases no lavado bronco-alveolar, outros acham que 85% deste lavado apresentam inibidores vários (189). Por outro lado, o fator IV plaquetário secretado por plaquetas ativas é inibidor de colegendase dos neutrófilos é capaz de estimular a ação da elastase dos neutrófilos na degradação da elastina pulmonar.

Existem possivelmente múltiplos locais ativos da α_1 -AT, mas o seu local ativo contém uma ligação peptídica metionina-serina. A inibição da elastase pela α_1 -AT depende da integridade desta ligação no local de atividade.

Como já foi descrito, a oxidação de α_1 -AT reduz sua média de associação com a elastase dos neutrófilos por um fator de 2.000 e qualquer complexo elastase α_1 -AT formado parece ser menos estável que o normal.

Então a oxidação do local ativo resulta em interação reduzida de α_1 -AT com neutrófilos, elastase pancreática e tripsina.

A consequência disto é que quando a atividade de α_1 -AT circulante é deprimida em animais experimentais com um oxidante químico, desenvolve-se alterações compatíveis com os primeiros estágios de enfisema.

Os pulmões humanos são expostos a agentes oxidantes da poluição ambiental, do cigarro e fontes endógenas, como macrófagos alveolares e neutrófilos (89).

Os macrófagos alveolares podem possuir uma estearase semelhante a elastase de lisosoma com propriedades diferentes das elastases nos leucócitos. Cada uma destas enzimas é ativa em pH neutro ou alcalino.

é possível que pessoas com deficiência de α_1 -AT que também tenham deficiência de protease lisossômica dos leucócitos mantenham um balanço relativamente normal protease-antiprotease (69).

Alguns estudos sugerem que as antiproteases são inativadas pelo tabaco e que a oxidação é o mecanismo responsável pela inibição de α_1 -AT com o tabaco. Uma redução duas vezes maior na atividade inibitória de α_1 -AT foi encontrada em lavados pulmonares de fumantes comparados com os lavados de não fumantes.

Em lavado de pulmões de fumantes evidenciou-se que a α_1 -AT é inativada *in vivo* pela oxidação (66,189,190).

O peróxido de hidrogênio aumenta a capacidade oxidativa do tabaco e sua habilidade de inativar α_1 -AT. Como as primeiras lesões do tabaco consistem em coleções de macrófagos nas pequenas vias aéreas, e como estas células secretam peróxido de hidrogênio, as áreas vizinhas são particularmente letais a α_1 -AT.

Parece que o tabaco também reduz a nova síntese de elastina lesada. A exposição ao tabaco retarda a reparação de elastina *in vivo*, em mais de 40% (68,98).

5. RELACÃO ENTRE α_1 -AT E ENFISEMA PULMONAR

A associação entre deficiência de α_1 -AT e enfisema pulmonar foi descrita inicialmente por Eriksson (1964)(56).

Laurell e Eriksson em 1963 descreveram pela primeira vez alterações quantitativas de α_1 -AT no soro de 5 pacientes (108). Estes apresentavam aproximadamente 10% da concentração normal de α_1 -AT.

O Enfisema Pulmonar é uma doença conhecida desde o século XVII quando foi descrita por Sir John Floyer. Apesar de muito conhecida e estudada, a sua definição atual foi emitida apenas em 1959 no "Ciba Guest Symposium" como: "aumento distal aos bronquíolos terminais com destruição alveolar". Existem ainda controvérsias quanto à necessidade ou não de haver destruição alveolar, alegando-se que quando não há destruição existe apenas uma hiperdistensibilidade pulmonar.

A definição de Enfisema Pulmonar é eminentemente de anatomia patológica apesar do indiscriminado uso clínico para este diagnóstico, por exemplo: exame físico típico de Enfisema Pulmonar, radiografia diagnóstica de Enfisema Pulmonar, de tal modo que atualmente é mais utilizado o termo Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica para estes quadros clínicos e radiográficos (199).

Dentre os vários tipos de Enfisema Pulmonar, foram descritos dois principais: Centroacinar e Panacinar. O Enfisema Centroacinar refere-se a dilatação e destruição ao nível dos bronquíolos respiratórios e sua patogenia, apesar de ainda não totalmente esclarecida, está relacionada a bronquite crônica e ao hábito de fumar (40,53, 54,187).

O Enfisema Panacinar é aquele que apresenta destruição uniforme dos ácinos e que foi associado a deficiência de α_1 -AT em 1963 por Laurell & Eriksson (17,19,33,56,57,69,86,87,88,89,93,111,144,170, 171,181,188,191,196).

Gross e col. demonstraram que injeções intra-traqueais de papaína podiam provocar Enfisema Pulmonar em ratos (81).

Liebermann sugere 2 modos de ação da papaína para provocar Enfisema Pulmonar: a exposição aguda e intensa que leva ao Enfi-

sema Centroacinar e a segunda por contato prolongado, que levaria ao Enfisema Panacinar (77,111,172).

Goldring e col. (77) demonstraram que hamsters expostos a uma solução de papaína a 3% com aerosol por 4 horas desenvolveram desconforto respiratório 18 horas após e Enfisema Pulmonar em 4 a 6 semanas, relacionando a severidade das lesões com a dose utilizada.

A formação do Enfisema Pulmonar também ocorre com homogeneizados de leucócitos polimorfonucleares e macrófagos alveolares pela sua ação proteolítica, além da introdução intra-traqueal de outras substâncias tipo elastase pancreática de origem suína (77) ou elastase obtida de leucócitos humanos.

O Enfisema Pulmonar ocasionado pela papaína e elastase ocorre pela sua ação digestiva sobre a elastina.

No início há uma diminuição da elastina após a exposição a elastase, depois há uma síntese adicional de elastina, porém de forma anômala, não conseguindo restabelecer a estrutura normal dos pulmões (17,33).

Quando ocorre um quadro infeccioso ou inflamatório, os leucócitos e macrófagos liberam as proteases nos pulmões a fim de digerir restos celulares. Os granulócitos podem ser armazenados nos pulmões pela circulação, podendo ser ou não destruídos. Esta pode ser uma explicação para a maior destruição do parênquima pulmonar nas bases devido ao maior fluxo sanguíneo nessa área com retenção leucocitária.

A deficiência de α_1 -AT relacionada com Enfisema Pulmonar foi depois confirmada por uma série de trabalhos todos mostrando sua maior incidência nos homozigotos (PiZZ). Nestes casos, verificou-se que o fumo contribuía decisivamente para a deterioração mais rápida

do quadro respiratório com confirmações clínicas e de provas ventilatórias (20,26,27,42,91,99,104,105,188,193,194,201). O homozigoto ZZ deficiente não fumante apresenta uma diminuição do V.E.F. (Volume Expiratório Forçado no 1º segundo) em torno de 80 ml/ano, comparado com o grupo controle que é de 36 ml/ano e com o deficiente homozigoto fumante que é de 317 ml/ano. Com isto, as queixas tipo dispnéia apareceram nos fumantes aos 32 anos e nos não fumantes aos 51 anos. Esta deterioração da função pulmonar mais rápida nos fumantes também levou-os mais precocemente ao óbito (média = 48 anos) que nos não fumantes (média = 67 anos).

Por outro lado, muitos trabalhos tentaram e não conseguiram demonstrar uma correlação importante entre o grupo heterozigoto e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; mesmo aqueles que procuraram alterações apenas de função pulmonar em pessoas sem queixa clínica (27, 71,106,107,141,159,207).

A conclusão é antiga e os trabalhos recentes serviram para reforçá-la: a deficiência de α_1 -AT do tipo homozigoto leva a destruição pulmonar precoce com Enfisema, quadro este que é antecipado em muitos anos e agravado pelo cigarro (106).

6. DEFICIÊNCIA DE α_1 -AT E OUTRAS ALTERAÇÕES PATOLÓGICAS

Foram relatados alguns casos de deficiência de α_1 -AT e outras alterações pulmonares, tais como Bronquiectasias Difusas (12) (92,121,175,209), Síndrome de Angústia Respiratória do Recém-Nascido (138) e Asma Brônquica (58), mas sem maiores confirmações a respeito de uma real correlação, o mesmo ocorrendo em relação a doenças infecciosas, como Tuberculose (9.39) e Sarcoidose (39).

Outras doenças comprovadamente relacionadas com a deficiência de α_1 -AT são a Hepatite Neo-Natal e Cirrose Hepática (15).

A doença começa nos primeiros anos de vida, como hepatite, nos meses seguintes há regressão discreta e depois o quadro evolue gradualmente para cirrose.

Existem casos relatados (Glasgow e cols., 1973) de associação de Cirrose Familiar Infantil, Enfisema Panacinar e deficiência de α_1 -AT (74).

A α_1 -AT está presente nas células de Kupffer no fígado e em macrófagos esplênicos podendo ser um marcador de alguns tumores malignos de origem histiocítica (90).

Resultados contraditórios foram encontrados em relação a doenças como Artrite Reumatóide (23,70), Espondilite Anquilosante (25), outras doenças reumáticas (6,185), Linfoma, Fibrose Intersticial (70), Neoplasias de Pulmão (45), Amiloidose (139), Fibrose Multi-sistêmica (152) e Hipercolesterolemia (204).

Ultimamente tem-se estudado a possibilidade de reposição de α_1 -AT nos indivíduos com deficiência utilizando drogas de baixo peso molecular, havendo ainda dificuldades, sendo que uma delas é a sua rápida vida média que é em torno de 4 a 5 dias (41,55,67,73).

III. PARACOCCIDIOIDOMICOSE - ANÁLISE DA LITERATURA

1. HISTÓRICO

Em 1908 Adolpho Lutz (1855-1940), que era diretor do Instituto Bacteriológico de São Paulo, descreveu uma nova entidade mórbida em dois pacientes internados na Santa Casa de Misericórdia. Suas observações foram publicadas no *Brazil-Médico*, com o título "Uma mycose pseudococcidica localizada na bocca e observada no Brazil. Uma contribuição ao conhecimento das hyphoblastomicoses americanas" (124).

Na sua descrição ele demonstrou que haviam diferenças entre esta entidade e outra descrita na Argentina por Posadas (1982) e Wernicke (1982) que era provocada pelo *Coccidioides immitis*.

Poucos anos após, Alfonso Splendore (1871-1953), estudando o assunto, chegou a cultivar o agente etiológico colocando-o no gênero *Zygonema brasiliense* em 1912.

Em 1930, Floriano Paulo de Almeida (1898-1977), criou o gênero *Paracoccidioides*, mantendo o brasiliense, denominando assim o agente etiológico já anteriormente estudado, daí o nome de Doença de Lutz-Splendore-Almeida (51).

Com o aparecimento de vários trabalhos monográficos e teses, a doença passou a receber vários nomes, tais como "Blastomicose brasileira", "Blastomicose sulamericana", "Granulomatose paracoccidioidica", "Granuloma paracoccidioidico", "Doença de Lutz-Splendore-Almeida", até chegar a atual Paracoccidioidomicose (51,161,164,195,198).

A partir daí, os trabalhos a respeito deste fungo tornaram-se mais constantes e consistentes, com estudos imunológicos, de microscopia eletrônica, testes terapêuticos, epidemiológicos, etc., projetando internacionalmente muitos pesquisadores brasileiros, profundos conhecedores desta doença (48).

2. FONTES DE INFECÇÃO

Em 1955/56 foi demonstrado o desenvolvimento do *P. brasiliensis* em vários vegetais inoculados com cultura e pus rico em parasitas.

Outros autores, como Restrepo, confirmaram que este fungo na fase filamentosa pode sobreviver em terra estéril com pH entre 5 e 7 e temperaturas de 15 a 35°C (130). Isto explica porque este fungo que é encontrado em praticamente toda a América do Sul, aqui no país predomina na região Centro-Sul, visto que o clima mais temperado parece ser seu "habitat" preferido. Existem vários relatos da doença nos demais estados (82,100), mas o maior número deles está nos estados de Goiás, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná e Rio Grande do Sul (1,10,79,118,119).

Então sua fonte de infecção está na natureza, não existindo confirmação de reservatório animal (145,146,147).

3. PATOGENIA

As descrições das lesões nas diversas áreas do organismo foram se sucedendo demonstrando a multiplicidade do acometimento do

fungo em relação ao corpo humano: intestino delgado, ossos, olhos, cérebro, genitais masculino e feminino, compressão da cava inferior, etc. (4,7,18,31,36,50,63,123,129,142,149,173).

Cunha Motta e Pupo (1936) e Nova (1940) descreveram suas lesões cutâneas e mucosas; Barbosa (1968) e Padilha-Gonçalves (1971) as lesões ganglionares; Del Negro (1961, 1978) as provocadas nas supra-renais (43); Fialho (1946), Machado-Filho e Miranda (1959, 1960) (125,126,127) e Severo (1971) (177) as pulmonares e outros (51,60,150).

A via de penetração mais comum do fungo no organismo inicialmente era considerada a cutâneo-mucosa-ganglionar-sanguínea até que trabalhos de Aguilar Pupo (1965) e Gonzalez Ochoa (1972) demonstraram que a via inalatória é a preferencial, apud Del Negro (51).

O *Paracoccidioides brasiliensis* ao invadir o organismo pode provocar infecção ou doença. Para isto deve haver uma série de fatores, tais como sua virulência ou fatores predisponentes, tais como sexo, idade, profissão, estado nutricional, deficiências imunológicas, fatores genéticos, provocando com isto as diferentes formas de doença (59,178,192).

A Paracoccidioidomicose infecção ou infecção sub-clínica é identificada apenas por exames imunológicos, tais como paracoccidioidina, evidência de anticorpos circulantes ou em necrópsias por achados pulmonares ou de supra-renais sem dados clínicos (84,102).

4. PENETRAÇÃO DO FUNGO

Apesar das muitas discussões a respeito, atualmente aceita-se que a infecção inicia-se mais frequentemente nos pulmões ou na mucosa bucofaríngea com comprometimento das cadeias linfáticas correspondentes, provocando sintomas relacionados a estas localizações (72,96,200).

As lesões primárias pulmonares são extremamente comuns e tem-se verificado que este acometimento pode ocorrer mesmo sem sintoma (62,100,151,154,169,197).

Outras formas de lesões primárias foram relatadas: traumáticas, orais e digestivas.

As lesões orais sugerem que o tecido periodontal facilita o desenvolvimento e reprodução do fungo com relatos de longa data mostrando o *Paracoccidioides* em biópsias periodontais ou de gengivas. Quando a lesão encontra-se na cavidade bucal é denominada "Estomatite moriforme de Aguiar-Pupo".

A via digestiva é aceita como porta de entrada, sendo porém pouco comum, o mesmo ocorrendo com as lesões traumáticas.

Admite-se dois mecanismos para as lesões períneo-anorretais. Elas podem ser primárias, resultantes da implantação do fungo na mucosa ano-retal, devido a traumatismo ocasionado pelo uso de folhas de vegetais para a higiene anal, ou secundárias, devido a disseminação linfo-hematogênica a partir de outro foco, principalmente pulmões (51).

5. EVOLUÇÃO

Após penetrar nos pulmões ou no tegumento cutâneo-mucoso, se não for destruído pelas defesas do organismo, o *Paracoccidioides* multiplica-se causando a lesão inicial que é o polo parenquimatoso. O fungo pode ser drenado aos linfonodos regionais e provocar o polo linfonodular formando assim o complexo primário, principalmente nos pulmões, de maneira semelhante ao processo tuberculoso (Severo e col., 1979)(177) ou na mucosa oral e linfonodos cervicais (61,127).

A partir daí pode haver disseminação hematogênica ou linfo-hematogênica originando focos metastáticos em qualquer órgão do hospedeiro. Respostas variadas podem acontecer:

1. As lesões do fungo podem envolver com cicatrização e destruição mantendo os testes imunológicos ainda positivos por algum tempo. Se houver uma reinfecção exógena no futuro, o organismo responderá como se fosse o primeiro contato.

2. As lesões também envolvem e cicatrizam-se mas os focos ficam quiescentes, ou seja, com a presença de fungos viáveis. Os testes imunológicos permanecem positivos e pode haver uma reinfecção endógena ou pós-primária por um desequilíbrio hospede-fungo-meio ambiente, levando a uma forma secundária. Os poucos casos desta micose relatados na Europa e Estados Unidos são de pacientes que moraram em áreas endêmicas muitos anos atrás, desenvolvendo depois a doença no país onde este fungo não é encontrado (22).

3. Se não houver sinais e sintomas a *Paracoccidioidomycose* é chamada de infecção com o aparecimento de anticorpos circulantes e teste intradérmico positivo.

4. As lesões iniciais evoluem provocando sinais e sintomas da Paracoccidioidomicose - doença (1,79,113,117,155,205).

Assim estabelecida, ela pode evoluir para duas formas:

A - Forma progressiva aguda ou subaguda (juvenil). A evolução é rápida por disseminação hematogênica ou linfo-hematogênica com lesões sistêmicas, principalmente do sistema monocítico-macrofágico (fígado, baço, linfonodos e medula óssea).

Ela ocorre preferencialmente em pessoas jovens, com menos de trinta anos, que apresentam pouca resistência ao fungo. O acometimento de crianças na Paracoccidioidomicose é raro, sendo menos que 5% em menores de 14 anos (37,85,173).

O fungo prolifera-se rapidamente nas áreas afetadas com inflamação exsudativa intensa, pouco granulomatosa, que leva a destruição do parênquima dos órgãos com posterior substituição fibrosa e perda gradual de suas funções.

Esta forma é também denominada "forma pseudolinfomatosa ou pseudoleucêmica" (72) devido a linfonodomegalia, hepatoesplenomegalia e sinais de disfunção da medula óssea (117).

B - Forma progressiva crônica do adulto. Seu curso é mais lento, localizado e benigno em relação a outra forma.

As lesões iniciais são aquelas do complexo primário ou dos focos metastáticos que após tempo de latência podem evoluir provocando sinais e sintomas locais ou sistêmicos.

Se o envolvimento ocorrer nos pulmões e for lento, será a Forma Pulmonar Localizada. Pelas vias hematogênica, linfo-hematogênica ou broncogênica o fungo pode disseminar-se (intestinos, rins, supra-renais, sistema nervoso central, genitais, etc) levando a Forma Pulmonar Disseminada (120,176,180).

Se as lesões iniciarem-se no tegumento e aí evoluírem, esta será a Forma Tegumentar Localizada que após difundir-se pelo organismo será a Forma Tegumentar Disseminada.

As lesões também podem iniciar-se pelos focos metastáticos do complexo primário que estavam quiescentes e evoluírem, levando a Forma Orgânica Isolada. Estas formas são também denominadas pseudo-tumorais e podem disseminar-se pelas vias já descritas.

A "cura" pode ocorrer na Paracoccidioidomicose deixando lesões cicatriciais com focos quiescentes (fungos viáveis) ou sequelas importantes, levando a lesões irreversíveis tipo moléstia de Addison ou "cor pulmonale" crônico (128).

A recidiva pode ocorrer a partir dos focos quiescentes.

6. FORMAS PULMONARES

Os pulmões estão acometidos em cerca de 70 a 80% dos casos, nas formas já comentadas, tanto na aguda quanto na crônica, seja esta localizada ou disseminada. A via inalatória é considerada a via mais comum de penetração do fungo no organismo (115,116).

De acordo com Londero (116,117), as formas da doença são:

1 - Pulmonar primária benigna ou assintomática

Pode ser assintomática ou com sintomas discretos, havendo comprovação da doença pelo teste cutâneo da paracoccidioidina positivo (+) e os testes sorológicos, como reação de precipitação, fixação de complemento e imunodifusão.

Comprova-se o acometimento pulmonar nestes casos pelo achado do fungo em material de biópsia de pulmão em pacientes sem sinais ou sintomas clínicos e radiográficos (Machado Filho & Miranda, 1960)(126); ou pelos vários casos de longos períodos de ausência de sintomas após o complexo primário e aparecimento tardio da doença.

2 - Forma pulmonar progressiva

Pode ocorrer após uma reativação do foco primário ou por reinfecção exógena.

Nesta forma o paciente pode apresentar sintomas gerais, tais como, astenia, anorexia, perda de peso, febre ou eminentemente respiratórios, como tosse, expectoração, hemoptise, dor torácica ou dispnéia, evoluindo até insuficiência respiratória e/ou cor pulmonale (30).

O quadro clínico pode ser confundido com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, ou estar a ela associada devido ao grande número de fumantes portadores desta doença.

O principal diagnóstico diferencial é a tuberculose e em cerca de 13,5% dos casos ambas as doenças podem ocorrer associadas (120,126,174).

3 - Forma disseminada (Aguda ou Crônica) com ou sem envolvimento pulmonar

O envolvimento pulmonar pode ser assintomático dependendo do grau da doença (78,156). É sabido que esta micose acomete principalmente pessoas hígidas, mas apareceram relatos também em pacientes imuno-deprimidos (178,192).

Uma característica da Paracoccidioidomicose é a ausência de correlação entre os achados de exames físico e radiográficos. Enquanto o primeiro é semiologicamente pobre com pouco ou nenhum achado, a radiografia de tórax é exuberante, revelando muitas anormalidades no parênquima pulmonar.

7. ASPECTOS RADIOGRÁFICOS

Existem várias classificações para as lesões pulmonares do *P. brasiliensis*, sendo que uma delas (Machado Filho e Miranda, modificada)(126,127) é a seguinte:

1 - Padrão Micronodular (Miliar) - o tamanho dos nódulos é heterogêneo, levando a um diagnóstico diferencial com Histoplasmose ou Tuberculose.

2 - Padrão Nodular - com nódulos maiores e de diversos tamanhos, difusos ou localizados em determinadas áreas, podendo raramente calcificar-se.

3 - Padrão Infiltrativo (Intersticial) - apesar da penetração ocorrer por via inalatória, os fungos passam para os septos interalveolares provocando as lesões iniciais que podem evoluir ou involuir. Pode haver acometimento alveolar por disseminação broncogênica ou por contiguidade. Este infiltrado intersticial geralmente é o clássico nesta entidade, sendo difuso, bilateral, simétrico com maior acometimento do terço médio dos pulmões.

4 - Forma Pneumônica - que mostra focos de condensação geralmente de maneira bilateral, simétrica e nas regiões peri-hilares. Raramente existe condensação de um único lobo, simulando uma pneumonia.

5 - Padrão cavitário - estas escavações já assinaladas por Fialho (1946) podem ocorrer em até 30% dos casos, e estão geralmente nas áreas consolidadas nos campos médios, sendo pequenas e múltiplas (179).

6 - Padrão Fibrótico-estriado - no caso de evolução da doença para uma fibrose pulmonar ocorre este padrão reticulado, porém menos retrátil que no Processo Específico.

Vários autores classificaram as lesões fúngicas pulmonares de modo diferente, como Bardy (11) que chamou-as de nodulares e não nodulares e Machado e Miranda que denominaram-nas de Macro-Nodulares, Infiltrativas e Estriadas (32,131,136,153) e Lima (113).

Outros achados radiográficos comentados são: bolhas subpleurais de enfisema, considerado um achado comum (158), raramente pneumotórax (35) em consequência destas bolhas, nódulos solitários ou massas (forma pseudo-tumoral), linhas septais de Kerley (143), acometimento brônquico (96,183) ou linfonodular (182) e derrame pleural (166).

Em uma revisão radiográfica no nosso serviço com 45 casos em 1975, encontramos 9 casos com reação pleural (20%) e 4 casos com cavitações (8,8%), geralmente nos campos médios, nas áreas conglomeradas, com paredes grossas, irregulares e pequenas dimensões. Não foram encontradas linfonodomegalias torácicas no nosso material.

8. FUNÇÃO PULMONAR

Pela forma de acometimento pulmonar já descrito, espera-se que as provas de função pulmonar estejam alteradas dependendo da

extensão das áreas lesadas e que elas demonstrem um defeito ventilatório do tipo restritivo. Como porém, na grande maioria das vezes os pacientes portadores de Paracoccidioidomicose são fumantes inveterados, os vários estudos realizados revelaram sempre um defeito ventilatório obstrutivo. Ao lado do fumo, os autores acreditam que o defeito obstrutivo pode também ser consequência das retrações brônquicas provocadas pelas lesões parenquimatosas (2,3,28,38,109,110).

Novos métodos para esclarecimento das lesões estão sendo utilizados, como a Cintilografia Pulmonar, óssea (165) e Tomografia Computadorizada.

9. DIAGNÓSTICO

O Diagnóstico Micológico é feito pela demonstração do agente etiológico, no caso o *Paracoccidioides brasiliensis*, mesmo na microscopia comum (64), em qualquer material suspeito, sendo ele ainda o único diagnóstico de certeza.

Quando o material for escarro, ele deve ser fluidificado e até clareado com potassa para no exame direto o fungo ser visto facilmente, com dupla parede, brotamento único ou múltiplos com tamanho variando de poucas micras até cerca de 40 micras, aparecendo em cortes histológicos o aspecto em roda-de-leme característico.

Ao exame histopatológico, o método de Grocott permite sua melhor visualização. Deve-se sempre guardar material para cultivo do fungo. Atualmente tem-se estudado o lavado bronco-alveolar destes pacientes (21).

O outro método diagnóstico é o Imunológico.

Diagnóstico Imunológico - a sorologia positiva pode conduzir a suspeita diagnóstica. Além disto, através de anticorpos específicos ela permite o acompanhamento do tratamento do paciente.

São as seguintes as reações utilizadas para esta finalidade:

- Reação de fixação de complemento utilizada pela primeira vez em 1916 por Moses, tendo utilizado como antígeno o extrato salino de *P. brasiliensis*.

Atualmente as preparações antigênicas mais comuns são o polissacarídeo obtido segundo Fava Netto (1955) e filtrados de cultura (Restrepo, 1966; Negroni, 1968)(184).

Os resultados obtidos por esta reação devem ser comparados com os dados clínicos e demais exames complementares para interpretação correta, visto que frequentemente existem reações cruzadas, principalmente com Histoplasmoze (145,146,147).

O mesmo antígeno de natureza polissacarídea é utilizado para a reação de precipitação.

De acordo com Fava Netto, as conclusões destes métodos são:

- Os anticorpos precipitantes são os demonstrados mais precocemente no soro e também desaparecem logo após a cura clínica.

- Os anticorpos fixadores do complemento aparecem após, no decurso da infecção, persistindo mesmo após a cura, por longo tempo.

- Os títulos de anticorpos fixadores de complemento são elevados nas formas disseminadas e baixos nas formas localizadas.

- Nas formas disseminadas agudas a diminuição dos títulos de reação de fixação de complemento é mais rápida que nas formas disseminadas crônicas.

- Nas recidivas os títulos dos anticorpos podem se elevar novamente.

- Em termos de cura, o tratamento não deve ser interrompido enquanto a precipitina estiver positiva.

- "Cicatriz sorológica" é considerada quando os títulos estiverem abaixo de 5 por períodos maiores de 6 meses.

- Com a somação das 2 provas, a positividade chega a 98,4%.

Imunodifusão dupla

Neste caso os antígenos utilizados possuem boa difusibilidade no gel e os filtrados são de cultura do *P. brasiliensis*, principalmente na fase leveduriforme.

A sua positividade situa-se entre 80-95% e sua negatividade ocorre em pacientes clinicamente curados, servindo como acompanhamento do tratamento.

Apesar da sua sensibilidade ser maior que a reação de fixação de complemento, é aconselhado a feitura de ambas para a complementação diagnóstica (65).

Mais recentemente tem-se utilizado a Contra Imuno-elektroforese.

Reação intradérmica a paracoccidioidina

A paracoccidioidina é o antígeno utilizado para verificar a resposta imunológica timo-dependente. Ela encontra-se deprimida nos casos graves e de longa duração.

Sua positividade encontra-se abaixo de 90% dependendo de vários fatores, como tipo de antígeno utilizado, tempo de leitura da reação, estado geral dos pacientes, forma clínica, etc.

A reação positiva da paracoccidioidina persiste por longo tempo, mesmo após a cura clínica.

Ela também pode ser positiva em pessoas que residiram em zonas endêmicas, sem apresentarem manifestações de doença, sendo aqueles casos de Paracoccidioidomicose-infecção (5,34,100,102).

Por tudo isto, verifica-se que esta prova não tem grande valor diagnóstico e sim epidemiológico, mas sempre com risco de reação cruzada com Histoplasmose.

INTERPRETAÇÃO

A precipitina negativa vai mostrar títulos baixos de imunodifusão indireta e fixação de complemento.

Então, como o fungo é altamente antigênico, ele induz a respostas humoral e celular e o diagnóstico imunológico é de grande valia (46).

De acordo com Mistreta (140) comparando os títulos de imunodifusão indireta, precipitação em tubo, fixação de complemento e imunodifusão dupla em agar gel, verificou-se que a imunodifusão indireta foi o teste mais sensível para detecção de anticorpos de Paracoc-

cidiodomicoso, sendo positivo em 85,2% dos casos. Com os quatro métodos a positividade da sorologia foi de 91,4%.

Dai a utilização rotineira de 2 ou mais métodos para o diagnóstico.

De um modo geral, títulos baixos de fixação de complemento levam a testes de imunodifusão negativa ou com níveis baixos.

Para estudar as respostas celular e humoral, ratos foram inoculados com *Paracoccidioides* por via intra-traqueal. A resposta celular foi positiva a partir do 15º dia, assim permaneceu até o 90º dia e pode estender-se até 360 dias após a inoculação.

A resposta humoral foi detectada desde o 15º dia (principalmente entre o 30º e 60º) e não foi observada no final de 360 dias (46).

Além do valor diagnóstico, estes títulos tem interesse no prognóstico do paciente, diminuindo progressivamente em um ou mais anos após o tratamento, seja este feito com Antofericina B, Sulfas ou Ketoconazol (29,47,49,80,83,122,130,132,133,134,135,156,167,168,206).

IV. OBJETIVOS DO TRABALHO

Após uma revisão a respeito de α_1 -AT e um estudo a respeito de Paracoccidioidomicose, são os seguintes os nossos objetivos:

- 1º - avaliar a incidência e algumas características da Paracoccidioidomicose nas formas Pulmonar do adulto e Linfonodular Juvenil na população estudada, tentando demonstrar algum fator racial;
- 2º - Caracterizar a presença de um sinal radiográfico visualizado na posição em perfil do tórax, na qual algumas áreas pulmonares (regiões retro-esternal e retro-cardíaca) são preservadas do acometimento difuso da doença, muito sugestivo desta micose, servindo como diagnóstico diferencial de outras pneumopatias difusas;
- 3º - Estudar os níveis séricos de α_1 -AT nos pacientes com Paracoccidioidomicose, na tentativa de explicar o maior acometimento pulmonar em pessoas com deficiência desta enzima.

V. CASUISTICA E METODOS

Foram estudados 43 pacientes portadores de Paracoccidioidomicose, em atividade ou não, que compareceram aos ambulatórios ou enfermarias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP no ano de 1984.

Eles foram analisados inicialmente do ponto de vista clínico com a utilização da ficha clínica da Faculdade de Ciências Médicas, sendo anotado a procedência dos pacientes, profissões anteriores e atuais, discriminação de sexo, raça, antecedentes de tabagismo, etilismo, outras doenças associadas e medicamentos utilizados (anexo II).

Os pacientes foram submetidos a colheita de sangue para feitura de hemograma, velocidade de hemossedimentação, dosagem de α_1 -antitripsina, e em alguns também eletroforese de proteínas (anexo II).

Todos os pacientes tinham diagnóstico firmado de Paracoccidioidomicose no momento do exame clínico, com o achado do fungo no escarro ou em biópsias de pele, linfonodos, pulmões, cerebelo, laringe, oro-faringe, gengiva ou retal. Em alguns casos houve o auxílio do diagnóstico imunológico, em especial a reação de fixação de complemento (anexo II).

Todos foram submetidos a estudo radiográfico de tórax nas posições clássicas P.A. e perfil.

Baseado nos estudos clínicos e radiográficos os pacientes foram separados em três grupos representando as Formas Pulmonar, Extra-Pulmonar e Mista (Pulmonar + Extra-Pulmonar).

Como grupo controle foram escolhidos ao acaso 14 pessoas supostamente sadias do ponto de vista respiratório, que trabalhavam no Hospital das Clínicas ou que tinham comparecido ao ambulatório geral e foram consideradas sem doença orgânica no momento do exame. Elas foram submetidas a colheita de sangue para dosagem de α_1 -AT e os resultados foram comparados com o grupo de pacientes.

Os dados gerais referentes aos pacientes portadores de *Paracoccidioides brasiliensis* se encontram discriminados na Tabela 1.

O nível sérico de α_1 -AT foi avaliado pela capacidade do soro sanguíneo de inibir a tripsina. Para isto foram colhidas amostras de 5 ml de sangue por punção venosa dos pacientes com amostras de soros obtidos a partir de coagulação em temperatura ambiente. As amostras foram conservadas a -20°C até o momento do uso. A técnica utilizada para investigar a capacidade inibitória do soro sanguíneo em relação a tripsina foi a de Lieberman, a qual se baseia na determinação da atividade da tripsina na presença do soro sanguíneo, empregando como substrato o n-alfa-tosyl-arginina-metil-ester (TAME).

A volumes de 0,1, 0,2, 0,3 e 0,4 ml de cada amostra de soro sanguíneo a 10% em tampão tris 0,046 M com CaCl_2 0,00115 M, pH 8,1; adicionou-se 0,1 ml de tripsina na concentração de 10 mg/ml em HCl 0,0025 N. Em todos os casos o volume foi completado até 0,1 ml com o mesmo tampão.

De cada uma destas soluções foram retiradas 0,05 ml para dissolução em 3 ml de tampão tris 0,046 M com CaCl_2 0,0115 M, pH 8,1, em cubetas de espectrofotômetro, dando-se início a reação enzimática com a adição de 0,1 ml de TAME 0,1 M.

Determinou-se assim, os valores da absorbância em 247 nm a intervalos de um minuto a temperatura ambiente.

A capacidade do soro sanguíneo de inibir a tripsina foi expressa em mol de substrato hidrolisado por minuto por ml de soro sanguíneo. Tendo em vista a existência de uma inibição crescente da atividade da tripsina em função do volume de soro presente na solução de reação, o volume de soro responsável pela inibição da atividade da tripsina foi obtido a partir da equação de regressão $y = a + bx$, onde y é a atividade da tripsina e x é o volume de soro sanguíneo. Assim, fazendo-se, em cada caso, $y = 0$ obtinha-se $x = a/b$ ml com valor positivo, pois o coeficiente de regressão (b) neste caso é negativo.

Para cada série de soros sanguíneos testados fez-se um reagente branco, no qual o volume de soro foi substituído por igual volume de HCl 0,0025 N.

Os métodos estatísticos utilizados foram o do Qui-Quadrado e o teste t de Student.

VI. RESULTADOS

Pelas tabelas I, III e IV, podemos observar que a maioria dos pacientes portadores de Paracoccidioidomicose era do sexo masculino (86,04%), raça caucasóide (83,72%) e procedentes da zona rural do estado de São Paulo.

O tabagismo esteve presente em 62,78% e o etilismo em 18,06% dos casos (Tabela I).

A asma brônquica, esquistossomose, diabetes mellitus, bronquite e hipertensão arterial ocorreram em um caso cada e a epilepsia e doença de Chagas em dois casos (Tabela I).

As tabelas III, IV e V mostram a ocorrência da doença de acordo com o sexo, raça e diferentes formas, associando-as com a idade. A média de idade pouco variou com o sexo mas foi muito menor na raça negróide em relação a caucasóide, o mesmo ocorrendo na forma extra-pulmonar em relação as demais (pulmonar e mista).

A Tabela VI registra as alterações laboratoriais encontradas nos exames inespecíficos, tais como, hemograma, velocidade de hemossedimentação e eletroforese de proteínas. O hemograma realizado em todos os pacientes apenas revelou anemia em dois casos. A velocidade de hemossedimentação efetuada em 30 casos (69,74%) mostrou-se anormal em 83,33% e muito elevada (acima de 50 mm) em 26,66% dos casos.

A eletroforese de proteínas foi realizada em 28 casos (65,11%) e a hipergamaglobulinemia foi a alteração mais encontrada (46,42%).

Pelos estudos clínicos e radiográficos os casos foram divididos em forma Pulmonar (9 casos= 20,93%); Extra-Pulmonar (9 casos= 20,93%) e Mista (25 casos= 58,13%) (Tabela V).

O radiograma de tórax realizado em todos os pacientes mostrou-se anormal em 76,74% (Tabela VII).

Entre os 10 casos (23,45%) com radiograma normal, um deles já havia feito biópsia pulmonar anos atrás com o achado do fungo; no momento do exame ele estava com queixas respiratórias e foi por isso considerado portador da Forma Pulmonar.

As alterações radiográficas revelaram um padrão intersticial em 96,9% dos casos com padrão alveolar associado em 9,09% (Tabela VIII).

O padrão radiográfico na maioria dos casos obedeceu o clássico aspecto bilateral, homogêneo com predomínio nos campos médios (68,75%) (Fig. 1).

A hiperinsuflação basal apareceu em 6 casos (18,18%), bolhas subpleurais, calcificações, acometimento unilateral, espessamento pleural e linfonodos para-hilares em 2 casos cada (6,06%) e cavitações em 6 casos (18,18%), havendo associação com tuberculose em um caso. As cavitações ocorreram principalmente nos campos médios nas áreas de maior confluência das lesões (Figs. 2, 3, 4, 8 e 9). O referido sinal em λ anotado no radiograma em perfil foi anotado em 15,15% (Figs. 5, 6 e 7).

Dentre as áreas acometidas pela Paracoccidioidomicose, os Pulmões (79,06%), Pele e Mucosas (72,09%) e Linfonodos (25,58%), foram os mais acometidos (Tabela IX).

A Tabela X mostra a relação entre raça e formas da doença, havendo um predomínio das formas Mista e Pulmonar nos caucásios e da forma Extra-Pulmonar nos negróides).

Em seguida, a raça foi correlacionada com a duração das queixas (Tabela XI) (onde também verificou-se que nos negróides as queixas foram de menos de um ano em 85,71%), tratamento anterior (Tabela XII) (85,71% dos negróides estavam sem tratamento), tratamento atual (Tabela XIII) e outros medicamentos (Tabela XIV), sem alterações significativas.

Na tabela XV associou-se o sexo com as formas de doença, onde verificou-se que a forma Mista predominou no sexo masculino (62,16%), enquanto que a Extra-Pulmonar foi a mais comum no sexo feminino (50%).

A Tabela XVI mostra que todos os pacientes com forma Extra-Pulmonar não haviam feito tratamento anteriormente, enquanto que a maioria dos pacientes das outras duas formas já havia tratado.

Pelas Tabelas XVII e XVIII tentamos correlacionar a classificação da doença com o tratamento atual e outros medicamentos.

Todos os pacientes portadores da forma Extra-Pulmonar apresentavam queixas com menos de um ano de duração, enquanto que nas demais formas o mais comum foi a duração de mais de 12 meses (Tabela XIX).

A duração das queixas foi associada a tratamento atual (Tabela XX) e outros medicamentos (Tabela XXI).

A Tabela XXII correlaciona tratamento anterior com atual, a XXIII tratamento anterior com outros medicamentos e a XXIV tratamento atual com outros medicamentos.

O tabagismo foi correlacionado com a raça (Tabela XXV), classificação da doença (Tabela XXVI), tratamento anterior (Tabela XXVII) e outros medicamentos (XXVIII).

Após este estudo relacionado aos diferentes aspectos dos 43 pacientes portadores de Paracoccidioidomicose, passamos à análise da α_1 -antitripsina, tendo sido ela correlacionada com vários fatores, tais como, raça (Tabela XXIX), sexo (Tabela XXXI), grupo etário (Tabela XXXIII e Fig. 10), sem diferenças significativas.

Quanto ao grau de sintomas, os pacientes foram separados em 3 grupos: assintomáticos, oligossintomáticos e sintomáticos (Tabela XXXVI). Como o número de assintomáticos era pequeno (3= 6,9%), na Tabela XXXVII eles foram associados aos oligossintomáticos para serem cotejados com os sintomáticos severos, mas os níveis séricos de α_1 -AT pouco diferiram.

O mesmo ocorreu quando a α_1 -AT foi relacionada ao tempo de duração dos sintomas (Tabela XXXVIII) e medicação utilizada (Tabela IXL), onde os pacientes que utilizavam Ketoconazol apresentaram nível sérico mais baixo, mas devido ao pequeno número (2) nada podemos concluir.

Tentamos ainda correlacionar tabagismo com níveis séricos de α_1 -AT (Tabela XL) e na Tabela XLII comparamos o grupo de pacientes com o grupo controle, onde houve aumento significativo dos níveis séricos de α_1 -AT nos pacientes.

O grupo controle também foi estudado detalhadamente (Tabela II) e teve seus níveis séricos de α_1 -AT relacionados à raça (Tabela XXX), sexo (Tabela XXXII), faixa etária (Tabela XXXIV e figura 11), tabagismo (Tabela XLI) e tabagismo e raça (Tabela XLII).

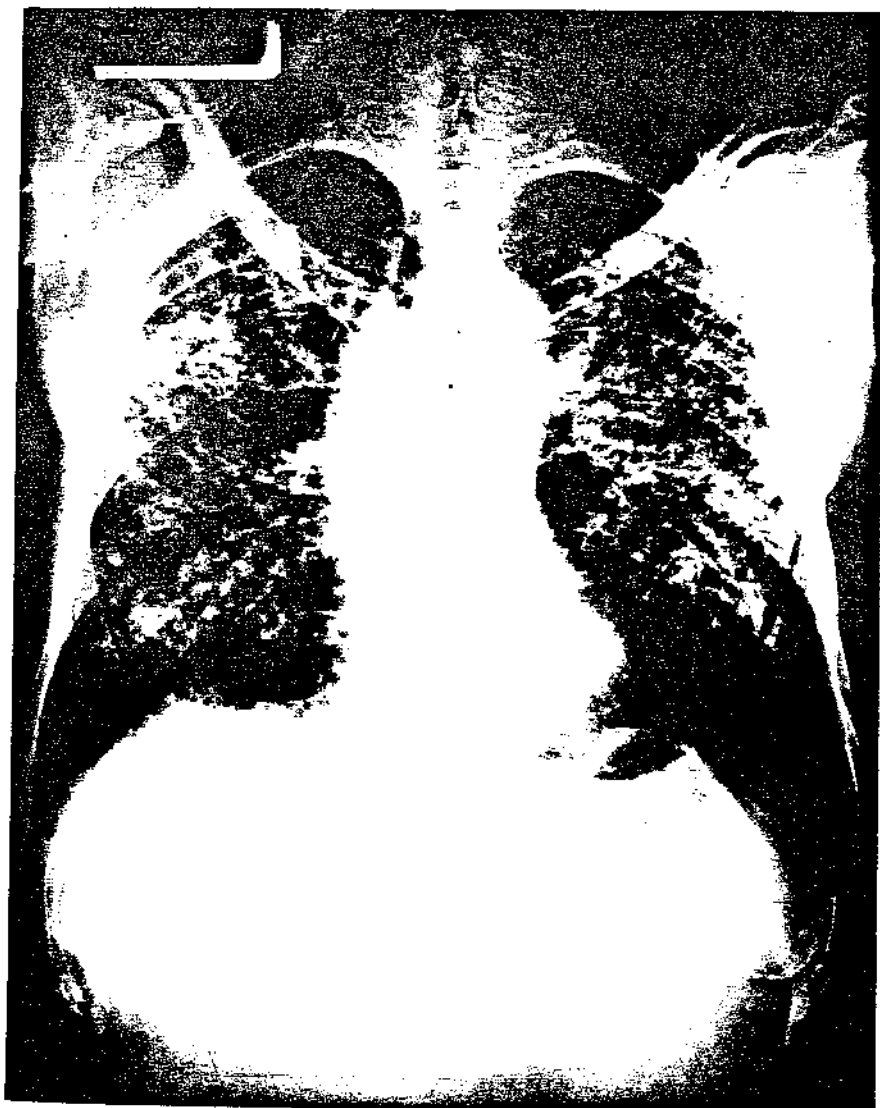


Fig. 1 - Paracoccidioidomicose - Opacidades retículo-nodulares com predomínio nos terços superiores e hiperinsuflação nas bases pulmonares.



Fig. 2 - Paracoccidioidomicose - Opacidades difusas com componente alveolar predominando nos campos médios



Fig. 3 - Paracoccidioidomicose - Opacidades nodulares difusas com pre domínio nos campos médios e várias cavitações de paredes finas. Nota-se também acometimento no campo superior direito.

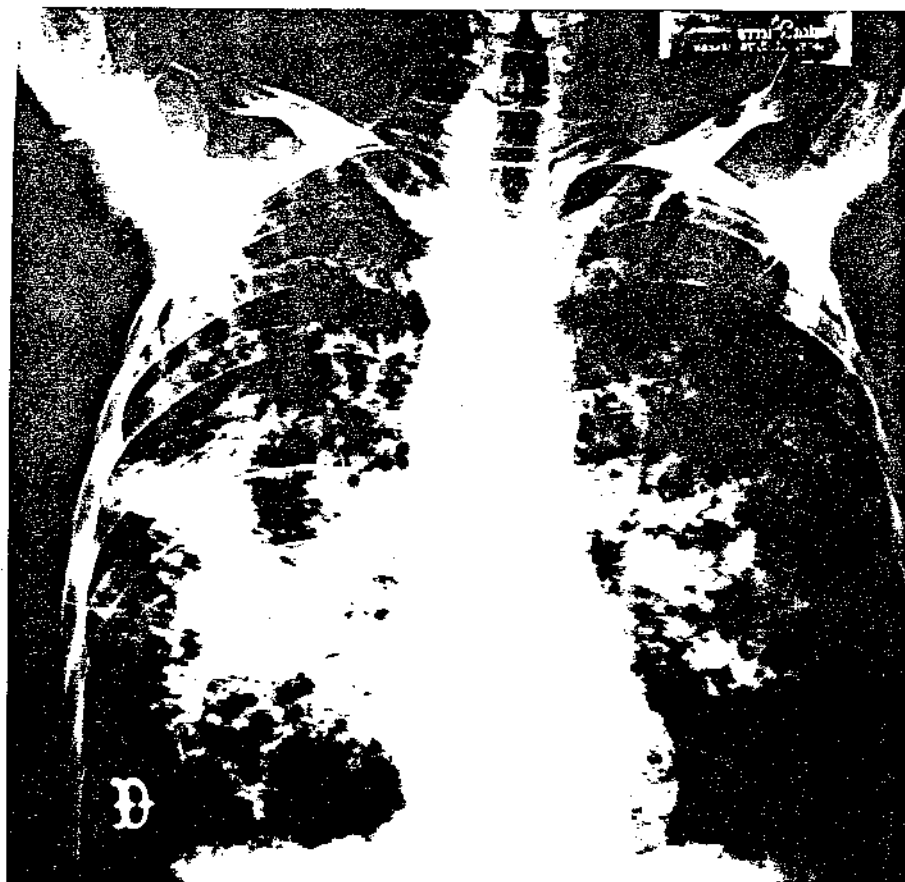


Fig. 4 - Paracoccidioidomicose - Opacidades difusas com componente alveolar nos campos médios e cavitações maiores.



Fig. 5 - Paracoccidioidomicose - imagem no perfil revelando que o aco
metimento difuso poupa as regiões retro-esternal e retro-car
díaca.

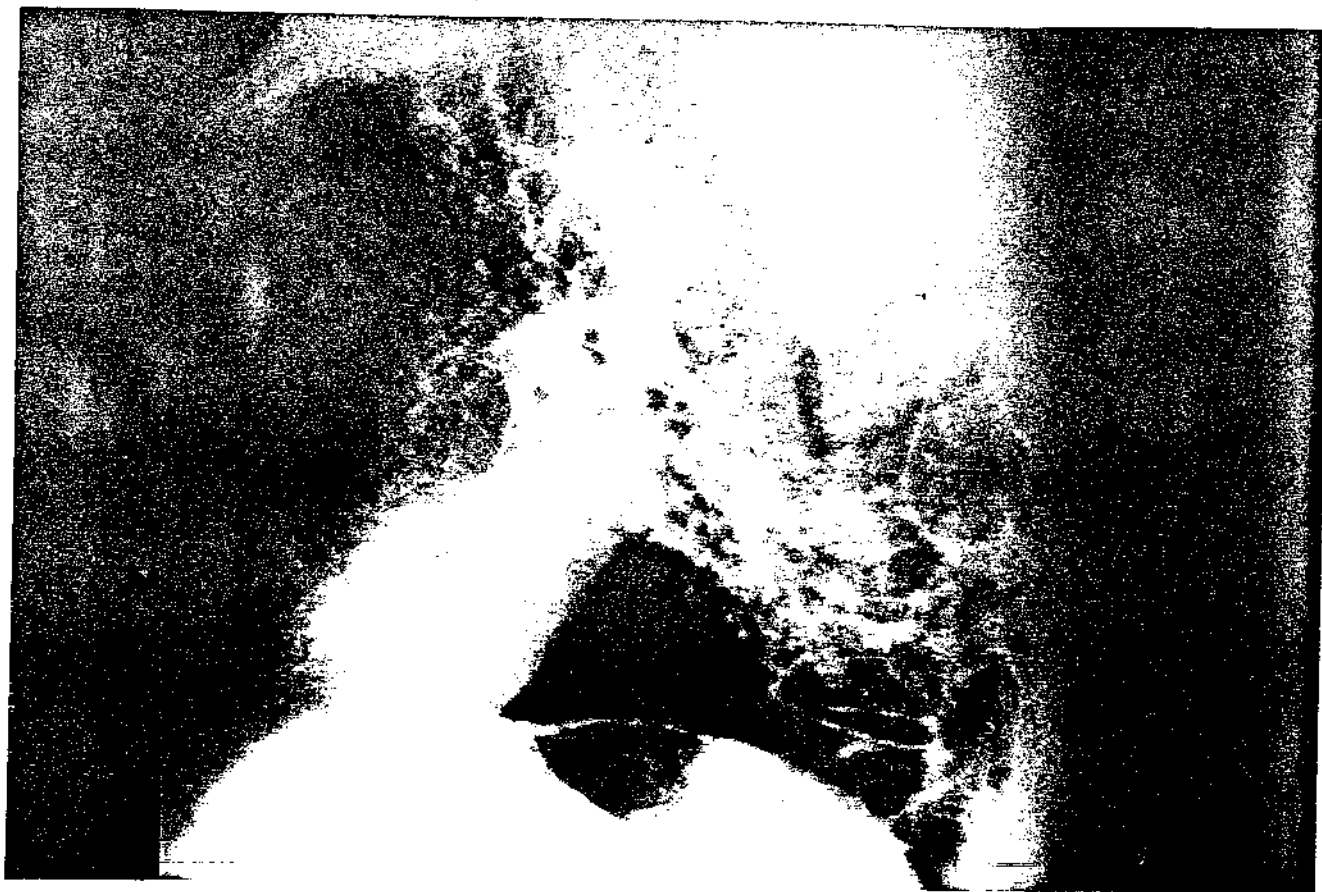


Fig. 6 - Paracoccidioidomicose - imagem no perfil mostrando que às ve_
zes o acometimento também poupa as regiões apicais posteriores.



Fig. 7 - Paracoccidioidomicose - outra imagem no perfil mostrando que o acometimento apesar de difuso poupa as áreas referidas.

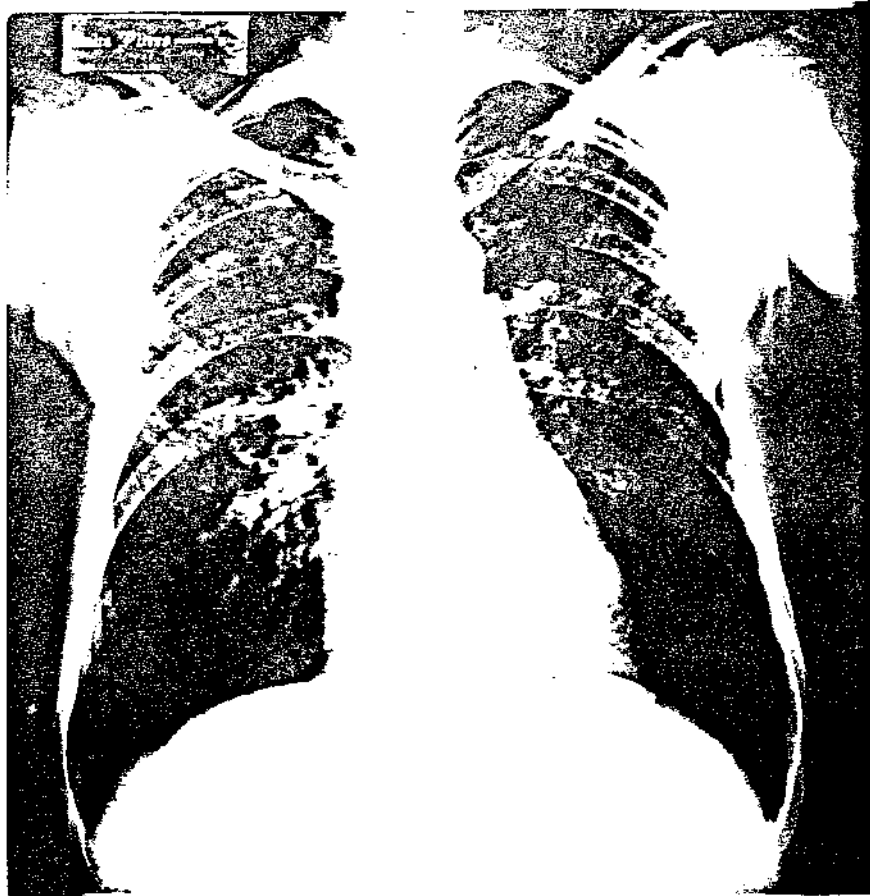


Fig. 8 - Paracoccidioidomicose - opacidades retículo-nodulares difusas com acometimento do tipo intersticial.

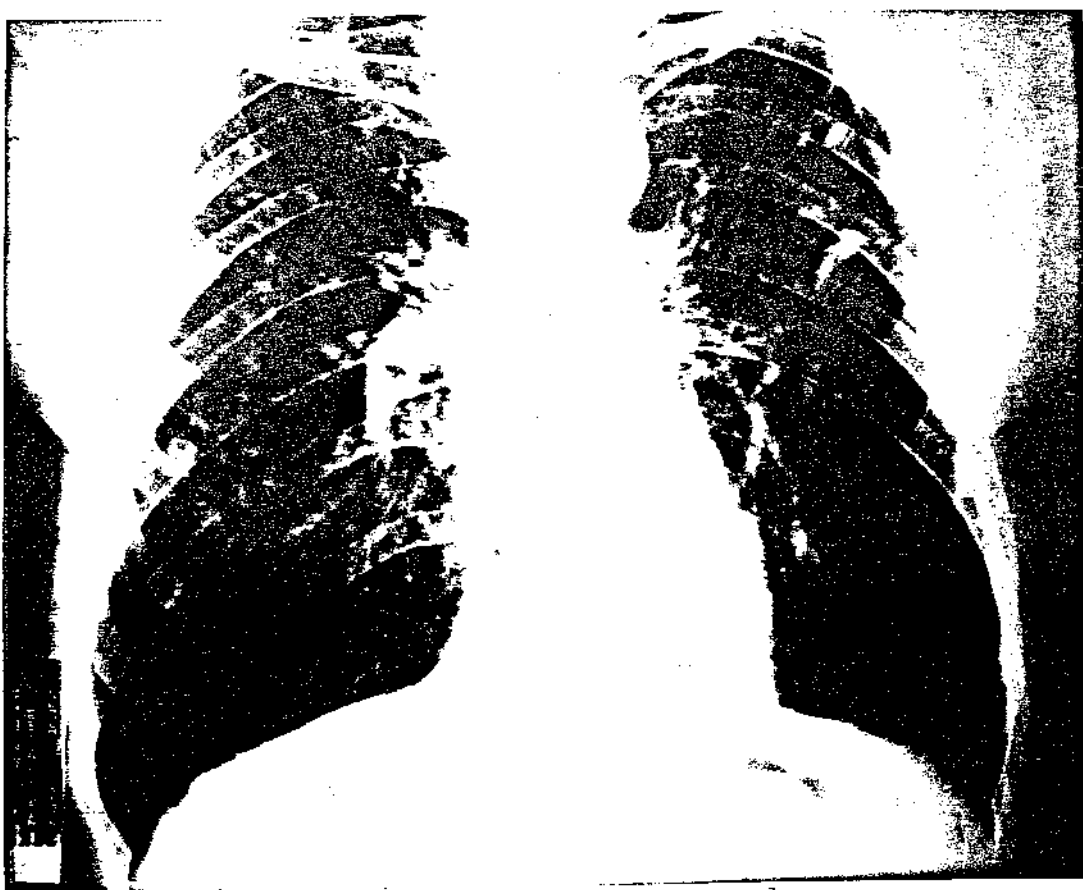


Fig. 9 - Paracoccidioidomicose - opacidades nodulares difusas com calcificações.

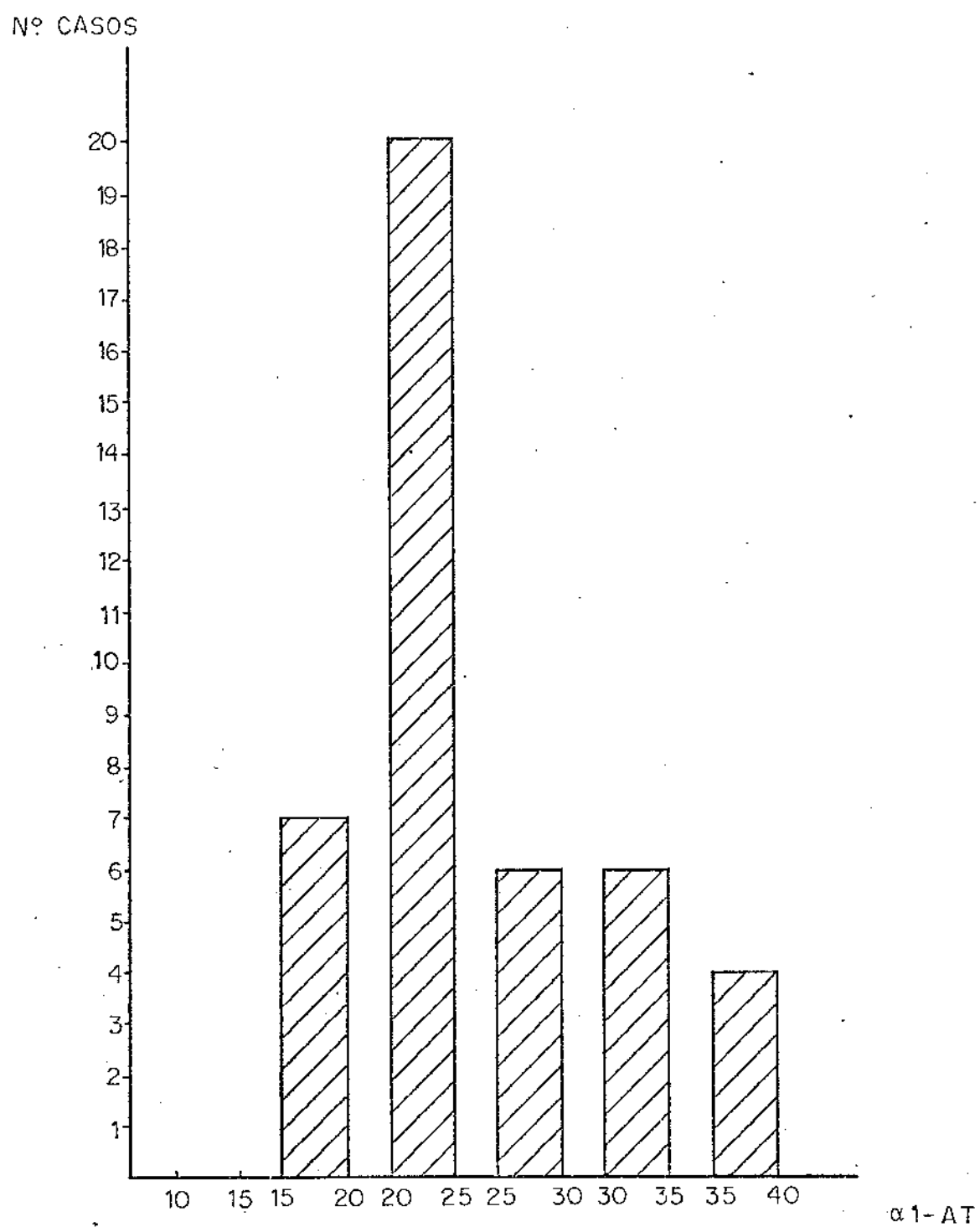


Fig. 10 - Histograma da distribuição dos níveis séricos de α_1 -AT dosados em μ mol/ml/min no grupo de pacientes - 43 casos.

Nº CASOS

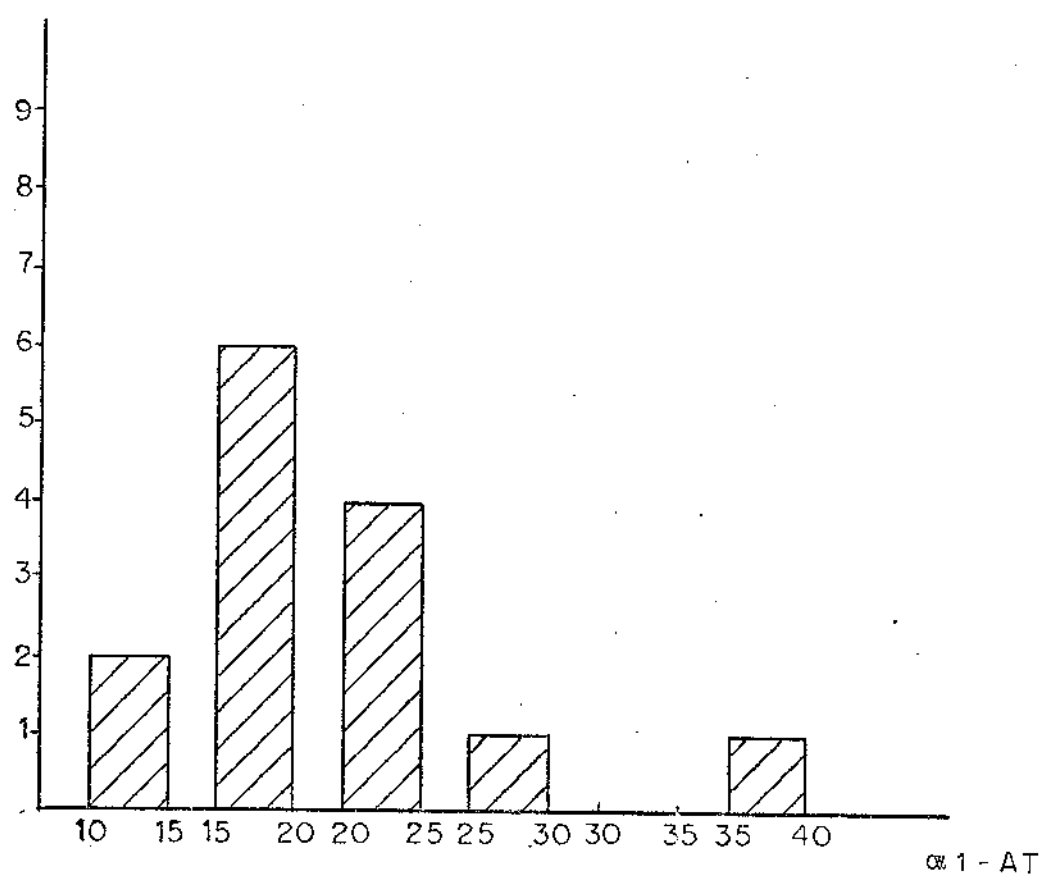


Figura 11 - Histograma da distribuição dos níveis séricos de α_1 -AT dosados em μ mol/ml/min no grupo controle - 14 casos.

VII. DISCUSSÃO

Estudando os 43 pacientes portadores de Paracoccidioidomicose obtivemos várias informações dignas de nota.

A incidência da doença ocorreu muito mais no sexo masculino (86,04%) em uma proporção 6:1 em relação ao sexo feminino (Tabela III). Este fato havia sido registrado para a paracoccidioidomicose e poderia ser explicado pela maior incidência do sexo masculino em praticamente todas as doenças infecciosas, talvez devido ao maior contato com o agente causador. Em 2017 casos da doença anotados por vários autores, como Barbosa, 1968 (10); Campos, 1960; Lacaz, 1956; Londero e Ramos, 1972 (118), Machado Filho e Miranda, 1959 (125); Mota, 1967; Negroni, 1968 e Rodrigues e Col., 1961, a relação foi de 14,7:1 (apud Del Negro (51)). Entretanto, a relação do sexo masculino:feminino na Paracoccidioidomicose é muito maior que a encontrada em outras doenças infecciosas e, aparentemente a exposição do sexo masculino não é tão exageradamente maior na zona rural, visto que muitas mulheres também trabalham como lavradoras, expondo-se ao mesmo local no mesmo número de horas por dia. Isto nos leva a pensar em diferentes respostas em relação aos sexos concordando com Nicol e col., 1965, apud Del Negro (51), que julga que a mulher é menos suscetível a doença por fatores hormonais e pela resposta fagocitária. Favorecendo esta hipótese sabemos que na infância tanto a doença como a infecção ocorrem igualmente em ambos os sexos, sendo a relação 1,2 homens para 1 mulher na faixa etária de 0-10 anos (85). Comparando outras doenças, como Tuberculose, por exemplo, sabe-se que o sexo masculino é mais acometido que o feminino, porém com proporção bastante inferior. No nosso ambulatório

rio de Tisiologia, no ano de 1987 a proporção foi de 2,5 homens para 1 mulher.

Outro fato por nós observado já anteriormente foi também a incidência muito maior da doença na raça caucasóide (83,72%) (Tabela IV). Isto porém é difícil de ser confirmado porque na nossa região e na respectiva área rural existe um predomínio de descendentes de europeus e também é muito maior o número de atendimentos de pacientes da raça caucasóide no nosso hospital. Não foi possível fazer um estudo comparativo, mas no registro do hospital existe uma proporção de 8 pacientes da raça caucasóide para cada 2 da negróide.

De qualquer modo é nítido o predomínio na raça caucasóide quando comparada com a tuberculose, onde a raça negróide é bastante acometida, talvez em consequência de fatores sócio-econômicos. No nosso ambulatório de Tisiologia no ano de 1987 a relação foi de 3,5 da raça caucasóide para 1 da raça negróide.

Praticamente todos os pacientes trabalharam ou tiveram algum contato com a zona rural (Tabela I); coincidindo com observações relatadas em trabalhos anteriores (60)(118)(125).

A idade variou de 14 a 81 anos com média = 46,16 anos. Em 2329 pacientes somados de diversos trabalhos científicos anotados pelos autores Lacaz, 1956; Machado Filho e Miranda, 1959 (125); Campos, 1960; Mota, 1967; Barbosa, 1968 (10); Negroni, 1968; Restrepo e col., 1970; Padilha-Gonçalves, 1971 e Londero, 1972 (apud Del Negro (51)), a idade mais frequente foi de 29 a 40 anos (10, 51 e 125). Ela variou de acordo com a forma da doença; a média foi muito menor na Extra-Pulmonar (36,44 anos) que nas demais; Pulmonar (48,89 anos) e Mista (48,68 anos). De fato, excetuando-se a forma Cutâneo-Mucose, a

Extra-Pulmonar mais frequente é a ganglionar também conhecida como Progressiva Juvenil. Correspondendo a este achado anotamos que todos os 7 pacientes com idade abaixo de 30 anos eram portadores da forma ganglionar.

A média de idade foi semelhante entre os sexos e mais baixa na raça negróide ($\bar{x}$ =36,71 anos) em relação aos caucasóides ($\bar{x}$ =47,32 anos), dados que voltaremos a discutir.

Na infância a doença é rara embora a infecção seja frequente (37, 85 e 173) mas a infecção é frequente. Esta diferença entre prevalência etária diferente para infecção e doença explica-se pela reativação da lesão quiescente anos após a infecção (72).

O tabagismo esteve presente em 62,79% dos casos. Os fumantes constituíram a maioria na raça caucasóide (Tabela XXV) e no total de pacientes. A forma extra-pulmonar foi a única que predominou nos não fumantes enquanto que nas duas outras formas o número de fumantes foi muito maior (Tabela XXVI). O defeito ventilatório obstrutivo anotado em provas funcionais de pacientes com Paracoccidioidomicose pode ser explicado por este motivo, visto que em vários grupos de estudo sempre houve predomínio dos fumantes (2, 3, 109 e 110). Outros autores atribuem o defeito obstrutivo a distorções da árvore brônquica (183).

O etilismo esteve presente em 18,60% e a associação com outras doenças não foi significativa pela frequência delas na população em geral, como diabetes, epilepsia, pneumopatia obstrutiva crônica, esquistossomose, doença de Chagas e hipertensão arterial.

Cinco pacientes foram medicados anteriormente para Tuberculose mas sem confirmação da doença ou melhora com a terapêutica

específica, daí nossa discussão no sentido de que a associação Tuberculose-Paracoccidioidomicose é menos comum que o erro diagnóstico. Portanto, se considerarmos os 7 pacientes com tratamento anterior, a incidência de tuberculose na nossa amostra seria de 18,60%, mas se aceitarmos que apenas três tiveram confirmação diagnóstica a incidência comprovada é de apenas 6,99%. Machado Filho e Miranda em 1960 (126) anotaram a associação em 13,5%.

As alterações laboratoriais (Tabela VI) revelaram um hemograma sem alterações significativas e uma velocidade de hemossedimentação elevada na maioria dos casos (83,33%) e muito elevada nos casos mais graves. Mesmo sendo inespecífica, ela continua sendo um achado útil, visto que altera-se muito nos casos em atividade e decresce com a estabilização da doença servindo por isso como auxiliar no seu diagnóstico, evolução e prognóstico (113).

Outro exame inespecífico foi a eletroforese de proteínas que tendo sido realizada em 28 casos (65,11%) mostrou hipoalbuminemia (17,85%) e hipergamaglobulinemia (46,42%) nos casos mais graves.

O radiograma de tórax foi efetuada em todos os pacientes e serviu como parâmetro para a verificação da presença ou não de lesão pulmonar. É sabido que pode haver acometimento pulmonar e linfonodular torácico sem alterações radiográficas, provando assim a não eficácia total deste exame. Apesar disto ele foi utilizado porque na ocasião não tínhamos melhor meio de evidenciarmos a presença de acometimento torácico, tal como a tomografia computadorizada.

As alterações radiográficas ocorreram em 76,14% dos casos (Tabela VIII) e o padrão encontrado foi o intersticial em 96,9% com o padrão alveolar associado em 9,09%.

O clássico acometimento pulmonar bilateral homogêneo, com predomínio dos campos médios e ocupando a região medular foi bastante comum (68,75%). Machado Filho e Miranda em 1960 anotaram acometimento pulmonar em 82,1% encontraram lesões bilaterais em 93,2% e simétricas em 77,2% (126). Fialho em 1956 anotou haver acometimento pulmonar em 84% dos casos de *Paracoccidioidomicose* autopsiadas (62).

Bardy em 1962 agrupou as lesões em 2 tipos: nodulares e não nodulares e chamou a atenção para a dificuldade em alterações linfonodulares torácicas pelo radiograma simples. Machado Filho e Miranda, 1960 dividiram as lesões radiográficas em 3 formas: micro-nodulares, infiltrados e estriadas (126).

No nosso trabalho seguimos as classificações de Machado Filho e Miranda (1960), acrescentando os termos intersticial e alveolar.

Obtivemos vários outros achados, alguns considerados comuns, tais como hiperinsuflação basal, bolhas subpleurais (158) e outros mais raros, como calcificações, acometimento unilateral (10) e linfonodos para-hilares que, de acordo com Severo (1979) são muito mais comuns em crianças (177).

O espessamento pleural ocorreu em apenas 2 casos, mas em necrópsias verificadas na Faculdade de Ciências Médicas pudemos notar vários casos, alguns com a pleura muito espessada, coincidindo com achados de Ferreira em 1967 (61). Já o derrame pleural é considerado muito raro e no único caso encontrado o exame do líquido não revelou fungos e sim hipoproteïnemia, sendo este a provável causa. Na nossa experiência em 15 anos de UNICAMP tivemos apenas um caso de derrame pleural com o achado do *Paracoccidioides*, visto que nos 2 outros casos

houve associação com processo bacteriano que foi responsável pela formação do líquido pleural.

As cavitações ocorreram em 18,17% dos casos, sempre nos campos médios nas áreas de maior confluência das lesões, sendo múltiplas e diferenciando daquelas provocadas pela Tuberculose que comumente aparecem nos lobos superiores. De acordo com Machado Filho e Miranda, 1960 a incidência de cavitações foi de 33,1% (126). Houve associação com a tuberculose em apenas um caso. Pela nossa impressão anterior, os pacientes portadores de cavitações apresentavam lesões mais exsudativas com doença mais exuberante, escarro positivo para o fungo e boa resposta terapêutica clínica e radiográfica devido ao processo estar ativo e responder às vezes com pouco processo cicatricial.

O referido sinal em forma de λ ou X foi encontrado em 15,15% na radiografia em perfil e quando presente foi de grande valor diagnóstico, visto que ainda não foi verificado em outra doença. Levando em conta que as doenças pulmonares difusas são muitas e com radiografias semelhantes, necessitando muitas vezes até biópsia de pulmão para o diagnóstico definitivo, este sinal auxilia em muito a hipótese de Paracoccidioidomicose.

Comparando as queixas clínicas, o exame físico e o exame radiográfico, verificamos que enquanto os primeiros eram escassos, os achados radiográficos pulmonares eram exuberantes. De acordo com Londero, 1977 os sintomas pulmonares são mínimos, principalmente nas formas pulmonar benigna e disseminada, com radiograma muito alterado nesta (116).

As alterações ósseas ocorreram em 2 casos com lesões líticas na escápula e calcâneo.

O aparelho respiratório, pele e mucosas foram as áreas mais acometidas pela doença e os linfonodos predominaram na forma progressiva juvenil (Tabela X). Estes achados coincidem com anotações anteriores, tais como a de Padilha-Gonçalves, apud Del Negro (51).

Quando fizemos a correlação entre raça e classificação da doença (Tabela X) verificamos que na raça caucasóide a maioria dos pacientes era portador das formas mista ou pulmonar, enquanto que na raça negróide 85,71% correspondia a forma extra-pulmonar sem casos registrados da forma pulmonar pura. Este dado veio a confirmar a nossa impressão inicial que a forma pulmonar pura era muito mais frequente na raça caucasóide e que a extra-pulmonar, principalmente a ganglionar, ocorria na grande maioria dos pacientes negróides. Uma possível explicação para este fato foi a média de idade menor dos negróides ($\bar{x}$ = 36,71 anos) em relação aos caucasóides ($\bar{x}$ = 47,32 anos), justificando com isto a maior incidência da forma ganglionar também chamada progressiva juvenil. Talvez o complexo primário ocorrido nos caucasóides seja bloqueado por uma resistência natural da raça e anos após, com a ocorrência de nova infecção exógena ou endógena aparece a forma progressiva crônica do adulto localizada nos pulmões e com sintomatologia às vezes menos exuberante. Por outro lado, a raça negróide talvez reaja imunologicamente pior ao complexo primário com disseminação do fungo e doença progressiva aguda ou sub-aguda que corresponde a forma ganglionar, justificando o maior número de casos de formas extra-pulmonares.

A forma progressiva juvenil é mais grave, raramente assintomática e por isso as queixas ocorrem de modo mais agudo, com duração menor que 12 meses (Tabela XI e XIX). Já a forma pulmonar do adulto que é crônica apresenta um grande número de pacientes com queixas com duração acima de 12 meses.

A mesma explicação é válida para a ausência de tratamento anterior nos casos agudos e sua presença nos casos pulmonares crônicos (Tabela XII).

As correlações entre raça, tratamento atual (Tabela XIII) e outros medicamentos (Tabela XIV) não apresentaram importância digna de nota.

Quando relacionamos sexo com a classificação da doença também pudemos observar que se no sexo masculino a maioria correspondia às formas mista e pulmonar, o mesmo não aconteceu com o sexo feminino, onde a forma pulmonar pura ocorreu em apenas um caso e a extra-pulmonar em 50% deles, não havendo aqui justificativa no tocante à idade média, visto que ela foi semelhante nos dois grupos.

Apesar do pequeno número de casos, pudemos verificar que a forma pulmonar pura aconteceu quase que exclusivamente no sexo masculino e raça caucasóide.

A raça negróide e o sexo feminino foram portadores das outras formas, principalmente a extra-pulmonar e com isto os quadros clínicos foram mais agudos e com mais sintomas.

A classificação da doença foi relacionada com tratamento anterior (Tabela XVI), tratamento atual (Tabela XVII) e outros medicamentos (Tabela XVIII), não se obtendo nenhum dado de realce.

Todos os 9 pacientes portadores da forma extra-pulmonar tinham queixas com duração menor que 12 meses devido a sua evolução mais aguda, enquanto que nas demais formas as queixas eram mais crônicas (Tabela XIX).

Outro objetivo do trabalho foi estudar a dosagem sérica da α_1 -AT no grupo de pacientes com Paracoccidioidomicoses e compará-lo com o grupo controle.

Esperávamos encontrar diferentes níveis séricos nos pacientes portadores da forma pulmonar, principalmente da raça caucasóide para justificarmos seu maior acometimento em relação a raça negróide. A nossa hipótese era de que a deficiência de α_1 -AT seria mais frequentemente encontrada na raça caucasóide e deixaria de proteger devidamente o parênquima pulmonar das lesões provocadas por proteínas levando ao seu maior acometimento.

A verdade obtida é que os níveis de α_1 -AT comparados em relação ao sexo (tabela XXXI), idade (tabela XXXIII), classificação da doença (tabela XXXV), sintomatologia (tabelas XXXVI e XXXVII), duração das queixas (tabela XXXVIII), medicação (tabela IXL) e tabagismo (tabela XL) não mostraram qualquer diferença significativa.

No que diz respeito a raça, os níveis séricos de α_1 -AT foram mais elevados na raça caucasóide, tanto no grupo de pacientes (tabela XXIX), quanto no grupo controle (tabela XXX), porém sem significância estatística.

O mesmo ocorreu em relação aos pacientes oligossintomáticos ou assintomáticos quando comparados com os sintomáticos severos: os níveis séricos de α_1 -AT não foram significativamente maiores.

Alguns pacientes (18,18%) apresentavam ao exame radiográfico de tórax hiperinsuflação basal e comparados com o grupo restante também não houve alteração importante nos níveis séricos de α_1 -AT. Não fizemos provas espirométricas nestes pacientes para diagnosticarmos Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, mas estes achados coincidiram com o relato de Lima Neto (114).

Finalmente, comparamos os níveis da enzima encontrados no grupo de pacientes e no controle (tabela XLIII). No primeiro grupo

a média de α_1 -AT foi de 25,53 M mol/min/ml (DP = 5,66), enquanto que no grupo de normais foi de 20,60 M mol/min/ml com diferença significativa.

Como esta enzima pode variar e aumentar em certas condições patológicas, tais como infecções bacterianas, provavelmente esta é a explicação para sua variação em relação a Paracoccidioidomicose, visto que ela é uma proteína reatora de fase aguda (9)(75), ou seja, os níveis séricos da α_1 -AT não devem constituir um fator de importância na explicação das diferentes formas de acometimento da doença; seja ela aguda ou crônica com maior ou menor lesão pulmonar.

VIII. CONCLUSSES

1. A Paracoccidioidomicose no nosso estudo acometeu principalmente adultos do sexo masculino e procedentes da zona rural. A Forma Ganglionar ou Progressiva Juvenil ocorreu em todos os pacientes com menos de 30 anos e foi mais sintomática que a Forma Pulmonar;

2. O acometimento da raça caucasóide foi maior que da negróide, na proporção de 5:1, porém dentro do esperado na população por nós atendida no nosso hospital. Deve-se contudo registrar que a Forma Pulmonar ocorreu apenas na raça caucasóide;

3. A raça negróide desenvolveu sempre a Forma Ganglionar ou Mista nunca Pulmonar exclusiva, confirmando nossa impressão inicial;

4. Em relação ao sexo houve a mesma conclusão. Além de menos acometido, também houve um menor comprometimento pulmonar puro no sexo feminino que nas outras formas. O pequeno número de casos não permite uma conclusão final quanto as diferentes formas de acometimento pulmonar, mas fica aqui o registro no que diz respeito a raça e sexo: a Forma Pulmonar Pura do adulto ocorre muito mais em caucasóides homens (oligo ou assintomáticos) que em negróides, ou no sexo feminino, que seriam acometidos mais das outras formas com clínica mais exuberante;

5. O nosso material mais uma vez confirmou nossa impressão clínica através dos anos, que a associação Paracoccidioidomicose - Tuberculose foi menor que a relatada na literatura. Na realidade vários casos com diagnóstico errôneo de Tuberculose, tiveram confirmação diagnóstica apenas para Paracoccidioidomicose;

6. No estudo radiográfico constata-se a presença de uma imagem no perfil, em forma de λ ou X que apareceu em 15,15% do total de radiografias alteradas. Como até agora ela não foi destacada em nenhuma outra Pneumopatia, constitui indubitavelmente um sinal de grande valor diagnóstico;

7. Quanto aos níveis séricos de α_1 -AT eles foram significativamente maiores nos pacientes com Paracoccidioidomicose em relação ao grupo controle, demonstrando também nesta doença uma resposta desta proteína ao quadro inflamatório;

8. Comparando as diversas formas da doença, tempo de duração das queixas, idade, sexo, tabagismo e tratamentos realizados em relação aos níveis séricos de α_1 -AT, não foi possível demonstrar qualquer alteração significativa, o que nos leva a concluir que essa enzima não deva ter grande influência na Paracoccidioidomicose.

IX. RESUMO

Na Disciplina de Pneumologia, ao examinarmos pacientes com Paracoccidioidomicose nos últimos 15 anos, verificamos que esta doença acometia muito mais lavradores do sexo masculino e da raça caucasóide.

Por outro lado, sabemos que a deficiência de α_1 -AT, que ocorre mais na raça caucasóide, leva a lesão do parênquima pulmonar e, conseqüentemente, Enfisema do tipo Pan-lobular.

Com estes dois fatos pensamos então em estudar um grupo de pacientes acometidos de Paracoccidioidomicose e depois compararmos os níveis séricos de α_1 -AT encontrados entre eles para tentarmos confirmar a maior incidência da Forma Pulmonar na raça caucasóide e relacioná-la com baixos níveis de α_1 -AT.

Foram analisados 43 pacientes com Paracoccidioidomicose que foram atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP durante o ano de 1984. Eles foram estudados inicialmente do ponto de vista clínico, com a utilização de uma ficha, onde anotou-se a procedência, profissão, sexo, raça, antecedentes de tabagismo, etilismo, tempo da doença, outras doenças associadas e medicamentos utilizados.

Em seguida foram submetidos a colheita de sangue para a feitura de hemograma, velocidade de hemossedimentação, eletroforese de proteínas, dosagem de α_1 -AT e exames radiográficos de tórax.

Com estes dados os pacientes foram agrupados de acordo com 3 formas da doença: Pulmonar, Extra-Pulmonar e Mista (Pulmonar + Extra-Pulmonar).

Como grupo controle para comparar os níveis séricos de α_1 -AT foram escolhidos ao acaso 14 pessoas sem doença orgânica aparente.

Estudando os resultados verificamos que a Forma Pulmonar realmente ocorreu mais no sexo masculino e raça caucasóide, enquanto que as outras formas ocorreram proporcionalmente mais no sexo feminino e raça negróide.

A radiografia de tórax na posição em perfil revelou em 5 casos (15,15%), uma imagem em forma de λ ou X, que até o momento é característica da doença, sendo útil no seu diagnóstico diferencial com outras doenças pulmonares difusas.

A α_1 -AT dosada em todos os pacientes não mostrou alterações significativas quanto a idade, sexo, tabagismo, formas de doença, tratamentos utilizados ou hiperinsuflação anotada nas radiografias de tórax.

Pequenas alterações na dosagem de α_1 -AT ocorreram em relação a raça, fato este também verificado no grupo controle, sem alcançar significância, não sendo possível confirmar uma relação entre raça, α_1 -AT e alterações pulmonares na Paracoccidioidomicose,

Finalmente, houve alteração significativa nos níveis de α_1 -AT no grupo de pacientes em relação ao controle, provavelmente devido a uma resposta desta enzima ao quadro inflamatório provocado pela Micose.

X. ABSTRACT

In the last sixteen years in the Department of Lung Diseases, we have studied patients with Paracoccidioidomycosis and observed that this condition has higher incidence in farmer white men.

In the other way the α_1 -AT deficiency occurs more in white men and affects the pulmonary parenchyma causing Pan-lobular Emphysema.

So, we have done a clinical evaluation of a group of patients with Paracoccidioidomycosis and after this analysed their α_1 -AT serum levels trying to confirm the highest incidence of Pulmonary involvement in the white men and correlate it with low α_1 -AT serum levels.

We analysed 43 patients with Paracoccidioidomycosis followed in the "Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP" during the year of 1984.

They were studied with a clinical chart where we put the patient's procedence, profession, sex and race, tobaccoism, alcoholism, other associated diseases and drugs.

After this we took blood samples for hemogram, erythrocyte sedimentation rate, protein electrophoresis and performed chest radiographies.

We choose 14 healthy persons for the control group.

The results showed that Pulmonary type of disease envolved more white men and the other types of disease affected women and black men.

In 5 cases (15,15%) of our series the chest radiography in lateral projection showed a peculiar configuration as a figure of or X characteristic of this disease. This sygn was very useful for the differential diagnosis of the Diffuse Lung diseases.

Blood levels of α_1 -AT didn't show alterations in the patients according to age, sex, tabacoism,, disease types, treatments or radiographic sygn of hiperinsuflation.

Small changes occured in relation to race, as occured in the control group, but this was not statistically significant; so it was not possible to confirm a relation between race, α_1 -AT and pulmonary involvement in Paracoccidioidomycosis.

Finally there was a significant alteration in α_1 -AT blood level in patients comparing with the control group, probably to an answer of this enzyme to the inflammatory process provoked by the fungus.

ANEXO I

Tabela Ia = Paracoccidioidomicose; 43 pacientes.

Identificação	Etilismo	Tabagismo	Raça	Sexo	Idade	Duração das Queixas	Classificação da doença
1. A.T.	-	+	Cauc.	M	69	Sem Queixas	Pulmonar
2. J.S.	-	+	Cauc.	M	54	< 12 meses	Mista
3. B.A.	- (Ex)	+	Cauc.	M	38	< 12 meses	Mista
4. A.J.P.	-	-	Cauc.	M	51	Sem Queixas	Mista
5. J.B.	-	+	Cauc.	M	50	< 12 meses	Mista
6. L.L.A.	-	+	Cauc.	M	46	Sem Queixas	Mista
7. J.B.M.	-	+	Cauc.	M	50	> 12 meses	Mista
8. A.S.L.	- (Ex)	+	Cauc.	M	55	> 12 meses	Mista
9. A.F.	-	+	Cauc.	M	36	> 12 meses	Mista
10. V.B.	-	+	Cauc.	M	46	> 12 meses	Pulmonar
11. A.G.	-	-	Cauc.	M	53	> 12 meses	Mista
12. R.J.O.	+	+	Cauc.	M	55	> 12 meses	Mista
13. J.L.G.	+	+	Cauc.	M	46	< 12 meses	Pulmonar
14. J.P.	-	+	Cauc.	M	50	> 12 meses	Mista
15. S.B.S.	-	+	Negr.	M	51	> 12 meses	Mista
16. L.C.	-	- (Ex)	Negr.	F	81	< 12 meses	Extra-Pulm.
17. R.V.	-	+	Cauc.	M	35	< 12 meses	Mista
18. J.E.	-	+	Cauc.	M	57	> 12 meses	Pulmonar
19. F.M.	+	+	Cauc.	M	54	< 12 meses	Mista
20. E.R.A.	-	- (Ex)	Cauc.	M	48	> 12 meses	Mista
21. R.F.S.	-	-	Negr.	M	29	< 12 meses	Extra-Pulm.
22. G.A.R.	-	- (Ex)	Cauc.	M	58	> 12 meses	Pulmonar
23. A.A.C.	- (Ex)	+	Cauc.	M	41	> 12 meses	Pulmonar
24. J.C.	-	+	Cauc.	M	44	> 12 meses	Mista
25. J.I.S.	-	-	Cauc.	M	40	> 12 meses	Mista
26. B.S.	-	+	Cauc.	M	35	> 12 meses	Pulmonar
27. J.G.S.	-	-	Negr.	M	23	< 12 meses	Extra-Pulm.
28. M.L.D.	-	-	Cauc.	F	25	< 12 meses	Mista
29. H.C.S.	-	-	Cauc.	F	58	< 12 meses	Pulmonar
30. A.A.B.	+	- (Ex)	Cauc.	M	30	< 12 meses	Pulmonar
31. C.A.	+	+	Cauc.	M	49	> 12 meses	Mista
32. L.W.	-	+	Cauc.	M	28	< 12 meses	Extra-Pulm.
33. A.P.	-	-	Cauc.	M	54	< 12 meses	Mista
34. L.C.P.	-	-	Cauc.	F	55	> 12 meses	Mista
35. P.A.	-	- (Ex)	Cauc.	M	69	> 12 meses	Mista
36. N.F.B.	-	-	Cauc.	F	28	< 12 meses	Extra-Pulm.
37. G.B.P.	+	+	Cauc.	M	51	< 12 meses	Mista
38. B.G.S.	+	+	Negr.	M	27	< 12 meses	Extra-Pulm.
39. A.R.	-	+	Cauc.	M	44	< 12 meses	Mista
40. L.S.S.	+	+	Negr.	M	32	< 12 meses	Extra-Pulm.
41. R.B.O.	-	-	Negr.	F	14	< 12 meses	Extra-Pulm.
42. J.M.	-	+	Cauc.	M	60	< 12 meses	Mista
43. I.L.A.	-	+	Cauc.	M	66	< 12 meses	Extra-Pulm.

Tabela 1b - Paracoccidioidomicose; 43 pacientes (Continuação).

Identificação	Tratamento anterior	Tratamento atual	Outros medicamentos	Outras doenças	α_1 -AT
1. A.T.	Sulfa	não	Diuréticos	não	29,90
2. J.S.	Sulfa	Sulfa	não	não	38,94
3. B.A.	Anfotericina	Sulfa	Cortisona	não	37,50
4. A.J.P.	Anfotericina	não	não	não	33,90
5. J.B.	Sulfa	Sulfa	não	não	31,49
6. L.L.A.	não	Sulfa	não	não	28,86
7. J.B.M.	Anfotericina	Sulfa	não	Diabetes	23,16
8. A.S.L.	Sulfa	Sulfa	não	não	28,11
9. A.F.	Sulfa	Sulfa	não	D. Chagas	24,18
10. V.B.	Sulfa	não	não	não	24,13
11. A.G.	Sulfa	Sulfa	não	não	37,05
12. R.J.O.	Anfotericina	Sulfa	Cortisona	não	31,92
13. J.L.G.	não	Sulfa	não	não	32,99
14. J.P.	Anfotericina	Sulfa	não	não	17,85
15. S.B.S.	Anfotericina	Sulfa	Cortisona	não	23,83
16. L.C.	não	Sulfa	não	não	24,60
17. R.V.	não	Sulfa	sim	Epilepsia	22,23
18. J.E.	não	Sulfa	Broncodilat.	DOPC	22,40
19. F.M.	Sulfa	não	não	não	26,74
20. E.R.A.	Sulfa	Sulfa	não	não	24,63
21. R.F.S.	não	Sulfa	não	D. Chagas + Esq.	17,02
22. G.A.R.	Sulfa	não	não	não	27,33
23. A.A.C.	Anfotericina	Sulfa	não	Tuberculose	22,26
24. J.C.	Sulfa	Sulfa	não	Asma	27,77
25. J.I.S.	não	Ketoconazol	não	não	21,43
26. B.S.	Anfotericina	Ketoconazol	não	não	19,58
27. J.G.S.	não	não	não	não	31,00
28. M.L.D.	não	Sulfa	não	não	35,63
29. H.C.S.	não	Sulfa	não	não	30,54
30. A.A.B.	não	não	não	Tuberculose	22,99
31. C.A.	Anfotericin	Sulfa	não	não	19,81
32. L.W.	não	não	sim	Epilepsia	24,50
33. A.P.	não	Sulfa	não	Tuberculose	21,02
34. L.C.P.	Sulfa	Sulfa	não	não	19,89
35. P.A.	Sulfa	Sulfa	não	não	20,66
36. N.F.B.	não	Sulfa	não	não	23,70
37. J.B.P.	não	Sulfa	não	não	19,73
38. B.G.S.	não	Sulfa	não	não	21,52
39. A.R.	não	Sulfa	não	não	21,34
40. L.S.S.	não	não	não	não	22,95
41. R.B.O.	não	Sulfa	não	não	18,00
42. J.M.	Sulfa	Sulfa	não	não	23,02
43. I.L.A.	não	Sulfa	não	não	23,70

Tabela 1c - Paracoccidioidomicose: 43 pacientes. (Continuação)

Identificação	Profissão	Procedência
1. A.T.	Comerciante	Itapira, SP
2. J.S.	Lavrador	Aguai, MG
3. B.A.	Lavrador	S. José do Rio Preto, SP
4. A.J.P.	Lavrador	Piracicaba, SP
5. J.B.	Ceramista	Pedreira, SP
6. L.L.A.	Inspetor de qualidade	S. Bárbara D'Oeste, SP
7. J.B.M.	Motorista	Limeira, SP
8. A.S.L.	Lavrador	Elias Fausto, SP
9. A.F.	Operário	Americana, SP
10. V.B.	Ex-lavrador	S. Bárbara D'Oeste, SP
11. A.G.	Lavrador	Americana, SP
12. R.J.O.	Lavrador	Campinas, SP
13. J.L.G.	Ex-lavrador	Mogi-Guaçu, SP
14. J.P.	Ex-lavrador	Capivari, SP
15. S.B.S.	Pedreiro	Recife, PE
16. L.C.	Doméstica	Sumaré, SP
17. R.V.	Ajudante em matadouro	Indaiatuba, SP
18. J.E.	Lavrador	Monte-Mor, SP
19. F.M.	Lavrador	Itú, SP
20. E.R.A.	Pedreiro	Araras, SP
21. R.F.S.	Lavrador	Ipirá, BA
22. G.A.R.	Auxiliar em estradas	Botucatu, SP
23. A.A.C.	Mecânico	Poços de Caldas, MG
24. J.C.	Operário	Campinas, SP
25. J.I.S.	Jardineiro	Valinhos, SP
26. B.S.	Operário	Sumaré, SP
27. J.G.S.	Tratorista	Itú, SP
28. M.L.D.	Doméstica	Pimenta Bueno, SP
29. H.C.S.	Doméstica	Conceição Bueno, MG
30. A.A.B.	Lavrador	Mogi Mirim, SP
31. C.A.	Lavrador	Sumaré, SP
32. L.W.	Lavrador	Itú, SP
33. A.P.	Lavrador	Salto, SP
34. L.C.P.	Doméstica	Sto. Antº de Posse, SP
35. P.A.	Ex-lavrador	Indaiatuba, SP
36. N.F.B.	Lavrador	Americana, SP
37. J.B.P.	Lavrador	S. Antº Jardim, SP
38. B.G.S.	Caseiro	Paulínia, SP
39. A.R.	Lavrador	Indaiatuba, SP
40. L.S.S.	Lavrador	Leme, SP
41. R.B.O.	Doméstica	Itapira, SP
42. J.M.	Bancário	Amparo, SP
43. I.L.A.	Lavrador	Itú, SP

Tabela II = Grupo Controle: 14 pessoas.

Identificação	Tabagismo	Raça	Sexo	Idade	Profissão	Procedência	α_1 -AT
1. O.H.	+	Cauc.	M	39	Lavrador	Itú, SP	13,09
2. S.C.	+	Cauc.	M	61	Lavrador	Americana, SP	22,05
3. O.V.B.	-	Negr.	M	26	Aux.Enferm.	Campinas, SP	17,93
4. F.B.	-	Cauc.	M	65	Lavrador	Campinas, SP	20,27
5. H.M.	+	Cauc.	M	66	Lavrador	S.B.D'Oeste, SP	13,50
6. A.M.D.	-	Negr.	M	62	Operário	Campinas, SP	19,94
7. A.G.	+	Cauc.	M	65	Operário	Campinas, SP	27,28
8. C.O.C.	+	Cauc.	M	61	Lavrador	Indaiatuba, SP	23,85
9. J.V.R.	+	Cauc.	M	36	Operário	Campinas, SP	36,35
10. P.G.A.	+	Negr.	M	35	Operário	Campinas, SP	19,97
11. J.R.M.	+	Cauc.	M	44	Lavrador	Americana, SP	16,93
12. A.T.	-	Negr.	M	49	Operário	Campinas, SP	15,95
13. N.P.S.	-	Negr.	M	57	Operário	Campinas, SP	18,00
14. M.P.M.	-	Cauc.	M	62	Lavrador	Sumaré, SP	23,32

Média de idade = 52 anos

Dp = 13,54

Tabela III - Paracoccidioidomicose; 43 pacientes. Sexo e média de idade.

Sexo	Nº de casos	%	Média de idade	Dp
Masculino	37	86,04	46,59	11,63
Feminino	6	13,95	43,50	25,30
T O T A L	43	100	46,16	13,90
t = 0,294 G.L. = 41 0,70 < p < 0,80				

Tabela IV = Paracoccidioidomicose; 43 pacientes. Raça e média de idade.

Raça	Nº de casos	%	Média de idade	Dp
Caucasóide	36	83,72	47,32	11,71
Não Caucasóide	7	16,27	36,71	22,52
T O T A L	43	100	46,16	13,90
t = 1,215 G.L. = 41 0,20 < p < 0,30				

Tabela V - Paracoccidioidomicose: 43 pacientes Classificação da doença e média de idade.

Formas	Nº de casos	%	Média de idade	Dp
Extra-Pulmonar	9	20,93	36,44	21,94
Pulmonar	9	20,93	48,89	12,57
Mista	25	58,13	48,68	8,98
T O T A L	43	100	46,16.	13,90
t = 0,054	G.L. = 32	0,4 < p < 0,5		

Tabela VI - Paracoccidioidomicose: 43 pacientes. Alterações laboratoriais.

Exame	Nº de casos	%	Alterações encontradas	%
Hemograma	43	100	Anemia	2 (4,65)
Velocidade de hemossedimentação	30	69,74	>20 mm	25 (83,33)
			>50 mm	8 (26,66)
Eletroforese de proteínas	28	65,11	Hipoalbuminemia	5 (17,85)
			Hipergamaglobulinemia	13 (46,42)
			Hipogamaglobulinemia	1 (3,57)

Tabela VII - Paracoccidioidomicose: 43 pacientes. Alterações radiográficas.

Exame	Nº de casos realizados	%	Alteradas	%
Radiografia de tórax	43	100	33	76,74

Tabela VIII - Paracoccidioidomicose: 43 pacientes. Alterações radiográficas.

Alterações encontradas	Nº de casos	%
Padrão intersticial (retículo-nodular)	32	96,9
Padrão alveolar associado	3	9,09
Padrão clássico	22	68,75
Hiperinsuflação basal	6	18,18
Bolhas sub-pleurais	2	6,06
Calcificações	2	6,06
Espessamento pleural	2	6,06
Cavitações	6	18,18
Acometimento unilateral	2	6,06
Derrame Pleural	1	3,03
Sinal	5	15,15
Associação com tuberculose	3	9,09
Linfonodos para-hilares	2	6,06
Lesões osteolíticas na escápula	1	3,03

Tabela IX = Paracoccidioidomicose = 43 pacientes, órgãos acometidos.

órgãos acometidos	Nº de casos	(%)
Aparelho respiratório	34	79,06
Pele e mucosas	31	72,09
Linfonodos	11	25,58
Supra-renais	04	9,30
Ossos	02	4,65
Sistema Nervoso Central	02	4,65
Intestinos	01	2,32

Tabela X - Paracoccidioidomicose: 43 pacientes. Correlação raça e classificação da doença.

RAÇA	FORMA EXTRA-PULMONAR (%)	FORMA PULMONAR (%)	FORMA MISTA (%)	TOTAL
CAUCASÓIDES	3 (8,33)	9 (25)	24 (66,66)	36 (83,72)
NÃO CAUCASÓIDES	6 (85,71)	-	1 (14,28)	7 (16,27)
T O T A L	9 (20,93)	9 (20,93)	25 (58,13)	43 (100)

$$\chi^2 = 21,282 \quad G.L. = 2 \quad P < 0,001$$

Tabela XI - Paracoccidioidomicose: 43 pacientes. Correlação raça x duração das queixas.

	Assintomáticos (%)	Queixas com duração de menos de 1 ano (%)	Queixas com duração de mais de 1 ano (%)	TOTAL (%)
Caucasóides	3 (8,33)	16 (44,44)	17 (47,22)	36 (83,72)
Negróides	0 (0)	6 (85,71)	1 (14,28)	7 (16,27)
T O T A L	3 (6,97)	22 (51,16)	18 (41,86)	43 (100)

$$\chi^2 = 4,053 \quad G.L. = 2 \quad 0,1 < p < 0,20$$

Tabela XII - Paracoccidioidomicose: 43 pacientes. Correlação raça x tratamento anterior.

	Sem medicação prévia (%)	Sulfa (%)	Anfotericin (%)	TOTAL (%)
Caucasóides	13 (36,11)	15 (41,66)	8 (22,22)	36 (83,72)
Negróides	6 (85,71)	0 (0)	1 (14,28)	7 (16,27)
T O T A L	19 (44,18)	15 (34,88)	9 (20,93)	43 (100)

$\chi^2 = 6,356$ G.L. = 2 $P < 0,05$

Tabela XIII - Paracoccidioidomicose: 43 pacientes. Correlação raça x tratamento atual.

	Sem medi- cação (%)	Sulfa de a- ção média (%)	Sulfa de a- ção lenta (%)	Ketona- zol (%)	TOTAL (%)
Caucasóides	7 (19,44)	14 (38,88)	13 (36,11)	2 (5,55)	36 (83,72)
Negróides	2 (28,57)	5 (71,42)	0 (0)	0 (0)	7 (16,27)
T O T A L	9 (20,93)	19 (44,18)	13 (30,23)	2 (4,65)	43 (100)

$\chi^2 = 4,554$ G.L. = 3 $0,20 < p < 0,30$

Tabela XIV - Paracoccidioidomicose: 43 pacientes. Correlação raça x outros medicamentos.

	Sem outros medicamentos (%)	Com outros medicamentos (%)	T O T A L (%)
Caucasóides	30 (83,33)	6 (16,66)	36 (83,72)
Negróides	6 (85,71)	1 (14,28)	7 (16,27)
T O T A L	36 (83,72)	7 (16,27)	43 (100)

$\chi^2 = 0,163$ G.L. = 1 $0,60 < p < 0,70$

Tabela XV - Paracoccidioidomicose: 43 pacientes. Correlação sexo x formas da doença.

Sexo	Forma Extra-Pulmonar (%)	Forma Pulmonar (%)	Forma Mista (%)	TOTAL
Masculino				
média de idade = 46,59 anos	6 (16,21)	8 (21,62)	23 (62,16)	37 (86,04)
Feminino				
média de idade = 43,5 anos	3 (50)	1 (16,66)	2 (33,33)	6 (13,95)
T O T A L	9 (20,93)	9 (20,93)	25 (58,13)	43 (100)
$\chi^2 = 3,614$	G.L. = 2	$0,10 < p < 0,20$		

Tabela XVI = Paracoccidioidomicose: 43 pacientes. Correlação classificação da doença x tratamento anterior.

	Sem tratamento anterior (%)	Sulfa (%)	Anfotericin (%)	TOTAL (%)
Extra-Pulmonar	9 (100)	0 (0)	0 (0)	9 (20,93)
Pulmonar	4 (44,44)	3 (33,33)	2 (22,22)	9 (20,93)
Mista	6 (24)	12 (48)	7 (28)	25 (58,13)
T O T A L	19 (44,18)	15 (34,88)	9 (20,93)	43 (100)

$\chi^2 = 15,517$ G.L. = 4 $p < 0,01$

Tabela XVII - Paracoccidioidomicose: 43 pacientes. Classificação da doença x tratamento atual.

	Sem trata- mento (%)	Sulfa de ação média (%)	Sulfa de ação lenta (%)	Ketoco- nazol (%)	TOTAL (%)
Extra- Pulmonar	3 (33,33)	6 (66,66)	0 (0)	0 (0)	9 (20,93)
Pulmonar	4 (44,44)	3 (33,33)	1 (11,11)	1 (11,11)	9 (20,93)
Mista	2 (8)	10 (40)	12 (48)	1 (4)	25 (58,13)
T O T A L	9 (20,93)	19 (44,18)	13 (30,23)	2 (4,65)	43 (100)

$\chi^2 = 14,073$ G.L. = 6 $p < 0,05$

Tabela XVIII - Paracoccidioidomicose: 43 pacientes. Classificação da doença x outros medicamentos.

	Sem outros medicamentos (%)	Com outros medicamentos (%)	TOTAL (%)
Extra-Pulmonar	8 (88,88)	1 (11,11)	9 (20,93)
Pulmonar	7 (77,77)	2 (22,22)	9 (20,93)
Mista	21 (84)	4 (16)	25 (58,13)
T O T A L	36 (83,72)	7 (16,27)	43 (100)

$\chi^2 = 0,411$ G.L. = 2 $0,80 < p < 0,90$

Tabela XIX = Paracoccidioidomicose: 43 pacientes. Correlação duração das queixas x classificação da doença.

	Extra- Pulmonar (%)	Pulmonar (%)	Mista (%)	T O T A L (%)
Assintomáticos	0 (0)	1 (33,33)	2 (66,66)	3 (6,97)
Queixas com menos de 1 ano	9 (40,90)	3 (13,63)	10 (45,45)	22 (51,16)
Queixas com mais de 1 ano	0 (0)	5 (27,77)	13 (72,22)	18 (41,86)
T O T A L	9 (20,93)	9 (20,93)	25 (58,13)	43 (100)
$\chi^2 = 11,034$ G.L. = 4 $P < 0,05$				

Tabela XX = Paracoccidioidomicose: 43 pacientes. Correlação duração das queixas x tratamento atual.

	Sem tratamento (%)	Sulfa de clotrimazol (%)	Sulfa de clotrimazol (%)	Ketaco- nazol (%)	T O T A L (%)
Sem queixas	2 (66,66)	0 (0)	1 (33,33)	0 (0)	3 (6,97)
Queixas com du- ração de menos de um ano	5 (22,72)	14 (63,63)	3 (13,63)	0 (0)	22 (51,16)
Queixas com du- ração de mais de um ano	2 (11,11)	5 (27,77)	9 (50)	2 (11,11)	18 (41,86)
T O T A L	9 (20,93)	19 (44,18)	13 (30,23)	2 (4,65)	43 (100)
$\chi^2 = 15,285$ G.L. = 6 $P < 0,02$					

Tabela XXI - Paracoccidioidomicose: 43 pacientes. Correlação duração das queixas x outros medicamentos.

	Sem outros medicamentos (%)	Com outros medicamentos (%)	T O T A L (%)
Sem queixas	2 (66,66)	1 (33,33)	3 (6,97)
Queixas com duração de menos de um ano	19 (86,36)	3 (13,63)	22 (51,16)
Queixas com duração de mais de um ano	15 (83,33)	3 (16,66)	18 (41,86)
T O T A L	36 (83,72)	7 (16,97)	43 (100)

$$\chi^2 = 0,755$$

$$G.L. = 2$$

$$0,60 < p < 0,70$$

Tabela XXII = Parassocioidomicose; 43 pacientes, Correlação tratamento anterior x tratamento atual.

	Sem tratamento anterior (%)	Sulfa de ação média (%)	Sulfa de ação lenta (%)	Ketaco-nazol (%)	TOTAL
Sem tratamento anterior	4 (21,05)	13 (68,42)	1 (5,26)	1 (5,26)	19 (44,18)
Sulfa	4 (26,66)	2 (13,33)	9 (60)	0 (0)	15 (34,88)
Anfoterigin	1 (11,11)	4 (44,44)	3 (33,37)	1 (11,11)	9 (20,93)
T O T A L	9 (20,93)	19 (44,18)	13 (30,23)	2 (4,65)	43 (100)

$\chi^2 = 16,271$ G.L. = 6 $P < 0,02$

Tabela XXIII = Parassocioidomicose; 43 pacientes, Correlação tratamento anterior x outros medicamentos.

	Sem outros medicamentos (%)	Com outros medicamentos (%)	TOTAL (%)
Sem tratamento anterior	16 (84,21)	3 (15,78)	19 (44,18)
Sulfa	14 (93,33)	1 (6,66)	15 (34,88)
Anfoterigin	6 (66,66)	3 (33,33)	9 (20,93)
T O T A L	36 (83,72)	7 (16,27)	43 (100)

$\chi^2 = 2,941$ G.L. = 2 $0,20 < p < 0,30$

Tabela XXIV = Paracoccidioidomicose; 43 pacientes. Correlação tratamento atual x outros medicamentos.

	Sem outros medicamentos (%)	Com outros medicamentos (%)	TOTAL (%)
Sem tratamento	7 (77,77)	2 (22,22)	9 (20,93)
Sulfa de ação média	17 (89,47)	2 (10,52)	19 (44,18)
Sulfa de ação lenta	10 (76,92)	3 (23,07)	13 (30,23)
Ketoconazol	2 (100)	0 (0)	2 (4,65)
T O T A L	36 (83,72)	7 (16,27)	43 (100)

$$\chi^2 = 1,524 \quad \text{G.L.} = 3 \quad 0,60 < p < 0,70$$

Tabela XXV = Paracoccidioidomicose; 43 pacientes. Correlação tabagismo x raça.

	Caucasóides (%)	Negróides (%)	TOTAL (%)
Não fumantes	12 (75)	4 (25)	16 (37,20)
Fumantes	24 (88,89)	3 (11,11)	27 (62,79)
T O T A L	36 (83,72)	7 (16,27)	43 (100)

$$\chi^2 = 0,585 \quad \text{G.L.} = 1 \quad 0,40 < p < 0,50$$

Tabela XXVI = Paracoccidioidomicose; 43 pacientes. Correlação tabagismo x classificação da doença.

	Forma Extra- Pulmonar (%)	Forma Pulmonar (%)	Forma Mista (%)	TOTAL (%)
Não fumantes	5 (37,5)	3 (18,75)	7 (43,75)	16 (37,20)
Fumantes	3 (11,11)	6 (22,22)	18 (66,66)	27 (62,79)
T O T A L	9 (20,93)	9 (20,93)	25 (58,13)	43 (100)

$$\chi^2 = 4,308 \quad \text{G.L.} = 2 \quad 0,10 < p < 0,20$$

Tabela XXVII = Paracoccidiodioidomicose: 43 pacientes. Correlação tabagismo x tratamento anterior.

	Sem tratamento prévio (%)	Sulfa (%)	Anfotericin (%)	TOTAL (%)
Não fumantes	10 (62,5)	5 (31,25)	1 (6,25)	16 (37,20)
Fumantes	9 (33,33)	10 (37,03)	8 (29,62)	27 (62,79)
T O T A L	19 (44,18)	15 (34,88)	9 (20,93)	43 (100)
$\chi^2 = 4,654$	G.L. = 2	$0,05 < p < 0,10$		

Tabela XXVIII = Paracoccidiodioidomicose: 43 pacientes. Correlação tabagismo x outros medicamentos.

	Sem outros medicamentos (%)	Com outros medicamentos (%)	TOTAL (%)
Não fumantes	16 (100)	0 (0)	16 (37,20)
Fumantes	20 (74,07)	7 (25,92)	27 (62,79)
T O T A L	36 (83,72)	7 (16,27)	43 (100)
$\chi^2 = 3,235$	G.L. = 1	$0,05 < p < 0,10$	

Tabela XXIX - Níveis séricos de α_1 -AT (dosado em M mol/min/ml) e raça - Grupo de pacientes.

Raça	Nº de Casos	%	α_1 -AT	Desvio-Padrão
Caucasóide	36	83,72	26,08	5,71
Não Caucasóide	7	16,28	22,70	4,64
T O T A L	43	100	25,53	5,66
t = 1,47 G.L. = 41 0,10 < P < 0,20				

Tabela XXX - Níveis séricos de α_1 -AT e raça - Grupo controle.

Raça	Nº de casos	%	α_1 -AT	Desvio-Padrão
Caucasóides	9	64,28	21,84	7,23
Não Caucasóide	5	37,71	18,35	1,67
T O T A L	14	100	20,60	6,00
t = 1,05 G.L. = 12 0,30 < P < 0,40				

Tabela XXXI - Níveis séricos de α_1 -AT (dosado em μ mol/min/ml) e sexo - Grupo de pacientes.

Sexo	Nº de Casos	%	α_1 -AT	Desvio-padrão
Masculino	37	86,04	25,60	5,6029
Feminino	06	13,96	25,39	6,6291
T O T A L	43	100	25,53	5,66
t = 0,08 G.L. = 41 0,40 < p < 0,50				

Tabela XXXII - Níveis séricos de α_1 -AT e Sexo = Grupo controle.

Sexo	Nº de Casos	%	α_1 -AT	Desvio-padrão
Masculino	14	100	20,60	6,0
T O T A L	14	100	20,60	6,0

Tabela XXXIII - Níveis séricos de α_1 -AT e faixa etária - Grupo de pacientes.

Idade em anos	Nº de casos	%	α_1 -AT	Dp
Até 30 anos	8	18,60	24,29	6,27
31 - 40 anos	6	13,95	24,64	6,48
41 - 50 anos	11	25,58	24,75	4,68
51 - 60 anos	14	32,55	27,46	6,27
Acima de 61 anos	4	9,30	24,71	3,84
T O T A L	43	100	25,17	5,66

F = 0,589 $0,6 < p < 0,7$

Tabela XXXIV = Níveis séricos de α_1 -AT e faixa etária - Grupo controle

Idade em anos	Nº de casos	%	α_1 -AT
Até 30 anos	1	7,15	17,93
31 - 40 anos	3	21,45	23,13
41 - 50 anos	2	14,30	16,44
51 - 60 anos	1	7,15	18,00
Acima de 61 anos	7	50	21,45
T O T A L	14	100	20,60

Tabela XXXV - Níveis séricos de α_1 -AT e classificação da doença.

Formas	Nº de casos	%	α_1 -AT	Dp
Pulmonar	09	20,93	25,79	4,57
Extra-Pulmonar	09	20,93	23,0	4,07
Mista	25	58,13	26,35	6,35
T O T A L	43	100	25,53	5,66
F = 1,18 G.L. = 2,40 $0,10 < p < 0,20$				

Tabela XXXVI = Níveis séricos de α_1 -AT e sintomatologia.

Graus da sintomatologia	Nº de casos	%	α_1 -AT	Dp
Assintomáticos	03	6,9	30,22	3,53
Oligossintomáticos	06	13,95	25,41	3,90
Sintomáticos	34	79,06	25,13	5,95
F = 0,51 G.L. = 2,40 $0,10 < p < 0,20$				

Tabela XXXVII = Níveis séricos de α_1 -AT e sintomatologia.

Graus de sintomatologia	Nº de casos	%	α_1 -AT	Dp
Assintomáticos + Oligossintomáticos	9	20,93	27,02	4,92
Sintomáticos severos	14	25,58	25,21	7,01
t = 1,868 G.L. = 21 $0,05 < p < 0,10$				

Tabela XXXVIII = Níveis séricos de α_1 -AT e tempo de duração dos sintomas.

Tempo de duração dos sintomas		Nº de casos	%	α_1 -AT	Dp
Assintomáticos		03	6,9	30,22	3,53
Sinto- máticos	Até 12 meses	18	41,8	23,61	4,48
	Mais de 12 meses	22	51,1	26,45	6,26
T O T A L		43	100	25,53	5,66
t = 1,98		G.L. = 38	0,05 < p < 0,10		

Tabela IXL = Níveis séricos de α_1 -AT e medicação utilizada.

Medicação		Nº de casos	%	α_1 -AT	Dp
Sem medicação		09	20,93	27,04	3,85
Com medicação Sulfa		32		25,41	6,08
T O T A L		41	95,3	26,23	5,93
t = 0,76		G.L. = 39	0,40 < p < 0,50		

Tabela XL = Níveis séricos de α_1 -AT e tabagismo = Grupo de pacientes.

Fumo	Nº de casos	%	α_1 -AT	Desvio-Padrão
Fumantes	27	62,79	25,49	5,35
Não Fumantes (Ex-fumantes = 5)	16	37,21	25,58	6,30
T O T A L	43	100	25,53	5,66
t = 0,40	G.L. = 41	0,60 < P < 0,70		

Tabela XLI - Níveis séricos de α_1 -AT e tabagismo = Grupo controle.

Fumo	Nº de casos	%	α_1 -AT	Desvio-Padrão
Fumantes	8	57,15	21,62	7,72
Não Fumantes	6	42,85	19,23	2,54
T O T A L	14	100	20,60	6,00
t = 0,72	G.L. = 12	0,40 < P < 0,50		

Tabela XLII = Correlação tabagismo x raça = Grupo controle.

	Caucasóides (%)	Negróides (%)	TOTAL (%)
Não Fumantes	2 (14,28)	4 (28,57)	6 (42,85)
Fumantes	7 (50,00)	1 (7,14)	8 (57,14)
T O T A L	9 (64,28)	5 (35,71)	14 (100)
$\chi^2 = 2,340$	G.L. = 1	0,10 < p < 0,20	

Tabela XLIII = Níveis séricos de α_1 -AT = Comparação entre grupo controle e de pacientes.

	Nº de Casos	α_1 -AT Média	Desvio-Padrão
Doentes	43	25,53	5,66
Sadios	14	20,60	6,00

t = 2,8107	G.L. = 55	P<0,01	

ANEXO II DESCRIÇÃO DE CASOS

Caso nº 1 - A.T., masculino, branco, 69 anos, ex-lavrador, procedente de Itapira, S.P. Tabagista.

H.M.A. - Havia feito tratamento com sulfa para Paracoccidioidomicose em 1963, por 3 anos e, novamente em 1977 por 2 anos. No momento do exame (11/5/84) encontrava-se assintomático.

Exame Físico - Bom estado geral. Hipertenso. Tórax - alguns estertores subcrepitantes bilateralmente.

Estava fazendo uso de diuréticos. O radiograma de tórax revelou acometimento pulmonar do tipo nodular difuso calcificado. Aorta ectazida. α_1 -AT = 29,9. Forma Crônica Pulmonar.

Caso nº 2 - J.S., masculino, branco, 54 anos, lavrador, procedente de Aguaf, M.G. Tabagista.

H.M.A. - Em 1981, lesão bucal que regrediu com sulfá e após sua suspensão ela retornou. Há cerca de 6 meses tosse pouco produtiva e dispnéia discreta.

Exame Físico - Microstomia. Bom estado geral. Raros estertores subcrepitantes esparsos e sibilos. O diagnóstico foi feito com o raspado de oro-faringe. No momento da colheita (11/5/84), apresentava VHS = 45 mm e estava em uso de sulfa de ação lenta.

O radiograma de tórax revelava acometimento tipo reticular mais nos terços superiores, com retração hilar craneal e hipertransparência basal. α_1 -AT = 38,94. Forma Crônica Pulmonar + Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa).

Caso nº 3 - B.A.; masculino, branco, 38 anos, lavrador, procedente de São José do Rio Preto, S.P. Tabagista. Ex-etilista.

H.M.A. - Há 3 anos lesões bucais (com biópsia de palato) tendo feito tratamento com Anfotericin B e sulfa de ação lenta.

Há um ano piora do quadro e perda de peso. Estava fazendo uso de sulfa de ação lenta e cortisona, devido a acometimento da supra-renal.

Exame Físico - Regular estado geral. Hipertensão arterial. Lesões cutâneo mucosas localizadas no 2º e 3º metacarpeanos a direita e boca. Dentes em péssimo estado de conservação. Tórax sem anormalidades.

Nos exames complementares havia VHS = 35 mm no momento do exame (23/3/84). Radiograma de tórax com acometimento tipo retículo-nodular difuso, mais nas metades superiores. No radiograma em perfil apresentava o sinal α_1 -AT = 37,50. Forma Crônica Pulmonar + Extra-Pulmonar (disseminada).

Caso nº 4º - A.J.P., masculino, branco, 51 anos, lavrador, procedente de Piracicaba, S.P.

H.M.A. - Em 1978 lesão de metatarso direito com a presença de fungos. Dispneia. Medicado com Anfotericin e sulfa de ação lenta; agora assintomático (27/4/84).

Exame Físico - Bom estado geral. Tórax sem anormalidades. Radiograma de tórax com acometimento tipo retículo-nodular difuso, mais nos campos superiores, com algumas calcificações. α_1 -AT = 33,90. Forma Pulmonar + Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa).

Caso nº 5 - J.B., masculino, branco, 50 anos, ex-lavrador, procedente de Pedreira, S.P. Tabagista.

H.M.A. - Aparecimento de lesão labial há 8 meses atrás, com dispnéia, anorexia e perda de 10 kg. A lesão revelou a presença de fungos e estava fazendo uso de sulfa de ação lenta na época do exame (11/5/84), referindo melhora clínica.

Exame Físico - Regular estado geral. Hipertensão arterial. Lesões vegetantes na mucosa bucal, palato e língua. Tórax com alguns estertores subcrepitantes disseminados.

Radiograma de tórax com acometimento tipo retículo-nodular difuso bilateral, com espessamento pleural e sinal positivo no perfil. Aorta ectasiada. α_1 -AT = 31,49. Forma Pulmonar + Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa).

Caso nº 6 - L.L.A., masculino, branco, 46 anos, inspetor de qualidade (sem antecedente de haver morado na zona rural), procedente de Santa Bárbara D'Oeste, S.P. Tabagista.

H.M.A. - Em 1981, dispnéia com escarro positivo para fungos (P.b.) e em 1982 lesão no M.S.D. com biópsia de antebraço positiva. Fazendo uso de sulfa de ação muito lenta. No momento do exame estava assintomático (4/8/84).

Exame Físico - Bom estado geral. Tórax sem anormalidades.

Radiograma de tórax com acometimento intersticial e alveolar com cavitações no campo médio e sinal positivo no perfil. Novo radiograma na época do exame revelou reabsorção parcial das imagens. α_1 -AT = 26,86. Forma Crônica Pulmonar + Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa).

Caso nº 7 - J.B.M., masculino, branco, 50 anos, motorista, procedente de Limeira, S.P. Tabagista. Diabético.

H.M.A. - Há 3 anos lesões cutâneas na face, boca e pé direito com biópsia positiva para Paracoccidioides.

Em 1983 devida a hemianopsia fez uma tomografia de crânio que revelou lesão parietal esquerda compatível com processo encefálico devido a Paracoccidioidomicose.

No momento do exame relatava discreta tosse (27/4/84). Apresentava VHS = 33 mm e fazia uso de sulfa de ação lenta.

Exame Físico - Bom estado geral. Lesões cutâneo-mucosas cicatriciais na face, boca e língua. Tórax sem anormalidades.

Radiograma de tórax com acometimento reticular bilateral, com pouco acometimento nas bases. Hilos congestos. Questionado linfonodos hilares. Sinal positivo no perfil. α_1 -AT = 23,16. Forma Crônica Pulmonar + Extra-Pulmonar (Cutâneo-mucosa e cerebral).

Caso nº 8 - A.S.L., masculino, branco, 55 anos, lavrador, procedente de Elias Fausto, S.P. Tabagista. Ex-etilista.

H.M.A. - Há 3 anos lesão cutânea de pé direito com biópsia positiva. Medicado com sulfa de ação lenta, abandonou o tratamento e houve piora das queixas com perda de peso e tosse pouco produtiva.

Exame Físico - Regular estado geral. Lesões úlcero-vegetantes no pé direito. Tórax sem anormalidades.

Fazendo uso de sulfa de ação média no momento do exame (15/5/84) e com VHS = 12 mm.

Radiograma de tórax anterior mostrava alguns nódulos nos campos médios que regrediram com o tratamento. α_1 -AT = 28,11. Forma Crônica Pulmonar + Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa).

Caso nº 9 - A.F., masculino, branco, 36 anos, operário, procedente de Americana, S.P. Tabagista. Portador de doença de Chagas.

H.M.A. - Há dois anos tosse com expectoração hemóptica e escarro positivo. Medicado com sulfa, abandonou o tratamento e nestes 20 dias antes do exame relatava tosse com expectoração hemóptica, dor torácica e dispnéia. Perda de peso (15/5/84).

Exame Físico - Bom estado geral. Lesões cutâneas nodulares na face. Tórax - estertores crepitantes nos campos médios.

Radiograma anterior com acometimento tipo retículo-nodular nos ápices e campos médios, com cavitações e retração hilar. Regressão das imagens com tratamento. α_1 -AT = 24,18. Forma Crônica Pulmonar + Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa).

Caso nº 10 - V.B., masculino, branco, 46 anos, ex-lavrador, procedente de Santa Bárbara D'Oeste, S.P. Tabagista.

H.M.A. - Em 1979 teve 2 pneumotórax, sendo tratado como processo específico.

Há 3 anos, febre, dispnéia e lesões pulmonares com o achado do fungo. Medicado com sulfa por alguns anos e sem medicação na época do exame (1/6/84).

Exame Físico - Bom estado geral. Tórax sem anormalidades.

Radiograma de tórax anterior com acometimento tipo retículo-nodular peri-hilar bilateral. Bolhas no ápice esquerdo. Regressão das imagens após o tratamento. α_1 -AT = 24,13. Forma Crônica Pulmonar.

Caso nº 11 - A.G., masculino, branco, 53 anos, comerciante, procedente de Campinas, S.P.

H.M.A. - Em 1982 apresentou uma massa no cerebelo e a cirurgia revelou ser um Paracoccidioidoma. Medicado com sulfa e depois sulfa de ação muito lenta.

Na época do exame (1/6/84) referia dispnéia a médios esforços.

Exame Físico - Regular estado geral. Tórax sem anormalidades.

Radiograma de tórax anterior com acometimento tipo reticular difuso bilateral com predomínio nos campos médios. Melhora após tratamento. α_1 -AT = 37,05. Forma Crônica Pulmonar + Extra-Pulmonar (sistema nervoso central).

Caso nº 12 - R.J.O., masculino, branco, 55 anos, ex-lavrador, procedente de Campinas, S.P. Tabagista. Etilista.

H.M.A. - Em 1981 apresentava Paracoccidioidomicose cutânea e de supra-renal, tendo feito uso de Anfotericina B e Prednisona.

No momento do exame (1/6/84) estava fazendo uso de sulfa de ação muito lenta, referindo discreta astenia, VHS = 14 mm.

Exame Físico - Regular estado geral. Normotenso. Hiperpigmentação cutânea. Tórax - raros estertores subcrepitantes nas bases.

Radiograma de tórax com acometimento pulmonar reticular de campos médios e superiores com hiperinsuflação basal. α_1 -AT = 31,92. Forma Crônica Pulmonar + Extra-Pulmonar (Cutâneo-mucosa e supra-renal).

Caso nº 13 - J.L.G., masculino, branco, 46 anos, ex-lavrador, procedente de Mogi-Guaçu, S.P. Tabagista. Etilista.

H.M.A. - Há 3 meses tosse com expectoração hemóptica, tendo feito tratamento específico para Tuberculose sem melhora.

Exame Físico - Bom estado geral. Tórax sem anormalidade.

No momento do exame (11/5/84) estava em uso de sulfa de ação média, devido ao fato de ter apresentado escarro positivo. VHS = 57 mm.

Radiograma de tórax com acometimento pulmonar do tipo retículo-nodular peri-hilar, com algumas cavitações nos campos médios. Melhora do quadro após tratamento. α_1 -AT = 32,99. Forma Crônica Pulmonar.

Caso nº 14 - J.P., masculino, branco, 50 anos, comerciante, procedente de Capivari, S.P. Tabagista.

H.M.A. - Há 6 anos lesão de lábio com biópsia positiva para Paracoccidioides. Recebeu Anfotericina B, houve recidiva e depois foi medicado com sulfa.

Atualmente refere dispnéia aos esforços e faz uso de sulfa de ação média (5/10/84). VHS = 31 mm.

Exame Físico - Regular estado geral. Microstomia. Tórax sem anormalidades.

Radiograma de tórax com acometimento pulmonar do tipo retículo-nodular nos campos médios e ápice direito com hiperinsuflação e sinal positivo no perfil. Outros sinais radiográficos de doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. α_1 -AT = 17,85. Forma Crônica Pulmonar + Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa).

Caso nº 15 - S.B.S., masculino, pardo, 51 anos, pedreiro, procedente de Pernambuco. Tabagista.

H.M.A. - Há 8 anos lesões de boca com biópsia positiva tendo feito tratamento com Anfotericina B e sulfa. Continua referindo perda de peso, dispnéia e escurecimento da pele. VHS = 41 mm. Em uso de sulfa de ação média e Prednisona (3/8/84).

Exame Físico - Regular estado geral. Hiperpigmentação de pele. Lesões ulceradas na boca e fibróticas no pilar amigdalino direito. Tórax sem anormalidades.

Radiograma de tórax com acometimento pulmonar do tipo reticular de campos médios e hiperinsuflação de bases. α_1 -AT = 23,83. Forma Crônica Pulmonar + Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa e supra-renal).

Caso nº 16 - L.C., feminina, negra, 81 anos, doméstica, procedente de Sumaré, S.P. Ex-tabagista.

H.M.A. - Há 1 mês dor epigástrica, vômitos e perda de peso. Notou icterícia nos últimos 8 dias. VHS = 52 mm. Submetida a laparotomia que revelou massas de linfonodos com diagnóstico de Paracoccidioidomicose. Mesmo resultado em uma biópsia de supercílio esquerdo. Medicada com sulfa de ação média no momento do exame (20/7/84).

Exame Físico - Regular estado geral. Ictérica. Lesões pápulo-eritematosas na face e abdômen. Tórax sem anormalidades.

Radiograma de tórax normal. α_1 -AT = 24,60. Forma Sub-aguda Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa e ganglionar).

Caso nº 17 - R.V., masculino, branco, 35 anos, trabalha em matadouro, procedente de Indaiatuba, S.P. Tabagista. Epiléptico.

H.M.A. - Há 6 meses lesão de pele (no ombro, no local onde carregava carne) com biópsia positiva. Desde então tosse com expectoração hemoptóica, fazendo uso de sulfa de ação média e anti-convulsivantes. Escarro positivo na época do exame (20/7/84).

Exame Físico - Bom estado geral. Lesões cutâneas vegetantes na região supra-clavicular esquerda e crostosas no membro superior direito. Tórax sem anormalidade.

Radiograma de tórax com acometimento de lobo superior do pulmão direito. Na evolução houve piora do processo bilateral e foi medicado com Anfotericina B. α_1 -AT = 22,23. Forma Crônica Pulmonar + Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa).

Caso nº 18 - J.E., masculino, branco, 57 anos, lavrador, procedente de Monte-Mor, S.P. Tabagista.

H.M.Aaa. - Há 6 anos foi anotado "mancha" nos pulmões. Nestes 3 últimos anos tosse produtiva com astenia. Escarro positivo para Paracoccidioides. Em uso de sulfa de ação lenta e broncodilatadores (30/7/84). Exame Físico - Bom estado geral. Tórax - alguns sibilos e estertores subcrepitantes disseminados.

Radiograma de tórax revelou acometimento pulmonar do tipo reticular nos campos médios e ápices com áreas suspeitas de cavitações. Sinais radiográficos de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. α_1 -AT = 22,40. Forma Crônica Pulmonar.

Caso nº 19 - F.M., masculino, branco, 54 anos, lavrador, procedente de Itú, S.P. Tabagista. Etilista.

H.M.A. - Há 7 meses lesão na boca com biópsia positiva. Referindo perda de peso, anorexia e dispnéia aos esforços (27/4/84), estando sem medicação no momento do exame.

Exame Físico - Regular estado geral. Lesões ulcerosas na língua. Tórax - Pectus excavatus com aumento do diâmetro ântero-posterior.

Radiograma de tórax com acometimento pulmonar do tipo reticular difuso com predomínio nos campos médios e bolhas no ápice esquerdo. α_1 -AT = 26,74. Forma Crônica Pulmonar + Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa).

Caso nº 20 - E.R.A., masculino, branco, 48 anos, ex-lavrador, procedente de Araras, S.P. Ex-tabagista.

H.M.A. - Tosse produtiva nos últimos 18 meses, com perda de peso e ocasionalmente expectoração hemóptica. Escarro positivo. Fazendo uso de sulfa de ação lenta (11/5/84). VHS = 5 mm.

Exame Físico - Bom estado geral. Tórax - murmúrio vesicular diminuído sem ruídos adventícios.

Radiograma de tórax com algumas estrias nos campos pulmonares médios. α_1 -AT = 24,63. Forma Crônica Pulmonar + Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa).

Caso nº 21 - R.F.S., masculino, pardo, 29 anos, lavrador, procedente de Ibirá, Bahia. Portador de Esquistossomose e Doença de Chagas.

H.M.A. - Há 2 meses notou o aparecimento de nódulos pelo corpo, acompanhado de febre, tosse seca, astenia e perda de peso. VHS = 6 mm (25/6/84).

Exame Físico - Regular estado geral. Lesões pápulo-crostosas no rosto. Linfonodos palpáveis nas regiões submandibulares, cervicais e axilares, lisos, móveis e indolores. Tórax sem anormalidades.

Fez biópsia de pele que foi positiva e iniciou tratamento com sulfa de ação média. Radiograma de tórax foi normal. α_1 -AT = 17,02. Forma Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa + ganglionar).

Caso nº 22 - G.A.R., masculino, branco, 58 anos, operário, procedente de Botucatu, S.P. Ex-tabagista.

H.M.A. - Em 1966 apresentou rouquidão com tosse produtiva. Fez biópsia de pulmão que revelou Paracoccidioidomicose. Recebeu sulfa e após o abandono, apresentou em 1974 e 1983 retorno das queixas, estando sem medicação na época do exame (23/5/84).

Exame Físico - Bom estado geral. Tórax com expansibilidade diminuída.

Radiograma de tórax normal. α_1 -AT = 27,33. Forma Crônica Pulmonar.

Caso nº 23 - A.A.C., masculino, branco, 41 anos, mecânico, procedente de Poços de Caldas, M.G. Tabagista. Ex-etilista. Portador de Tuberculose.

H.M.A. - Disfagia há 1 ano com perda de peso. Biópsia de laringe foi positiva e iniciou tratamento com Anfotericina B, passando para sulfa de ação média (18/10/84). VHS = 50 mm.

Exame Físico - Bom estado geral. Tórax sem anormalidades.

Radiograma de tórax revelou acometimento pulmonar do tipo retículo-nodular bilateral com cavitações nos campos médios e estrias no ápice direito. α_1 -AT = 22,26. Forma Crônica Pulmonar.

Caso nº 24 - J.C., masculino, branco, 44 anos, ex-lavrador, procedente de Campinas, S.P. Tabagista. Portador de Asma Brônquica.

H.M.A. - Em 1976 devido a lesão de pé fez biópsia que foi positiva. Depois passou a queixar-se de tosse pouco produtiva, perda de peso e febrícula. Em uso de sulfa de ação lenta (5/5/84).

Exame Físico - Bom estado geral. Tórax - alguns sibilos e estertores subcrepitantes bilateralmente.

Radiograma de tórax revelou acometimento pulmonar do tipo difuso. α_1 -AT = 27,77. Forma Crônica Pulmonar + Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa).

Caso nº 25 - J.T.S., masculino, branco, 40 anos, ex-lavrador, procedente de Valinhos, S.P.

H.M.A. - Há 2 anos relata dispnéia aos esforços, perda de peso e lesão bucal. Biópsia de gengiva foi positiva e iniciou Ketoconazol (20/7/84).

Exame Físico - Bom estado geral. Lesões crostosas nas gengivas. Tórax sem anormalidades.

Radiograma de tórax revelou acometimento pulmonar do tipo retículo-nodular difuso bilateral. α_1 -AT = 21,43. Forma Crônica Pulmonar + Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa).

Caso nº 26 - B.S., masculino, branco, 35 anos, ex-lavrador, procedente de Sumaré, S.P. Tabagista.

H.M.A. - Em 1982, devido a febre e dispnéia, fez tratamento para tuberculose sem melhora. Submetido a biópsia de pulmão com diagnóstico de Paracoccidioidomicose, respondeu mal a sulfa e bem a Anfotericin B. Agora em uso de Ketoconazol (20/7/84).

Exame Físico - Bom estado geral. Tórax sem anormalidades.

Radiograma de tórax revelou acometimento pulmonar do tipo reticular bilateral. A radiografia inicial revelava uma condensação peri-hilar, sugerindo a Forma Pneumônica. α_1 -AT = 19,58. Forma Crônica Pulmonar.

Caso nº 27 - J.G.S., masculino, pardo, 23 anos, tratorista, procedente de Itú, S.P.

H.M.A. - Há 2 meses relata febrícula, tosse seca, perda de peso, com aumento de volume do pescoço. Na época do exame encontrava-se sem medicação e a biópsia de gânglio cervical foi positiva (23/3/84). VHS = 59 mm.

Exame Físico - Bom estado geral. Linfonodos nas regiões cervicais, supra-clavicular esquerda e axilar. Tórax sem anormalidades.

Radiograma de tórax normal. α_1 -AT = 31,0. Forma Crônica Extra-Pulmonar (linfonodular).

Caso nº 28 - M.L.D., feminina, branca, 25 anos, doméstica, procedente de Pimenta Bueno, SP.

H.M.A. - Cerca de 1 ano atrás apresentou linfonodo cervical fistulizado. Nestes 2 últimos meses passou a apresentar dor abdominal e vômitos. VHS = 26 mm. Fez biópsia retal que foi positiva e iniciou tratamento com sulfa de ação média.

Exame Físico - Mau estado geral. Febril. Mucosas hipocoradas. Tórax - Macicez com ausência de murmúrio vesicular na base do hemitórax direito. Abdômen - sinais sugestivos de ascite. Membros - edema M.I.S.

Radiograma de tórax mostrou Derrame Pleural. α_1 -AT = 35,63. Forma Crônica Pulmonar + Extra-Pulmonar (linfonodular + intestinal).

Caso nº 29 - H.C.S., feminina, branca, 58 anos, doméstica, procedente de Conceição de Aparecida, M.G.

H.M.A. - Neste último ano apresentou tosse produtiva com febre ocasional. Apresentou escarro positivo e recebeu sulfa de ação média com melhora clínica (23/3/84).

Exame Físico - Bom estado geral. Tórax sem anormalidade.

Radiograma de tórax revelou acometimento pulmonar do tipo reticular difuso a direita com hilo proeminente. α_1 -AT = 30,54. Forma Crônica Pulmonar.

Caso nº 30 - A.A.B., masculino, branco, 30 anos, comerciante, natural de Mogi-Mirim, S.P., Ex-tabagista. Etilista. Portador de Tuberculose.

H.M.A. - Refere tosse seca, febre, dispnéia aos esforços e perda de peso nestes 6 últimos meses. VHS = 110 mm. O escarro foi positivo para BK e fungos e estava sem medicação na época do exame (11/5/84).

Exame Físico - Regular estado geral. Tórax sem anormalidades.

Radiograma de tórax revelou acometimento pulmonar do tipo nodular bilateral e hipertransparência nas bases. α_1 -AT = 22,99. Forma Crônica Pulmonar.

Caso nº 31 - C.A., masculino, branco, 49 anos, ex-lavrador, natural de Sumaré, S.P. Tabagista. Etilista.

H.M.A. - Em 1980 devido a lesão de boca fez um raspado da região com presença de fungos. Em 1982 fez tratamento para Tuberculose. Havia utilizado Anfotericina B e agora estava em uso irregular de sulfa de ação média (1/6/84). VHS = 47 mm.

Exame Físico - Mau estado geral. Hipotensão arterial. Microstomia. Tórax sem anomalias.

Radiograma de tórax revelou acometimento pulmonar do tipo reticular difuso bilateral. α_1 -AT = 19,81. Forma Crônica Pulmonar + Extra-Pulmonar (ganglionar, cutâneo-mucosa e supra-renal).

Caso nº 32 - L.W., masculino, branco, 28 anos, lavrador, procedente de Itú, S.P. Tabagista. Epiléptico.

H.M.A. - Notou o aparecimento de nódulos no pescoço há 30 dias, depois disfagia e perda de peso. Fazia uso de anticonvulsivantes. VHS = 28 mm. Fez biópsia de linfonodo que foi positiva (1/6/84).

Exame Físico - Bom estado geral. Lesões crostosas no rosto. Linfonodos palpáveis nas regiões cervicais, submandibulares e retro-auriculares, pequenos, duros e móveis.

Radiogramia de tórax normal. α_1 -AT = 24,50. Forma Sub-Aguda Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa e ganglionar).

Caso nº 33 - A.P., masculino, branco, 54 anos, comerciante, procedente de Salto, S.P.

H.M.A. - Notou o aparecimento de lesão de palato há 20 dias. Fez biópsia de lesão que revelou a presença de Paracoccidioides e o exame de escarro foi positivo para B.A.A.R. (1/6/84). VHS = 35 mm. Em uso de sulfa de ação média.

Exame Físico - Bom estado geral. Orofaringe - lesões ulceradas e eritematosas no palato e gengivas. Tórax sem anormalidades.

Radiograma de tórax revelou acometimento pulmonar do tipo reticular bilateral com componente alveolar nos campos médios com cavitações. α_1 -AT = 21,02. Forma Sub-Aguda Pulmonar + Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa).

Caso nº 34 - L.C.P., feminina, branca, 55 anos, doméstica, procedente de Santo Antonio da Posse, S.P.

H.M.A. - Há 5 anos notou o aparecimento de lesões na boca que foram biopsiadas. O diagnóstico foi de Paracoccidioidomicose e recebeu sulfa + Anfotericina B. Anos após fez uma correção cirúrgica para microstomia. Atualmente com perda de peso e em uso de sulfa de ação lenta. VHS = 35 mm (1/6/84).

Exame Físico - Emagrecida. Hipertensão arterial. Microstomia. Tórax sem anormalidades. Houve piora acentuada do quadro respiratório a partir de 1984 e veio a falecer em 4/8/86. A necrópsia revelou Cor Pulmonale Crônico Blastomictico com intensa Fibrose Pulmonar e acometimento de linfonodos hilares.

Radiograma de tórax revelou acometimento pulmonar do tipo reticular difuso fino nos campos médios, mais a direita. α_1 -AT = 19,89. Forma Crônica Pulmonar + Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa).

Caso nº 35 - P.A., masculino, branco, 69 anos, ex-lavrador, procedente de Indaiatuba, S.P. Ex-tabagista.

H.M.A. - Lesão de oro-faringe de longa data com microstomia, fazendo tratamento com sulfa de ação lenta (23/10/84). VHS = 47 mm.

Exame Físico - Regular estado geral. Tórax - expansibilidade diminuída. Percussão com hipersonoridade. Ausculta - murmúrio vesicular diminuído globalmente.

Radiograma de tórax revelou acometimento pulmonar do tipo reticular difuso mais nos campos médios e superiores com reação pleural bilateral. Sinais radiológicos de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Escápula com lesões líticas. α_1 -AT = 20,66. Forma Crônica Pulmonar + Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa + óssea).

Caso nº 36 - N.F.N.B., feminina, branca, 28 anos, ex-lavradora, procedente de Americana, S.P.

H.M.A. - Há 5 meses aparecimento de nódulos cervicais e axilares acompanhados de febre, disfagia e lesões cutâneas no rosto. A biópsia de linfonodo foi positiva e houve melhora com sulfa de ação média. VHS = 58 mm (23/10/84).

Exame Físico - Bom estado geral. Linfonodos palpáveis nas cadeias cervicais, supra-claviculares e axilares, bilateralmente, pequenos, móveis e dolorosos.

Radiograma de tórax normal. α_1 -AT = 23,70. Forma Crônica Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa + ganglionar).

Caso nº 37 - J.B.P., masculino, branco, 51 anos, lavrador, procedente de Santo Antonio do Jardim. Tabagista. Etilista.

H.M.A. - Notou o aparecimento de lesões na boca há 7 meses, que melhoraram com sulfa de ação média, mas alguns meses após passou a referir tosse produtiva e dispnéia. VHS = 25 mm (18/12/84).

Exame Físico - Bom estado geral. Tórax - presença de sibilos bilateralmente.

Radiograma de tórax revelou acometimento pulmonar do tipo retículo-nodular difuso mais nos campos médios. α_1 -AT = 19,73. Forma Crônica Pulmonar + Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa).

Caso nº 38 - B.G.S., masculino, pardo, 27 anos, caseiro de chácara, procedente de Paulínia, S.P. Tabagista. Etilista.

H.M.A. - Há 2 meses com dor abdominal, depois aumento de volume no pescoço. Perda de peso. Exame ultrassonográfico revelou aumento de linfonodos para-aórticos e biópsia de linfonodo cervical foi positiva. VHS = 60 mm (iniciou sulfa de ação média).

Exame Físico - Regular estado geral. Linfonodos cervicais, axilares e inguinais duros, móveis e pouco dolorosos. Tórax sem anormalidades.

Radiograma de tórax normal. α_1 -AT = 21,52. Forma Sub-Aguda Extra-Pulmonar (ganglionar).

Caso nº 39 - A.R., masculino, branco, 44 anos, lavrador, procedente de Indaiatuba, S.P. Tabagista.

H.M.A. - Há 20 dias relata o aparecimento de linfonodos cervicais fistulizados e lesões na região malar. Fez biópsia de linfonodo e raspado de oro-faringe, que foram positivos (17/12/84). Em uso de sulfa de ação média.

Exame Físico - Febril. Lesões ulceradas no rosto. Lesões moriformes no palato e gengivas. Linfonodos palpáveis na região cervical, móveis e indolores.

Radiograma de tórax revelou acometimento pulmonar do tipo nodular nos campos médios. α_1 -AT = 21,34. Forma Sub-Aguda Pulmonar + Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa + ganglionar).

Caso nº 40 - L.S.S., masculino, preto, 32 anos, lavrador, procedente de Leme, S.P. Tabagista. Etilista.

H.M.A. - Há 5 meses refere lesão de boca e linfonodos cervicais fistulizados com perda de peso acentuada. Estava sem medicação na época do exame (18/12/84).

Exame Físico - Regular estado geral. Lesões ulceradas nos lábios e gengivas. Linfonodos palpáveis nas regiões submandibulares, cervicais e axilares, duros, móveis, indolores. Fistulização na região cervical.

Radiograma de tórax normal. α_1 -AT = 22,95. Forma Crônica Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa + ganglionar).

Caso nº 41 - R.B.O., feminina, parda, 14 anos, doméstica, procedente de Itapira, S.P.

H.M.A. - Há 40 dias notou o aparecimento de massa no pescoço e lesões verrucosas no rosto e membros inferiores. Além disto, relata febre, artralguas, icterícia e perda de 9 kg. A punção de linfonodo foi positiva e foi iniciada sulfa de ação média. VHS = 67 mm (15/1/85).

Exame Físico - Mau estado geral. Ictérica. Mucosas hipocoradas. Lesões verrucosas na face, tronco e membros inferiores. Linfonodos palpáveis nas regiões cervicais, supra-claviculares, axilares e inguinais, pequenos, duros e móveis. Tórax sem anormalidades. Abdomen - Hepatoesplenomegalia.

Radiograma de tórax normal. Radiografia de calcâneo direito com lesão lítica. α_1 -AT = 18,00. Forma Sub-Aguda Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa + ganglionar + óssea).

Caso nº 42 - J.M., masculino, branco, 60 anos, ex-bancário, procedente de Amparo, S.P. Tabagista.

H.M.A. - Paracoccidioidomicose diagnosticada 22 anos atrás, fazendo uso irregular de sulfa. Há 5 meses lesão nasal com perda de peso acompanhada de tosse produtiva.

Exame Físico - Bom estado geral. Tórax sem anormalidades.

A biópsia de lesão nasal foi positiva e reiniciou sulfa de ação média (15/1/85). VHS = 36 mm.

Radiograma de tórax revelou acometimento pulmonar do tipo reticular-difuso com hiperinsuflação de bases. Nódulo de 5 cm de diâmetro no lobo médio. α_1 -AT = 23,02. Forma Crônica Pulmonar + Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa).

Caso nº 43 - I.L.A., masculino, branco, 66 anos, lavrador, procedente de Itú, S.P. Tabagista.

H.M.A. - Refere dor de garganta e rouquidão há 9 meses, com perda de peso. A biópsia de oro-faringe foi positiva e iniciou sulfa de ação média (15/1/85).

Exame Físico - Bom estado geral. Lesão cicatrizada no palato. Tórax sem anormalidades.

Radiograma de tórax normal. α_1 -AT = 23,70. Forma Crônica Extra-Pulmonar (cutâneo-mucosa).

XI. BIBLIOGRAFIA

1. Abrantes F.J.G.; Campos, L.E.M. e Gonçalves Filho, I. - Paracoccidioidomicose - Aspectos clínicos e propedêuticos. Experiência do Hospital Júlia Kubitscheck, M.G. *J. Pneumol.*, 4(4):81, 1978.
2. Afonso, J.E.; Bogossian, M.; Beppu, O.S.; Fernandes, A.L.G. e Ratto, O.R. - Estudo da função pulmonar na blastomicose sul-americana (casuística de 36 casos). *J. Pneumol.*, 4(4):78, 1978.
3. Afonso, J.E.; Nery, L.E.; Romaldini, H.; Bogossian, M. e Ribeiro Ratto, O. - Função pulmonar na paracoccidioidomicose (blastomicose sul-americana). *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 21:269-280, 1979.
4. Andrade, D.R.; Hutzler, R.U.; Carvalho, S.A.; Rosenthal, C.; Carvalho, M.A.B. e Ferreira, J.M. - Hipoproteïnemia em pacientes com paracoccidioidomicose do tubo digestivo e sistema linfático abdominal: revisão de casos de necrópsia e apresentação de um caso com perda proteida digestiva. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*, 31(3):174-179, 1976.
5. Andrade, J.F.; Andrade, T.M.; Lacaz, C.S.; Rodriguez, M.C.; Press, M.; Lourenço, R. e Badaró, R. - Inquérito com paracoccidioidina em uma população da Bahia (Brasil). *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 26(11):1-67, 1984.
6. Arnaud, P.; Galbraith, R.M.; Faulk, W.P. and Ansell, B.M. - Increased frequency of the MZ phenotype of alpha-1-protease inhibitor in juvenile chronic polyarthritis. *J. Clin. Invest.*, 60:1442-1444, 1977.

7. Arruda, W.O.; Canto, M.A.S.; Loddo, F.; Renffi, V.F. e Cardoso, M.A. - Paracoccidioidomicose ocular - relato de um caso com coriorretinite posterior. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 28(3):190-193, 1986.
8. Asofsky, R. and Thorbecke, G.J.K. - Sites of formation of immune globulins and of a component of C 11. Production of immunoelectrophoretically identified serum proteins by human and monkey tissues *in vitro*. *J. Exp. Med.*, 114:471-478., 1961.
9. Backman, R.; Riska, H.; Froseth, B. and Hellstrom, P.E. - Alpha-1-antitrypsin: Pi type and lung tuberculosis. A negative report. *Eur. J. Respir. Dis.*, 64(1):58-61, 1983.
10. Barbosa, W. - *Blastomicose Sul-Americana. Contribuição ao seu estudo no Estado de Goiás, Goiânia*. Tese de Livre-Docência, Universidade Federal de Goiás, 1968.
11. Bardy, C. - Sinais radiológicos pulmonares de blastomicose sul-americana. *J. Bras. Med.*, 6(4):484-488, 1962.
12. Barker, A.F. - Alpha-1-antitrypsin deficiency presenting as bronchiectasis. *Br. J. Dis. Chest.*, 80(1):97, 1986.
13. Barnett, T.B.; Gottovi, D. and Johnson, A.M. - Protease inhibitors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 111:587-693, 1975.
14. Benítez-Briblesca, L. and Freyre-Horta, R. - Immunofluorescent localization of alpha-1-antitrypsin in human polymorpho-nuclear leukocytes. *Life Sciences*, 21:99-104, 1978.
15. Berg, N.O. and Erriksson, S. - Liver disease in adults with alpha-1-antitrypsin deficiency. *New Engl. J. Med.*, 287(25):1264-1267, 1972.

16. Bettarello, A.; Magaldi, C. e Amato-Netto, V. - Síndrome de malabsorção na Blastomicose Sul-Americana - relato de um caso. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo*, 27:245-250, 1972.
17. Bleth, J.G. - The antielastase screen of the lower respiratory tract. *Eur. J. Dis.* 66 (suppl. 139):57-61, 1985.
18. Billis, A. e Silveira, E. - Blastomicose sul-americana do ureter. *Rev. Ass. Med. Bras.*, 17(11):463-466, 1973.
19. Black, L.F. - (Editorial) Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Chest.*, 70(4):449-450, 1976.
20. Black, L.F. and Kueppers, F. - Alpha-1-antitrypsin deficiency in nonsmokers. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 117:421-428, 1978.
21. Boscardin, R.N.; Brandão, H. and Balla, A. - Bronchoalveolar lavage findings in pulmonary paracoccidioidomycosis. *Sabouraudia*, 23(2):143-146, 1985.
22. Bouza, E.; Winston, D.J.; Rhodes, J. and Hewitt, W.C. - Paracoccidioidomycosis (South American Blastomycosis) in the United States. *Chest.*, 72(1):100-102, 1977.
23. Brackertz, D. and Kueppers, F. - Alpha-1-antitrypsin phenotypes in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2:934-935, 1977.
24. Breith, S.N.; Robinson, J.P. and Penny, R. - The effect of α_1 -antitrypsin on phagocyte function. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 10:147-149, 1983.
25. Buisseret, P.D.; Pembrey, M.E. and Lessof, M.H. - α_1 -antitrypsin phenotypes in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Lancet*, 2:1358-1359, 1977.
26. Buist, A.S.; Adams, B.E.; Azzam, A.H. and Sexton, G.J. - Pulmonary function in young children with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 122:817-822, 1980.

27. Buist, A.S.; Sexton, G.J.; Azzam, A.M.H. and Adams, B.E. - Pulmonary function in heterozigotes for alpha-1-antitrypsin deficiency: a case control study. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 120:759-766, 1979.
28. Campos, E.P. e Cataneo, A.J.M. - Função pulmonar na evolução de 35 doentes com paracoccidioidomicose. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 28(5):330-336, 1986.
29. Campos, E.P.; Sartori, J.C.; Hetch, M.L. e Franco, M.F. - Aspectos clínicos e sorológicos de 47 pacientes com paracoccidioidomicose tratados pela Anfotericina B. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 26(4):212-217, 1984.
30. Campos, E.P.; Torchio, L.N.; Cataneo, A.J.M. e Perotti, L.A. - Paracoccidioidomicose pulmonar agressiva, endotraqueíte estenosante e cor-pulmonale subagudo. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 28(3):185-189, 1986.
31. Campos, E.P.; Torchio, L.N.; Lima, P.R.L.; Gomes, F.C.B.; Fera-
cin, A.C.M.; Schellini, R.C. e Bacchi, C.E. - Paracoccidioido-
micose genital feminina - descrição de um caso clínico. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 28(1):56-60, 1986.
32. Campos, L.E.M.; Abrantes, F.J.G. e Gonçalves Filho, I. - Paracoc-
cidioidomicose - Aspectos radiológicos do acometimento pulmo-
nar em 79 pacientes estudados no Hospital Júlia Kubitscheck,
M.G. *J. Pneumol.*, 4(4):80, 1978.
33. Cantin, A. and Crystal, R.G. - Oxidants, antioxidants and the
pathogenesis of emphysema. *Eur. J. Respir. Dis.*, 66(Suppl.
139):7-17, 1985.

34. Carandino, L. e Magaldi, C. - Inquérito sobre blastomicose sul-americana pela intradermo reação em uma comunidade rural do município de Botucatu, SP (Brasil). *Rev. Saúde Publ.*, 8(22):171-180, 1974.
35. Carneiro, J.F. - Pneumotorax espontâneo bilateral na paracoccidiodomicose. *Rev. Bras. Med.*, 15:1920-191, 1961.
36. Carvalho, S.A.; Cent, G.G.; Shiroma, M.; Shikanay-Yasuda, M.A.; Barone, A.A. e Amato Neto, V. - Síndrome de compressão da veia cava inferior na paracoccidiodomicose. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 28(1):61-64, 1986.
37. Castro, R.M. e Del Negro, G. - Particularidades clínicas da paracoccidiodomicose na criança. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo*, 31:194-198, 1976.
38. Chibante, A.; Rego, A.P.; Lima, N.S.; Teixeira, G. e Bethlem, N. - A espirometria na blastomicose sul-americana. *J. Pneumol.*, 3(2):16-19, 1977.
39. Clarke, H.G.M.; Freeman, T.; Hickman, R. and Pryse-Phillips, W.E. M. - Quantitative immunoelectrophoretic analysis in patients with tuberculosis and sarcoidosis. *Thorax*, 25:423-426, 1970.
40. Coehn, B.H. - Chronic obstructive pulmonary disease: a challenge in genetic epidemiology. *Am. J. Epidemiol.*, 112(2):274-288, 1980.
41. Cohen, A.B. - (Editorial) Opportunities for the development of specific therapeutic agents to treat emphysema. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 120:723-727, 1979.

42. Cole, R.B.; Nevin, N.C.; Blundell, G.; Merret, J.D.; McDonald, J.R. and Johnston, W.P. - Relation of alpha-1-antitrypsin phenotype to the performance of pulmonary function tests and to the prevalence of respiratory illness in a working population. *Thorax*, 31:149-157, 1976.
43. Costa, V.P.; Mendes, T.I.A. e Schermann, J. - Síndrome de Addison associada a blastomicose sul-americana - apresentação de três casos. *Rev. Bras. Med.*, 27(5):224-228, 1972.
44. Cox, D.W.; Johnson, A.M. and Fagerhol, M.K. - Report of nomenclature meeting for α_1 -antitrypsin. *Hum. Genet.*, 53:429-433, 1980.
45. Daddi, G.; Mancini, P.A.; Parola, D. and Matzeu, M. - Behaviour of alpha-1-antitrypsin in lung cancer. *Scand. J. Resp. Dis.*, 102(Suppl.):205-206, 1978.
46. Defaveri, J.; Revkallah-Iwasso, M.R. and de Franco, M.F. - Experimental pulmonary paracoccidioidomycosis in mice: morphology and correlation of lesion with tumoral and cellular immune response. *Mycopathologia*, 77(1):3-11, 1982.
47. Del Negro, G. - Ketoconazol na paracoccidioidomicose. Estudo terapêutico de longa duração com "follow-up" prolongado. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 24(1):27-39, 1982.
48. Del Negro, G. - Paracoccidioidomicose (Blastomicose sul-americana). Aspectos clínicos. *Ars Curandi*, 7(12):30-36, 1975.
49. Del Negro, G. - Tratamento da paracoccidioidomicose. *Rev. Ass. Med. Brasil.*, 20(6):231-234, 1974.

50. Del Negro, G.; Albuquerque, F.J.M. e Campos, E.P. - - Localização nervosa da blastomicose sul-americana (Revisão da literatura e registro de dois casos). *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo*, 9:64-80, 1954.
51. Del Negro, G.; Lacaz, C.S. e Fiorillo, A.M. - *Paracoccidioidomicose - Blastomicose Sul-Americana*. São Paulo, Sarvier, Ed. da Universidade de São Paulo, 1982.
52. Dijkman, J.H.; Penders, T.J.; Kramps, J.A.; Sonderkamp, H.J.A.; Van der Brock, W.G.M. and Ter Haar, B.G.A. - Epidemiology of alpha-1-antitrypsin deficiency in the Netherlands. *Hum. Genet.*, 53:409-413, 1980.
53. Dunnill, M.S. - The contribution of morphology to the study of chronic obstructive lung disease. *Am. J. Med.*, 57:506-519, 1974.
54. Editorial - The pathogenesis of pulmonary emphysema. *Lancet*, 2:743-745, 1980.
55. Editorial - Treatment for alpha-1-antitrypsin deficiency. *Lancet*, 2, 812-8131, 1985.
56. Eriksson, S. - Pulmonary emphysema and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Acta Med. Scand.*, 175:197-205, 1964.
57. Eriksson, S. - Review article. Proteases and proteases inhibitors in chronic obstructive lung disease. *Acta Med. Scand.*, 203:449-455, 1978.
58. Eriksson, S. - Studies in α_1 -antitrypsin deficiency. *Acta Med. Scand.*, 177 (Supp. 432):1-85, 1965.

59. Fava Netto, C.; Castro, R.M.; Gonçalves, A.P. e Dillon, H.L. - Ocorrência familiar da blastomicose sul-americana. A propósito de 14 casos. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 7(6):332-336, 1965.
60. Fernandes, R. e Mendes, W. - Localizações pulmonares da "Micose de Lutz". *Clin. Tisiol.*, 8(30):1-18, 1953.
61. Ferreira, C.C. - O comprometimento pulmonar na blastomicose sul-americana. *Arch. Bras. Tuberc.*, 25:41-60, 1967.
62. Fialho, A. - Patogenia da blastomicose pulmonar. *Rev. Bras. Tuberc.*, 24:1531-1552, 1956.
63. Fonseca, L.C. e Mignone, C. - Paracoccidioidomicose do intestino delgado. Aspectos anátomo-clínicos e radiológicos de 125 casos. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*, 31(3):199-207, 1976.
64. Fonseca, O.J.M. e Lacaz, C.S. - Estudo de culturas isoladas de blastomicose queloidiforme (doença de Jorge Lobo). *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 13(4):225-251, 1971.
65. Franco, M.F.; Fava Netto, C. e Chama, L.G. - Reação da imunofluorescência indireta para o diagnóstico sorológico da blastomicose sul-americana. Padronização da reação e comparação dos resultados com a reação de fixação de complemento. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 15(6):393-398, 1973.
66. Gadek, J.E. and Crystal, R.J. - α_1 -antitrypsin deficiency. In: *The metabolic basis of inherited disease*. Stanbury, J.B.; Wyngaarden, J.B.; Fredrikson, D.S.; Goldstein, J.C. and Brown, M.S. (eds.) - New York, McGraw-Hill, pgs. 1450-1467, 1982.

67. Gadek, J.E. and Crystal, R.G. - Experience with replacement therapy in the destructive lung disease associated with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 127(2):545-546, 1983.
68. Gadek, J.E.; Fells, G.A. and Crystal, R.G. - Cigarette smoking induces functional anti-protease deficiency in the lower respiratory tract of humans. *Science*, 206:1315-1316, 1979.
69. Galdston, M.; Janoff, A. and Davies, A.L. - Familial variation of leukocyte lysosomal protease and serum α_1 -antitrypsin as determinants in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 107:718-727, 1973.
70. Gedds, D.M.; Webley, M.; Brewerton, D.A.; Turton, W.C.; Turner-Warwick, M.; Murphy, A.H. and Ward, A.M. - α_1 -antitrypsin phenotypes in fibrosing alveolitis and rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2:1049-1051, 1977.
71. Gelb, A.f.; Klein, E. and Lieberman, J. - Pulmonary function in nonsmoking subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency (MZ phenotype). *Am. J. Med.*, 62:933-98, 1977.
72. Giraldo, R.; Restrepo, A.; Gutiérrez, F.; Robledo, M.; Londoño, F.; Hernández, H.; Sierra, F. & Calle, G. - Pathogenesis of paracoccidioidomycosis, a model based on the study of 46 patients. *Mycopathologia*, 58(2):63-70, 1976.
73. Glaser, C. - Can alpha-1-protease inhibitor be used in replacement therapy? *Am. Rev. Respir. Dis.*, 127(2):547-553, 1983.

74. Glasgow, J.F.T.; Lynch, M.J.; Hercz, A.; Levison, H. and Sass-Kortsak, A. - Alpha-1-antitrypsin deficiency in association with both cirrhosis and chronic obstructive lung disease in two sibs. *Am. J. Med.*, 54:181-194, 1973.
75. Gobel, U.; Triebel, A.; Petrich, C. and von Voss, H. - Alpha-1-antitrypsin and alpha-2-macroglobulin in newborn infants. I. The influence of perinatal complications. *Pediatrics*, 129:117-124, 1978.
76. Gobel, U.; Petrich, C.; von Voss, H. and Schmelzer, L. - Alpha-1-antitrypsin and alpha-2-macroglobulin in newborn infants. II. Relation to the coagulation system. *Pediatrics*, 129: 125-137, 1978.
77. Goldring, I.P.; Greenburg, L. and Ratner, I.M. - On the production of emphysema in syrian hamsters by aerosol inhalation of papain. *Arch. Environ. Health.*, 16:59-60, 1968.
78. Gonçalves, A.J.R.; Figueiredo, P.C.; Barbosa, L.S.G.; Aguiar, J. Almeida, S.L.; Andrade, E.M.; Santos, F.B.; Pedrosa, M.C. e Nunes, R. - Paracoccidioidomicose - considerações sobre algumas formas incomuns. *Arq. Bras. Med.*, 58(5):301-308, 1984.
79. Gonçalves, A.J.R.; Somogy, L.A.; Braga, M.P.; Pedrosa, M.C.; Carvalho, F.G.; Vieira, A.R.M.; Silva, M.I.S.P. e Matos, H.J. - Paracoccidioidomicose (Blastomicose Sul-Americana) - Experiência de um hospital geral. *Arq. bras. Med.*, 58(4):237-243, 1984.
80. Graybill, J.R. and Drutz, D.J. - Ketoconazole: a major innovation for treatment of fungal disease (editorial). *Ann. Intern. Med.*, 93:921-923, 1980.
81. Gross, P. - A biochemical pathogenetic aspect of emphysema. *Arch. Environ. Health.*, 15:411, 1967.

82. Guimarães, M.; Campos, G.S. e Pessoa, F.P. - Blastomicose Sul-Americana pulmonar em Pernambuco. Relato de um caso e discussão dos aspectos epidemiológicos e diagnósticos. *J. Pneumol.*, *11*(3):149-151, 1985.
83. Gutiérrez, F.; Silva, M.; Peláez, F.; Gómez, I. and Restrepo, A. - The radiological appearances of pulmonary paracoccidioidomycosis and the effects of Ketoconazole therapy. (Imagens radiológicas da paracoccidioidomicose pulmonar e os efeitos do tratamento com Ketoconazol). *J. Pneumol.*, *11*(1):1-12, 1985.
84. Halty, L.S. e Chimisso, M.H. - Estudo epidemiológico da blastomicose e histoplasmoses infecciosas na cidade de Rio Grande, R.S. *J. Pneumol.*, *4*(4):77, 1978.
85. Hildebrand, T.M.; Rosário Filho, N.A.; Telles Filho, F.Q.; Costa, O.; Miasaki, N.; Mira, J.G.S. e Miyaki, M. - Paracoccidioidomycose na criança. Aspectos clínicos e laboratoriais em 25 anos. *Jornal de Pediatria*, *63*(2):92-97, 1987.
86. Houstek, J.; Copová, M.; Zapletal, A., Tomášová and Samánel, M. - Alpha-1-antitrypsin deficiency in a child with chronic lung disease. *Chest.*, *64*(6):773-776, 1973.
87. Hutchison, D.C.S. - Alpha-1-antitrypsin deficiency and pulmonary emphysema; the role of proteolytic enzymes and their inhibitors. *Br. J. Dis. Chest.*, *67*:171-196, 1973.
88. Hutchison, D.C.S.; Cook, P.J.L.; Barter, C.E.; Harris, H. and Hugh-Jones, P. - Pulmonary emphysema and α_1 -antitrypsin deficiency. *Br. Med. J.*, *1*:689-694, 1971.
89. Idell, S. and Cohen, A.B. - Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Clin. Chest. Med.*, *4*(3):359-375, 1983.

90. Isaacson, P.; Jones, D.B. and Judd, M.A. - α_1 -antitrypsin in human macrophages. *Lancet*, 2:964-965, 1979.
91. Janus, E.D.; Phillips, N.T. and Carrell, R.W. - Smoking, lung function and α_1 -antitrypsin deficiency. *Lancet*, 1:152-154, 1985.
92. Jones, D.K.; Godden, D. and Cavanagh, P. - Alpha-1-antitrypsin deficiency presenting as bronchiectasis. *Br. J. Dis. Chest.*, 79:301-304, 1985.
93. Jones, M.C. and Thomas, G.O. - Alpha-1-antitrypsin deficiency and pulmonary emphysema. *Thorax*, 26:652-662, 1971.
94. Junged, R.M. - *Alfa-1-antitripsina - uma visão geral dos aspectos fisiológicos, bioquímicos e genéticos*. Tese de Mestrado, Genética Humana, Universidade Federal do Paraná, 1980.
95. Kidd, V.J.; Wallace, R.B.; Itakura, K. and Woo, S.L.C. - α_1 -antitrypsin deficiency detection by direct analysis of the mutation in the gene. *Nature*, 304:230-234, 1983.
96. Kloetzel, K.; Bueno, A.C. and Queiroz, R. - Involvement of the tracheobronchial tree in South American Blastomycosis. *Dis. Chest.*, 44(4):368-373, 1963.
97. Kueppers, F. - Serum alpha-1-antitrypsin levels. *N. Engl. J. Med.*, 279:164-165, 1968.
98. Kueppers, F. and Black, L.F. - Alpha-1-antitrypsin and its deficiency. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 110:176-194, 1974.
99. Kueppers, F. and Donhardt, A. - Obstructive lung disease in heterozygotes for alpha-1-antitrypsin deficiency. *Ann. Intern. Med.*, 80(2):209-212, 1974.

100. Lacaz, C. de S. - Lesões pulmonares na blastomicose sul-americana. Inquérito preliminar realizado com a paracoccidioidina. *Hospital*, 59:405-422, 1951.
101. Lacaz, C. de S. - Formas pulmonares de blastomicose brasileira. *Rev. Paul. Med.*, 24:197-199, 1944.
102. Lacaz, C. de S.; Passos Filho, M.C. da R.; Fava Netto, C. e Macarron, B. - Contribuição para o estudo de "blastomicose-infecção". Inquérito com a paracoccidioidina. Estudo sorológico, clínico, radiológico dos paracoccidioidino-positivos. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 1:245-259, 1959.
103. Lai, E.C.; Kao, F.T.; Law, M.L. and Woo, S.L.C. - Assignment of the α_1 -antitrypsin gene and a sequence related gene to human chromosome 14 by molecular hybridization. *Am. J. Hum. Genet.*, 35:385-392, 1983.
104. Larsson, C. - Intermediate alpha-1-antitrypsin deficiency, PiM. *Acta Med. Scand.*, 204:353-356, 1978.
105. Larsson, C. - Natural history and life expectancy in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. PiZ. *Acta Med. Scand.*, 204:345-351, 1978.
106. Larsson, C.; Dirksen, H.; Sundstrom, G. and Eriksson, S. - Lung function studies in asymptomatic individuals with moderately (PiSZ) and severely (PiZ) reduced levels of α_1 -antitrypsin. *Scand. J. Resp. Dis.*, 57:267-280, 1976.
107. Larsson, C.; Ericksson, S. and Dirksen, H. - Smoking and intermediate alpha-1-antitrypsin deficiency and lung function in middle aged men. *Br. Med. J.*, 2:922-925, 1977.

108. Laurell, C.B. and Eriksson, S. - The eletrophoretic α_1 -globulin pattern pf serum in α_1 -antitrypsin deficiency. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 15:132-140, 1963.
109. Lemle, A.; Vieira, L.D.B.D.; Milward, G.A.F. and Miranda, J.L. - Lung function studies in pulmonary south american blastomycosis - correlation with clinical and roentgenological findings. *Am. J. Med.*, 48:434-442, 1970.
110. Lemle, A.; Wanke, B.; Miranda, J.L.; Kropf, G.L.; Mandel, M.B. and Mandel, S. - Pulmonary function in paracoccidioidomycosis (south american blastomycosis). An analysis of the obstructive defect. *Chest.*, 83(5):827-828, 1983.
111. Lieberman, J. - Elastase, collagenase, emphysema and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Chest.*, 70(1):62-67, 1976.
112. Lieberman, J.; Gaidulis, L. and Schleissner, C.A. - Intermediate alpha-1-antitrypsin deficiency resulting from a null gene (M-phenotype). *Chest.*, 70(4):532-535, 1976.
113. Lima, F.X.P. - *Contribuição ao estudo clínico e radiológico da blastomycose pulmonar*. Tese de doutoramento, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 19552.
114. Lima Neto, J.A. - *Deficiência de α_1 -antitripsina na paracoccidioidomycose pulmonar*. Tese de Mestrado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1979.
115. Londero, A.T. - Epidemiologia da paracoccidioidomycose. *J. Pneumol.*, 4(2):57-59, 1978.
116. Londero, A.T. - O pulmão da paracoccidioidomycose. *J. Pneumol.*, 3(4):42-47, 1977.

117. Londero, A.T. - Paracoccidioidomicose. I. Patogenia, formas clínicas, manifestações pulmonares e diagnóstico. *J. Pneumol.*, 12(1):41-57, 1986.
118. Londero, A.T. and Ramos, C.D. - Paracoccidioidomycosis. A clinical and mycologic study of forty-one (41) cases observed in Santa Maria, R.S., Brazil. *Am. J. Med.*, 52:771-775, 1972.
119. Londero, A.T.; Ramos, C.D.; Lopes, J.O. e Benevenga, J.P. - "Reservárea" de paracoccidioidomicose no Rio Grande do Sul, Brasil. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 14(6):377-380, 1972.
120. Londero, A.T. and Severo, L.C. - The gamut of progressive pulmonary paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*, 75(2):65-74, 1981.
121. Longstreth, G.F.; Weitzman, S.A.; Browning, R.J. and Lieberman, J. - Bronchiectasis and homozygous alpha-1-antitrypsin deficiency. *Chest.*, 67:233-235, 1975.
122. Lopes, H.V.; Biancalana, M.L.N. e Alves Filho, M.B. - Orientação para tratamento de paracoccidioidomicose (blastomicose sul-americana). *Rev. Paul. Med.*, 99(2):25, 1982.
123. Luca, R.J.; Martins, S. e Peyneau, A.R. - Alterações ósseas torácicas na Paracoccidioidomicose. *J. Bras. Med.*, 44(1):43-47, 1983.
124. Lutz, A. - Uma mycose pseudococcídica localizada na boca e observada no Brasil. Contribuição ao conhecimento das hyphoblastomycoses americanas. *Brasil-méd.*, 22:121-124, 1908.

125. Machado Filho, J. e Miranda, J.L. - Considerações relativas a 238 casos consecutivos de blastomicose sul-americana. Contribuição para o seu estudo epidemiológico. *Hospital*, 55:721, 737, 1959.
126. Machado Filho, J. e Miranda, J.L. - Considerações relativas a blastomicose sul-americana. Da participação pulmonar entre 338 casos consecutivos. *Hospital*, 58:431-442, 1960.
127. Machado filho, J. e Miranda, J.L. - Considerações relativas a blastomicose sul-americana. Localizações, sintomas iniciais, vias de penetração e disseminação em 313 casos consecutivos. *Hospital*, 58:99-137, 1960.
128. Machado Filho, J.; Miranda, J.L. e Teixeira, G.A. - Das sequelas da blastomicose sul-americana. *Hospital*, 68(6):1347-1353, 1965.
129. Machado Filho, J.; Rego, A.P.; Chaves, A.L.F.; Miranda, J.L. e Silva, C.C. - Considerações relativas a blastomicose sul-americana. Da participação laringéa e brônquica em 104 casos. Resultados endoscópicos. *Hospital*, 58(4):19-34, 1960.
130. Mackinnon, J.E. - Algo más sobre blastomycosis y temperatura ambiental. *Tórax*, 15:127-129, 1966.
131. Magalhães, A. - Paracoccidioidomicose (blastomicose sul-americana). Aspectos radiológicos. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*, 35(3):147-155, 1980.
132. Marcondes, J.; Meira, D.A.; Mendes, R.P.; Pereira, P.C.M.; Barra-vieira, B.; Mota, N.G.S. e Morcelli, J. - Avaliação do tratamento da paracoccidioidomicose com o Ketoconazol. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 26(2):113-121, 1984.

133. Marques, S.A.; Dillon, N.L.; Franco, M.F.; Habermann, M.C.; Latoria, J.C.; Stolf, H.O.; Marcondes, J.; Grizzo, W.; Silva, N.C.A.; Cavariani, M.R. and Curi, P.R. - Paracoccidioidomycosis: a comparative study of the evolutionary serologic, clinical and radiologic results for patients treated with Ketoconazole or amphotericin B plus sulfonamides. *Mycopathologia*, 89(1):19-23, 1985.
134. Martins, S. - Evolução dos conhecimentos no tratamento da paracoccidioidomicose. *J. Pneumol.*, 8(3):166-170, 1982.
135. Martins, S.; Bethlem, N.; Gerhardt, G.; Andrade, G.N. e Andrade, E.M. - Recidivas em pacientes portadores de paracoccidioidomicose após tratamento. *J. Pneumol.*, 4(4):75, 1978.
136. Martins, S.; Gerhardt, G.; Andrade, G.M. e Andrade, E.M. - Evolução radiológica pulmonar na paracoccidioidomicose. *J. Pneumol.*, 4(4):76, 1978.
137. Martodam, R.R. and Liener, I.E. - The interaction of α_1 -antitrypsin with trypsin, chymotrypsin and human leucocyte elastase as revealed by end group analysis. *Bioch. et Bioph. Acta*, 667:328-340, 1981.
138. Mathias, R.K.; Freier, E.F.; Hunt, C.E.; Krivit, W. and Sharp, H.L. - Alpha-1-antitrypsin in the respiratory distress syndrome. *New Engl. J. Med.*, 288(2):59-64, 1973.
139. Maury, C.P.J.; Teppo, A.MN.; Froseth, B. and Wegelius, O - α_1 -antitrypsin and reactive systemic amyloidosis. *Clinical Science*, 64:453-454, 1983.

140. Mistretta, T.; Souza, M.J.; Chamma, L.G.; Pinho, S.Z. and Franco, M. - Serology of paracoccidioidomycosis. I. Evaluation of the indirect immunofluorescent test. *Mycopathologia*, 89(1):13-17, 1985.
141. Mittman, C. - (Editorial) The PIMZ phenotype is it a significant risk factor for the development of chronic obstructive lung disease? *Am. Rev. Resp. Dis.*, 118:649-652, 1978.
142. Moraes, C.R. - Calcificações intra-abdominais na blastomicose sul-americana. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 13(6):428-432, 1971.
143. Moraes, C.R. de e Simão, C. - Linhas septais de Kerley (linhas B) na blastomicose sul-americana. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 10:214-218, 1968.
144. Morse, J.O.; Lebowitz, M.D.; Kundson, R.J. and Burrows, B. - Protease inhibitor phenotypes and obstructive lung disease. *New Engl. J. Med.*, 296:1190-1194, 1977.
145. Mós, E.N. e Fava Neto, C. - Contribuição ao estudo da paracoccidioidomicose. I. Possível papel epidemiológico dos cães. Estudo sorológico e anátomo-patológico. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 16(3):154-159, 1974.
146. Mós, E.N., Fava Neto, C.; Saliba, A.M. e Brito, T. - Contribuição ao estudo da paracoccidioidomicose. II. Infecção experimental do cão. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 16(4):232-237, 1974.
147. Naiff, R.D.; Ferreira, L.C.L.; Banet, T.V.; Naiff, M.F. e Arias, J.R. - Paracoccidioidomicose enzoótica em tatus (*Dasypus novemcinctus*) no Estado do Pará. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 28(1):19-27, 1986.

148. Nanni, L. - *Aspectos radiográficos da paracoccidioidomicose óssea*. Tese de Doutorado, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, 1976.
149. Noleto, P.A.; Lima, D.B.; Pinto, J.R.; Soares, M.S.; Montagna, N. e Lacerda, P.R.S. - Paracoccidioidomicose: diagnóstico diferencial com tumor cerebral. *Ars Curandi*, 16(9):88-96, 1983.
150. Padilha-Gonçalves, A. - Paracoccidioidomicose. *J. Bras. Med.*, 45(4):17-26, 1983.
151. Padilha-Gonçalves, A. e Bardy, C. - Aspectos clínicos e radiológicos da blastomicose brasileira pulmonar. *Hospital*, 30:213-243, 1946.
152. Palmer, P.E.; Wolfe, H.J. and Kostas, C.I. - Multisystem fibrosis in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Lancet*, 2:221-222, 1978.
153. Passos Filho, M.C. de R. - Blastomicose sul-americana. Comentários em torno de 83 casos de localização pulmonar. Classificação radiológica. *Hospital*, 70:109-134, 1966.
154. Paula, A. - O pulmão na blastomicose brasileira. *J. Bras. Med.*, 6(4):480-483, 1962.
155. Pedrosa, P.N. e Nogueira, S.A. - Paracoccidioidomicose (blastomicose sul-americana). *Ars Curandi*, 17(1):96-100, 1984.
156. Pereira, P.C.M.; Banavieira, B.; Marcondes, J.; Leite, C.V.S.; Meira, D.A.; Inoue, T. e Morcelli, J. - Paracoccidioidomicose subaguda progressiva. Tratamento de um doente com anfotericina B e nutrição parenteral. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 27(5):268-273, 1985.
157. Pierce, J.A. - More on antitrypsin. *New Engl. J. Med.*, 287:1095-1096, 1972.

158. Porto, N.S. - Múltiplas bolhas de enfisema subpleural. *J. Pneumol.*, 3(1):33, 1977.
159. Pride, N.B.; Tattershall, S.F.; Pereira, R.P.; Hunter, D. and Blundel, G. - Lung distensibility and airway function in intermediate alpha-1-antitrypsin deficiency (PiMZ). *Chest*, 77(2)(Suppl.):253-255, 1980.
160. Pristoo, I. and Turnbull, R. - An improvement in the method of assessing α_1 -antitrypsin phenotypes. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 115:183, 1977.
161. Pupo, J. de A. - Evolução e formas clínicas da blastomicose sul-americana (paracoccidioidomicose). *J. Brasil. Med.*, 8:967-974, 1965.
162. Quagliato Jr., R. - Aspectos radiográficos pulmonares da blastomicose sul-americana. *J. Pneumol.*, 2(5):124, 1976.
163. Quagliato Jr., R. e Marins, J.C.C. - Exercício clínico-radiológico. *J. Pneumol.*, 7(1):52, 1981.
164. Rego, A.P. - Micoses pulmonares. In: *Pneumologia*, Bethlem, N. (ed.). Rio de Janeiro, Atheneu, pags. 227-242, 1973.
165. Rego, A.P.; Bethlem, N.; Rocha, A.G.; Teixeira, G. e Lima, N.S. - Cintigrafia pulmonar na blastomicose sul-americana. *J. Pneumol.*, 2(3):38-40, 1976.
166. Reis, V.L.L.; Rolla, V.C.; Rangel, C.A.; Sampaio, M.B.N.O.; Tavares, W.; Praxedes, H. e Rocha, W.B. - Paracoccidioidomicose disseminada aguda com extenso derrame pleural. Relato de um caso. *Arq. Bras. Med.*, 60(4):275-280, 1986.

167. Restrepo, A.; Gómez, I.; Cano, L.E.; Arango, M.D.; Gutiérrez, F.; Sanin, A. and Robledo, M.A. - Post-therapy status of paracoccidioidomycosis treated with ketoconazole. *Am. J. Med.*, 74(1B):53-57, 1983.
168. Restrepo, A.; Gómez, I.; Cano, L.E.; Arango, M.D.; Gutiérrez, F.; Sanin, A. and Robledo, M.A. - Treatment of paracoccidioidomycosis with ketoconazole: a three-year experience. *Am. J. Med.*, 74(1B):48-52, 1983.
169. Restrepo, M.A.; Robledo, M.; Giraldo, R.; Hernández, H.; Siena, F.; Gutiérrez, F.; Londoño, F.; López, R. and Calle, G. - The gamut of paracoccidioidomycosis. *Am. J. Med.*, 61:33-42, 1976.
170. Roberts, A.; Kagan, A.; Rhoads, G.G.; Pierce, J.A. and Bruce, R.M. - Antitrypsin and chronic obstructive pulmonary disease among Japanese. *American Men Chest.*, 72(44):489-491, 1977.
171. Robins, A.G. - Pathophysiology of emphysema. *Clin. Chest. Med.*, 4(3):413-420, 1983.
172. Romeiro Neto, M.; Saraiva, P.A.P.; Leitão, F.B.P.; Venastro, C.; Vargas, F.S. e Barbas Filho, J.V. - Alfa-1-antitripsina do soro em cães submetidos a ação da papaína administrada por via intra-brônquica. *J. Pneumol.*, 2(5):93-94, 1976.
173. Rosário Filho, N.A.; Telles Filho, F.Q.; Costa, O. e Marinoni, L.P. - Paracoccidioidomicose em crianças com comprometimento ósseo distinto. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 27(6):337-340, 1985.
174. Sant'Anna, C.C. - Paracoccidioidomicose e/ou Tuberculose. *Ars Curandi*, 15(4):137-142, 1982.

175. Scott, J.H.; Anderson, C.L.; Schankar, P.S. and Stavrides, A. - Alpha-1-antitrypsin deficiency with diffuse bronchiectasis and cirrhosis of the liver. *Chest.*, 71:535-538, 1977.
176. Sequeira, D.F. e Duarte, A.J.V. - Blastomicose sul-americana. Formas de comprometimento torácico. *J. Pneumol.*, 11(Supl.):21, 1985.
177. Severo, L.C.; Geyer, G.R.; Londero, A.T.; Porto, N.S. and Rizzon, C.F.C. - The primary pulmonary lymph node complex in paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*, 67(2):115-118, 1979.
178. Severo, L.C.; Palombini, B.C.; Utz, E. e Braun, S.N. - Paracoccidioidomycose pulmonar resultante de reativação de lesão quiescente em paciente imunossuprimido. *J. Pneumol.*, 6(1):21-22, 1980.
179. Severo, L.C.; Porto, N.S.; Camargo, J.J. and Geyer, G.R. - Multiple paracoccidioidoma simulating Wegener's granulomatosis. *Mycopathologia*, 91(2):117-119, 1985.
180. Severo, L.C.; Porto, N.S. e Rizzon, C.F.C. - Paracoccidioidomycose pulmonar progressiva: 18 casos estudados em Porto Alegre, R.S. *J. Pneumol.*, 5(1):5-7, 1979.
181. Shigeoka, J.W.; Hall, W.J.; Hyde, R.W.; Schwartz, R.H.; Mudholkar, G.S.; Speers, D.M. and Lin, C.C. - The prevalence of alpha-1-antitrypsin heterozygotes (PiMZ) in patients with obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 114:1077-1084, 1976.
182. Simão, C. - Alterações radiológicas ganglionares na blastomicose sul-americana. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 17(4):242-246, 1975.

183. Simão, C. e Moraes, C.R. - O comprometimento brônquico na blastomicose sul-americana - estudo broncográfico. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 13(4):252-256, 1971.
184. Singer, L.M. e Fava Netto, C. - Reação de fixação do complemento conglutinante na blastomicose sul-americana. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 13(4):272-278, 1971.
185. Sjolön, K.G. and Wollheim, F.A. - Alpha-1-antitrypsin phenotypes and rheumatic diseases. *Lancet*, 2:41-42, 1977.
186. Smith, J.M. - A simple screening test for antitrypsin deficiency. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 105:851-853, 1972.
187. Sobonya, R.E. and Burrows, B. - The epidemiology of emphysema. *Clin. Chest. Med.*, 4(3):351-358, 1983.
188. Stableforth, D.E. - Lung function in alpha-1-antitrypsin deficient sisters. *Br. J. Dis. Chest.*, 72:125-130, 1978.
189. Stockley, R.A. and Afford, S.C. - The immunological assessment of α_1 -antitrypsin with reference to its function in bronchial secretions. *Clin. Sci.*, 65:373-381, 1983.
190. Stockley, R.A. and Burnett, D. - Controversy about α_1 -antitrypsin in bronchoalveolar lavage fluids. *Lancet*, 2:1311, 1983.
191. Stone, P.J. - The elastase-antielastase hypothesis of the pathogenesis of emphysema. *Clin. Chest. Med.*, 4(3):405-412, 1983.
192. Sugar, A.M.; Restrepo, A. and Stevens, D.A. - Paracoccidioidomycosis in the immunosuppressed host: report of a case and review of the literature. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 129(2):340-342, 1984.
193. Talamo, R.C. - Alpha-1-antitrypsin deficiency and emphysema (Editorial). *Chest.*, 72(4):421, 1977.

194. Talamo, R.C.; Allen, J.D.; Kahan, M.G. and Austen, K.F. - Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. *New Engl. J. Med.*, 278:345-351, 1968.
195. Tarantino, A.B. e França, A.T. - Micoses pulmonares. In: Tarantino, A.B., *Doenças Pulmonares*. Rio de Janeiro, Guanabara, pgs. 435-456, 1976.
196. Tavares, J.L.C.D. - Deficiência de alfa-1-antitripsina e doença pulmonar obstrutiva crônica. *J. Bras. Med.*, 37(5):37-42, 1980.
197. Teixeira, G. de A.; Machado Filho, J. e Miranda, J.L. - Blastomycose sul-americana experimental. Estudo experimental em ratos com considerações relativas a patogenia das lesões. *Hospital*, 68:1081-1096, 1965.
198. Thiago, P.E.S. - Estudo clínico em geral. *Rev. Sul-Br. Med.*, 1(1):10-14, 1965.
199. Thurlbeck, W.M. and Simon, C. - Radiographic appearance of the chest in emphysema. *A. J. R.*, 130:429-440, 1978.
200. Tuder, R.M.; El-Ibrahim, R.; Godoy, C.E. and De Brito, T. - Pathology of the human pulmonary paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*, 92(3):179-188, 1985.
201. Vance, J.C.; Hall, W.J.; Schwartz, R.H.; Hyde, R.W.; Roghmann, K.J. and Mudholkar, G.C. - Heterozygous alpha-1-antitrypsin deficiency and respiratory function in children. *Pediatrics*, 60(3):263-272, 1977.
202. Van Furth, R.; Kramps, J.A. and Diesselhoff-Dendulk, M.M.C. - Synthesis of alpha-1-antitrypsin by human monocytes. *Clin. Exp. Immunol.*, 51:551-557, 1983.

203. Varpela, E.; Koistinen, J. and Korhola, G. - Deficiency of alpha-1-antitrypsin and bronchiectasis. *Ann. Clin. Res.*, 10:79-82, 1978.
204. Vitorino, R.; Silveira, J.C.B.; Geada, H. and Moura, M.C. - Familial hypercholesterolaemia with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Br. Med. J.*, 1:413-414, 1978.
205. Wanke, B. - Micoses pulmonares. *Arz. Curandi*, 17(9):71-85, 1984.
206. Wanke, B.; Pedrosa, P.N.; Bretas, G.S. e Setubal, S. - Associação da rifampicina à anfotericina B no tratamento da paracoccidioidomicose. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 26(4):205-211, 1984.
207. Welch, M.H.; Reinecke, M.E.; Hammarsten, J.F. and Guenter, C.A. - α_1 -Antitrypsin deficiency in pulmonary disease. The significance of intermediate levels. *Ann. Intern. Med.*, 71(3):533-542, 1969.