



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

**REGIVALDO SILVA DE SOUSA**

**COCCIDIOIDOMICOSE E *Coccidioides* spp. A PARTIR DE  
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

JOÃO PESSOA – PB

Novembro – 2017

**REGIVALDO SILVA DE SOUSA**

**COCCIDIOIDOMICOSE E *Coccidioides* spp. A PARTIR DE  
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Coordenação do Curso  
de Graduação em Farmácia, do Centro  
de Ciências da Saúde, da Universidade  
Federal da Paraíba, como parte dos  
requisitos para obtenção do grau de  
Bacharel em Farmácia.**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Zélia Braz Vieira da Silva Pontes**

**JOÃO PESSOA - PB**

**Novembro - 2017**

REGIVALDO SILVA DE SOUSA

**COCCIDIOIDOMICOSE E *Coccidioides* spp. A PARTIR DE  
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Aprovado em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

Banca Examinadora:

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Zélia Braz Vieira da Silva Pontes

Departamento de Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal da Paraíba  
Orientadora

---

Prof<sup>o</sup> Dr. Felipe Queiroga Sarmiento Guerra

Departamento de Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal da Paraíba

Avaliador 1

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Francisca Inês de Souza Freitas

Departamento de Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal da Paraíba

Avaliadora 2

## DEDICATÓRIA

Dedico primeiramente a Deus, que me deu a ciência de se fazer presente aqui para realizar este trabalho, a minha mãe que me deu força e me apoiou ao longo de meu curso, a meu pai e minhas irmãs e meu irmão que me ajudaram nesta longa jornada, aos meus colegas e amigos que sempre estiveram ao meu lado. Agradeço à professora Zélia por aceitar o convite em ser minha orientadora e ter bastante paciência comigo ao longo desta pesquisa, agradeço também aos meus professores que durante muito tempo me ensinaram o quanto estudar é bom e passaram-me um vasto conhecimento para exercer da melhor forma possível a minha futura profissão, a de Farmacêutico.

E todos que contribuíram de uma forma ou de outra para mais um passo importante da minha vida acadêmica. Todos esses farão sempre parte de uma fase muito importante da minha vida.

**SOUSA, Regivaldo Silva. COCCIDIOIDOMICOSE E *Coccidioides* spp.: A PARTIR DE UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.** Trabalho de Conclusão de Curso. 43 f. Curso de Graduação em Farmácia. Universidade Federal da Paraíba- UFPB, João Pessoa, 2017.

## **RESUMO**

As micoses sistêmicas consistem em um grave problema de saúde pública, seja pela dificuldade no diagnóstico, seja pela dificuldade no tratamento. Dentre elas se destaca a coccidioidomicose (CM), que é endêmica no Continente Americano e no Nordeste brasileiro. A infecção se dá pela inalação de artroconídios enteroartricos, dispersos no ar de *C. immitis* ou *C. posadasii*, que são fungos dimórficos, geofílicos, de regiões desérticas ou semiáridas. Tem caráter predominantemente pulmonar, sendo 60 % assintomática; no entanto, a pele, a laringe, os ossos, as articulações e as meninges, podem ser também comprometidos. Esse trabalho teve como objetivo elaborar uma revisão de literatura narrativa de informações atualizadas sobre a CM, a taxonomia dos seus agentes etiológicos, a eco epidemiologia, o diagnóstico e a terapêutica. Sua construção se deu com base em publicações nacionais e internacionais de artigos, revistas científicas, livros, dissertações e teses dos bancos de dados: SCIELO (Scientific Eletronic Library Online), BVS (Biblioteca Virtual de Saúde), Repositório Institucional da Universidade Federal do Ceará e Medline/PubMed e consulta no site de busca Google Acadêmico. A CM suscita um diagnóstico mais rápido e preciso, pois sem um tratamento eficaz pode levar o paciente a óbito. Os dados disponíveis de áreas endêmicas, de prevalência, de incidência e morbidade desta micose baseiam-se em casos de inquéritos intradérmicos e relatos de casos. As discussões, reflexões e investigações em torno da problemática, principalmente para as regiões consideradas endêmicas, como é o caso do Nordeste brasileiro, servirão como fonte de conhecimento para os profissionais de saúde e gestores, os quais poderão organizar um programa de vigilância epidemiológica, passando a CM a ser de notificação obrigatória, organização de uma rede de assistência e até mesmo a disponibilização de medicamentos.

**Palavras chave:** Coccidioidomicose; *Coccidioides immitis*; *Coccidioides posadasii*

**SOUSA, Regivaldo Silva. COCCIDIOIDOMICOSE E *Coccidioides* spp.: A PARTIR DE UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.** Trabalho de Conclusão de Curso. 43 f. Curso de Graduação em Farmácia. Universidade Federal da Paraíba- UFPB, João Pessoa, 2017.

## **ABSTRACT**

Systemic mycoses consist of a serious public health problem, either due to the difficulty in diagnosis or the difficulty in the treatment. Among them, coccidioidomycosis (CM), which is endemic in the American Continent and in the Brazilian Northeast, stands out. The infection occurs by the inhalation of enterotrophic arthropods, dispersed in the air of *C. immitis* and *C. posadasii*, which are dimorphic, geophilic, desert or semi-arid regions. It has predominantly pulmonary character, being 60 % asymptomatic; however, the skin, larynx, bones, joints and meninges may also be compromised. This work had the objective of elaborating a narrative literature review of up to date information on CM, taxonomy of its etiological agents, eco-epidemiology, diagnosis and therapeutics. Its construction was based on national and international publications of articles, scientific journals, books, dissertations and theses of the databases: SCIELO (Scientific Electronic Library Online), VHL (Virtual Health Library), Institutional Repository of the Federal University of Ceará and Medline / PubMed and Google Academic search on the site. CM provokes a faster and more accurate diagnosis, since without effective treatment it can lead to death. The available data on endemic areas, prevalence, incidence and morbidity of this mycosis are based on cases of intradermal inquiries and case reports. Discussions, reflections and research on the problem, especially for the regions considered endemic, such as the Brazilian Northeast, will serve as a source of knowledge for health professionals and managers, who can organize a program of epidemiological surveillance, passing through the CM to be mandatory notification, organization of a care network and even the availability of medicines.

**Key words:** Coccidioidomycosis; *Coccidioides immitis*; *Coccidioides posadasii*

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Sites filogeneticamente informativos em ITS<sub>1</sub> e ITS<sub>2</sub>.

Quadro 2: Síntese de casos de coccidioidomicose disseminada relatados na literatura.

Quadro 3: Resumo de alguns esquemas terapêuticos utilizados no tratamento da coccidioidomicose.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ciclo biológico de *Coccidioides* spp., evidenciando a fase saprofítica no ambiente e a fase parasitária após a sua inalação por um hospedeiro susceptível.

Figura 2. Distribuição da coccidioidomicose no Continente Americano.

Figura 3. Distribuição espacial dos casos humanos autóctones de coccidioidomicose no Brasil, com ocorrência nos Estados do Maranhã (MA), Piauí (PI), Ceará (CE) e Bahia (BA).

Figura 4. Esférulas de *Coccidioides* spp. no EMD de escarro, em preparação com hidróxido de potássio a 10 %, contendo esférula repleta de endósporos.

Figura 5. Aspecto macromorfológico e micromorfológico de cultura de *Coccidioides* spp.

Figura 6. Corte histológico de uma biópsia pulmonar.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABCD	Dispersão Coloidal de Anfotericina B
ABLC	Complexo Lipídico de Anfotericina B
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AMB-C	Anfotericina B convencional- Desoxicolato
AMB-L	Anfotericina B Lipossomal
Anf B	Anfotericina B
BHI	Brain Heart Infusion
BVS	Biblioteca Virtual de Saúde
CM	Coccidioidomicose
CUF	Cultura Fúngica
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EMD	Exame Microscópico Direto
EPI	Equipamento de Proteção Individual
EUA	Estados Unidos da América
FC	Fixação do Complemento
GCPSR Genealógica	Reconhecimento de Espécies Filogenéticas e Concordância
H&E	Hematoxilina eosina
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M

IMDF	Imunodifusão em agar
iNOS	Síntetase do Óxido Nítrico Induzível
ITS	Internal Transcribed Spacer
IV	Intravenosa
KOH	Hidróxido de Potássio
LSU	Large SubUnit
MEP	Metaloproteinase
PAS	Ácido Periódico de Shiff
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PRA	Antígeno Rico em Prolina
rDNA	Ácido Desoxirribonucleico ribossômico
RFLP Genômica	Polimorfismo de Comprimento de Fragmento de Restrição
SCIELO	Scientific Eletronic Library Online
SNC	Sistema Nervoso Central
SSU	Small SubUnit
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral alfa
UFC	Unidade Formadora de Colônia
UFC	Universidade Federal do Ceará

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2. OBJETIVO GERAL.....</b>	<b>14</b>
<b>2.1 Objetivos específicos .....</b>	<b>14</b>
<b>3. METODOLOGIA .....</b>	<b>15</b>
<b>3.1 Tipo de estudo.....</b>	<b>15</b>
<b>3.1.1 Seleção de fontes – 1ª etapa.....</b>	<b>15</b>
<b>3.1.2 Coleta de Dados – 2ª fase.....</b>	<b>15</b>
<b>3.1.2 Análise, interpretação e desenvolvimento – 3ª fase.....</b>	<b>15</b>
<b>4. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>16</b>
<b>4.1. Biologia e etiologia .....</b>	<b>16</b>
<b>4.2. Patogenia .....</b>	<b>22</b>
<b>4.3. Manifestações clínicas .....</b>	<b>24</b>
<b>4.4. Epidemiologia .....</b>	<b>26</b>
<b>4.5. Diagnóstico .....</b>	<b>32</b>
<b>4.5.1. Exame micológico .....</b>	<b>32</b>
<b>4.5.2. Diagnóstico histopatológico .....</b>	<b>35</b>
<b>4.5.3. Diagnóstico imunológico .....</b>	<b>36</b>
<b>4.5.4. Diagnóstico cutâneo .....</b>	<b>37</b>

4.5.5. Diagnóstico molecular .....	39
4.5.6. Outros exames .....	40
4.6. Tratamento .....	40
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	46
REFERÊNCIAS .....	47

## 1. INTRODUÇÃO

Micoses sistêmicas são infecções, geralmente causadas por fungos que habitam o solo, cuja transmissão se dá pela inalação dos esporos e, que normalmente iniciam-se nos pulmões e se dissemina para outras regiões do corpo. Não apresentam contágio entre animais e humanos ou entre indivíduos (TORTORA et al., 2010). Dentre as micoses sistêmicas que são endêmicas do Brasil destacamos a coccidioidomicose (CM), uma micose que nos últimos anos tem sido observado um aumento do número de casos no país, em especial no nordeste brasileiro, pois apresenta condições climáticas favoráveis ao desenvolvimento do fungo causador da doença (TOGASHI et al., 2008; MACEDO et al., 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A CM é predominantemente pulmonar, podendo, também, comprometer pele, laringe, ossos, articulação e meninges, entre outros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010), causada por fungos dimórficos: *C. immitis* e *C. posadasii*, que são fungos geofílicos, ou seja, tem como habitat o solo de regiões desérticas ou semiáridas, cujo desenvolvimento é observado em solos que possuem alta salinidade e pH, geralmente encontrados entre 10 e 50 centímetros de profundidade (LANIADO-LABORÍN, 2007). Para tanto, eles costumam estar associados a regiões semiáridas, devido ao predomínio de temperaturas altas, baixa quantidade de chuvas e vegetação xerofílica pobre e esparsa (PAIXÃO, 2004).

Os agentes da CM podem contaminar seres humanos de qualquer raça, gênero ou idade e animais e é adquirida através da inalação dos artroconídios enteroartricos destacados do micélio vegetativo, que estão presentes na poeira do solo. Dependendo da interação que se tem entre o parasito e o hospedeiro (como por exemplo, carga de artroconídios inalados e capacidade de resposta do sistema imune) pode-se ter uma grande variedade de forma clínica da doença. Desde uma forma pulmonar autolimitada, aguda, benigna e assintomática até enfermidades de caráter progressivo evoluindo para cronicidade, com disseminação por diversos tecidos do corpo humano. Além da região do tórax, pode causar o acometimento da pele, ossos, articulações ou tecidos moles e em alguns casos pode resultar em meningite crônica (DEUS-FILHO, 2009).

O número de casos de CM vem aumentando, conforme vem sendo descrito na literatura, talvez porque ultimamente tem surgidos grupos de pesquisa que estão buscando cada vez mais entender a dinâmica dessa micose. Suscitando assim um diagnóstico mais rápido e preciso, pois sem um tratamento eficaz, a doença pode levar a óbito (WANKE, 1994; SIDRIM, 1997; WANKE, 1999; EULALIO, 2001; DEUS-FILHO, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). As discussões, reflexões e investigações em torno da problemática da CM servirão como fonte de conhecimento dentro e fora do meio acadêmico, devendo haver intervenções de autoridades superiores, que visem interferir no não crescimento do número de casos da doença, bem como desenvolvimento de uma série de medidas, que visem à descoberta de novas formas de diagnóstico e tratamento, tendo um olhar mais aguçado voltado à saúde da população.

Apenas em 1998 aconteceu a inclusão do Brasil na lista internacional dos países que tem a CM como uma doença endêmica (PAPPAGIANIS, 1998). Ela está ligada as regiões localizadas no semiárido do Nordeste brasileiro, que são tidas como locais endêmicos desta micose na América do Sul. Sua abrangência chega a 26 municípios de quatro estados brasileiros: Piauí (100 casos), Ceará (19 casos), Maranhão (6 casos) e Bahia (2 casos) (WANKE, 1994; SIDRIM, 1997; WANKE, 1999; EULALIO, 2001; DEUS-FILHO, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Enquanto que nos demais Estados da Região Nordeste não há registros de casos notificados ou relatados na literatura especializada.

É provável que a CM no Brasil seja subnotificada, uma vez que o diagnóstico clínico e laboratorial é precário ou tardio e que sua distribuição geográfica se estende a outros estados nordestinos, uma vez que no Brasil as micoses sistêmicas não são de notificação. Os dados disponíveis de áreas endêmicas, de prevalência, de incidência e morbidade destas micoses baseiam-se em casos de inquéritos intradérmicos e relatos de casos. A CM no semiárido nordestino do Brasil apresenta-se como uma doença fúngica emergente, daí a importância de se implantar um sistema de vigilância da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

## **2. OBJETIVO GERAL**

Realizar levantamento da literatura nacional e internacional, atualizado sobre a CM.

### **2.1 Objetivos específicos**

Revisar a classificação taxonômica dos agentes etiológicos da CM, as melhores formas de se chegar a um diagnóstico rápido e preciso e sobre as formas de terapêuticas mais eficazes no combate a infecção.

Permitir uma reflexão acerca do incentivo às práticas que favoreçam as medidas de precaução frente a CM, assim como chamar a atenção da comunidade acadêmica, dos profissionais de saúde e dos gestores para a problemática em pauta.

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1 Tipo de estudo**

Trata-se de uma revisão de literatura de caráter narrativo a respeito da CM. Esse tipo de trabalho traz contribuições para o conhecimento acerca da micose, como sob que ponto de vista e/ou com que perspectivas foi abordado o assunto da literatura científica (BOCCATO, 2006). Sua construção se deu no período entre agosto a novembro de 2017 e a sua elaboração seguiu as seguintes etapas:

##### **3.1.1 Seleção de fontes – 1ª etapa**

O levantamento bibliográfico do tema foi processado com base em publicações nacionais e internacionais de artigos, revistas científicas, livros, dissertações e teses. Literatura esta, que foi pesquisada nas seguintes fontes de dados: SCIELO (Scientific Eletronic Library Online), BVS (Biblioteca Virtual de Saúde), Repositório Institucional da Universidade Federal do Ceará e Medline/PubMed e no site de busca: Google Acadêmico. As seguintes palavras-chaves foram aplicadas em associação nas buscas: *coccidioidomicose*; *Coccidioides immitis*; *Coccidioides posadasii* e em inglês: *coccidioidomycosis*.

##### **3.1.1 Coleta de Dados – 2ª fase**

Após o levantamento bibliográfico, foi feita a leitura exploratória do material selecionado, que consistiu em uma leitura rápida dos títulos e resumos para identificar os de possível interesse para a construção do trabalho. Em seguida, foi realizada a leitura seletiva, que consistiu em uma leitura mais aprofundada do material previamente selecionado. Assim, foi possível identificar os que continham dados que são realmente relevantes para auxiliar a elaboração da revisão.

##### **3.1.2 Análise, interpretação e desenvolvimento – 3ª fase**

Nesta etapa foi realizada a análise completa e minuciosa dos dados selecionados, a identificação, destaque e interpretação das informações relevantes e o desenvolvimento do trabalho a partir de todas as informações catalogadas.

## 4. REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1. Biologia e etiologia

Antes se acreditava que a CM tinha apenas um agente etiológico *C. immitis*, que através do Polimorfismo de Comprimento de Fragmento de Restrição genômica (RFLP) foi mostrado que dois grupos poderiam ser distinguidos, ou seja, *C. immitis* tipos I e II (ZIMMERMANN *et al.*, 1994). Um estudo de sequenciamento de cinco genes de limpeza mostrou que as duas entidades tinham uma distribuição californiana amplamente definida *versus* uma distribuição não-californiana e eram reprodutivamente isoladas (KOUFOPANOU *et al.*, 1997; FISHER, 2002).

Posteriormente, análises filogenéticas utilizando polimorfismos, genes e microssatélites de nucleotídeos únicos mostraram ser úteis como marcadores filogenéticos e genéticos populacionais em estudos com *Coccidioides*. Dois principais clados foram identificados por análises de microssatélites e provaram ser consistentes com os loci previamente analisados. Ao preencher os critérios de Reconhecimento de Espécies Filogenéticas de Concordância Genealógica (GCPSR), as duas entidades foram propostas e reconhecidas como duas espécies separadas: *C. posadasii*, que representa um clade monofilético, divergente, geneticamente recombinante e que pode ser distinguido de *C. immitis* por inúmeros polimorfismos de DNA e, que um dos dois loci dos microssatélites pode ser usado como marcadores de diagnóstico para esta espécie. Os amplicons obtidos com iniciador microssatélite GAC são de 206 pb de comprimento em *C. posadasii* e 216 pb ou mais em *C. immitis*. Um resultado semelhante foi obtido com o iniciador 621, gerando amplicons de até, respectivamente 401 pb e superiores a 414 pb. Estes dois loci são diagnósticos para as duas espécies (TINTELNOT, 2007).

Encontrar diferenças entre as espécies era algo previsto segundo Peng *et al* (1999) ao comparar as sequências parciais do gene PRA das cepas Silveira (*C. posadasii*) contra a estirpe californiana restante (atualmente *C. immitis*) e não-californiana (atualmente *C. posadasii*). A sequência de DNA parcial do caso de

*Coccidioides* do paciente colombiano de origem indígenas apresentou uma deleção de 12 bases (GTGGAACCTCAC) entre as posições 996 e 1007, achado que caracteriza os isolados californianos, atualmente projetado como *C. immitis*. Além disso, mudanças de um C para um G na posição 1028 e 1228 e a inserção de um A nas posições 1260 e 1275, também concordaram com *C. immitis* (PENG et al., 1999; CANTEROS et al 2015).

A separação das duas espécies utilizando métodos moleculares mais amplamente aplicados do que os microsátélites, particularmente do operón ribossômico, até agora tem recebido pouca atenção. As regiões rDNA Small SubUnit (SSU) ou Large SubUnit (LSU) são altamente conservadas e permitem o reconhecimento de *Coccidioides* apenas em nível de gênero (MILIAR et al., 2003). De modo geral, as sequências das regiões ITS do DNAr estão disponíveis para quase todos os fungos recentemente descritos, onde os conceitos de espécies são validados por dados moleculares. Os espaçadores de rDNA são cada vez mais vistos como um padrão-ouro para a taxonomia de fungos filamentosos e estão incluídos na análise, mesmo quando os ITS podem fornecer uma variabilidade insuficiente para refletir a diversidade no nível da espécie, por exemplo, em gêneros recentemente evoluídos, como: *Penicillium* (SAMSON et al., 2006), *Thelebolus* (DE HOOG et al., 2005) ou *Trichoderma* (SAMUELS et al., 1998). O ITS também é usado como marcador de rotina na taxonomia de outros fungos que, assim como *Coccidioides*, pertencem à ordem Onygenales, a exemplo dos: dermatófitos (GRASE et al., 1999), *Chrysosporium* (VIDAL et al., 2002) e *Aphanoascus* (CANO et al., 2002).

O achado de diferenças consistentes de ITS entre *C. immitis* e *C. posadasii* possibilita sua identificação por parâmetros estabelecidos e métodos de rotina. A amplificação e sequenciamento da região ITS<sub>2</sub> característica é simples quando se utilizam primers ITS<sub>3</sub> e ITS<sub>4</sub>, permitindo uma identificação inequívoca das duas espécies. A região com maiores diferenças entre *C. immitis* e *C. posadasii* está localizada no final de ITS<sub>2</sub> (Quadro 1). Aqui, a sequência contém 60-80 % de G e C, tem repetições relativamente longas e é propensa à formação de palíndromes. A amplificação específica usando vários iniciadores com base nessas regiões revelou, que não é suficientemente preditivo para ser usado como um teste de diagnóstico confiável para as duas espécies (TINTELOT et al., 2007).

Quadro 1: Sites filogeneticamente informativos em ITS1 e ITS2

Comprimento	ITS1 (221 bp)		ITS2 (169 bp)				
Posição	37	74	125	34	37	148	157-161
<i>C. posadasii</i>	T	C	C	C	-/A	C	ATT-A
							ATT-T
<i>C. immitis</i>	-	T	T	T/C	-	T	T--A
							TTWAA
							TT-AA
							TTTAA

Fonte: Tintelnot et al., (2007)

As diferenças de nucleotídeos mostram que a distância filogenética entre *C. immitis* e *C. posadasii* é refletida em uma divergência de sequência de 1,5 % na região ITS. Este é um grau de diversidade esperada entre espécies vizinhas na ordem Onygenales. A neutralidade estrita dos marcadores ribossômicos, que mutam a uma velocidade de molecular de  $10^{-9}$ , as distâncias genéticas são amplamente indicativas do tempo de diferenciação filogenética. O tempo de divergência das duas espécies de *Coccidioides* foi estimado em 11.106 (10 elevado a 6) anos (FISHER et al., 2002).

A análise de restrição subsequente do amplicon ITS<sub>1-4</sub> com BsrI e XcmI (enzimas de restrição) permitiu uma discriminação rápida e confiável de *C. immitis* e *C. Posadasii*. Os fragmentos gerados por essas enzimas são, respectivamente de 180 pb e 80 pb de comprimento e, portanto, facilmente visíveis em géis de agarose. A amplificação estável e o sequenciamento são obtidas com primers ITS<sub>3</sub> e 4. Como uma alternativa, RFLP de toda a região ITS usando uma temperatura de recozimento de 52° C com as enzimas de restrição BsrI e XcmI, também podem distinguir as duas espécies (TINTELNOT et al., 2007).

A técnica de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) descreveu os primers Coi9- 1F e Coi9-1R. Esses primers foram descritos para diferenciar as espécies de *C. immitis* e *C. posadasii* pela comparação do tamanho do amplicon, no qual o fragmento de DNA amplificado de *C. posadasii* é menor que o de *C. Immitis* (UMEYANA et al., 2006). Um fragmento correspondeu ao esperado para o *C. posadasii*, assim confirmando a identificação epidemiológica e fenotípica realizada, tendo como base a origem geográfica e características morfológicas. Genes como o da hexoquinase possuem diferenças proeminentes entre as espécies de *Coccidioides*, algo que não vale para os membros da mesma espécie. O mesmo vale para os genes da quitina sintetase, gliceraldeído-3-fosfato, desidrogenase, quitobiase e antígeno rico em prolina. Dessa forma o uso da técnica de PCR mostrou-se bastante eficaz para estudo das espécies de *Coccidioides* ao analisar as regiões ITS1, 5, 8S e ITS2 do DNAr de *C. posadasii* (LIMA, 2010).

A técnica de PCR aninhada, que amplifica um fragmento do gen, que codifica para o antígeno rico em prolina (PRA de gene) e que está localizado entre as posições 962 e 1301 (GenBank AF013256, cepas Silveira de *C. posadasii*) com a sequência correspondente, permitiu a diferenciação entre *C. immitis* e *C. posadasii* e diferenciou um isolado clínico de um paciente colombiano como *C. immitis*. Os iniciadores externos foram Cocci I (5'-GTA CTA TTA GGG AGG ATA ATC GTT\_-3 '), Cocci II (5'-GGT GTC AAC TGG GAT GTC AAT-3'), Cocci III (5'-ATC CCA CCT TGC GCT GTA TGT TCG A-3 ') e Cocci IV (5'-GGA GAC GGC TGG ATT TTT TAA CAT G-3') (CANTEROS et al., 2015).

O método BD Max, onde uma sequência de sondas e iniciadores previamente testados para *Coccidioides* com uma sensibilidade de 103 UFC/mL (1UFC/μL), mostrou-se bastante promissor, apresentando 100 % de concordância com os resultados obtidos a partir de culturas e/ou histologia para a detecção de *C. immitis*. O que mostra que esse método é potencialmente útil para detectar as espécies por meio de análises moleculares (MITCHELL, 2015).

O conjunto de fungos termicamente dimórficos inclui os gêneros *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Paraccocioides* e *Coccidioides* (BAGAGLI et al., 2008). O gênero *Coccidioides* e as duas espécies *C. posadasii* e *C. immitis* (FISHER et al., 2002) obedece a seguinte classificação taxonômica: Reino: Fungi, Classe: Hyphomycetes e Ordem: Onygenales (DE HOOG et al., 2011).

Ambas as espécies são fungos filamentosos, dimórficos e haploides, que se reproduzem assexuadamente produzindo artroconídios enteroartricos, no meio ambiente e as esférulas contendo endósporos, no hospedeiro infectado. A via inalatória é a principal forma de contaminação da CM, onde acontece a inalação dos artroconídios, que estão dispersos no ar (CORDEIRO et al., 2010). Na natureza estão na forma filamentosa e observa-se micélio com hifas septadas, finas e hialinas e artroconídios intercalados por células desprovidas de material citoplasmático (células estéreis), os quais medem de 2 – 4  $\mu\text{m}$  por 3 – 6  $\mu\text{m}$ , denominadas: disjuntores (DE HOOG et al., 2011 e WALSH et al., 2003).

#### **4.2. Patogenia**

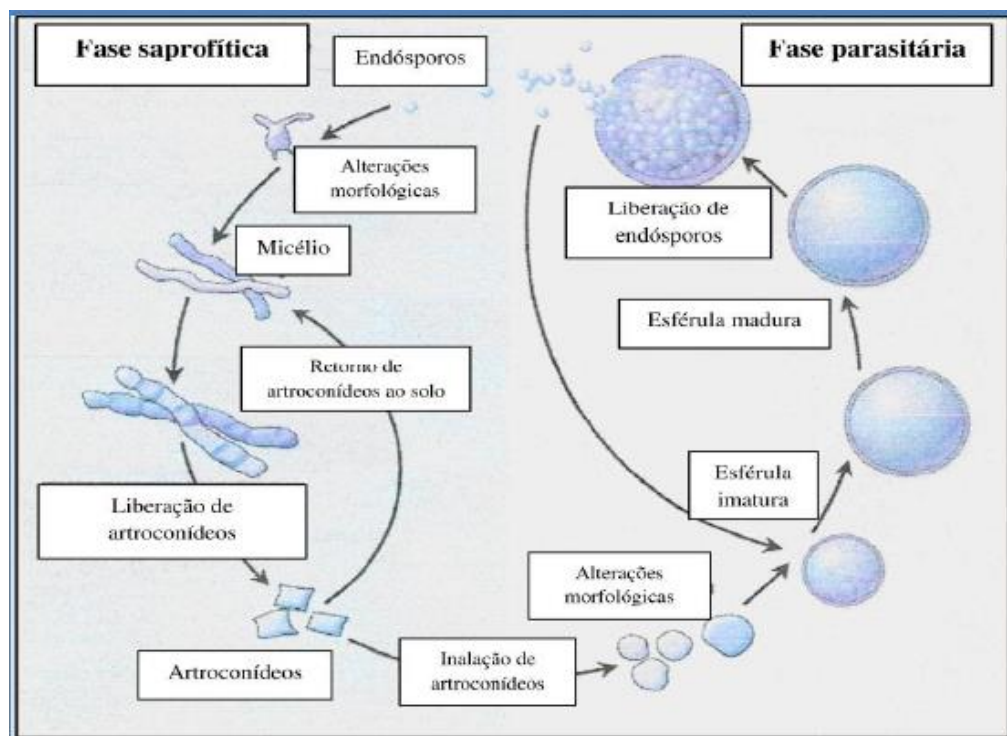
Seres humanos de qualquer raça, gênero ou idade, assim como animais (cavalo, tatu, gato e cão) podem desenvolver a CM. Em especial entre cães domésticos, com uma incidência de 4% entre cães nos municípios de Pina e Maricopa, no Arizona, EUA (BROWN et al., 2013). No Brasil não há nenhum dado, registro ou documento que possa prever a incidência com que essa micose atinge o nosso país, justamente pela falta de estudos detalhados sobre epidemiologia e a não necessidade de notificação das micoses sistêmicas.

No processo de maturação os artroconídios são liberados durante o processo de autólise das células dijuntoras e dessa forma podem seguir dois caminhos distintos: no primeiro podem germinar e dá continuidade ao desenvolvimento sapróbio e no segundo podem ser inalados por um ser vivo suscetível e assim iniciar um ciclo parasitário (LANIADO-LABORÍN, 2006) (Figura 1).

Após inalação, os artroconídios nos alvéolos pulmonares sofrem alterações morfológicas, transformando-se em esférulas com endósporos no seu interior (CORDEIRO et al., 2012), as quais caracterizam a forma leverudiforme dos fungos. As esférulas quando maduras apresentam paredes espessas e podem atingir cerca de 100  $\mu\text{m}$  de diâmetro - depois de maduras dão origem a um grande número de endósporos (cerca de mais de 800 e cada endósporo dá origem a uma nova esférula) medindo cerca de 2 – 4  $\mu\text{m}$  de diâmetro, para posterior liberação (BIALEK et al., 2004; SABOULLE et al., 2007). Essa liberação acontece no interior do

hospedeiro causando a disseminação do microrganismo e ao atingirem o solo e, encontrando condições favoráveis desenvolvem-se na forma filamentosa.

Figura 1. Ciclo biológico de *Coccidioides* spp., evidenciando a fase saprofítica no ambiente e a fase parasitária após a sua inalação por um hospedeiro susceptível.



Fonte: DiCaudo, 2006 apud Filho, 2012.

Pessoas infectadas podem permanecer assintomáticas (60 %) após inalação dos arthroconídios, os quais estão presentes na poeira do solo e/ou dispersos no ar (BROWN et al., 2013). Dependendo da interação que se tem entre o parasito e o hospedeiro (como por exemplo, carga de arthroconídios inalados e capacidade de resposta do sistema imune), ocorrem sucessivas transformações morfológicas originando as esférulas e o hospedeiro pode vir a desenvolver formas clínicas da doença, que vão desde formas pulmonares sintomáticas leves a graves a até a forma disseminada (RIOS-OLIVARES, 1997; BROWN et al., 2013).

Cerca de 1 % das pessoas infectadas desenvolvem a doença disseminada, que pode envolver a pele, articulações, ossos, sistema nervoso e outros órgãos.

Fatores como: etnia filipina ou afriacana, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) / Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), medicação imunossupressora, prednisona, inibidores de Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), quimioterapia, transplantados, diabetes mellitus, gravidez e doenças cardiopulmonares, estão correlacionados ao aumento de risco de desenvolvimento da forma disseminada (RIOS-OLIVARES,1997; BROWN et al., 2013).

A transformação em esférulas ocorre nos alvéolos pulmonares, isso se dá pelo crescimento e invaginação da parede celular, compartimentalização do citoplasma, o que origina diversas estruturas chamadas de endósporos (BIALEK et al., 2004 e HUNG; XUE; COLE, 2007). A primeira resposta produzida contra o *Coccidioides* spp., para o ataque dos artrocoídios inalados, onde observa-se um influxo de leucócitos polimorfonucleares como resposta a ativação do sistema complemento, o qual produz quimiotaxinas. Durante as primeiras 72 horas que sucedem a inalação dos artroconídios (tempo necessário para transformarem-se em esférulas) à resposta inflamatória transita para um influxo de células mononucleares que resiste durante toda a infecção podendo resultar na formação de granulomas (CHILLER et al., 2003; COX & MAGEE, 2004; DICAUDO, 2006).

Segundo Chiller et al., (2003) dados de experimentos obtidos, *in vitro*, demonstraram que os leucócitos polimorfos nucleares não são capazes de destruir as esférulas quando as mesmas estão maduras. Tal fato, pode estar relacionado ao grande tamanho das esférulas maduras, fazendo com que elas escapem do processo de fagocitose, pelos macrófagos, células dendríticas e neutrófilos. No entanto, em estudos realizados *in vitro*, sobre a interação patógeno-hospedeiro indicam que alguns endósporos recém-saídos de esférulas são sensíveis a fagocitose e que outros sobrevivem (DRUTZ; HUPPERT, 1983). Esses resultados podem estar associados com a constância das esférulas no hospedeiro, mesmo com uma maciça resposta inflamatória provocada por estas estruturas (GALGIANE, 1993).

Provavelmente, *Coccidioides* spp. é o fungo de importância médica mais virulento que se conhece (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2010). Entre os fatores de virulência está a presença de uma glicoproteína (SOWgp) na parede dos endósporos (MOROYOQUI & FIGUEROA, 2008), que por sua vez tende para uma

resposta imune via Th<sub>2</sub>, o que serve de vantagem para o patógeno por provocar um comprometimento da imunidade celular (HUNG; XUE; COLE, 2007). Uma metaloproteinase (MEP 1) expressa pelo patógeno atua digerindo a glicoproteína presente na membrana dos endósporos, dessa forma impede que o fungo seja detectado pelo sistema imune do hospedeiro (MOROYOQUI & FIGUEROA, 2008). Faz também parte da virulência desse fungo uma urease que é liberada no meio que apresenta alta concentração de ureia, assim produzindo amônia o que causa o aumento do pH e prolonga a sobrevivência do fungo, contribuindo para exacerbar a infecção (HUNG; XUE; COLE, 2007. MOROYOQUI & FIGUEROA, 2008).

Outro fator é a capacidade que o fungo tem de induzir a célula do hospedeiro de produzir arginase 1, que por sua vez compete nos macrófagos com a iNOS (Síntetase do Óxido Nítrico Induzível) pela L-arginina, assim diminui a quantidade de óxido nítrico, elevando a produção de ureia e ornitina no hospedeiro. Os produtos da L-ornitina são utilizados pelas células fúngicas para a produção de monoaminas contribuindo para o seu desenvolvimento (HUNG; XUE; COLE, 2007), proteases que estão associadas a clivagem das imunoglobulinas IgG e IgA e a lise do colágeno (YUAN; COLE, 1987; HUNG et al., 2002; MIRBORD- DONOVAN et al., 2006). A produção de melanina é outro fator importante (NOSANCHUK et al., 2007), ela provoca um aumento da capacidade do patógeno de escapar da resposta imune do hospedeiro, reduz a sensibilidade aos antifúngicos (HUNG et al., 2002; MIRBORD- DONOVAN et al., 2006; TABORDA et al., 2008; LIU; NIZET, 2009), modula a resposta inflamatória e estabiliza radicais livres derivados do oxigênio (LIU; NIZET, 2009).

Receptores de hormônios sexuais humanos, do complemento e moléculas fúngicas com funções similares as integrinas foram encontradas no *Coccidioides* spp.. Essa similaridade funcional faz com que moléculas do hospedeiro humano sejam usadas a favor do fungo. Algo que foi verificado com os hormônios femininos 17-β- estradiol e progesterona, que nas concentrações fisiológicas serviram para elevar a taxa de maturação e crescimento das esférulas, o que por consequência eleva a liberação de endósporos. Devido ao que foi exposto, a gravidez, sobretudo durante o terceiro trimestre de gestação, constitui-se como grave fator para a CM disseminada (MURRAY, 2010). Existem diversos outros fatores de virulência como: adesinas (HUNG et al., 2002); antígeno rico em prolina (PRA) (morfogênese da

esférula) (JOHANNERSSON et al., 2004) e protease clivadora de elastina (RESNICK et al., 1987).

### **4.3. Manifestações clínicas**

A CM pode apresentar diversos tipos de manifestações clínicas, entre elas: forma pulmonar aguda assintomática, forma pulmonar crônica, forma disseminada e forma cutânea primária. A forma pulmonar aguda é responsável pela grande maioria dos casos, onde em torno de 60 % destes casos se dão na forma assintomática ou não evidenciada como uma infecção respiratória e são detectadas apenas por testes intradérmicos que apresentem reação positiva (SIDRIM, 2004; AVILES-SALAS; QUINTERO-CUADRA; CORNEJO-JUÁREZ, 2007). Nos casos pulmonares em que há sintomas, eles podem variar desde problemas respiratórios leves que se assemelham a um quadro viral até quadros com maior gravidade ou infecção não especificada, cujas características costumam ser: tosse, febre, expectoração, dispneia pneumonia e dores torácicas. Geralmente, a forma pulmonar primária não é preciso ser tratada, pois alguns pacientes desenvolvem a cura de forma natural (SIDRIM, 2004; DEUS-FILHO et al., 2009).

A forma pulmonar crônica é encontrada em 5 % dos pacientes (geralmente pacientes diabéticos e imunocomprometidos), os quais apresentam lesões nodulares ou cavitárias, disseminação miliar pulmonar, doença pulmonar fibrocavitária, com manifestações clínicas e radiológicas inespecíficas (CRUM et al., 2004; DEUS-FILHO, 2009). E, clinicamente o paciente possui perda de peso, suores noturnos, fadiga muscular, hemoptise e tosse crônica (CHILLER et al., 2003; CRUM et al., 2004). Devido aos sintomas inespecíficos é necessário ter maior cuidado para não confundir com doenças infecciosas que apresentem comprometimento pulmonar.

A forma disseminada ocorre em 1 - 5 % dos pacientes infectados. É rara e costuma ser fatal caso não seja tratada de forma correta e a tempo, atingindo majoritariamente pacientes que tem algum comprometimento do sistema imune. Nos casos de disseminação da CM há a possibilidade de comprometimento de diversos tecidos, além da região pulmonar, a exemplo da: pele, sistema nervoso central,

ossos, articulações e sistema gênito-urinário. A presença de linfadenomegalias mediastinais ou paratraqueais costumam ser indicativas de disseminação. A disseminação se dá pelo sistema linfático e/ou por via hematogênica (GALGIANI., 1993; CRUM et al., 2004; ODIO et al., 2017).

A localização extrapulmonar mais comum é a lesão cutânea, com predileção pela face, apresentando-se geralmente papulosas ou verrucosas, mas também podem aparecer formas em placa, abscessos superficiais, pústulas e lesões granulomatosas (DEUS-FILHO, 2009).

Em uma revisão de literatura realizada nos EUA sobre fatores de risco para CM disseminada confirmou que fatores como: raça / etnia, sexo, gravidez e estado imunológico estão relacionados com as interações severas do *Coccidioides* spp. Quadro 2 (Odio et al., 2017).

Quadro 2: Síntese de casos de coccidioomicose disseminada relatados na literatura

<b>Predisposição/ nº pessoas afetadas</b>	<b>Sexo, nº</b>	<b>Raça/etnia, %</b>	<b>Idade e mediana</b>	<b>Local doença, %</b>	<b>Sobrevivência, %</b>
Gravidez, n = 52	—	Negro, 19; branco, 14; Hispanico, 11; Asiático 3	27 (17-38)	SNC, 18; Osso, 5	42
Imunossuprimidos, † n = 79	M, 59; F, 19	Negro, 11; branco, 37; Hispanico, 20; Asiático, 4	44 (1-83)	SNC, 25; Osso, 37	44
Disseminação multissítio, n = 100	M, 84; F, 16	Negro, 11; branco, 17; Hispanico, 13; Asiático, 15	36 (1-84)	SNC, 29; Osso, 62	72
Disseminação de sítio único, n = 139	M, 115; F, 24	Negro, 32; branco, 21; Hispanico, 9; Asiático, 17	33 (1-73)	SNC, 9; Osso, 50	99

\* SNC, sistema nervoso central. † Oncológico, n = 8; HIV, n = 12; transplante n = 24; esteroides / modulação imune, n = 35.

Fonte: Adaptado e traduzido de Odio et al 2017.

Na CM a infecção por via cutânea é bastante rara e está associada a acidentes de trabalho, devido a trauma provocado pela inoculação de estruturas fúngicas (COX & MAGEE, 2004). As manifestações dermatológicas são: nódulos, pápulas e placas verrucosas que podem evoluir formando úlceras e abscessos (CRUM et al., 2004).

#### 4.4 Epidemiologia

A CM teve seu primeiro caso observado em Buenos Aires, na Argentina no ano de 1892, por um médico interno Alejandro Posadas. Ele avaliou um soldado com lesões crônicas na pele e comprometimento de linfonodos (POSADAS, 1892). Em 1984, Rixford e Gilchrist observam lesões semelhantes em um trabalhador no Valle do San Joaquim, na Califórnia, EUA, e fizeram uma descrição do agente etiológico como um microrganismo similar ao que foi observado por Posadas. Rixford e Gilchrist (1896) relacionaram a morfologia do fungo com um protozoário e, assim o denominaram de *Coccidioides* (derivado de seu aspecto morfológico semelhante a *Coccidia immitis* (não leve, por que o microrganismo causou doença letal).

Posteriormente, numerosos casos foram descritos na Califórnia, mas somente em 1905, Ophüls e Moffit satisfizeram o postulado de Koch, inoculando pus de um paciente com CM em cobaias, que subsequentemente desenvolveram sinais da infecção, cultivando e identificando o fungo nos órgãos dos animais (JACOBSON, 1932).

A CM é tida como uma infecção fúngica que ocorre em áreas restritas da América, atingindo a América do Norte, Central e do Sul. A partir de estudos epidemiológicos de pessoas diagnosticadas com CM ou de testes cutâneos com esferulina ou coccidioidina em população suspeita, foi possível mapear a distribuição da CM, a qual ocorre em regiões situadas a 40° N 120° W no Norte do Estado da Califórnia, Estados Unidos e 40° S 65° W, localizadas ao sul da Argentina (WANKE et al., 2005).

O clima e fatores meteorológicos são fenômenos de alto impacto em saúde pública e se observa que a maioria das regiões endêmicas de CM caracterizam-se por baixo índice pluviométrico (125 a 500 mm/ano), verões quentes (temperaturas médias de 26 a 32 °C) e invernos amenos. As chuvas além de escassas, distribuem-

se por curto período de tempo e, o verão é prolongado. Nos meses mais quentes do ano, a temperatura da superfície do solo, até 1 cm de profundidade, pode ultrapassar 60°C, a qual é letal para *C. immitis*. Entretanto, o fungo sobrevive em camadas mais profundas e, ao chegar o inverno, germina e repovoa a superfície do solo. Após o período chuvoso, o solo torna-se seco, os artoconídios são dispersos pelo ar ou por atividade antrópica e pode alcançar quilômetros de distância (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; BAPTISTA-ROSAS et al., 2010).

Atividades em área endêmica como: molhar o solo antes de atuar em atividades que agitem o solo, usar máscaras, reduzir, asfaltar estradas, colocar plantas, regar locais de obras são medidas profiláticas que visam a redução da dispersão da poeira contendo os artoconídios enteroartricos do *C. immitis* e *C. posadasii*. No entanto, essas medidas podem não serem suficientemente eficazes, pois os artoconídios dispersos no ar podem se difundir por quilômetros de distância graças ao vento e também porque não existe nenhuma medida realmente eficaz e validada que sirva para evitar a infecção (BROWN et al., 2013).

As duas espécies *C. immitis* e *C. posadasii* povoam duas regiões geográficas distintas e divergentes. *C. immitis* é encontrado no sul da Califórnia, no Valle San Joaquin, sendo a região de maior endemidade (BROWN et al., 2013, BARKER et al., 2007; LANIADO-LABORIN, 2007) e *C. posadasii* tem uma região mais ampla de endemidade, do centro ao sul do Arizona para o Texas ocidental e sul do Novo México (BROWN et al., 2013; SAUBOLLE et al., 2007), como também em partes do México e da América Central e do Sul (BROWN et al., 2013). Em áreas do Sudoeste uma alta taxa de endemidade é observada, devido às diversas zonas endêmicas existentes, como nos estados do: Arizona, Novo México, Colorado, Nevada, Oeste do Texas, Sudoeste da Califórnia e partes de Utah (DIXON, 2001). Ainda ao sudeste dos Estados Unidos existem diversos focos, ligados ao nordeste do México (CASTAÑÓNOLIVARES et al., 2004).

Estima-se que todo ano nos Estados Unidos, 150 mil pessoas tornam-se infectadas com *Coccidioides* spp. e 50 mil desenvolvem sintomas. No caso dos estados do Arizona e Califórnia, estudos mostram um aumento da incidência, respectivamente de 97,8 % e 91,1 % (RICHARD et al., 2011).

O mapeamento da endemicidade da CM na América Central e do Sul é menos completo. Testes cutâneos identificaram regiões de endemicidade no vale do rio Montagua na Guatemala, em Comayagua, Honduras (BROWN et al., 2013) e na América do Sul, regiões endêmicas foram encontradas no norte da Venezuela e nordeste do Brasil. Argentina, Bolívia, Colômbia, Paraguai e Nicarágua podem ter algumas áreas endêmicas (BROWN et al., 2013; RIOS-OLIVARES, 1979; MORAES et al. 1998 e WANKE et al., 2005) (Figura 2).

A precisão é desconhecida, devido alguns testes cutâneos poderem reagir de forma cruzada com outros agentes de micoses, como: *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces* spp. e *Paracoccidioides* spp., que também podem ser endêmicas nestas regiões (BROWN et al., 2013). Embora alguns casos de CM por *C. immitis* em regiões consideradas não endêmicas estejam sendo diagnosticados (JEWELL; CHESHER; CAGE, 2008; CASTAÑÓN-OLIVARES et. al., 2007).

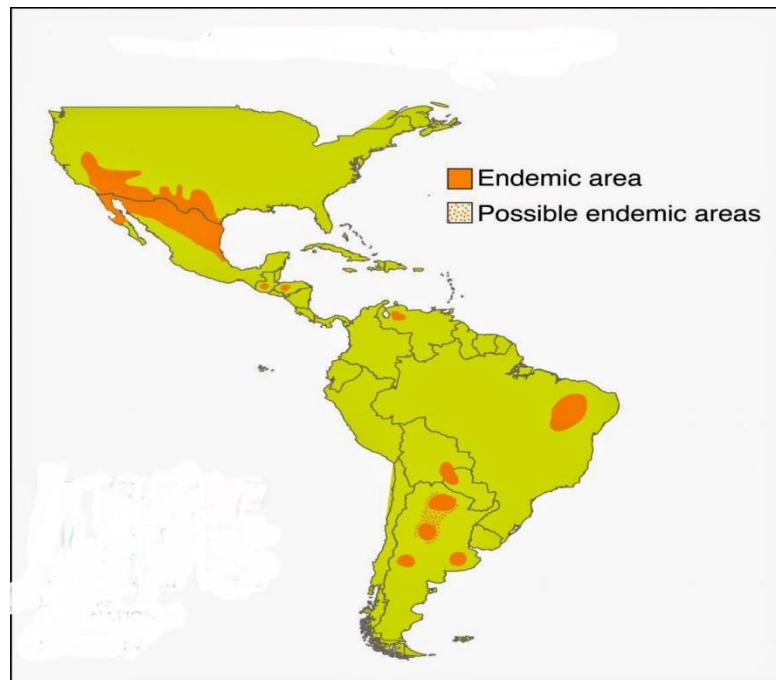
Canteros et al (2015) ao analisarem tecidos fixados em formalina e parafina de um paciente indígena, oriundo da Colômbia, que nunca havia saído de seu local de nascimento, descreveram o primeiro caso de CM por *C. immitis* fora de sua área endêmica, alertando para um aumento das fronteiras, anteriormente descritas. Este caso foi confirmado através da amplificação de DNA encontrado nos tecidos e, o fenômeno é relacionado aos movimentos populacionais que podem ser transnacionais ou transregionais (LAN et al., 2010). No entanto, estes casos foram associados a pacientes que estiveram em áreas endêmicas, embora alguns relatem que não foram expostos ou se foram isto aconteceu, devido ao contato com fômites originadas destas áreas (DESAI et al., 2001).

Até o fim dos anos 70 o Brasil era considerado como um país livre da CM, tanto é que o primeiro caso nativo foi descrito por Gomes et al., (1978), em paciente natural de Pirapiranga, região do semiárido do Estado da Bahia. Um ano após, Vianna et al., (1979) descreveram o segundo caso, autóctone, em paciente originário da cidade de Floriano, no Estado do Piauí.

O primeiro surto epidêmico de CM só foi descrito 15 anos depois, em dois adultos e um menino de dez anos, após participarem de uma caçada a tatu, na zona rural de Oeiras no Estado do Piauí, os quais adoeceram com febre e problemas respiratórios, assim como os oito cães que também participaram da caçada. *C.*

*immitis* foi isolado e identificado de escarro de dois pacientes, demonstrado nos pulmões dos animais e isolado do solo dos locais escavados (WANKE, 1994). O segundo surto epidêmico de CM no Brasil foi descrito por Sidrim et al., (1995) no município de Aiuaba, região Sudoeste do Estado do Ceará, onde quatro homens e dois cães apresentaram a forma pulmonar da doença, após caça a tatus.

Figura 2. Distribuição da coccidioidomicose no Continente Americano



Fonte: Disponível em :

<https://www.google.com.br/search?q=Distribui%C3%A7%C3%A3o+da+Coccidioidomicose+no+Conti+nente+Americano.&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj0wKuemrnXAhVIQ5AKHTVIAu4QAUICigB&biw=1366&bih=662#imgrc=RHlXe8JuWsaKqM>. Acessado em 12 de novembro de 2017.

Apenas em 1998 aconteceu a inclusão do Brasil na lista internacional dos países que tem a CM como uma doença endêmica (PAPPAGIANIS, 1998). Ela está ligada as regiões localizadas no semiárido do Nordeste brasileiro, que são tidas como locais endêmicos desta micose na América do Sul. Sua abrangência chega a 26 municípios de quatro estados brasileiros: Piauí (100 casos), Ceará (19 casos), Maranhão (seis casos) e Bahia (dois casos) (WANKE, 1994; SIDRIM, 1997; WANKE, 1999; EULALIO, 2001; DEUS-FILHO, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE,

2011). Enquanto, que nos demais estados da Região Nordeste não há registros de casos notificados ou relatados na literatura especializada.

No Estado do Ceará houve um número de casos oriundos dos municípios de: Catunda, Arneiroz, Sobral, Ibiapina, Boa Viagem, Parambu, Jaguaribe, Solonópoles e Santa Quitéria (TOGASHI et al., 2009; CORDEIRO et al., 2010), colocando assim o Nordeste brasileiro no mapa epidemiológico da CM (Figura: 3).

É provável que a CM no Brasil seja subnotificada, uma vez que o diagnóstico clínico e laboratorial é precário ou tardio e que sua distribuição geográfica se estende a outros estados nordestinos, uma vez que no Brasil as micoses sistêmicas não são de notificação. Os dados disponíveis de áreas endêmicas, de prevalência, de incidência e morbidade destas micoses baseiam-se em casos de inquéritos intradérmicos e relatos de casos. A CM no semiárido nordestino do Brasil apresenta-se como uma doença fúngica emergente, daí a importância de se implantar um sistema de vigilância da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Figura 3. Distribuição espacial dos casos humanos autóctones de coccidioidomicose no Brasil, com ocorrência nos Estados do Maranhã (MA), Piauí (PI), Ceará (CE) e Bahia (BA).



Fonte: Disponível em:

<https://www.google.com.br/search?biw=1366&bih=662&tbm=isch&sa=1&ei=F1YIWvjVKYG2wATE1p>

[uwCA&q=casos+de+coocidioidomicose+no+brasil&ps\\_ab.3...31292.33936.0.34372.10.10.0.0.0.205.1420.0j7j1.8.0...0...1.1.64.psy-ab..2.0.0...0.LZVSVzwz8WI#imgrc=8sdRCmSZdkuwHM](http://www.casosdecoocidioidomicose.no+brasil&ps_ab.3...31292.33936.0.34372.10.10.0.0.0.205.1420.0j7j1.8.0...0...1.1.64.psy-ab..2.0.0...0.LZVSVzwz8WI#imgrc=8sdRCmSZdkuwHM)>. Acessado em 12 de novembro de 2017.

Pessoas que residem ou viajam para uma região endêmica de CM podem ser infectadas, após inalação de artroconídios no ar. A exposição ocupacional parece desempenhar importante papel como fator de risco, tanto é que profissionais como: agricultores, militares, trabalhadores da construção, arqueólogos, antropólogos, paleontólogos e zoologistas, treinamento de militares, competições de modelo avião e expedições de caça ao tatu podem apresentar maior grau de risco, justamente pelo seu trabalho proporcionar um íntimo contato com o solo (ELCONIN et al., 1964; DEUS FILHO et al., 2010; DAS et al., 2012).

No Brasil, a maior parte dos casos informados tem vínculo epidemiológico associado ao fato habitual de escavar tocas de tatus da espécie *Dasytus novemcinctus* (WANKE et al., 1999; EULÁLIO et al., 2000; SIDRIM et al., 1997; TOGASHI et al., 2009). Brilhante et al., (2012) demonstraram que há uma relação entre tal atividade e a disseminação da doença. Amostras de solo coletadas próximas às tocas destes animais, nos Estados do Piauí e do Ceará forneceram culturas de *C. Posadasii*, confirmando assim a origem ambiental da infecção (CORDEIRO et al., 2006).

A composição química do solo, cuja maior concentração de sais solúveis (sódio, cálcio, magnésio, sulfatos e cloretos), foram significativamente relacionada à presença de *C. Immitis* em solos do Valle San Joaquin. Diferença na constituição do solo pode explicar a divergência na distribuição geográfica das duas espécies de *Coccidioides* (ELCONIN et al., 1964 apud BROW et al., 2013).

Outros fatores de risco são desastres naturais: tempestades de vento e terremotos (FLYNN et al., 1979; BROW et al., 2013) e acidentes de laboratório, alguns fatais, têm sido registrados, cujos artroconídios de *C. immitis* são facilmente dispersos no ar a partir de placa de Petri contendo colônias do fungo (PIKE, 1979).

Segundo estudo realizado por Tsang (2010) no estado do Arizona, EUA, a incidência maior cai sobre os homens do que as mulheres (incidência estimada respectivamente de 54 % versus 46 %). Para Drutz et al (1981) e Laniado-Laborín (2012) isto se deve principalmente a fatores ocupacionais, já que os homens estão mais envolvidos em atividades ao ar livre e de alto risco; embora eles também apresentem um maior risco de disseminação, indicando um componente genético ou hormonal.

Pessoas de origem Filipina e pacientes afros americanos são tidas como mais vulneráveis, sugerindo uma predileção racial (LOUIE et al., 1999; RUDDY et al., 2011). A maior incidência da CM sobre a população negra sugere que fatores ainda não conhecidos possam influenciar de maneira singular esta alta proporção das taxas da doença sobre os negros (SEITZ, 2012).

Imunossupressão constitui um grave fator de risco, em especial aqueles com alteração funcional nas células T, assim apresentando um risco maior de infecção e difusão da CM. O que inclui as pessoas com HIV, doenças hematológicas malignas como: leucemia linfocítica crônica ou linfoma não-Hodgkin, diabetes e artrite inflamatória (ROSENSTEIN et al., 2001; GALGIANI et al., 2005; SANTELLI et al., 2006). O mesmo vale para pacientes que realizaram transplante de órgãos e posteriormente utilizaram medicamentos imunossupressores (LANIADO-LABORÍN, 2012). A gravidez também é um fator de risco importante de CM disseminada (AMPEL, 2015), sendo 40 vezes mais prevalentes e fortemente relacionada ao avanço do período gestacional (SIDRIM, 2004).

#### **4.5 Diagnóstico**

O diagnóstico da CM é baseado nos dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais (CORDEIRO et al., 2012). No entanto, as técnicas laboratoriais, baseadas no isolamento e crescimento do *Coccidioides* spp., ainda são consideradas o padrão ouro em laboratório de diagnóstico para CM, visto que o diagnóstico clínico se torna totalmente inespecífico, já que a micose apresenta diversos sintomas que podem ser confundidos com outras doenças.

#### 4.5.1 Exames micológicos

Os exames micológicos consistem no exame microscópico direto (EMD) e a cultura fúngica (CUF). O EMD é um método rápido, barato, sensível e específico realizado pela imersão da amostra clínica, isto é para: pus, escarro, raspado de lesão cutâneo-mucosa e fragmentos de tecidos em uma substância clarificante (hidróxido de potássio (KOH) a 10% ou KOH-tinta Quink Parker Permanente Preta, por exemplo). Lavado brônquico, aspirados de linfonodos e medula óssea, líquido, urina e escarro homogeneizado, devem ser previamente centrifugados., examinando o sedimento com KOH (GALGIANI et al., 2000; LACAZ et al., 2002; DEUS FILHO, 2009).

Além do exame a fresco com KOH, os métodos PAS e impregnação argêntea de Gomori-Grocott podem ser usados para colorir *imprints* e esfregaços (SIDRIM et al., 2004). Assim, são visualizadas esférulas, não brotante, com parede birrefringente contendo endosporos no interior (GALGIANI, 1993) (Figura:4). Kaufman et al., (1998) e Ke et al., (2006) evidenciaram que estruturas de caráter filamentosas podem ser formadas no espaço pleural ou em lesões cavitárias.

Figura 4. Esférulas de *Coccidioides* spp. no EMD de escarro em preparação com hidróxido de potássio a 10 %, contendo esférula repleta de endósporos.



Fonte: Deus Filho, 2009.

A CUF do material biológico pode ser realizada nos meios de rotina usados no Laboratório de Micologia, a exemplo do Ágar Sabouraud dextrose a 2 % com ou

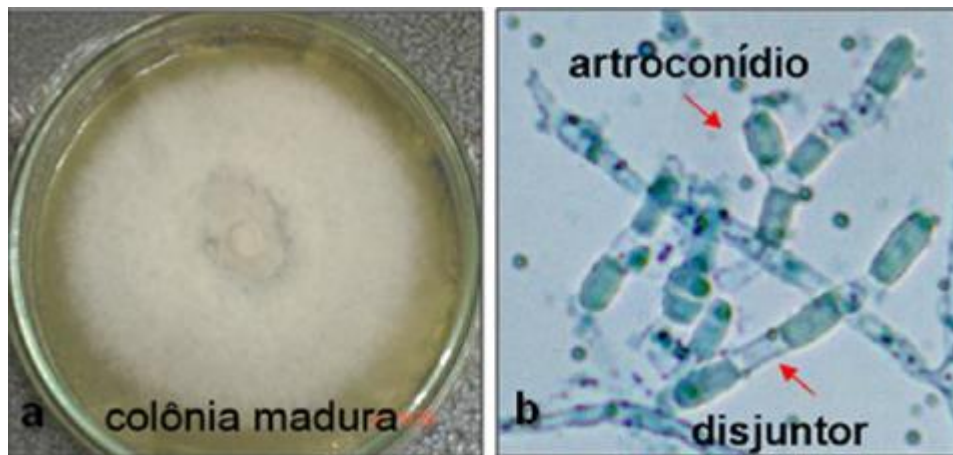
sem cicloheximida e/ou cloranfenicol, ágar batata, ágar Sabouraud maltose, ágar glicerinado, ágar BHI (Brain Heart Infusion). Por ser um fungo dimórfico, a incubação é realizada a 25° C e a 37° C, sendo examinados diariamente até o décimo dia (LACAZ et al., 2002; SUTTON, 2007; SABOULLE, 2007).

As colônias de *C. immitis* em média exibem crescimento significativamente mais rápido em meio contendo sal em relação ao *C. posadasii* (FISHER et al., 2002). Após o crescimento é possível observar colônias de coloração branca (Figura: 5). No entanto, outras cores variando do castanho ao amarelo, rosa ao lilás, marrom pálido ao cinza-escuro e a creme brilhante de textura glabrosa, já foram descritas. Com relação a micromorfologia, serão visualizadas as hifas septadas e hialinas e é realizada com corante lactofenol azul algodão e em lâminas seladas (WALSH et al., 2003). Sutton (2007), chama a atenção para diferenciação dos arthroconídios, pois eles são semelhantes aos dos gêneros: *Chrysosporium* spp., *Malbranchea* spp., *Geomyces* spp. e *Sporotrichum pruinosum*.

Através do exame direto das culturas, mantidas a 25° C ou 37° C é possível observar micélio hialino e septado, ramificações espessas com numerosas septações e em seu interior artrósporos de parede celular espessa são produzidos, alternando-se com espaços vazios sem citoplasma. Os artrósporos apresentam forma de barril, medindo 2,5 a 4 µm por 4,3 a 6 µm de tamanho, sendo posteriormente liberados por fragmentações do próprio micélio e ruptura da parede celular nos espaços vazios. Esférulas semelhantes às encontradas nos tecidos infectados podem ser produzidas *in vitro*, empregando-se meio de cultivo rico em sais minerais, temperaturas de 40° C e alto teor de CO<sup>2</sup> (LACAZ et al., 2002).

Muitos autores destacam a ideia dos inúmeros cuidados que se deve ter ao trabalhar com o *Coccidioides* spp., devido a virulência do fungo e o alto risco de contaminação em laboratórios. Por ser altamente virulento, o *Coccidioides* spp. é até sugerido como uma arma biológica de alta potencia (DERESINSKI, 2003) e está incluído na lista dos agentes biológicos do *Anti-terrorist and Effective Death Penalty Act*, órgão responsável pela regulamentação do transporte de produtos infecciosos entre países (CHATURVEDI et al, 2000). A manipulação desses agentes requer laboratório com instalações de nível de biossegurança 3 (CDC, 2009; CHOSEWOOD, 2009) e cabine de segurança biológica classe II B2 (TINTELNOT et al., 2007).

Figura 5. Aspecto macromorfológico e micromorfológico de cultura de *Coccidioides* spp.



a) Colônia de *Coccidioides* spp. em ágar Sabouraud dextrose a 2 %; b) Fase filamentosa mostrando artroconídios e células disjuntoras.

Fonte: Cordeiro, 2006 apod Lima, 2010.

#### 4.5.2 Diagnóstico histopatológico

O diagnóstico histopatológico é de grande importância para a CM, o qual consiste na visualização do fungo em sua fase leverudiforme. O material biológico pode ser obtido por biópsia de lesão tegumentar, pulmonar, osteoarticular, cerebral ou de outros materiais suspeitos e em necropsia. As esférulas se coram muito bem pelas técnicas clássicas de H&E (Hematoxilina-eosina), ácido periódico de Schiff (PAS) e impregnação argêntea de Gomori-Grocott (Figura 6). Esta última técnica de coloração pode impedir a visualização dos endósporos no interior das esférulas.

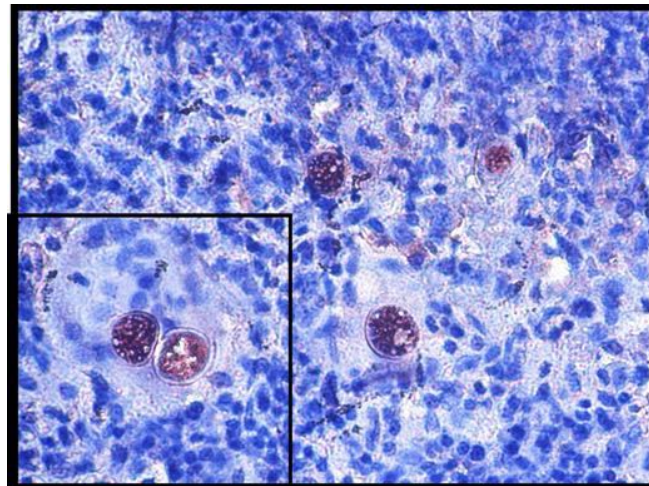
No histológico, geralmente, observa-se reação granulomatosa com infiltrado predominantemente mononuclear e células gigantes tipo Langhans e/ou do tipo corpo estranho, plasmócitos e linfócitos. A forma parasitária, esférulas são esféricas ou ovais, parede celular espessa medindo cerca de 20 - 200  $\mu\text{m}$  de diâmetro contendo, em seu interior, endósporos globosos e uni nucleares com 2 - 5  $\mu\text{m}$  de diâmetro. No tecido podem ser encontradas esférulas em vários estágios de

desenvolvimento: a) pequenas e imaturas; b) maiores, maduras, com citoplasma homogêneo; c) clivagem citoplasmática progressiva; d) endósporos globosos em seu interior e e) vazias, após liberação dos endósporos característica apresenta como elemento (LACAZ et al., 2002).

Formas pequenas do fungo, isoladas podem ser confundidas com leveduras dos gêneros: *Candida* e *Cryptococcus* ou com os fungos dimórficos: *Paracoccidioides* spp., *Blastomyces dermatitidis* e *H. capsulatum*. Nestes casos, técnicas imunohistoquímicas podem discriminar o agente etiológico, assim como o cultivo do material, inoculação em animal sensível ou identificação do antígeno específico, através de técnicas moleculares (LACAZ et al., 2002; WANKE et al., 2005; SABOULLE 2007).

Outras colorações podem ser usadas como a coloração de Gram e o Giemsa, e também a coloração cito patológica de Papanicolau (SAUBOLLE; MCKELLAR; SUSSLAND, 2007).

Figura 6. Corte histológico de uma biópsia pulmonar



Esférulas com endosporos como visto em uma biópsia de um paciente colombiano que tinha sido diagnosticado em 1997 (IHC 200X). Detalhe revela duas esférulas com endosporos dentro de células gigantes multinucleadas (IHC 400X). Coloração: Hematoxilina eosina e Gomori-Grocott.

Fonte: CANTEROS et al., 2015.

#### 4.5.3 Diagnóstico imunológico

Os testes utilizados baseados na resposta imunológica, além de serem bastantes úteis para o diagnóstico, também desempenham grande importância para o acompanhamento da doença. Eles consistem na resposta imunológica do hospedeiro contra as espécies de *Coccidioides*, observada mediante a ativação do sistema imune via resposta celular e/ou humoral. É evidenciado o importante papel desempenhado por linfócitos T auxiliares e a participação de algumas moléculas próinflamatórias como a interleucina- 2, fator de necrose tumoral e interferón gama (AMPEL, 2003).

Entre as técnicas utilizadas para a realização dos testes estão a imunodifusão em ágar (IMDF), os ensaios enzimáticos (EIA) e a fixação do complemento (FC). A IMDF pode ser usada para encontrar os anticorpos imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG). No entanto, é necessário largos períodos de tempo (por volta de 4 dias), o que é útil para reduzir os resultados falsos-negativos. A FC é uma técnica para detectar a presença de IgM tardia na forma disseminada e progressiva da doença, pois a IgM está associada a gravidade da situação (SABOULLE, 2007). Existe também uma técnica para detectar a IgG que é a tubo precipitina (TP) (MARTINS et al., 1995; PAPPAGIANIS, 2005).

Segundo os autores SAUBOLLE, MCKELLAR e SUSSLAND (2007) as técnicas imuno enzimáticas são úteis para detectar a presença de IgM e IgG e parecem ser mais sensíveis do que as demais técnicas. No entanto, podem possuir uma baixa especificidade, sobretudo se só o teste de IgM específica for reativa. Um estudo retrospectivo, com os ensaios de EIA, IMDF e FC e os soros de pacientes que tiveram resultado positivo para cultura, na fase aguda da doença, demonstraram que a sensibilidade global desses testes chega a 82 %. Sendo assim, se uma pessoa apresentar sorologia com resultado negativo durante a fase inicial da doença, não está totalmente eliminada a possibilidade de ela ter a CM.

Nas formas neurológicas, o líquido geralmente tem aspecto claro a ligeiramente turvo, com pleocitose mononuclear moderada (200 a 500 céls/mL), aumento de proteínas, baixa da glicose e esporadicamente eosinofilia e raramente mostra os microrganismos no caso de meningencefálicos (LACAZ et al., 2002).

#### 4.5.4 Diagnóstico cutâneo

A utilização da intradermoreação pode ser uma ferramenta promissora no que se refere à avaliação da imunidade celular das pessoas que residem nas áreas endêmicas, sobretudo para análises clínico-epidemiológicas. Dessa forma se pode administrar melhor os grupos de pessoas que se encontram em situação de risco de infecção.

Smith et al. (1948), extraíram um antígeno a partir de uma cultura filamentosa do fungo, e o denominaram coccidioidina. Enquanto, que a esferulina é obtida da fase leveduriforme do fungo (DICAUDO, 2006). Esses antígenos são usados em testes cutâneos de intradermoreação. A intradermoreação é uma forma de observar a resposta celular do ser humano parasitado pelo *Coccidioides* spp.. Pessoas que possuem resultado negativo, em áreas endêmicas, é um indicativo de que não foram infetadas e que também não se encontram imunes ao fungo (AMPEL; HECTOR, 2010).

O teste da coccidioidina é um dos primeiros a ser utilizado na CM. Essa molécula antigênica, é composta majoritariamente de polissacarídeo e 3 - 4 % composta por aminoácido e provém da fase micelial do *Coccidioides* spp.. Apresenta estabilidade a temperatura ambiente e resistência à temperatura de até 250° C por 10 minutos. Sua leitura é igual à da reação da tuberculina com resultados avaliados junto com os dados clínicos. A reação se torna aparente nas primeiras semanas das manifestações clínicas em 87 % dos casos, na segunda semana da infecção em 99 % dos casos. No caso de pacientes caquéticos, que apresentem a doença, o teste da coccidioidina é negativo quase sempre (estado de anergia) (LACAZ et al., 2002).

O teste da coccidioidina tem como vantagens: não interferir nos testes sorológicos, não sensibilizar o hospedeiro além de uma possível probabilidade de uso em inquéritos epidemiológicos em determinadas populações (GABRIEL et al., 1999) e como desvantagem: a existência de chances de reações cruzadas com *H. capsulatum*, permanência de positividade até mesmo depois da recuperação clínica (PADUA & GABRIEL et al., 1999) e possível reações de hipersensibilidade ao antígeno (CASTAÑON-OLIVARES et al., 2010). A reação positiva costuma está relacionada ao melhor prognóstico da infecção (AMPEL, 2003). Além disso, pode-se

usa-la em hospedeiros animais, como o cão, por exemplo (CASTAÑON-OLIVARES et al., 2010).

A esferulina é outro antígeno sugerido para a intradermoreação, tem características químicas, imunológicas e físicas parecidas com a coccidioidina, no entanto é termo lábil. Já que é na forma de esférula que o fungo se apresenta no organismo do hospedeiro, essa molécula antigênica, pelo menos em tese, teria maior potencial imunogênico. Os clínicos reconhecem os testes da esferulina e da coccidioidina como testes importantes (AMPEL; HECTOR, 2010). Esses testes cutâneos não interferem nos exames sorológicos; no entanto, possuem baixo valor para fins de diagnóstico, uma vez que podem permanecer positivos em pessoas curadas (após infecção primária) ou resultar em anergia (pacientes imunossuprimidos) (PAPPAGIANIS, 2001).

Um novo antígeno derivado da esferulina, denominado espherusol, foi descrito por Johnson et al (2012). No estudo foi verificada uma sensibilidade e especificidade estimada em 98 % para detectar a reação de hipersensibilidade tardia, sugerindo um uso seguro.

Pacientes com resultado positivo aos testes cutâneos tem uma melhor resposta celular, tendo por consequência, melhor prognóstico ao caminhar da infecção. Enquanto que pacientes com forma grave tendem a apresentar uma fraca reação ou até mesmo ausente (DICAUDO, 2006).

Segundo Huppert et al. (1977), ao avaliarem a eficácia dos antígenos em testes de FC concluíram que os antígenos possuem sensibilidade equivalente, mas a esferulina possui menor especificidade.

#### **4.5.5 Diagnóstico molecular**

A maioria das técnicas de detecção molecular para o *Coccidioides* spp. tem como base reações de PCR com primers específicos (GREENE et al., 2000; LINDLEY et al., 2001). São usados diversos alvos para identificação de *Coccidioides* spp. nas reações de PCR, os mais usados são: a região ITS e o rDNA (JIANG et al., 2000; TINTELNOT et al., 2007; BINNICKER et al., 2007; EISENBERG et al., 2013).

O mesmo vale para a região do antígeno PRA (específico do *Coccidioides* spp.) que é usado nas técnicas de nested PCR e PCR em tempo real (BIALEK et al., 2004).

A *real-time* PCR se destaca por apresentar certas vantagens como redução de contaminação cruzada e do tempo de análise, resultados obtidos em 3 horas, onde são quantificados e visualizados em um software, não necessita abertura de tubos e gel de agarose (SIMON et al., 2010).

#### **4.5.6 Outros exames**

Outros exames inespecíficos são úteis na avaliação do paciente, como exemplo: radiológicos (revela quase sempre quadro semelhante ao da tuberculose), que nas lesões de CM pulmonar podem determinar espessamento hiliar lesões pneumônicas de infiltrações, lesões nodulares, adenopatia do hilo e do mediastino e do processo pleural, hemograma completo (não há quadro hematológico característico, anemia e leucocitose predominantemente neutrofilia, são frequentemente observados), plaquetometria e transaminases. A ureia e a creatina são requisitados para avaliar a função renal, em função dos medicamentos usados na terapêutica, além do sumário de urina. O eletrocardiograma, é aconselhado semanalmente, na vigilância pelo uso terapêutico de anfotericina B (LACAZ et al., 2002).

Recentemente, outras técnicas têm sido utilizadas, elas consistem na análise de amostras oriundas do solo com a intenção de verificar a existência do fungo e mensurar os possíveis riscos de contaminação em determinadas localidades, como no Nordeste do Brasil e nos Estados Unidos (MACEDO et al., 2011; LAURER et al., 2012).

## **4.6 TRATAMENTO**

O tratamento da CM pode ser feito através da intervenção médica com a ressecção cirúrgica dos nódulos contendo o *Coccidioides* spp., terapia farmacológica que consiste na utilização de drogas antifúngicas ou na combinação de ambas (GALGIANI et al., 2005; JOHNSON; EINSTEIN, 2007).

Testes de sensibilidade *in vitro* de cinco isolados de *C. immitis* e 10 *C. posadasii* contra anfotericina B (anf.B), fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol, posaconazol, caspofungina e terbinafina resultaram em faixa de MIC para cada agente antifúngico sem diferença entre os isolados (TINTELNOT et al., 2007).

Devido às diversidades de formas da CM há controvérsias com relação aos esquemas terapêuticos. São encontradas diversas condutas terapêuticas sugeridas por diversos autores na literatura (Quadro 3):

Quadro 3: Resumo de alguns esquemas terapêuticos utilizados no tratamento da coccidioidomicose

Apresentação clínica	Indicações especiais	Tratamento
<b>INFEÇÃO RESPIRATÓRIA PRIMÁRIA</b>	Paciente imunocompetente, risco de disseminação ausente.	-Observação (GALGIANI et al., 2005). -Fluconazol (400mg/dia) ou itraconazol (200mg/dia), 3-6 meses (DERESINSKI, 2001).
	Paciente imunossuprimido (AIDS), transplantado, alta dose de corticosteróides, ou receptor de inibidores de (TNF), <i>diabetes mellitus</i> ou preexistência de doença cardiovascular	-Azóis de 200-400mg/dia, 3-6 meses (GALGIANI et al., 2005).
	Durante a gravidez (3º semestre de gestação) ou imediatamente após o parto	-Anfotericina B (0,5-0,7mg/kg/dia) (GALGIANI et al., 2005). -Anfotericina B ou fluconazol, várias semanas (GALGIANI et al., 2005).
	Pneumonia difusa	-Caspofungina (inicialmente 70mg/dia e em seguida 50mg/dia) e fluconazol 400mg/dia (PARK et al., 2006). -Anfotericina B, substituição de um dos azóis após melhora clínica, tratamento pelo menos de um ano (DERESINSKI, 2001).
<b>PNEUMONIA CRÔNICA</b>	Sintomática	-Fluconazol (400mg/dia) ou itraconazol (200mg/dia) pelo menos um ano ou ressecção cirúrgica (GALGIANI et al., 2005; DERESINSKI, 2001).

<b>INFEÇÃO DISSEMINADA</b>	Não meningea	-Fluconazol ou itraconazol (400mg/dia) (GALGIANI et al., 2005). -Posaconazol (400mg/dia) duas vezes diárias (GALGIANI et al., 2005; WOLLINA et al., 2009). -Itraconazol (HOMANS & SPENCER, 2010) -Voriconazol (200mg/dia), pelo resto da vida (PRABHU et al., 2004). -Posaconazol (400mg/dia) até 6 meses (CATANZARO et al., 2007). -Posaconazol (400mg/dia), até 6 meses (CATANZARO et al., 2007).
	Evolução rápida e/ou infecção em lugares críticos tais como a coluna vertebral	-Anfotericina B (0,5- 0,7mg/kg/dia) (GALGIANI et al., 2005).
	Durante a gestação (3º semestre gestacional) ou pós-parto	-Fluconazol ou itraconazol (400mg/dia) Anfotericina B (CRUM & BALLON- LANDA, 2006).
	Receptor de transplante renal	-Casposfungina (50mg/dia) por 1 mês seguidamente fluconazol (200mg/dia) por 6 meses (ANTONY, 2004).
	Meningite	-Fluconazol (≥400mg/dia), pelo resto da vida (GALGIANI et al., 2005). -Fluconazol (≥400mg/dia) ou itraconazol (≥200mg/dia duas vezes diariamente). Terapia por resto da vida pode ser requerida (DERESINSKI, 2001). -Anfotericina B (3mg/kg/dia) e voriconazol (200mg/dia) por 16 meses, seguidamente voriconazol (200mg/dia), pelo resto da vida (ANTONY et al., 2006). -Dosagens progressivas de voriconazol; tratamento mais de 2 anos (CORTEZ et al., 2003). -Voriconazol (400mg duas vezes diariamente) por 30 meses, seguidamente terapia pelo resto da vida com 200mg duas vezes diariamente (PROIA & TENORIO, 2004).

Fonte: MEDRANO, 2010.

A anfotericina B é a droga de escolha nas formas graves da doença (crônica e disseminada) (SIDRIM, 2004; GALGIANI et al., 2005; ANTONY et al., 2006; JOHNSON; EINSTEIN, 2007; BRUTON et al., 2012). Devido ao amplo espectro de ação, a longa experiência clínica e a elevada potência fizeram da anf. B a droga de primeira escolha para o tratamento das micoses profundas de alcance sistêmico, a exemplo da histoplasbose, a CM (LEDTKE et al., 2012), a blastomicose e a paracoccidiodomicose (LÓPEZ-MARTÍNEZ; MÉNDÉZ-TOVAR, 2012). Sua administração começa com 0,05 a 1.0 mg, onde a dose aumenta para 0,5 mg, 3 vezes na semana, de acordo como nível de tolerância apresentada pelo paciente. Posteriormente, a redução para duas vezes na semana. Seu efeito antifúngico é desempenhado principalmente pela ligação com a porção esterol - ergosterol da membrana fúngica – dessa forma ela cria canais ou poros provocando um aumento da permeabilidade da membrana do fungo, o que ocasiona extravasamento do conteúdo citoplasmático do mesmo (BRUTON et al., 2012).

Atualmente, existem no mercado quatro formulações comerciais da anf B: anf B convencional (desoxicolato) (AMB-C), anf. B lipossomal (AMB-L), complexo lipídico de anf B (ABLC) e dispersão coloidal de anf. B (ABCD). A anf B é insolúvel em água, mesmo assim ela é formulada para administração intravenosa (IV) através da formação de um complexo do fármaco com o sal biliar desoxicolato, sendo comercializada como um pó liofilizado para injeção. A AMB-L é uma formulação de pequenas vesículas uni lamelares (BRUTON et al., 2012), apresentada na forma de pó liofilizado para reconstituição e é composta por fosfatidilcolina hidrogenada de soja, colesterol (25 %), unidos de forma estérica a um diesteril fosfatidilglicerol e anf B (na proporção de 9 moléculas de lipídeos e 1 de anf B, 5 %) (BOTERO et al., 2014).

A ABLC é formada por anf B mais um complexo lipídico (dimiristoilfosfatidilcolina e diiristoilfosfatidilglicerol) (BRUTON et al., 2012), suspensão estéril para infusão IV, possui cor opaca, os lipídeos estão presentes numa proporção de 7:3 e na proporção de 1:1 entre a anf B e os fosfolipídios (BOTERO et al., 2014). A percentagem de anf B no complexo é de 33 %, com pH variando de 5 a 7. A ABCD apresenta quantidade equimolar de anf B e de sulfato de colesteril em formulação para injeção, assim como a AMB-C, a ABCD forma uma solução coloidal quando dissolvida em solução aquosa (BRUTON et al., 2012), comercializada na forma de um pó liofilizado estéril para infusão IV na proporção de 1:1 (BOTERO et al., 2014).

As formulações lipídicas de anf B apresentam um elevado custo, excedendo muito o custo da AMB-C, dessa forma elas são inacessíveis em vários países (BRUTON et al., 2012). Febre, calafrios, náuseas, vômitos, elevação da ureia e creatinina, baixa de potássio e, frequentemente, discreta ou moderada anemia estão entre os efeitos colaterais provocados pelo uso da anf B. Hoje em dia, está sendo preferíveis as preparações lipossomais de anf B, mesmo tendo preço mais alto, o menor tempo de internação e é muito mais aceita pelos pacientes (WANKE & LAZÉRA, 2007).

O uso de alguns derivados azólicos tem demonstrado bons resultados quando o paciente não pode fazer uso da anf B, mas há divergências na literatura com relação à dose utilizada, que varia muito. Os azóis compreendem duas classes de

compostos antifúngicos, os imidazóis (clotrimazol, miconazol, cetoconazol, ecocanozol, butoconazol, oxiconazol, sertaconazol e sulconazol) e os triazóis (terconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol), ambos possuem o mesmo mecanismo de ação e espectro de atividade frente aos fungos.

Os triazóis de ação sistêmica são biotransformados mais lentamente e possuem um menor efeito na síntese dos esteróis humanos do que os imidazóis. Eles agem exercendo seu principal efeito de ação antifúngica inibindo a enzima 14- $\alpha$ -esterol desmetilase - uma CYP microsossomal - comprometendo a biosíntese do ergosterol (componente fundamental para formação da membrana fúngica) e ocasionando um acúmulo de 14- $\alpha$ -metil esteróis, podendo assim desagregar o arranjo compacto das cadeias de acil dos fosfolípideos dessa forma prejudicando as funções de sistemas enzimáticos acoplados a membrana, levando a inibição da do fungo. Tem azóis que agem diretamente na membrana dos fungos causando aumento da permeabilidade da célula fúngica, entretanto a concentração necessária para tal efeito só é alcançada em aplicações tópicas (BRUTON et al., 2012).

O fluconazol usado no tratamento da CM meníngea (AMPEL, 2015) apresenta boa penetração no SNC (BRUTON et al., 2012), o itraconazol também é utilizado quando há o acometimento das meninges, ambos usados em dosagens  $\geq 200$  mg ao dia.

Em pacientes que apresentam comprometimento do sistema imune (pacientes imunocomprometidos), como em infecção causada pelo HIV, que apresentem a forma grave da doença e precisem de internação hospitalar a farmacoterapia inicial se dá com o uso da anf. B combinado com um triazol. Nos casos em que a doença é menos grave o uso de um triazol (fluconazol ou itraconazol), por via oral, a uma dosagem de 400 mg/dia é aceitável. No caso de pacientes que passarão por transplante será recomendado o uso de fluconazol 200 mg/dia durante 6 meses no mínimo. Aqueles que tiveram resultado positivo de sorologia o fluconazol 400 mg/dia durante 1 ano é sugerido, acompanhado de terapia supressiva com fluconazol 200-400 mg/dia durante o resto da vida. Se o a doença estiver ativa será realizado o tratamento com fluconazol 400 mg/dia e

quando a doença for resolvida procede-se com o transplante e a terapia é continuada indeterminadamente (AMPEL, 2015).

Os azóis apresentam controvérsias no que se refere ao seu uso em pacientes gestantes. A princípio eram considerados teratogênicos, por isso foi sugerido o não durante a gravidez. Entretanto, uma revisão de literatura constatou que o risco de problemas com o feto é restrito ao primeiro trimestre. Então o uso de azóis durante o primeiro trimestre de gestação deve ser evitado, mas podem ser cogitados como opção terapêutica depois desse tempo (BERCOVITCH, 2011).

Novas drogas têm sido estudadas para serem usadas contra o *Coccidioides* spp. e elas vêm apresentando resultados promissores, entre elas estão a caspofungina e os triazólicos: voriconazol e posaconazol. O voriconazol possui boa penetração no SNC por isso sua recomendação na meningite causada por *Coccidioides* spp. (CORTEZ et al., 2003; PROIA E TENÓRIO, 2004). Enquanto, que o posaconazol mostrou-se eficaz em pacientes com infecções refratárias (STEVENS et al., 2007) e em um ensaio clínico pequeno (CATANZARO et al., 2007).

A caspofungina um antifúngico pertencente a classe das equinocandinas, age por meio da inibição da formação de 1,3- $\beta$ -D-glicanos na parede celular. Essa inibição reduz a integridade estrutural da parede celular fúngica, causando instabilidade osmótica e à morte do fungo (BRUTON et al., 2012). Park et al., (2006) fizeram a sugestão do uso em associação do fluconazol e da caspofungina frente a CM disseminada.

Os critérios gerais adotados para promover o interrompimento do tratamento antifúngico são: remissão clínica e radiológica, com cicatrização das lesões; negatização dos exames micológicos nos pacientes, onde a princípio foi positivo; negatização ou diminuição dos títulos das provas sorológicas (WANKE et al., 2005).

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Coccidiodomicose é uma micose sistêmica, endêmica no Continente Americano e suscita de diagnóstico mais rápido e preciso, pois sem um tratamento eficaz pode levar o paciente a óbito.

Apenas quatro (Ceará, Bahia, Piauí e Maranhão) dos nove Estados que compõem o Nordeste brasileiro tem a CM como doença endêmica. Algo muito importante a que se deve atentar é a falta de registros na literatura a respeito da CM nos demais Estados da Região Nordeste (Alagoas, Paraíba, Pernambuco, Rio Grande do Norte e Sergipe), visto que todos os estados da região apresentam

condições climáticas semelhantes e também fatores comportamentais como o hábito de caçar tatus (no Brasil os primeiros casos e surtos epidêmicos estão atrelados a esse hábito).

Os dados disponíveis de áreas endêmicas, de prevalência, de incidência e morbidade desta micose baseiam-se em casos de inquéritos intradérmicos e relatos de casos. Possivelmente, isso aconteça por causa de diagnósticos equivocados, uma vez que a CM tem quadros sintomáticos inespecíficos e semelhantes a diversas outras doenças sistêmicas.

As investigações, discussões e reflexões servirão como fonte de conhecimento para os profissionais de saúde e gestores, os quais poderão organizar um programa de vigilância epidemiológica, passando a CM a ser de notificação compulsória, com organização de uma rede de assistência e até mesmo a disponibilização de medicamentos.

## REFERÊNCIAS

AMPEL, Neil M. Measurement of cellular immunity in human coccidioidomycosis. **Mycopathologia**, v. 156, n. 4, p. 247-262, 2003.

AMPEL, Neil M. The treatment of coccidioidomycosis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 57, p. 51-56, 2015.

AVILES-SALAS, Alejandro; QUINTERO-CUADRA, Yolanda; CORNEJO-JUÁREZ, Patricia. Coccidioidomycosis extrapulmonar: Presentación de un caso y revisión de la literatura. **Revista chilena de infectología**, v. 24, n. 5, p. 398-401, 2007.

Bagagli, E. et al. Isolation of coccidioides brasiliensis from armadillos (*Dasypus noveminctus*) captured in an endemic area of paracoccidioidomycosis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. Mclean: Amer Soc Trop Med & Hygiene, v. 58, n. 4, p. 505-512, 1998.

- BANDEIRA, S. F. *Coccidioiodomicose no Estado do Ceará (1995-2007): Características clínico-laboratoriais e análises das frações proteicas do antígeno total de Coccidioides posadasii no imunodiagnóstico*. 2008. 99f. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2008.
- BAPTISTA-ROSAS, Raúl C. et al. Bioclimatología de la coccidioiodomycosis en Baja California, México. **Investigaciones geográficas**, n. 71, p. 21-30, 2010.
- BARBOSA CAVALCANTI, Sarah Desiree et al. Viability and molecular authentication of *Coccidioides* spp. isolates from the Instituto de Medicina Tropical de São Paulo culture collection, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 55, n. 1, p. 7, 2013.
- BARKER, B. M.; JEWELL, K. A.; KROKEN, S.; ORBACH, M. J. The population biology of *Coccidioides*: epidemiologic implications for disease outbreaks. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.1111, p.147-163, 2007.
- BEZERRA, Claudia CF et al. Viability and molecular authentication of *Coccidioides immitis* strains from Culture Collection of the Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 3, p. 241-244, 2006.
- BIALEK, R.; KERN, J.; HERRMANN, T.; TIJERINA, R.; CECEÑAS, L.; REISCHL, U.; GONZÁLEZ, G. M. PCR Assays for Identification of *Coccidioides posadasii* Based on the Nucleotide Sequence of the Antigen 2/Proline-Rich Antigen **Journal of Clinical Microbiology**, v.42, n.2, p.778–783, 2004.
- BOTERO, Martha C.; PUENTES-HERRERA, Marcela; CORTÉS, Jorge A. Formas lipídicas de anfotericina. **Revista chilena de infectología**, v. 31, n. 5, p. 518-527, 2014.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília. **Doenças Infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 8<sup>o</sup> edição revista 2010.
- BRILHANTE, R. S. N.; FECHINE, M. A. B.; CORDEIRO, R. A.; ROCHA, M. F. G.; RIBEIRO, J. F.; MONTEIRO, A. J.; LIMA, R. A. C.; MESQUITA, J. R. L.; CAMARGO, Z. P.; SIDRIM, J. J. C. In vitro effect of sulfamethoxazole-trimethoprim against *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 54, n. 9, p. 3978-3979, 2010.
- BRILHANTE, Raimunda Sâmia Nogueira et al. Coccidioiodomycosis and Histoplasmosis in Equines: An Overview to Support the Accurate Diagnosis. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 40, p. 62-73, 2016.
- BRILHANTE, Raimunda Sâmia Nogueira et al. Farnesol against *Coccidioides posadasii*: its effect on growth, ergosterol biosynthesis and cell permeability. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, p. AAC. 02457-12, 2013.
- BRILHANTE, Raimunda Sâmia Nogueira et al. Genetic diversity of *Coccidioides posadasii* from Brazil. **Medical mycology**, v. 51, n. 4, p. 432-437, 2013.
- BRILHANTE, Raimunda Sâmia Nogueira et al. Coccidioiodomycosis in armadillo hunters from the state of Ceará, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 6, p. 813-815, 2012.
- BROWN, Jennifer et al. Coccidioiodomycosis: epidemiology. **Clinical epidemiology**, v. 5, p. 185, 2013.

BRUTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce, A.; KNOLLMANN, Bjorn C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman** 12<sup>o</sup> ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

CAFARCHIA, Claudia; FIGUEREDO, Luciana A.; OTRANTO, Domenico. Fungal diseases of horses. **Veterinary microbiology**, v. 167, n. 1, p. 215-234, 2013.

CANO, J. et al. Molecular taxonomy of *Aphanoascus* and description of two new species from soil. **Studies in Mycology**, n. 47, p. 153-164, 2002.

CANTEROS, Cristina E. et al. Molecular identification of *Coccidioides immitis* in formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissues from a Colombian patient. **Medical mycology**, v. 53, n. 5, p. 520-527, 2015.

CASTAÑÓN-OLIVARES, L. R.; AROCH-CALDERÓN, A.; BAZÁN-MORA, E.; CÓRDOVA-MARTÍNEZ, E. Coccidioidomycosis y su caso conocimiento en nuestro país. **Revista de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México**, v.47, n.4, p.145–148, 2004.

CASTAÑÓN-OLIVARES, L. R.; GÜEREÑA-ELIZALDE, D.; GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, M. R.; LICEA-NAVARRO, A. F.; GONZÁLEZ-GONZÁLEZ, G. M.; AROCH-CALDERÓN, A. Molecular identification of *Coccidioides* isolates from Mexican patients. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.1111, p.326-335, 2007.

CASTAÑÓN-OLIVARES, LAURA ROCÍO et al. Molecular identification of *Coccidioides* isolates from Mexican patients. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1111, n. 1, p. 326-335, 2007.

CATANZARO, A.; CLOUD, G. A.; STEVENS, D. A.; LEVINE, B. E.; WILLIAMS, P. L.; JOHNSON, R. H.; RENDON, A.; MIRELS, L. F.; LUTZ, J. E.; HOLLOWAY, M.; GALGANI, J. N. Tolerance, and efficacy of posaconazole therapy in patients with non meningeal disseminated or chronic pulmonary coccidioidomycosis. **Clinical Infectious Diseases**, v.45, n.5, p.562-568, 2007.

CHATURVEDI, Vishnu et al. Coccidioidomycosis in New York State. **Emerging infectious diseases**, v. 6, n. 1, p. 25, 2000.

CHILLER, T. M.; GALGANI, J. N.; STEVENS, D. A. Coccidioidomycosis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v.17, n.1, p.41 – 57, 2003.

Chosewood L. Casey, Wilson Deborah E. , Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories , 2009 5<sup>th</sup> ed Washington US Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, **Centers for Disease Control and Prevention**, National Institutes of Health.

CORDEIRO, R. A. *Estratégia para conhecimento da coccidioidomicose – uma doença emergente no Nordeste brasileiro*. 2006. 124f. Dissertação de Doutorado. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2006.

CORDEIRO, R. A.; BRILHANTE, R. S. N.; ROCHA, M. F. G.; FECHINE, M. A. B.; CAMARA, L. M. C.; CAMARGO, Z. P.; SIDRIM, J. J. C. Phenotypic characterization and ecological features of *Coccidioides* spp. From Northeast Brazil. **Medical Mycology**, v.44, n.7, p.631-639, 2006a.

CORDEIRO, Rossana de Aguiar et al. Cotrimoxazole enhances the in vitro susceptibility of *Coccidioides posadasii* to antifungals. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 106, n. 8, p. 1045-1048, 2011.

CORTEZ, K. J.; WALSH, T. J.; BENNET, J. E. Successful treatment of coccidioidal meningitis with voriconazole. **Clinical and Infectious Diseases**, v. 36, n. 12, p. 1619-1622, June 2003.

COSTA, Fabrício André Martins Da et al. Coccidioidomicose pulmonar em caçador de tatus. **Jornal de Pneumologia**, 2001.

COX, R. A.; MAGEE, D. M. Coccidioidomycosis: host response and vaccine development. **Clinical Microbiology Reviews**, v.17, n.4, p.804-839, 2004.

CRUM, N. F.; POTTER, M.; PAPPAGIANIS, D. Seroincidence of coccidioidomycosis during military desert training exercises. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42, n. 10, p. 4552-4555, Oct. 2004.

DE AGUIAR CORDEIRO, Rossana et al. *Coccidioides posadasii* infection in bats, Brazil. **Emerging infectious diseases**, v. 18, n. 4, p. 668, 2012.

DE AGUIAR CORDEIRO, Rossana et al. Twelve years of coccidioidomycosis in Ceará State, Northeast Brazil: epidemiologic and diagnostic aspects. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 66, n. 1, p. 65-72, 2010.

DE MACÊDO, Regina CL et al. Molecular identification of *Coccidioides* spp. In soil samples from Brazil. **BMC microbiology**, v. 11, n. 1, p. 108, 2011.

DERESINSKI, Stan. *Coccidioides immitis* as a potential bioweapon. In: **Seminars in respiratory infections**. 2003. p. 216-219.

DESAI, S. A. et al. Coccidioidomycosis in non-endemic areas: a case series. **Respiratory medicine**, v. 95, n. 4, p. 305-309, 2001.

DEUS FILHO, Antônio de et al. Manifestações cutâneo-mucosas da coccidioidomicose: estudo de trinta casos procedentes dos estados do Piauí e Maranhão. **Na. Bras. Dermatol.**, Teresina, v. 1, n. 85, p. 45-51, 2010.

DEUS-FILHO A. Chapter 2: Coccidioidomycosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.35, n.9, p.920-930, 2009.

DICAUDO, D. J. Coccidioidomycosis: a review and update. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.55, n.6, p.929-942, 2006.

DIXON, D. M. *Coccidioides immitis* as a select agent of bioterrorism. **Journal of Applied Microbiology**, v.91, n.4, p.602-605, 2001.

DRUTZ, D. J.; HUPPERT, M. Coccidioidomycosis: factors affecting the host-parasite interaction. **The Journal of Infectious Diseases**, v.147, n.3, p.372-390, 1983.

DWORAK, Douglas P. et al. Primary cutaneous coccidioidomycosis of the eyelid: a case report. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, v. 32, n. 2, p. 40-41, 2016.

EAFSEY, D. E.; BARKER, B. M.; SHARPTON, T. J.; STAJICH, J. E.; PARK, D. J.; WHISTON, E.; HUNG, C. Y.; MCMAHAN, C.; WHITE, J.; SYKES, S.; HEIMAN, D.;

YOUNG, S.; ZENG, Q.; ABOUELLEIL, A.; et al. Population genomic sequencing of *Coccidioides* fungi reveals recent hybridization and transposon control. *Genome Research*, v.20, n.7, p.938-946, 2010.

ENGELTHALER, David M. et al. Local population structure and patterns of Western Hemisphere dispersal for *Coccidioides* spp., the fungal cause of Valley Fever. *MBio*, v. 7, n. 2, p. e00550-16, 2016.

EULALIO, K. D.; MACEDO, R. L.; CAVALCANTI, M. A. S.; MARTINS, L. M. S.; LAZERA, M. S.; WANKE, B. *Coccidioides immitis* isolated from armadillos (*Dasypus novemcinctus*) in the state of Piauí, northeast Brazil. *Mycopathologia*, v.149, n.2, p.57-61, 2000.

FILHO, R. E. M. *Coccidioiodomicose no Estado do Ceará: Caracterização proteica, descrição de microepidemia, virulência in vivo e potencial imunoprotetor de antígeno isolado de Coccidioides posadasii*. 2012. 120f. Dissertação de Doutorado. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2012.

FISHER, M. C.; KOENIG, G. L.; WHITE, T. J.; SAN-BLAS, G.; NEGRONI, R.; ALVAREZ, I. G.; WANKE, B.; TAYLOR, J. W. Biogeographic range expansion into South America by *Coccidioides immitis* mirrors New World patterns of human migration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, v.98, n.8, p.4558-62, 2001.

FISHER, M. C.; KOENIG, G. L.; White, T. J.; TAYLOR, J. W. Molecular and phenotype description of *Coccidioides posadasii* sp. nov., previously recognized as the non-Californian population of *Coccidioides immitis*. *Mycologia*, v.94, n.1, p.73-84, 2002.

GALGANI, J. N.; AMPEL, N. M.; BLAIR, J. E.; CATANZARO, A.; JOHNSON, R. H.; STEVENS, D. A.; WILLIAMS, P. L. Coccidioidomycosis. *Clinical Infectious Diseases*, v.41, n.9, p.1217–1223, 2005.

GALGANI, J. N.; AMPEL, N. M.; CATANZARO, A.; JOHNSON, R. H.; STEVENS, D. A.; WILLIAMS, P. L. Practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. *Clinical Infectious Diseases*, v.30, n.4, p.658-661, 2000.

GALGANI, John N. et al. Coccidioidomycosis. *Clinical Infectious Diseases*, v. 41, n. 9, p. 1217-1223, 2005.

GARBEE, Deborah D.; PIERCE, Stephanie S.; MANNING, Jennifer M. Opportunistic Fungal Infections in Critical Care Units. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 2016.

GOMES, O. M. et al. Coccidioiodomicose pulmonar: primeiro caso nacional. *Rev Assoc Med Bras*, v. 24, n. 5, p. 167-8, 1978.

HOOG, C. et al. **Atlas of Clinical Fungi**. Electronic version 3.1. Centraal Bureau voor Schimmelcultures. Utrecht, the Netherlands. 2011.

HUNG, C. Y.; SESHAN, K. R.; YU, J. J.; SCHALLER, R.; XUE, J.; BASRUR, V.; GARDNER, M. J.; COLE, G. T. A metalloproteinase of *Coccidioides posadasii*

contributes to evasion of host detection. **Infection and immunity**, v.73, n.10, p.6689-6703, 2005.

HUNG, C. Y.; XUE, J.; COLE, G. T.; Virulence mechanism of *Coccidioides*. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1111, p. 225-235, 2007.

JEWELL, K.; CHESHIER, R.; CAGE, G. D. Genetic diversity among clinical *Coccidioides* spp. isolates in Arizona. **Medical Mycology**, v.46, n.5, p.449-455, 2008.

JEWELL, Kelsea; CHESHIER, Ronald; CAGE, Gary D. Genetic diversity among clinical *Coccidioides* spp. isolates in Arizona. **Sabouraudia**, v. 46, n. 5, p. 449-455, 2008.

JOHANNESON, H.; VIDAL, P.; GUARRO, J.; HERR, R. A.; COLE, G. T.; TAYLOR, J. W. Positive Directional Selection in the Proline-Rich Antigen (PRA) Gene Among the Human Pathogenic Fungi *Coccidioides immitis*, *C. posadasii* and Their Closest Relatives, **Molecular Biology and Evolution**, v. 21, n. 6, p. 1134-1145, 2004.

JOHNSON, R. H.; EINSTEIN, H. E. Amphotericin B and Coccidioidomycosis. **Annals of the New York Academy Science**, v.1111, p.434-441, 2007.

JOHNSON, SUZANNE M. et al. Demonstration of *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii* DNA in soil samples collected from Dinosaur National Monument, Utah. **Sabouraudia**, v. 52, n. 6, p. 610-617, 2014.

KATHIRAVAN, M. K. et al. The biology and chemistry of antifungal agents: a review. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 19, p. 5678-5698, 2012.

KAUFMAN, L.; VALERO, G.; PADHYE, A. A. Misleading manifestations of *Coccidioides immitis* in vivo. **Journal of Clinical Microbiology**, v.36, n. 12, p. 3721-3723, Dec. 1998.

KE, Y. et al. Unusual forms of immature sporulating *Coccidioides immitis* diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, v. 130, n. 1, p. 97-100, Jan. 2006.

KOUFOPANOU, V.; BURT, A.; TAYLOR, J. W.; Concordance of gene genealogies reveals reproductive isolation in the pathogenic fungus *Coccidioides immitis*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 94, n. 10, p.5478-5482, May 1997.

KRIESEL, JOHN D. et al. Persistent pulmonary infection with an azole-resistant *Coccidioides* species. **Sabouraudia**, v. 46, n. 6, p. 607-610, 2008.

LACAZ, C. S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E.; HEINS-VACCARI, E. M.; MELO, N. T. Coccidioidomycosis. In: \_\_\_\_\_. **Tratado de micología médica**. 9 ed., São Paulo: Sarvier, p. 403-415, 2002.

LAN, F.; TONG, Y. Z.; HUANG, H.; XIONG, W. N.; XU, Y. J.; XIONG, S. D. Primary pulmonary coccidioidomycosis in China. **Respirology**, v.15, n.4, p.722-725, 2010.

LANIADO-LABORIN, R. Coccidioidomycosis. Más que una enfermedad regional. **Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias México**, v.19, n.4, p.301-308, 2006.

- LANIADO-LABORIN, R. Expanding understanding of epidemiology of coccidioidomycosis in the Western hemisphere. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.1111, p.19-34, 2007.
- LAUER, A.; BAAL, J. D.; BAAL, J. C.; VERMA, M.; CHEN, J. M.; Detection of *Coccidioides immitis* in Kern Country, California, by multiplex PCR. **Mycologia**, v. 104, n. 1, p. 62-69, 2012.
- LEDTKE, C.; REHM, S. J.; FRASER, T. G.; SHRESTHA, N. K.; TAN, C. D.; RODRIGUEZ, E. R.; TOMFORD, J. W.; JAIN, A.; LYTLE, B.; JOHNSTON, D.; SABIK, J.; GORDON, S. M.; DUIN, D. Endovascular infections caused by *Histoplasma capsulatum* a case series and review of the literature. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 136, p. 640-645, 2012.
- LIMA, R. A. C. *Coccidioides posadasii* de origem clínica e ambiental: um estudo da diversidade genética. 2010. 91f. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010.
- LIMA, R. A. C. *Estudo dos fungos dimórficos Coccidioides posadasii e Histoplasma capsulatum var. capsulatum: Caracterização laboratorial com ênfase no perfil de sensibilidade ao sesquiterpeno farnesol, in vitro*. 2013. 115f. Dissertação de Doutorado. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2013.
- LIU, G. Y.; NIZET, V. Color me bad: microbial pigments as virulence factors. **Trends in Microbiology**, v 17, n. 9, p. 406-413, 2009.
- LÓPEZ-MARTÍNEZ, R.; MÉNDEZ-TOVAR, L. J. Blastomycosis. **Clinics in Dermatology**, v. 30, p. 565-572, 2012.
- LUNA-ISAAC, Jorge A. et al. Genetic analysis of the endemic fungal pathogens *Coccidioides posadasii* and *Coccidioides immitis* in Mexico. **Sabouraudia**, v. 52, n. 2, p. 156-166, 2014.
- LUNETTA, Jennine M.; PAPPAGIANIS, Demosthenes. Identification, molecular characterization, and expression analysis of a DOMON-like type 9 carbohydrate-binding module domain-containing protein of *Coccidioides posadasii*. **Sabouraudia**, v. 52, n. 6, p. 591-609, 2014.
- MARTINS, T. B. et al. Comparison of commercially available enzyme immunoassay with traditional serological tests for detection of antibodies to *Coccidioides immitis*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 33, n. 4, p. 940-943, Apr. 1995.
- MAYORGA, RUBÉN P.; ESPINOZA, Hernán. Coccidioidomycosis in Mexico and Central America. **Mycopathologia**, v. 41, n. 1, p. 13-23, 1970.
- MEDRANO, D. J. A. *Perfil de sensibilidade de cepas de Coccidioides posadasii* associação de drogas antimicrobianas. 2010. 157f. Dissertação de Doutorado. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010.
- MELO, C. V. S. *Atividade antifúngica in vitro e mecanismo de ação de análogos químicos da isoniazida frente a Coccidioides posadasii*. 2014. 80f. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2014.

MILLAR, B. Cherie et al. False identification of *Coccidioides immitis*: do molecular methods always get it right?. **Journal of clinical microbiology**, v. 41, n. 12, p. 5778-5780, 2003.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Proposta de Vigilância e Controle da Coccidioidomicose**. Brasília: 2011.

MIRBORD-DONOVAN, F.; SCHALLER. HUNG, C. Y.; XUE, J.; REICHARD, U.; COLE, G. T. Urease produced by *Coccidioides posadaei* contributes to the virulence of this respiratory pathogens. **Infections and Immunity**, v. 74, n. 1, p. 504-515, 2006.

MITCHELL, Marilyn et al. Development of a real-time PCR assay for identification of *Coccidioides immitis* by use of the BD Max system. **Journal of clinical microbiology**, v. 53, n. 3, p. 926-929, 2015.

MOFFAT, ANDREW; LOVECCHIO, FRANK. Presentations of coccidioidomycosis in the ED. **The American journal of emergency medicine**, v. 34, n. 5, p. 906-910, 2016.

MORAES, M. A.; MARTINS, R. L.; LEAL, I. I.; ROCHA, I. S.; MEDEIROS, JR P. Coccidioidomicose: novo caso brasileiro. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 31, n. 6, p. 559-562, 1998.

MOROYOQUI, N. L. A.; FIGUEROA, S. S. R. Coccidioidomycosis. **Medicina Interna de Mexico**. v. 24, n. 2, p. 125 - 141, Marzo-Abril, 2008.

MURRAY PR. Patogênese das doenças fúngicas. *In*\_\_ **Microbiologia Médica**. 6º ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 661-9, 2010.

NEGRONI, R. Evolución de los conocimientos sobre aspectos clínico-epidemiológicos de la Coccidioidomycosis en las Américas. **Revista argentina de microbiología**, v. 40, n. 4, p. 246-256, 2008.

NOSANCHUK, JIEH-JUEN, Y.; CHIUNG-YU, H.; CASADEVALL A.; COLE, G. T. *Coccidioides posadasii* produces melanin in vitro and during infection. **Fungal Genetics and Biology**, v. 44, n.6.; p. 517- 520, June, 2007.

ODIO, Camila D. et al. Risk factors for disseminated coccidioidomycosis, United States. **Emerging infectious diseases**, v. 23, n. 2, p. 308, 2017.

PAIXÃO, G. C., ROCHA M. F. G., SIDRIM J. J. C. Coccidioidomicose e blastomicose. In: SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. **Micologia médica à luz de autores contemporâneos**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, p.237-251, 2004.

PARK, D. W. et al. Combination therapy of disseminated coccidioidomycosis with caspofungin and fluconazole. **BMC Infectious Diseases**. v. 15, n. 6, p. 26, Feb. 2006.

PENG, T. et al. Proline-rich vaccine candidate antigen of *Coccidioides immitis*: conservation among isolates and differential expression with spherule maturation. **Journal of Infectious Diseases**, v. 179, n. 2, p. 518-521, Feb. 1999.

- POSADAS, A. Um nuevo caso de micosis fungoidea com psorospermias. **Ann Circulo Medico Argentino**, v.15, n.9, p.585-597, 1892.
- PROIA, L. A.; TENORIO, A. R. Successful use of voriconazole for treatment of *Coccidioides meningitis*. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v.48, n.6, p.2341, 2004.
- REIDARSON, THOMAS H. et al. Coccidioidomycosis in a bottlenose dolphin. **Journal of wildlife diseases**, v. 34, n. 3, p. 629-631, 1998.
- RESNICK, S.; PAPPAGIANIS, D.; MCKERROW, J. H.; Proteinase production by the parasitic cycle of the pathogenic fungus *Coccidioides immitis*. **Infection and Immunity**, v. 55, n. 11, p. 2807-2815, 1987.
- RESTREPO, A. *Coccidioides immitis* Rixfordet Gilchrist 1895, y *Paracoccidioides brasiliensis* (splendore 1912) Almeida 1930: Dos hongos patógenos restringidos al continente Americano. **Revista de la Academia Colombiana de Ciencias**. v. 30, n. 116, p. 367 - 386, Septiembre, 2006.
- REX, J. H.; PFALLER, M. A.; RINALDI, M. G.; POLAK, A.; GALGIANIS, J. N. Has Antifungal Susceptibility Testing. **Clinical Microbiology Reviews**, v.6, n.4, p.367-381, 1993.
- RIOS-OLIVARES, E. O. 1st human case of coccidioidomycosis in Nicaragua. **Revista latinoamericana de microbiologia**, v. 21, n. 4, p. 215-218, 1978.
- SAMUELS, Gary J. et al. The *Hypocrea schweinitzii* complex and *Trichoderma* sect. *Longibrachiatum*. **Studies in Mycology**, n. 41, 1998.
- SAUBOLLE, M. A.; MCKELLAR, P. P.; SUSSLAND, D. Epidemiologic, clinical, and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. **Journal of clinical microbiology**, v.45, n.1, p.26-30, 2007.
- SAUBOLLE, Michael A. Laboratory aspects in the diagnosis of coccidioidomycosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1111, n. 1, p. 301-314, 2007.
- SHEFF, Kelly W. et al. Development of a rapid, cost-effective TaqMan Real-Time PCR Assay for identification and differentiation of *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii*. **Medical mycology**, v. 48, n. 3, p. 466-469, 2010.
- STEVENS, D. A.; RENDON, A.; GAONA-FLORES, V.; CATANZARO, A.; ANSTEAD, G. M.; PEDICONE, L.; GRAYBILL, J. R. Posaconazole therapy for chronic refractory coccidioidomycosis. **CHEST Journal**, v.132, n.3, p.952-958, 2007.
- STEVENS, David A. Coccidioidomycosis. **New England Journal of Medicine**, v. 332, n. 16, p. 1077-1082, 1995.
- SUTTON, D. A. Diagnosis of Coccidioidomycosis by Culture - Safety Considerations, Traditional Methods, and Susceptibility Testing. **Annals New York Academy of Sciences** ,v.1111, n. 1, p. 315–325, 2007.

TABORDA, C. P.; SILVA, M. B.; NOSANCHUK, J. D.; TRAVASSOS, L. R. Melanin as a virulence factor of *Paracoccidioides brasiliensis* and other dimorphic pathogenic fungi: a minireview, **Mycopathologia**, v. 165, n. 4, p. 331-339, 2008.

TINTELOT, K. et al. Taxonomic and diagnostic markers for identification of *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii*. **Sabouraudia**, v. 45, n. 5, p. 385-393, 2007.

TOGASHI, Ricardo Hideo et al. Coccidioidomicose pulmonar e extrapulmonar: três casos em zona endêmica no interior do Ceará. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 3, p. 275-279, 2009.

TORTORA, Gerard J. ; FUNKE, Berdell R. ; CASE, Cristine L. **Microbiologia**. Porto Alegre: Artmed. 10 ed. 2010.

UMEYAMA, Takashi et al. Novel approach to designing primers for identification and distinction of the human pathogenic fungi *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii* by PCR amplification. **Journal of clinical microbiology**, v. 44, n. 5, p. 1859-1862, 2006.

VIANNA, H.; PASSOS, H. V.; SANT'ANA, A. V. Coccidioidomicose: relato do primeiro caso ocorrido em nativo do Brasil. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, v. 21, n. 1, p. 51-5, 1979.

WALSH, T. J.; LARONE, D. H.; SCHELL, W. A.; MITCHELL, T. G. *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, and other dimorphic fungi causing systemic mycoses. In MURRAY, P. R.; BARON, E. J.; JORGENSEN, J. H.; PFATTER, M. A.; YOLKEN, R. H. **Manual of Clinical Microbiology**. 8th edition, ASM Press. Washington, p.1781-1797, 2003.

VIDAL, P.; GUARRO, J. Identification and phylogeny of *Chrysosporium* species using RFLP of the rDNA PCR-ITS region. **Studies in Mycology**, n. 47, p. 189-198, 2002.

VUGLA, D. J. et al. Increase in Coccidioidomycosis-California, 2000-2007 (Reprinted from MMWR, vol 58, pg 105-109, 2009). **Jama-Journal of the American Medical Association**, v. 301, n. 17, p. 1760-1762, 2009.

WANKE, B. Coccidioidomicose. In: COURA, J. R. **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2005, p. 1237-1245.

WANKE, B. Coccidioidomicose. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.27, suppl IV, p.375-378, 1994.

WANKE, B. et AL. Investigation of an outbreak of endemic coccidioidomycosis in Brazil's northeastern state of Piauí with a review of the occurrence and distribution of *Coccidioides immitis* in three other Brazilian states. **Mycopathologia**, v. 148, n. 2, p. 57-67, nov. 1999.

WHISTON, Emily; TAYLOR, John W. Genomics in *Coccidioides*: insights into evolution, ecology, and pathogenesis. **Sabouraudia**, v. 52, n. 2, p. 149-155, 2013.

YUAN, L.; COLE, G.T. Isolation and Characterization of an Extracellular Proteinase of *Coccidioides immitis*. **Infection and Immunity**, v.55, n.9, p. 1970-1978, 1987.

ZIMMERMAN, C. R.; SNEDKER, C. J.; PAPPAGAIANIS, D. Characterization of *Coccidioides immitis* isolates by restriction fragment length polymorphisms. **Journal of clinical microbiology**, v.32, n.12, p.3040-3042, 1994.