



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
UNIDADE ACADÊMICA DE SERRA TALHADA
BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

CÍNTIA CALINE BEZERRA DOS SANTOS

COCCIDIOIDOMICOSE NO BRASIL – UMA REVISÃO DE LITERATURA

SERRA TALHADA – PE

JULHO/2019



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
UNIDADE ACADÊMICA DE SERRA TALHADA
BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

CÍNTIA CALINE BEZERRA DOS SANTOS

COCCIDIOIDOMICOSE NO BRASIL – UMA REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Ciências Biológicas, da Universidade Federal Rural de Pernambuco, Unidade Acadêmica de Serra Talhada como parte das exigências para a obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Dra. Cynthia Maria Carneiro Costa

SERRA TALHADA – PE

JULHO/2019

S237c Santos, Cíntia Caline Bezerra dos
Coccidioidomicose no Brasil - uma revisão de literatura / Cíntia
Caline Bezerra dos Santos. – Serra Talhada, 2019.
61 f.: il.

Orientadora: Cynthia Maria Carneiro Costa

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Bacharelado
em Ciências Biológicas) – Universidade Federal Rural de
Pernambuco. Unidade Acadêmica de Serra Talhada, 2019.

Inclui referências.

1. Epidemiologia. 2. Coccidioidomicose. 3. Fungos. I. Costa,
Cynthia Maria Carneiro, orient. II. Título.

CDD 574

COCCIDIOIDOMICOSE NO BRASIL – UMA REVISÃO DE LITERATURA

CÍNTIA CALINE BEZERRA DOS SANTOS

Monografia apresentada à banca examinadora em:

30/07/2019

Profa. Dra. Cynthia Maria Carneiro Costa (UFRPE - UAST)

(UFRPE/UAST - 1º Membro titular/Orientadora)

Profa. Ma.Ana Luiza da Silva

(UFRPE/UAST - 2º Membro titular)

Profa. Dra. Cássia Lima Silva Gusmão

(UFRPE/UAST – 3º Membro titular)

Dedico

Ao meu melhor amigo, amado pai Haroldo Santos (*in memoriam*). Deus gostou tanto do som de tua guitarra que te chamou para ser maestro no céu! Saudades eternas de uma filha apaixonada pelo pai grandioso que teve, eu te amo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu Deus que está presente em todos os momentos da minha frágil vida, sei que tudo que tenho ou possa ter vem D'ele, e é por meio do seu sopro que encontro fôlego para lutar. Pai, eu reconheço que em momento algum houve ausência de tua Majestade! A concretização desse sonho é a prova de que o Senhor recolhe lágrimas, obrigada por atender a minha oração.

Sou grata a minha família por todo amor, cuidado e paciência. Aos meus amados pais, Haroldo e Naide que serão sempre os meus pilares, castelo forte onde me refugiei em meio aos medos durante essa trajetória, Obrigada! Destaco ainda o esforço realizado por ambos para que eu pudesse alcançar o meu almejado diploma, e o senhor pai, me ensinou que a vida é frágil e viver só é válido quando se tem forças para lutar, meu eterno guerreiro!

Às minhas fiéis escudeiras, amadas irmãs Vanessa e Amanda, meu ponto de equilíbrio e paz, como costume dizer um cordão de três dobras é difícil romper. Obrigada por todo incentivo. Não imagino a vida sem as cores que vocês pintam, transformam meus dias em um lindo aquarela, eu amo vocês!

Ao meu amado companheiro e namorado Humberto, posso dizer que dentre todas as coisas boas que a universidade me deu a melhor foi você! Sou grata por tudo que vivemos nesses últimos quatro anos, por toda ajuda e encorajamento, amadurecemos diante de tantas dificuldades, e nesse documento quero constar que todo meu amor é seu, que fique registrado. Te amo!

À minha turma, através de vocês aprendi a ter fé na força do silêncio! Cada um me ensinou de certa forma alguma lição, desejo sucesso a todos. Destaco com amor vocês: Gabi, Brígida e Jéssica Coutinho, que se fizeram presentes no pior momento de minha vida, oferecendo apoio e ombro amigo, obrigada!

À Williane, uma amiga (daquelas que a gente conta nos dedos), a quem tive o prazer de conhecer antes mesmo de iniciarmos essa jornada, a frase da música que alimentou nossa amizade “prendia o choro e aguava o bom do amor”, em dias tristes e

nublados você me fez reafirmar essa oração, obrigada! Compartilhamos dificuldades e alegrias não só acadêmicas como também pessoais, sou grata por acreditar em mim quando eu mesma já havia desistido, você é incrível e merece o mundo! És uma daquelas pessoas que quero ter sempre por perto, te amo.

À minha amiga Rivânia Alves, você é um exemplo de força e dedicação. Agradeço por todas as nossas conversas, seus conselhos e palavras sábias quando precisei. És uma mulher de fibra, forte e guerreira. Obrigada, por me ensinar a ter firmeza mediante as adversidades, jamais esquecerei seu apoio e ombro amigo, espero que essa amizade vá além de uma vida acadêmica, amo você!

À Universidade Federal Rural de Pernambuco, Unidade Acadêmica de Serra Talhada, foi um prazer imensurável fazer parte desta instituição. Agradeço a todos os professores que me ensinaram com tanta sabedoria, vocês que realizam com maestria essa profissão tão nobre deixaram uma marca indestrutível dentro de mim, obrigada!

À minha querida orientadora, Cynthia Maria Carneiro Costa, profissional que admiro desde o primeiro dia de aula, tem um jeito “Cíntia de ser”. Obrigada pela sua infinita paciência, seu carisma e sua sabedoria. Sou grata pelo seu apoio indispensável que me foi dado em um momento tão crítico para que eu pudesse concluir essa etapa, deixo registrado a minha admiração!

Ao grupo PET Biologia/UAST, representado pela pessoa do professor (tutor) André Lima, foi uma realização pessoal fazer parte dessa família! Com vocês eu pude aprender o significado do que é empatia e cresci muito no que diz respeito ao âmbito acadêmico, foi um prazer conviver nessa jornada ao lado de vocês, sentirei saudades. Obrigada por tudo!

Agradeço em especial as minhas amigas: Natália Ferreira, Elaine Lima, Déborah Saldanha, Andrezza Luíza (peppa), Thaísa Alves, Victória Lins, Talitha Alves, Karol Melo e Luíza Tavares que se prontificaram a estarem comigo durante essa travessia, talvez a mais difícil que estou fazendo, amenizaram minhas dores com gestos e mensagens, todo amor que houver nessa vida é o que desejo para vocês!

Obrigada a todos que me lembraramo que é ser forte, o melhor está por vir!

RESUMO

A coccidioidomicose (CMD) é uma doença causada por *Coccidioides immitis* ou *Coccidioides posadasii*, estando associada à atividades agrícola e de caça. Estes fungos habitam preferencialmente regiões de climas desérticos, produzem artroconídios infecciosos no solo que pode ser aerossolizados no ar e, quando inalados por humanos, podem ocasionar infecções sistêmicas. Dessa forma, o presente estudo apresenta uma revisão de literatura sobre a coccidioidomicose, abordando aspectos importantes da doença como: caracterização do agente patógeno, epidemiologia, diagnóstico e tratamento, bem como, descrevendo o histórico desta patologia no Brasil. A sua elaboração foi possível por meio do uso de publicações nacionais e internacionais de artigos, revistas científicas, dissertações e teses em bancos de dados bibliográficos como: SCIELO (Scientific Eletronic Library Online), BVS (Biblioteca Virtual de Saúde), Portal da CAPES e Pubmed, publicados nos últimos 30 anos, compreendendo o período de 1989 a 2019. A CMD é considerada um problema de saúde pública, pois apresenta difícil diagnóstico e tratamento muitas vezes inespecífico, sendo confundida muitas vezes com outras doenças respiratórias, fato este que pode levar o paciente a óbito. Em 2018, Pernambuco teve seu primeiro caso de CMD relatado em literatura científica no município de Serra Talhada. Até 2007 casos de CMD foram registrados apenas em quatro estados do Nordeste (Ceará, Piauí, Bahia e Maranhão).

Palavras-chave: *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, caça, epidemiologia, atividade agrícola.

ABSTRACT

Coccidioidomycosis (CMD) is a disease caused by *Coccidioides immitis* or *Coccidioides posadasii* and is associated with agricultural and hunting activities. These fungi preferentially inhabit regions of desert climates, produce infectious arthroconidia in the soil that can be aerosolized in the air and, when inhaled by humans, can cause systemic infections. Thus, the present study presents a literature review on coccidioidomycosis, addressing important aspects of the disease such as: characterization of the pathogen, epidemiology, diagnosis and treatment, as well as describing the history of this pathology in Brazil. Its elaboration was made possible through the use of national and international publications of articles, scientific journals, dissertations and theses in bibliographic databases such as: SCIELO (Scientific Electronic Library Online), VHL (Virtual Health Library), Portal CAPES and Pubmed, published in the last 30 years, from 1989 to 2019. Coccidioidomycosis is considered a public health issue, as it has a difficult diagnosis and treatment that is often nonspecific and is often confused with other respiratory diseases, which can lead the patient to death. In 2018, Pernambuco had its first case of CMD reported in scientific literature in the municipality of Serra Talhada. Until 2007, cases of CMD were registered only in four northeastern states (Ceará, Piauí, Bahia and Maranhão).

Keywords: *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, hunting, epidemiology, agricultural activity.

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Aspectos epidemiológicos sociodemográficos de casos de coccidioidomicose no Brasil, registrados em literatura. Legenda: M: Masculino; F: Feminino; NI: Não informado.	45
Tabela 2. Relação de casos registrados de Coccidioidomicose em literatura com respectiva terapia farmacológica, apontando a evolução dos casos.	49

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Características das hifas dos fungos. (a) hifa septada dividida em unidades de células, (b) hifas cenocíticas não contém septos.	19
Figura 2. Crescimento de uma hifa a partir do esporo.	20
Figura 3. Levedura em brotamento.	20
Figura 4. Micoses ocupacionais ocasionadas por fungos filamentosos dermatófitos. (a) micose superficial; (b) micose cutânea e (c) micose subcutânea.	23
Figura 5. Ciclo biológico de <i>Coccidioides</i> spp., demonstrando a fase saprofítica no ambiente e a fase parasitária no hospedeiro.	25
Figura 6. Distribuição geográfica das zonas endêmicas de <i>Coccidioides</i> spp. As regiões destacadas de vermelho correspondem às zonas endêmicas da coccidioidomicose e a seta mostra a região de ocorrência de <i>C. immitis</i> , restrita à região da Califórnia, nos Estados Unidos.	28
Figura 7. Aspecto micromorfológico de colônias de <i>C. immitis</i> .	34
Figura 8. Esférulas com endósporos. Detalhe mostra duas esférulas com endósporos dentro de uma célula gigante multinucleada. Coloração: hematoxilina eosina e GomoriGrocotti.	36

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 Características gerais dos fungos	18
2.1.1 Os fungos	17
2.1.2 Crescimento Fúngico	19
2.1.3 Reprodução	20
2.1.4 Classificação	22
2.2 Classificação das Micoses Humanas	22
2.2.1 Micoses Ocupacionais	22
2.2.2 Micoses Superficiais, Cutâneas e Subcutâneas	22
2.2.3 Micoses Sistêmicas	23
2.3 Coccidioidomicose	24
2.3.1 Caracterização do microrganismo	24
2.3.2 Aspectos Históricos da Coccidioidomicose	24
2.3.3 Epidemiologia	28
2.3.4 Manifestações Clínicas	30
2.3.5 Diagnóstico	32
2.3.5.1 Diagnóstico Laboratorial	33
2.3.5.2 Cultivo <i>in vitro</i> e Exame direto	33
2.3.5.3 Exame Histopatológico	35
2.3.6 Diagnóstico Sorológico	36
2.3.6.1 Teste Imunológico	36
2.3.7 Diagnóstico por Identificação Molecular	38
2.3.8 Diagnóstico por Avaliação cutânea	38
2.3.9 Diagnóstico por Exames inespecíficos	38

2.4 Tratamento	38
3 MATERIAL E MÉTODO	41
3.1 Tipo de estudo	41
3.2 Seleção de fontes – 1ª etapa	41
3.3 Coleta de dados - 2ª fase	42
3.4 Análise, interpretação e desenvolvimento – 3ª fase	42
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
4.1 Caracterização do microrganismo	43
4.2 Aspectos Históricos da Coccidioidomicose	47
4.3 Epidemiologia	47
4.4 Manifestações Clínicas	46
4.5 Diagnóstico	48
4.6 Tratamento	48
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
6 REFERÊNCIAS	53

1 INTRODUÇÃO

Os fungos encontram-se dispersos nos mais diversos ambientes e estão associados de forma intensa com diferentes aspectos vinculados à saúde humana, denotam grande interesse médico, pois além de produzirem compostos metabólicos utilizados na indústria farmacêutica (GONÇALVES; BASTOS & HANNA, 2017), podem ser considerados agentes causadores de infecções denominadas de micoses (ROMERA, 2012).

São considerados como patogênicos para o homem os fungos que manifestam caráter dimórfico, estes por sua vez, apresentam-se na forma filamentosa (pluricelular) quando dispersos no ambiente ou, podem alterar a sua morfologia quando atingem o hospedeiro, tornando-se leveduriforme (unicelular) (PALMEIRA, 2014).

Grande parte dos fungos existentes alimenta-se de queratina (proteína encarregada pela impermeabilização da pele) presente na superfície cutânea, nas unhas e cabelos (FRANCO, 2011). Tais fungos podem decompor substâncias orgânicas, pois produzem enzimas degradativas como lipases, proteinases, lactases, amilases, entre outras, que atuam na hidrólise dos substratos, tornando-os propícios a contrair infecções por meio de organismos ativos e passivos (BAGGIO, 2013).

Segundo Derengowski (2011), os fungos consumidores de queratina são responsáveis por desencadear quadros clínicos de micoses classificadas como cutâneas, subcutâneas e sistêmicas, onde estas desenvolvem-se em condições favoráveis de calor, umidade, imunidade baixa ou pelo uso excessivo de antibióticos sistêmicos a longo prazo, facilitando assim a proliferação desses agentes patogênicos.

As micoses sistêmicas são infecções ocasionadas por fungos que habitam o solo, podendo adentrar o trato respiratório do hospedeiro por meio da inalação de esporos infecciosos, disseminando-se para todo o organismo por via hematogênica (PALMEIRA, 2014). De acordo com Ataídes, Borges e Johann (2013) muitas destas infecções são tão graves que podem levar a óbito.

A Coccidioidomicose (CMD) é considerada uma micose sistêmica endêmica no Brasil, que pode ocasionar a morte de seus hospedeiros. Nos últimos anos observou-se

um número crescente de casos no país, principalmente em regiões do Nordeste brasileiro (TOGASHI *et al.*, 2008; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Alguns profissionais relacionados às atividades agrícolas são mais susceptíveis a contrair a CMD (SIDRIM & ROCHA, 2004) uma vez que os propágulos infecciosos como microconídeos e artoconídeos das espécies *Coccidioides immitis* e *Coccidioides posadasii*, são liberados para atmosfera e, a inalação de tais estruturas ocasiona a contaminação da via aérea inferior do indivíduo (WANKE & AIDÉ, 2009).

Outro fator notório que representa alto risco de contaminação promovendo quadros de CMD, está atrelado às atividades de caça ao tatu da espécie *Dasypos novemcitus*, vulgarmente conhecido como tatu-galinha, sendo este considerado hospedeiro natural dos agentes etiológicos *C. immitis* e *C. posadasii*, promovendo uma alta incidência de casos no Nordeste do Brasil (DEUS-FILHO, 2009).

De acordo com Sidrim e Rocha (2004), a prevalência dos quadros da CMD em estados nordestinos, está ligada a biologia específica dos seus agentes patógenos, que são caracterizados como fungos geofílicos e, possuem como habitat preferencial as regiões desérticas, de clima semiárido, com longos períodos de estiagem, altas temperaturas, vegetação xerófila e solos alcalinos, cenário que elucida bem as condições edafoclimáticas da região semiárida do Nordeste Brasileiro.

No Brasil, é provável que a CMD seja uma patologia subnotificada, pois o diagnóstico clínico e laboratorial muitas das vezes é impreciso, e as micoses sistêmicas não são consideradas como doenças de notificação compulsória no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Os dados de incidência da CMD baseiam-se em relatos de casos e inquéritos intradérmicos (SOUSA, 2017).

Quatro dos nove estados do nordeste brasileiro (Ceará, Piauí, Bahia e Maranhão) constituem as áreas endêmicas mais recentes de CMD no Brasil, Pernambuco veio a ter seu primeiro relato de caso registrado no ano de 2018, envolvendo três trabalhadores agrícolas que tinham como atividade habitual a caça, no município de Serra Talhada, região considerada como semiárida (23,8 ° C), com precipitação anual de 16 mm / ano, onde durante a estação chuvosa as condições ambientais tornam-se favoráveis para o desenvolvimento de *Coccidioides* spp. (ARAÚJO *et al.*, 2018).

Sendo assim, este trabalho incide sobre a CMD, estando na maior parte dos casos atrelada às atividades rurais e de caça, buscando a partir de dados na literatura, informar sobre aspectos importantes da doença como: caracterização do agente patógeno, epidemiologia, diagnóstico e tratamento, bem como, descrevendo o histórico desta patologia no Brasil.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Características gerais dos fungos

Os fungos são microrganismos eucariontes, aclorofilados, heterotróficos, podendo viver como saprófitas (decompositores), parasitas, ou estabelecer associações mutualísticas. Quanto à morfologia podem ser classificados como leveduras (unicelulares) ou filamentosos (pluricelulares) (BOSSOLAN, 2002).

A maior parte dos fungos filamentosos são aeróbios, entretanto, grande parte das leveduras são consideradas como anaeróbias facultativas (TORTORA *et al.*, 2012), se adaptam bem aos ambientes em que se encontram, podendo sobreviver a temperaturas de 0°C a 55°C; em ambientes ácidos, altamente salinos e com grandes concentrações de metais pesados (MACCHERONI JÚNIOR; ARAÚJO & LIMA, 2010).

2.1.1 Estrutura Fúngica

Nos fungos filamentosos o talo (“corpo”) é constituído de filamentos tubulares conhecidos como hifas, e o conjunto desses filamentos forma o micélio, que vai auxiliar na fixação ao substrato e na nutrição (BOSSOLAN, 2002), é também usado como critério de identificação por possuir colorações diversas (BORGES *et al.*, 2002).

As hifas são classificadas como septadas (Figura 1.a), quando apresentam paredes transversais, e cenocíticas (Figura 1.b), quando apresentam septos apenas separando estruturas vegetativas das reprodutivas (LEITE; ESPOSITO, 2010).

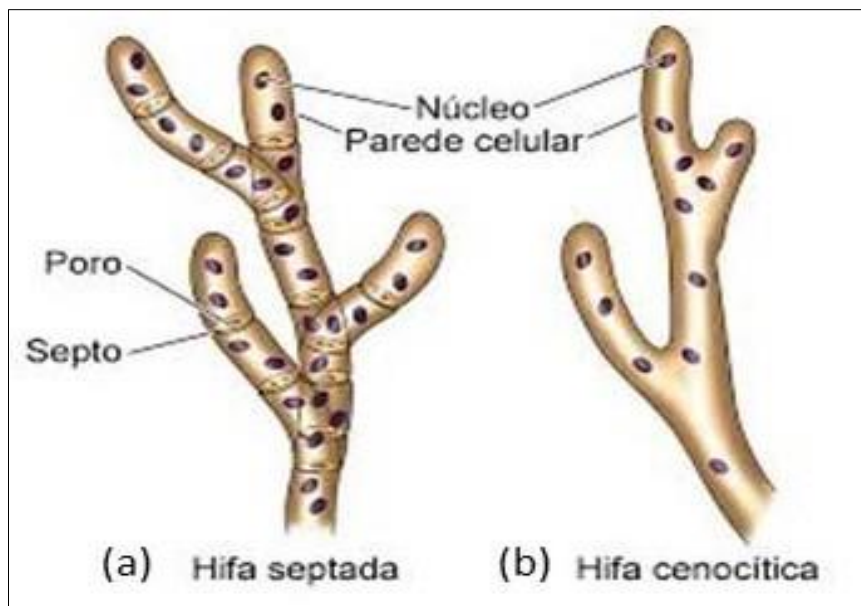


Figura 1. Características das hifas dos fungos. (a) hifa septada dividida em unidades de células. (b) hifa cenocítica não contém septos. Fonte: <http://zontanokosmo.blogspot.com/2018/04/fungos-e-divisoes.html>

A parede celular é constituída de polissacarídios associados a proteínas e lipídios, e a membrana plasmática contém lipídios, glicoproteínas e ergosterol (PALMEIRA, 2014).

2.1.2 Crescimento Fúngico

As hifas crescem por alongamento da extremidade, sendo que cada parte da hifa é capaz de se desenvolver quando um fragmento for quebrado (Figura 2). A parte da hifa que obtém nutriente para o fungo é chamada de hifa vegetativa, já a parte envolvida com a reprodução é chamada de hifa reprodutiva ou aérea, pois se projeta acima da superfície do fungo (TORTORA *et al.*, 2012).

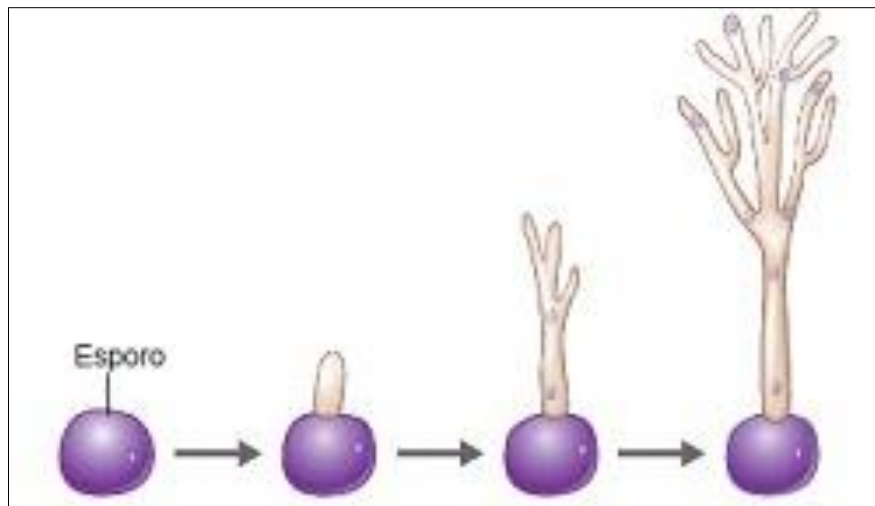


Figura 2. Crescimento de uma hifa a partir do esporo. Fonte: <https://alunosanalisesclinicas.wordpress.com/tag/fungos/>

As leveduras se dividem por brotamento (Figura 3), constituindo a formação de um broto na superfície externa. Ao se alongar, o núcleo da célula parietal se divide e um dos núcleos e vai para o broto (TORTORA *et al.*, 2012).

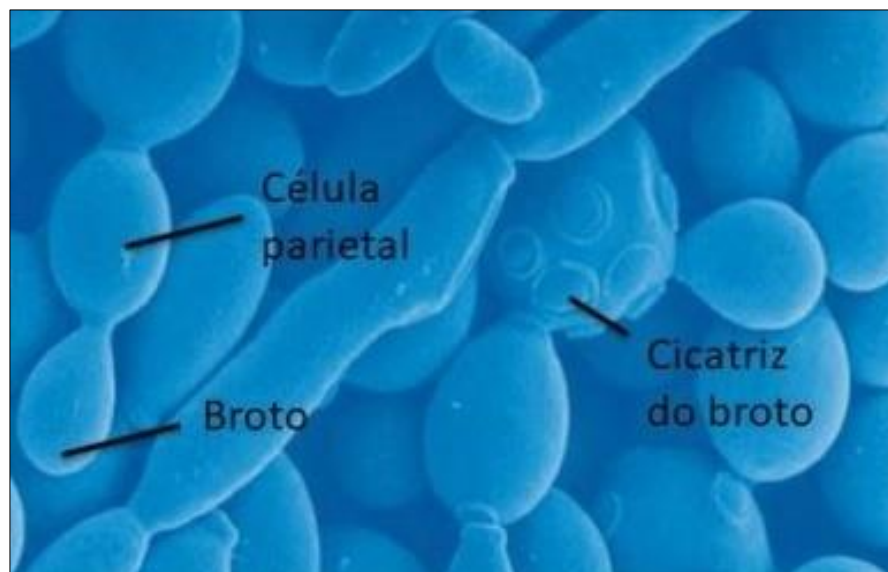


Figura 3. Levedura de brotamento. Fonte: TORTORA *et al.*, 2012.

2.1.3 Reprodução

Os fungos podem se reproduzir de forma sexuada ou assexuada, sendo que ambas ocorrem pela formação de esporos. Os esporos assexuais são formados a partir da fragmentação das hifas de um fungo filamentosos, que ao germinarem, formarão um

organismo idêntico ao parental. Já os esporos sexuais ocorrem por meio da fusão de núcleos de linhagens opostas no cruzamento (TORTORA *et al.*, 2012).

Os fungos podem produzir dois tipos de esporos assexuais: conidiósporo ou esporangiósporo, o conidiósporo ou conídio é um esporo que pode ser unicelular ou pluricelular, não fica armazenado em bolsa, e é produzido em cadeia na extremidade do conidióforo (ESPOSITO & AZEVEDO, 2010).

Esse esporo também pode ser produzido pela fragmentação de uma hifa, então será denominado de artroconídio, que é o caso dos esporos produzidos por *Coccidioides immitis*, o esporangiósporo é formado dentro de uma bolsa chamada de esporângio, que fica na extremidade de uma hifa aérea conhecida como esporangióforo (TORTORA *et al.*, 2012).

Já os esporos sexuais são formados a partir de três etapas: na primeira etapa, a plasmogamia, ocorre à fusão de duas células sexualmente compatíveis formando uma única célula com dois núcleos; a segunda etapa, a cariogamia, ocorre à fusão dos dois núcleos gerando um zigoto diploide; na terceira etapa vai ocorrer a meiose, em que às quatro células formadas vão possuir caráter haploide (PALMEIRA, 2014).

2.1.4 Classificação

Atualmente, o reino Fungi é classificado de acordo com estudos filogenéticos englobando os seguintes Filos: Chytridiomycota, Neocallimasticomycota, Blastocladiomycota, Microsporidia, Glomeromycota, Ascomycota e Basidiomycota (HIBBETT *et al.*, 2007). Criptomycota (JONES *et al.*, 2011) e Entomophthoromycota (HUMBER, 2012), são considerados como fungos verdadeiros, pois apresentam-se na forma filamentosa/leveduriforme, caracterizados como sendo micro e macroscópicos (ESPOSITO & AZEVEDO, 2010).

Os fungos que apresentam uma reprodução sexuada pouco conhecida ou assexuada por conídios, anteriormente pertencentes ao extinto Filo Deuteromycota, são atualmente denominados de fungos imperfeitos, alguns de seus representantes foram reagrupados nos Filos: Ascomycota e Basidiomycota (ESPOSITO & AZEVEDO, 2010). As fases assexuais desses dois Filos foram reorganizadas em uma nova categoria artificial denominada de fungos conidiais ou anamórficos, também conhecidos como mitospóricos, fungos imperfeitos ou Deuteromicetes, atualmente nomes obsoletos (ALEXOUPOULOS *et al.*, 1996).

2.2 Classificação das Micoses Humanas

Segundo Capone *et al*(2010) as micoses tem amplo espectro de manifestações clínicas, podendo variar desde uma lesão superficial que acomete a camada mais externa da epiderme, até graves infecções sistêmicas que se disseminam e podem ocasionar a morte do hospedeiro quando não diagnosticadas e tratadas adequadamente.

Logo, sabe-se que as infecções fúngicas são classificadas de acordo com os tecidos acometidos, podendo manifestar-se como: micoses superficiais, cutâneas, subcutâneas e sistêmicas (PALMEIRA, 2014).

2.2.1 Micoses ocupacionais

Existem diversos fatores químicos, físicos e biológicos ligados a um processo ou ambiente de trabalho que podem ocasionar sérios riscos à saúde humana, provocando uma série de prejuízos à mesma (FERREIRA & MARTINS, 2016).

De acordo com o Ministério da Saúde (2001), alguns microrganismos como fungos, vírus e bactérias, estão intimamente associados aos fatores de riscos biológicos. A exposição humana a determinado microrganismo pode oportunizar a colonização transitória ou permanente do agente, provocando possíveis patologias (MURRAY, ROSENTHAL & PFALLER, 2009).

As micoses podem ser consideradas como doenças relacionadas ao trabalho agrícola e ao hábito de caça (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Tais atividades são mais propícias a permitir o contato do homem com estes agentes patógenos, pois às circunstâncias de sua execução laboral, na maioria das vezes, é feita pelo manejo do solo e de vegetais (FERREIRA & MARTINS, 2016).

Muitos agentes etiológicos desenvolvem-se em condições favoráveis de temperatura e umidade, podendo representar alto risco de contaminação humana (FERREIRA & MARTINS, 2016).

2.2.2 Micoses Superficiais, Cutâneas e Subcutâneas

As micoses superficiais (Figura 5.a) estão associadas a fungos dermatófitos e são restritas à camada mais externa da pele, unhas e cabelo (CRIADO *et al.*, 2011). A resposta imunológica do hospedeiro em relação a essas infecções pode ou não

desenvolver uma reação de defesa a virulência da espécie infectante, pois dependendo de sua localização anatômica pode disseminar-se de forma assintomática (PALMEIRA, 2014).

Os fungos dermatófitos mais prevalentes pertencem aos gêneros *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*, sendo classificados quanto ao habitat, como antropofílicos, zoofílicos e geofílicos (CRIADO *et al.*, 2011).

As micoses cutâneas (Figura 4.b) são consideradas como infecções fúngicas localizadas nas camadas mais profundas da epiderme e seus anexos, podendo ser ocasionadas tanto por fungos dermatófitos, que originam dermatofitoses, como também, por leveduras e fungos não-dermatófitos, que dão origem a dermatomicoses (ALMEIDA *et al.*, 2009). Já as micoses subcutâneas envolvem a derme, os tecidos subcutâneos e o músculo (PALMEIRA, 2014).

As infecções cutâneas/subcutâneas (Figura 4.c) são consideradas como uma das doenças de maior percentual no mundo, afligindo todas as faixas etárias, fazendo com que sejam gerados gastos estimados em milhões de dólares em tratamentos todos os anos (PÉRON; TEXEIRA & SVIDZINSKI, 2005).



Figura 4. Micoses ocupacionais ocasionadas por fungos filamentosos dermatófitos. (a) micose superficial; (b) cutânea; (c) subcutânea

2.2.3 Micoses Sistêmicas

Micoses sistêmicas são infecções que possuem como origem primária os pulmões, podendo disseminar-se para outros órgãos por meio da corrente sanguínea (PALMEIRA, 2014). São ocasionadas por fungos patogênicos ou com patogenicidade intrínseca baixa, que pode ser aumentada em pacientes imunocomprometidos, permitindo o estabelecimento da doença (ROMERA, 2012).

A Coccidioidomicose, Paracoccidioidomicose, Histoplasmose e Criptococose são consideradas como micoses sistêmicas endêmicas no Brasil, existindo ainda a Blastomicose, encontrada sobretudo nos Estados Unidos e Canadá, atingindo ainda muitos países da África (SIDRIM & ROCHA, 2004).

As micoses sistêmicas mais descritas na literatura que possuem associação com atividades agrícolas e de caça são respectivamente: Coccidioidomicose e Paracoccidioidomicose (FREY, 2011).

2.3 Coccidioidomicose

A CMD é uma infecção sistêmica que acomete o homem e grande variedade de animais (SIDRIM & ROCHA, 2004; DEUS-FILHO, 2009), é ocasionada por duas espécies de fungos pertencentes ao gênero *Coccidioides*, a saber – *Coccidioides immitis* e *Coccidioides posadasii*, considerados como fungos dimórficos e geofílicos (LIMA, 2010).

A doença de Posadas-Wernicke (sinônimo de coccidioidomicose), é popularmente conhecida como febre do Vale de São Joaquim, reumatismo do deserto e granuloma coccidioidal (SIDRIM & ROCHA, 2004; DEUS-FILHO, 2009).

Esta micose é adquirida pela via respiratória, por meio da inalação de artroconídios infectantes existentes no solo, tais estruturas estão presentes na fase filamentosa de *Coccidioides* spp., dispersando-se com grande facilidade no ar (SIDRIM & ROCHA, 2004).

Geralmente, a CMD demonstra ser uma patologia benigna e de solução simples, porém, pode desenvolver quadros progressivos em uma pequena parcela de indivíduos contaminados (DEUS-FILHO, 2009), adquirindo forma pulmonar, sendo capaz de evoluir para cronicidade e disseminar-se para outros órgãos por via hematogênica, tornando-se potencialmente letal (TOGASH *et al.*, 2008).

2.3.1 Caracterização do microrganismo

O gênero *Coccidioides* é classificado como pertencente ao reino Fungi, Filo Ascomycota, classe Eurotiomycetes, ordem Onygenales, família Onygenaceae (FISHER *et al.*, 2002).

As espécies do gênero *Coccidioides* – *C. immitis* e *C. posadasii*, são caracterizadas como sendo fungos dimórficos, que apresentam uma configuração filamentosa em condições de saprofitismo ou meios de cultivos habituais (25° Ca 37° C) realizados em laboratórios, porém, expressam o formato de leveduras quando parasitam o hospedeiro (Figura 5) (LIMA, 2010).

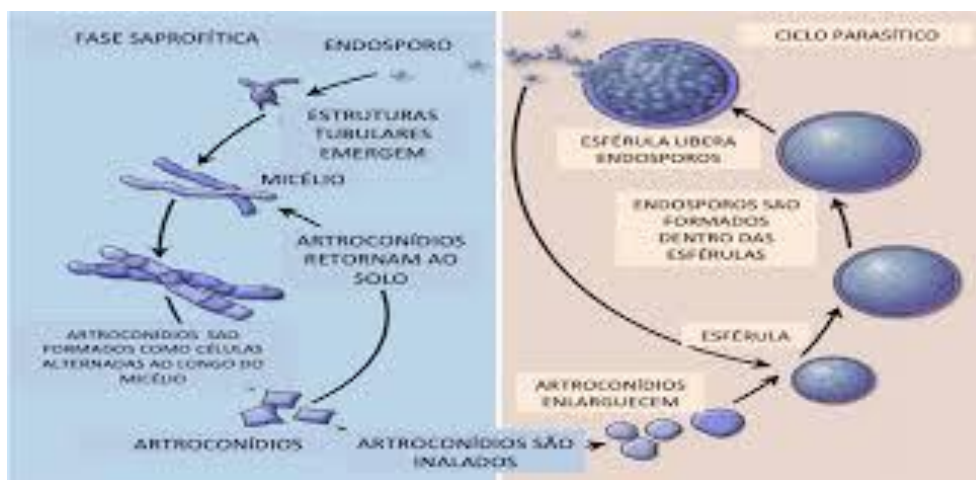


Figura 5. Ciclo biológico de *Coccidioides* spp. demonstrando a fase saprofítica no ambiente e a fase parasitária no hospedeiro.

Apesar serem indistinguíveis morfologicamente e apresentarem manifestações clínicas análogas, as duas espécies de *Coccidioides* divergem na caracterização molecular, apresentando genótipos distintos (CATANZARO, 2004). Contudo, ambas as espécies são tidas como haplóides, e se reproduzem assexuadamente originando artroconídios enteroartricos (CORDEIRO *et al.*, 2010).

Tanto *C. immitis* quanto *C. posadasii* desenvolvem-se como micélio vegetativo, originando colônias esbranquiçadas com aparência de algodão, formando hifas hialinas, septadas e ramificadas, que por sua vez, produzem os artroconídios, estruturas que possuem aparência de barril, medindo cerca de 2-4µm por 3-6µm de diâmetro (DEUS-FILHO, 2009).

Os artroconídios são alternados por células estéreis designadas de disjuntoras, estas quando em excesso podem ser visualizadas presentes nas extremidades dos artroconídios individuais, que são liberados para o ar durante o processo de maturação (WALSH *et al.*, 2003).

O aspecto morfológico de *Coccidioides* spp. tem a sua conformação convertida quando os artroconídios são inalados e parasitam um hospedeiro, assumindo assim o

formato leveduriforme, que ao adentrarem o pulmão transformam-se em esférulas, estas por sua vez, sofrem maturação e produzem no seu interior pequenos endósporos em grande quantidade por clivagem progressiva, medindo cerca de 2-4 μ m (SABOULLE *et al.*, 2007).

Os endósporos são caracterizados como sendo globosos e uninucleados (DEUS-FILHO, 2009), as esférulas maduras evidenciam paredes grossas que podem medir até 100 μ m de diâmetro, quando maduras rompem para que sejam produzidas novas esférulas, dando continuidade ao ciclo de vida do parasita (PALMEIRA, 2014).

Além disso, *Coccidioides* spp. divergem quanto à origem geográfica, onde o agente etiológico *C. immitis* é conhecido por possuir uma distribuição de cepas californianas bem definida, e o *C. posadasii* uma distribuição de cepas não-californianas (FISHER *et al.*, 2002).

2.3.2 Aspectos Históricos da Coccidioidomicose

A coccidioidomicose foi originalmente identificada e relatada como uma patologia em 1892, na Argentina, por um acadêmico de medicina chamado Alejandro Posadas, que realizou uma análise histopatológica em um paciente apresentando lesões crônicas na pele e comprometimento dos linfonodos (SIDRIM & ROCHA, 2004, DEUS-FILHO *et al.*, 2010; CAPPARELLI, 2011).

Em 1894, Rixford e Gilchrist, observaram em um trabalhador do Vale de San Joaquin, (Califórnia, EUA) lesões semelhantes as que foram descritas anteriormente por Posadas, chegando à conclusão de que o agente etiológico tratava-se do mesmo (LIMA, 2010). Em 1896, os mesmos estudiosos, atribuíram sua etiologia a de um protozoário pertencente à ordem Coccidia, pois a sua morfologia quando em fase de esférula, assemelhava-se ao do *Coccidium* sp. e, por analogia, optaram por denominá-lo de *Coccidioides immitis* (SIDRIM & ROCHA, 2004; SOUSA, 2017).

Posteriormente, após numerosos casos serem descritos na Califórnia, foi apenas em 1905, que os médicos William Ophus e Hebert Moffit, discerniram a origem da patologia, por meio de ensaios em meio de cultura, inoculando o pus de um paciente com indícios de coccidioidomicose em cobaias, que vieram a manifestar os sintomas da infecção (CORDEIRO, 2006; DEUS-FILHO *et al.*, 2010; SOUSA, 2017).

O experimento realizado por Ophus e Moffit, permitiu verificar que o agente etiológico possuía a capacidade de modificar sua morfologia, apresentando-se de duas maneiras, na forma de levedura quando encontrado no hospedeiro e, filamentosa quando desenvolvida em meios de cultura, chegando eles à conclusão de que, o microrganismo estudado tratava-se de um fungo por manifestar caráter dimórfico (CORDEIRO, 2006).

Por volta de 1927, os pesquisadores Hirsch e Benson comprovaram que, através da extração de um antígeno denominado de coccidioidina, realizada na condição filamentosa do fungo, onde obteve-se reações de sensibilidade cutânea em pacientes portadores da doença, logo, essa substância tornou-se uma das principais ferramentas dos inquéritos epidemiológicos, permitindo mapear a distribuição geográfica da CMD, por meio de estudos realizados em áreas endêmicas de *C. immitis* (SIDRIM & ROCHA, 2004; WANKE *et al.*, 2005).

Até o ano de 1929, a CMD era reconhecida apenas na sua forma disseminada, sendo nomeada como “granuloma coccidióidico” (CORDEIRO, 2006). Foi neste mesmo ano que o médico Ophus notou a existência de lesões pulmonares em alguns de seus pacientes, deduzindo acertadamente que a via de infecção da doença era provavelmente a respiratória (SIDRIM & ROCHA, 2004). Foi apenas no ano de 1938, que a enfermidade passou a se chamar de “coccidioidomicose”, quando Dickson e Gifford descreveram as formas primárias e secundárias da doença (LIMA, 2010).

No Brasil, o primeiro registro de caso da CMD foi notificado no ano de 1978, no estado da Bahia (GOMES *et al.*, 1978), um ano depois, Viana *et al.*, (1979) vieram a relatar no estado do Piauí o segundo caso da doença no país. Posteriormente, o primeiro surto epidêmico da CMD foi registrado na zona rural de Oeiras- PI, onde foram acometidos pela micose dois adultos e uma criança (WANKE, 1994).

No ano de 1995, o segundo surto epidêmico da CMD no Brasil ocorreu no município de Aiuba, pertencente ao estado do Ceará, onde foram acometidos quatro homens que manifestaram sintomas da forma pulmonar da doença, após participarem de uma atividade de caça a tatus (SIDRIM *et al.*, 1997).

No Brasil, até o ano de 2007, a CMD acometia quatro dos nove estados do Nordeste: Bahia, Ceará, Piauí e Maranhão (CORDEIRO *et al.*, 2010). Entretanto, o estado de Pernambuco teve seu primeiro caso notificado no ano de 2017, vindo a ser registrado na literatura um ano depois, o relato de caso que descreveu a notícia de três

homens adultos, agricultores, pertencentes ao município de Serra Talhada, estes foram acometidos com CMD cerca de onze dias depois de participarem de uma atividade de caça ao tatu pertencente à espécie *Dasypus novemcinctus* (ARAÚJO *et al.*, 2018).

2.3.3 Epidemiologia

A coccidioidomicose é endêmica de áreas limitadas ao Continente Americano, situando-se entre 40°N 120°W no norte da Califórnia e 40°S 65°W no sul da Argentina (WANKE *et al.*, 2005). A maior parte dos casos recorrentes da CMD foram notificados no sudoeste dos Estados Unidos, sendo esta região geográfica considerada como zona de alta endemicidade (DIXON, 2001; SIDRIM & ROCHA, 2004).

Estima-se que foram descritas aproximadamente 150.000 novas infecções anualmente (RICHARD *et al.*, 2011). Focos endêmicos da doença também são identificados em países como México, Argentina, Venezuela, Paraguai, Bolívia, Guatemala, Honduras, El Salvador, Colômbia e Brasil (Figura 6) (SIDRIM & ROCHA, 2004; WANKE *et al.*, 2005; BROWN *et al.*, 2013).



Figura 6. Distribuição geográfica das zonas endêmicas de *Coccidioides* spp. As regiões destacadas de vermelho correspondem às zonas endêmicas da Coccidioidomicose e a seta mostra a região de ocorrência de *C. immitis*, restrita à região da Califórnia, nos Estados Unidos. Fonte: Cordeiro, 2006.

As espécies de *Coccidioides* habitam regiões geográficas diferentes (LIMA, 2010), assim, compreende-se atualmente que *Coccidioides immitis* refere-se aos fungos

isolados no sul da Califórnia, mais especificamente no Vale de San Joaquin, EUA, e a espécie denominada de *Coccidioides posadasii* predomina nas demais áreas endêmicas do Continente Americano (LANIADO-LABORIN, 2007; DEUS-FILHO, 2009; BROWN *et al.*, 2013).

A ocorrência circunscrita dessa micose certamente está ligada à biologia específica dos agentes *C.immitis/C.posadasii*, os quais são tidos como fungos de caráter geofílico, habitando preferencialmente regiões desérticas, de clima semi-árido, com baixos índices pluviométricos (125 a 500 mm/ano), longos períodos de estiagem, altas temperaturas (26 a 32 °C), solos alcalinos e vegetação xerófila (COSTA *et al.*, 2001; PAIXÃO *et al.*, 2004; TOGASH *et al.*, 2008; SOUSA, 2017; ARAÚJO *et al.*, 2018).

Períodos de precipitação podem influenciar o crescimento miceliano de *Coccidioides* spp. na natureza, assim, quando se inicia o período de estiagem as espécies resistem à dessecação e alta concentração de sais no ambiente, onde o calor contribui para formação dos artroconídios (formas infectantes do fungo), que através de distúrbios físicos são dispersados para o ar, podendo alcançar quilômetros de distância (KOLIVRAS *et al.*, 2001; SIDRIM & ROCHA, 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Algumas atividades laborais representam maior susceptibilidade de contaminação para profissionais envolvidos com o manejo do solo, como: agricultores, militares, trabalhadores de construção, arqueólogos, antropólogos, paleontólogos e zoologistas (VERAS; FIGUERÊDO & MARTINS, 2003; PAIXÃO, *et al.*, 2004; DEUS-FILHO *et al.*, 2010). Outro veículo epidemiológico da doença está associado à atividade habitual de caça (SIDRIM & ROCHA, 2004; BRILHANTE *et al.*, 2012).

No Brasil a maior parte dos casos notificados no nordeste brasileiro possui como vínculo epidemiológico o hábito de caça ao tatu da espécie *Dasypus novemcinctus* (EULÁLIO *et al.*, 2000; TOGASH *et al.*, 2008; BRILHANTE *et al.*, 2012). Segundo Pereira Junior; Jorge e Bargagli (2003) o Ceará é considerado o estado nordestino que possui o maior número de casos de CMD relacionada à atividade de caça ao tatu. De acordo com alguns estudos, as tocas que estes animais habitam possuem papel fundamental na ecologia de *Coccidioides* spp. (CORDEIRO *et al.*, 2010; TOGASHI *et al.*, 2008).

A CMD não é uma doença de notificação compulsória no Brasil, sendo provável que na maioria das vezes seja subnotificada, pois não possui diagnóstico preciso, podendo ser erroneamente reconhecida no momento da anamnese como pneumonias inespecíficas, tuberculose ou mesmo pneumoconiose/silicose, agravando ainda mais o desconhecimento do problema (CORDEIRO 2006, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Deus-Filho *et al.* (2010) evidenciam que a prevalência das micoses sistêmicas na região semi-árida do Nordeste necessita de maiores estudos que possam delinear, de forma eficaz, os indicadores epidemiológicos ligados aos fatores de incidência, prevalência, morbidade e mortalidade. Os dados disponíveis para o conhecimento destas micoses, atualmente, baseiam-se em inquéritos intradérmicos e relatos de casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Algumas pesquisas demográficas internacionais evidenciam que a CMD acomete com maior frequência pessoas do sexo masculino (Tabela 2), sem demonstrar preferência por faixa etária, porém, é notável que indivíduos com idade mais avançada sejam propensos a complicações graves no seu quadro clínico, podendo desenvolver infecção pulmonar crônica (CHILLER; GALGINI & STEVENS, 2003; CRUM; POTTER & PAPPAGIANIS, 2004; TSANG *et al.*, 2013).

Ruddy *et al.* (2011) sugeriram através de levantamento de dados que a CMD pode possuir uma predileção racial, observando que pessoas originárias da Filipina e afro-americanos são mais vulneráveis a possível contaminação.

No Brasil, o maior conhecimento da enfermidade vem sendo atrelado a indicadores de risco como: residência em ambiente rural de área endêmica, identificação das atividades ocupacionais ligadas à exposição do solo, indivíduos do sexo masculino, migração para áreas endêmicas, além de estudos descritivos com informações a cerca das características específicas da doença (DEUS-FILHO *et al.*, 2010).

2.3.4 Manifestações Clínicas

As espécies pertencentes ao gênero *Coccidioides* são consideradas como agentes patogênicos de sucesso, pois, além de infectarem o homem podem acometer uma grande variedade de animais como: mamíferos terrestres, sendo estes domésticos ou selvagens,

mamíferos marinhos e algumas espécies de répteis (EULÁLIO *et al.*, 2000; COSTA *et al.*, 2001).

Os agentes patógenos da doença são capazes de estabelecer a infecção em hospedeiros imunodeprimidos e imunocompetentes (COSTA *et al.*, 2001) entretanto, a evolução da patologia é variável dependendo da espécie acometida, embora, mamíferos possuam maior susceptibilidade para contrair a infecção (SHUBITZ *et al.*, 2007).

A CMD possui um amplo espectro de manifestações clínicas denotando de sintomas variáveis, podendo manter-se como uma infecção respiratória aguda e autolimitada ou, progredir de maneira crônica, disseminando-se para outros órgãos e sistemas (COX &MAGEE, 2004). Segundo Deus-Filho (2009), a CMD é classificada de acordo com as suas manifestações clínicas podendo ser: pulmonar primária; pulmonar progressiva e disseminada.

A maioria dos hospedeiros quando expostos aos agentes patógenos podem apresentar os sintomas primários da doença, que se assemelham aos da gripe, demonstrando uma sintomatologia composta por tosse, febre, dispinéia, dor torácica e perda de peso, podendo expressar uma reação alérgica devido à formação de imunocomplexo, exibindo sinais no corpo como erupção macular eritomatosa, eritema multiforme e eritema nodoso (COX &MAGEE, 2004).

De acordo com Aviles-Salas; Quintero-Cuadra e Cornejo-Juárez (2007), na maioria dos casos onde a infecção se desenvolve de forma primária, os pacientes acometidos não apresentam sintoma algum, ou fazem julgamento similar a de qualquer outra infecção do trato respiratório superior.

Em alguns pacientes imunocomprometidos, por exemplo, pessoas diabéticas, a sintomatologia da forma pulmonar aguda pode não regredir, progredindo para um quadro crônico, sendo assim, é admissível concluir que a forma pulmonar progressiva é normalmente crônica, evoluindo a partir de infecções cujos sintomas se mantiveram constantes num período de dois meses ou mais (DEUS-FILHO, 2009). Os indícios mais restritos a casos de infecção pulmonar crônica são: perda de peso, suores noturnos, fadiga muscular, hemoptise e tosse crônica (CHILLER *et al.*, 2003; CRUM *et al.*, 2004)

A infecção pulmonar crônica da CMD é notável quando se dá a presença de lesões nodulares ou cavitárias, disseminação miliar pulmonar, além de denotar presenças clínicas e radiológicas inespecíficas (CRUM *et al.*, 2004; DEUS-FILHO, 2009). Sousa (2017) alerta que é necessário maior cuidado no momento da anamnese, pois devido aos sintomas inespecíficos pode-se diagnosticar o paciente erroneamente com doenças infecciosas ligadas ao trato respiratório.

Quando a patologia é manifestada em sua forma disseminada outros órgão e sistemas são afetados rapidamente, seus sintomas podem acometer os ossos, articulações, sistema nervoso central e o aparelho gênito-urinário, isso ocorre quando o diagnóstico não é preciso ou realizado a tempo, a infecção crônica pode evoluir para forma disseminada, levando o paciente a óbito (COX & MAGGE, 2004).

Admite-se que o aparecimento de linfadenomegalias mediastinais ou paratraqueais são indicativos da forma disseminada da doença (CRUM *et al.*, 2004; ODIO *et al.*, 2017), outro indicativo comum para forma extrapulmonar é o aparecimento de lesões cutâneas, dispostas principalmente pela face (DEUS-FILHO, 2009).

Muito embora a principal via de infecção da doença seja a respiratória, alguns casos de CMD estão relacionados a acidentes de trabalhos, onde a porta de entrada para o agente infeccioso pode ser dada por traumas presentes na derme, que propiciam a inoculação das estruturas fúngicas, ocasionando manifestações dermatológicas como: nódulos, pápulas e placas verrucosas que podem evoluir formando úlceras e abscessos (CRUM *et al.*, 2004; COX & MAGGE, 2004).

2.3.5 Diagnóstico

O diagnóstico da coccidioomicose consiste no uso de dados epidemiológicos, materiais clínicos e laboratoriais (SIDRIM & ROCHA, 2004; DEUS-FILHO, 2009; CORDEIRO *et al.*, 2012). Entretanto, Deus-Filho (2009) destaca que as manifestações pulmonares dificilmente são identificadas, pois ainda existem lacunas literárias a respeito do conhecimento total dos agentes infecciosos e, desconhecimento de informações por parte da equipe de saúde, como também falta apoio laboratorial específico que contribua para uma diagnose precisa.

A análise de identificação para CMD é realizada de diversas formas, podendo ser laboratorial (exame direto, cultivo *in vitro*, exame histopatológico) ou através de um diagnóstico sorológico (testes imunológicos), como também por identificação molecular, avaliação cutânea e exames inespecíficos – radiológicos e tomográficos (SIDRIM & ROCHA, 2004; DEUS-FILHO, 2009; LIMA, 2010; SOUSA, 2017).

2.3.5.1 Diagnóstico Laboratorial

2.3.5.2 Cultivo *in vitro* e Exame direto

Quando realizado em meios de cultura apropriados considera-se o cultivo *in vitro* de *Coccidioides* spp. um padrão de ouro para obtenção de um diagnóstico conciso (SOUSA, 2017), porém, representa um alto risco de contaminação (SIDRIM & ROCHA, 2004). Logo, todo processamento do material biológico suspeito é efetuado dentro de uma cabine de segurança biológica de nível II, onde o cultivo dos microrganismos é realizado em tubos de ensaios ao invés de placas de Petri, prevenindo possíveis acidentes (SUTTON, 2007).

O microrganismo é semeado em ágar Saboraud dextrose a 2 % com ou sem cicloheximida e/ou cloranfenicol, ágar batata, ágar Sabouraud maltose, ágar glicerinado, ágar BHI (Brain Heart Infusion), em sequência, é incubado a uma temperatura de 25° Ca 37° C graus por apresentar caráter dimórfico (LACAZ *et al.*, 2002; SABOULLE, 2007). Desenvolve-se rapidamente e apresenta um crescimento macroscópico em um período de duas semanas, sendo possível evidenciar o surgimento de colônias com aparência algodonosas a partir do quinto dia, com passar do tempo a coloração vai variando em tons amarelo-acinzentado, rosa, lilás, creme brilhante de textura glabrosa (SIDRIM & ROCHA, 2004; DEUS-FILHO, 2009).

Segundo Fisher *et al.* (2002) as colônias formadas por *C. immitis* normalmente apresentam um crescimento mais rápido comparado a *C. posadasii* em meios de alta concentração salina. A aparência micromorfológica de *Coccidioides* spp. na forma filamentosa, permite a visualização de hifas hialinas septadas, onde são produzidos os artroconídios (Figura 8) (WALSH *et al.*, 2003; SIDRIM & ROCHA, 2004), estas estruturas são semelhantes aos do gêneros: *Chrysosporium* spp., *Malbranchea* spp., *Geomyces* spp. e *Sporotrichum* sp., o que demanda atenção dobrada por parte dos estudiosos na identificação do agente.

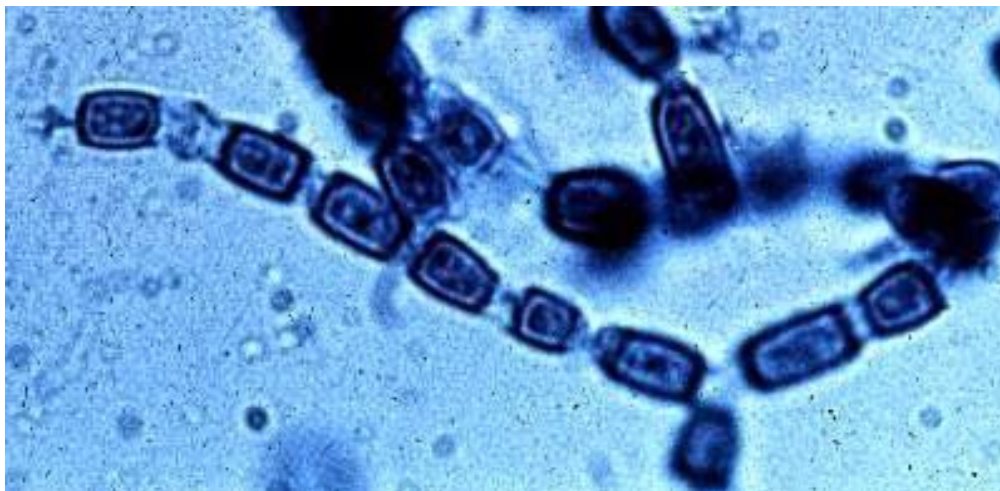


Figura 7. Aspectos micromorfológicos de colônia de *C. immitis*. Fonte: <http://crescendoemcultura.blogspot.com/2014/11/coccidioidomicose.html>

Para confirmação de cultura de *Coccidioides* spp. é utilizado seu potencial patogênico em animais de laboratório como camundongos ou hamsters, realizando uma reversão *in vivo*, através de uma injeção intraperitoneal contendo 1 ml de uma suspensão salina da fase filamentosa, permitindo assim diferenciar o agente patogênico da CMD de outros fungos contaminantes, como *Malbranchea* spp. (SIDRIM & ROCHA, 2004).

Geralmente, após a realização do cultivo *in vitro*, emprega-se o exame direto onde é efetuada a imersão de amostras clínicas como: escarro fresco, fluidos do lavado brônquico, aspirado de medula óssea, biópsias de lesões ósseas e de articulações, urina, linfonodos e outros espécimes semelhantes (GALGANI *et al.*, 2000; LACAZ *et al.*, 2002).

Posteriormente é feita a observação micromorfológicas das espécimes por meio de um microscópio óptico, habitualmente utiliza-se o corante lactofenol azul algodão, com lamínulas devidamente seladas (WALSHE, *et al.* 2003). A microscopia direta na maioria das vezes proporciona um diagnóstico imediato, o fungo mostra-se na forma de esférulas intactas, medindo cerca de 10 a 80 μm de diâmetro, contendo em seu interior numerosos endósporos de 2 a 5 μm de diâmetro, limitados por uma parede dupla (SUTTON, 2007).

No entanto, esse procedimento pode tornar-se confuso para micologistas menos experientes, pois o agente infeccioso pode ser confundido com células fagocíticas, artefatos, outros patógenos fúngicos (*Blastomyces dermatitidis* e *Histoplasma*

capsulatum) bem como, estágios jovens da forma parasitária de adiaspíricose e rinosporidiose (SIDRIM & ROCHA, 2004; SABOULLE, 2007).

2.3.5.3 Exame Histopatológico

O exame histopatológico é baseado na identificação do fungo quando este está em sua fase leveduriforme. Esse diagnóstico pode ser realizado a partir de tecidos ou líquidos de biópsias de lesão tegumentar, pulmonar, osteoarticular, cerebral ou de outros materiais suspeitos e em necropsia (SAUBOLLE; MCKELLAR & SUSSLAND, 2007).

O material histológico pode ser corado por prata metanamina de Gomori-Grocott, entretanto, esta coloração pode dificultar a visualização dos endósporos no interior das esférulas. Também pode ser utilizado o ácido periódico Schiff (PAS), a hematoxilinaeosina (HE), e o Giemsa, além da coloração citopatológica de Papanicolau que também pode ser útil na visualização das esférulas (SAUBOLLE; MCKELLAR & SUSSLAND, 2007).

A partir desse exame é possível observar uma reação granulomatosa com infiltrados mononuclear e células tipo Langhans ou tipo corpo estranho, plasmócitos e linfócitos. As esférulas (Figura 8) tem forma esférica ou oval, com parede celular que varia de 20 – 200 μm de diâmetro, e em seu interior apresentam endósporos globosos. Essas esférulas podem ser encontradas em variadas estágios de desenvolvimento como pequenas e imaturas, com endósporos ou vazias, ou maduras, com citoplasma homogêneo (LACAZ *et al.*, 2002).

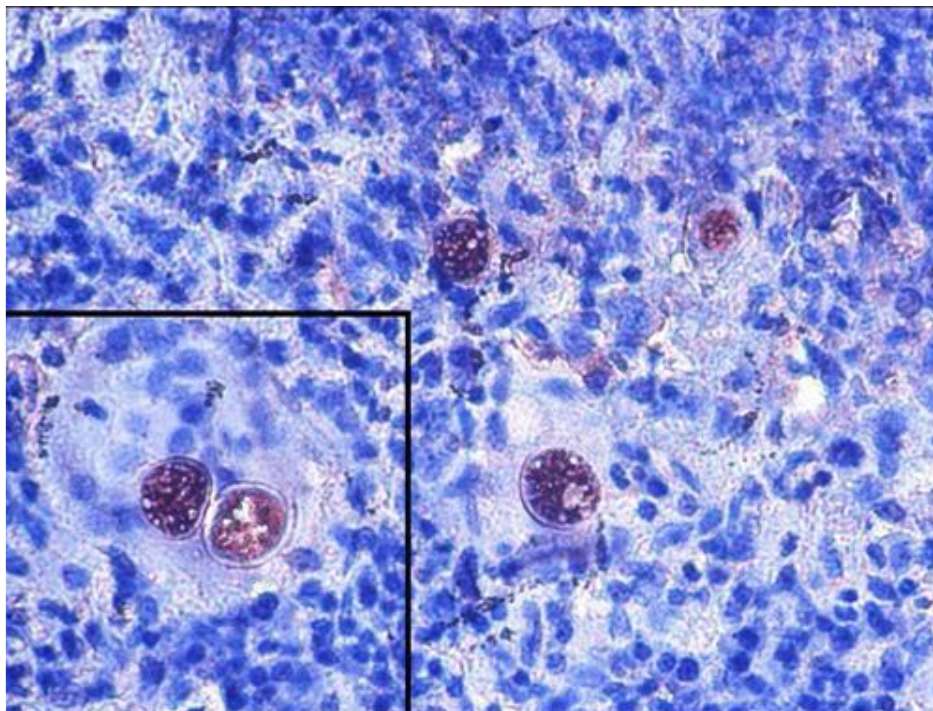


Figura 8. Esférulas com endosporos. Detalhe mostra duas esferas com endósporos dentro de uma célula gigante multinucleada. Coloração: Hematoxilina eosina e GomoriGrocotti. Fonte: Sousa, 2017.

2.3.6 Diagnóstico Sorológico

2.6.3.1 Teste Imunológico

O teste imunológico baseia-se na resposta celular e/ou humoral produzida pelo hospedeiro, a imunidade protetora da coccidioidomicose está associada a resposta celular através da ativação de linfócitos T auxiliares e da produção de moléculas como as citocinas, principalmente interleucina-2, interferon gama e fator de necrose tumoral (AMPEL, 2003).

Uma forma de detectar anticorpos consiste em uma técnica chamada de precipitação em tubo, pela qual os anticorpos do tipo IgM vão se precipitar, esses anticorpos são os que surgem primeiro, nas formas agudas primárias, que tem cerca de 75% das vezes uma reação positiva, outra forma de detectar anticorpos ocorre através da reação de fixação do complemento (FC) que irá detectar os anticorpos do tipo IgG, que surgem tardiamente, nas formas mais progressivas do caso (DEUS-FILHO, 2009).

O teste da imunodifusão em gel de ágar (IMDF) tem o mesmo objetivo da fixação do complemento, podendo ser usada para encontrar anticorpos do tipo IgM e IgG, é o teste mais utilizado para o diagnóstico pois ajuda a reduzir os resultados falso-negativos, uma vez que é necessário longos períodos de tempo para ser realizado (DEUS-FILHO, 2009; SABOULLE, 2007).

Há ainda a técnica dos ensaios imunoenzimáticos (EIA) que vão identificar os anticorpos IgM e IgG, e são os testes mais sensíveis, porém menos específicos, juntos, os testes EIA, FC e IMDF apresentam uma sensibilidade de 82%, assim um exame com sorologia negativa não descarta completamente a possibilidade de coccidiodomicose, principalmente na fase inicial da doença (SAUBOLLE; MCKELLAR & SUSSLAND, 2007).

Esses testes imunológicos servem como indicador da eficiência do tratamento, ou seja, se os anticorpos diminuírem rapidamente significa que houve uma resposta satisfatória ao tratamento, já se houver um aumento dos anticorpos deve haver uma intensificação ou alteração do tratamento (PAPPAGIANIS, 2001).

2.3.7 Diagnóstico por Identificação Molecular

A utilização desse método de diagnóstico é fundamental, pois permite uma rápida detecção de *Coccidioides* spp. diretamente do material clínico, sem a necessidade do isolamento em cultura, o que diminui os riscos de contaminação dos profissionais e aumenta a eficiência no diagnóstico e tratamento dos pacientes (LIMA, 2010).

A maioria das técnicas, atualmente, de detecção molecular de *Coccidioides* spp. são baseadas em reações de PCR com primers específicos, sendo que o principal alvo desses primers é rDNA, pois existem centenas de cópias dessa região no genoma, o que vai possibilitar uma alta sensibilidade (GREENE *et al.*, 2000; LINDSLEY *et al.*, 2001).

Esse método de identificação molecular ainda é usado apenas como complemento do diagnóstico laboratorial, é preciso ainda interpretar se um resultado PCR positivo é proveniente da presença viável do microrganismo ou devido à presença dos colonizadores transitórios de uma infecção antiga (LIMA, 2010).

2.3.8 Diagnóstico por Avaliação cutânea

A avaliação cutânea consiste em avaliar a resposta celular do paciente parasitado pelo *Coccidioides* spp. por meio da intradermoreação, utilizando os antígenos esferulina e coccidiodina, extraídos a partir da fase leveduriforme e filamentosa do fungo, respectivamente (DICAUDO, 2006).

O teste com coccidiodina foi um dos primeiros a ser utilizado e tem vantagens como não interferir nos testes sorológicos e não sensibilizar o hospedeiro, porém apresentam desvantagens como a possibilidade da permanência de positividade mesmo

depois da recuperação clínica e possíveis reações de hipersensibilidade ao antígeno, o que torna esses testes de baixo valor para fins de diagnósticos (CASTAÑON-OLIVARES *et al.*, 2010).

A esferulina também é usada na intradermoreação e é semelhante a coccidioidina, podendo ter um maior potencial imunogênico, uma vez que o fungo se apresenta no organismo em forma de esférula (AMPEL & HECTOR, 2010).

2.3.9 Diagnóstico por Exames inespecíficos

Outros exames também podem ser utilizados, como o exame radiológico que mostram, nas lesões de CMD pulmonar, lesões pneumônicas de infiltrações, lesões nodulares, adenopatia do hilo e do mediastino. O eletrocardiograma também é indicado, na vigilância pelo uso terapêutico de anfotericina B (LACAZ *et al.*, 2002).

2.8 Tratamento

Existem contradições em relação aos esquemas terapêuticos devido às formas clínicas distintas da coccidioidomicose (GALGIANI *et al.*, 2005). São opções de tratamento a terapia farmacológica que se baseia na aplicação de drogas antifúngicas e cirurgia para ressecar os nódulos que contém *Coccidioides* spp., ou ambas conjuntas (GALGIANI *et al.*, 2005; SOUSA, 2017).

Nas formas graves da doença (disseminada e crônica), anfotericina B é o fármaco de escolha devido ao amplo espectro de ação (GALGIANI *et al.*, 2005; SOUSA, 2017). A droga tem sido a primeira escolha para o tratamento de micoses profundas de alcance sistêmico por apresentar elevada potência, experiência clínica e amplo espectro de ação (LEDTKE *et al.*, 2012).

De acordo com a tolerância do paciente, a dose inicial varia de 0,5 a 1,0 mg, no qual é administrado 0,5 mg durante três semanas e posteriormente a redução para duas semanas (BRUNTON & KNOLLMANN, 2018). O efeito antifúngico é causado através da ligação com a porção esterol – ergosterol da membrana fúngica – que cria canais ou poros aumentando a permeabilidade do fungo, permitindo extravasamento do conteúdo citoplasmático do microrganismo (BRUNTON & KNOLLMANN, 2018).

Dentre os efeitos colaterais provocados pelo uso de anfotericina B estão calafrios, febre, vômitos, náuseas, elevação da creatinina e ureia, baixa de potássio e anemia – discreta ou moderada – (WANKE, 2005).

Derivados azólicos têm apresentado bons resultados quando o paciente não pode fazer o uso da anfotericina B, entretanto, na literatura a dose utilizada varia muito (SOUSA, 2017). Os azóis são constituídos de duas classes de compostos antifúngicos, os imidazóis (miconazol, clotrimazol, cetoconazol, butoconazol, ecocanazol, sertaconazol, oxiconazol e suconazol) e os triazóis (terconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol e isavuconazol) que manifestam espectra atividade e o mesmo mecanismo de ação contra os fungos (BRUNTON & KNOLLMANN, 2018).

Os triazóis são biotransformados mais lentos de ação sistêmica e exibem um efeito diminuto na síntese dos esteróis humanos comparados aos imidazóis. Essa classe desempenha seu principal efeito de ação antifúngica inibindo enzima 14- α -esterol desmetilase – comprometendo a biossíntese do ergosterol - (um componente importante para formação da membrana fúngica) (SOUSA, 2017). Tem azóis que atuam de modo direto na membrana dos fungos causando aumento da permeabilidade da célula fúngica, todavia, a concentração necessária para tal efeito só é obtida em aplicações tópicas (BRUNTON e KNOLLMANN, 2018).

Segundo Brunton e Knollmann (2018) o fluconazol apresenta boa penetração no sistema nervoso central, e é amplamente usado no tratamento da CMD meníngea (AMPEL, 2015 **apud** SOUSA, 2017), o itraconazol também é indicado quando há o acometimento das meninges, ambos usados em dosagens ≥ 200 mg ao dia (BRUNTON & KNOLLMANN, 2018).

Em pacientes imunocomprometidos, como por exemplo, infecção por HIV, que precisem de internação hospitalar e apresentem uma forma grave da doença, inicialmente a farmacoterapia se dá com o uso da anfotericina B associado com triazol (AMPEL, 2015). Nos casos em que a doença é menos grave, é utilizado um triazol (fluconazol ou itraconazol) por via oral, a uma dosagem de 400 mg/dia (SOUSA, 2017).

O uso de fluconazol é recomendado, durante seis meses, no caso de pacientes que passarão por transplante. Aqueles que possuíram resultado positivo de sorologia, é sugerido o fluconazol 400 mg/dia durante um ano, complementado com terapia supressiva com fluconazol 200-400 mg/dia durante o resto da vida (AMPEL, 2015).

Em relação ao uso de azóis em pacientes gestantes, existem controvérsias. A princípio eram considerados teratogênicos, por isso foi sugerido o não durante a gravidez (SOUSA, 2017). Contudo, uma revisão de literatura ratificou que o risco de

complicações com o feto se restringe ao primeiro trimestre. Sendo, portanto, aconselhável evitar o uso de azóis durante o primeiro trimestre de gestação, mas, podem ser considerados como opção terapêutica após esse período (BERCOVITCH, 2011).

Conforme Wanke *et al.* (2005) os critérios gerais são adotados para interromper o tratamento antifúngico, são estes: remissão clínica e radiológica, com cicatrização das lesões; negatização ou diminuição dos títulos das provas sorológicas e negatização dos exames micológicos nos pacientes, onde a princípio foi positivo.

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 Tipo de estudo

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura de caráter narrativo a respeito da Coccidioidomicose (CMD). O conteúdo exposto reúne e discute informações produzidas acerca desta micose sistêmica associada às atividades agrícolas e de caça, integrando o leitor sobre a concepção e o ponto de vista da forma que a temática é abordada dentro da literatura científica. A execução ocorreu de março a julho de 2019, constituindo-se nas seguintes etapas:

3.2 Coleta de dados – 1ª etapa

Para elaboração utilizou-se publicações científicas nacionais e internacionais, de artigos, revistas, livros, dissertações e teses obtidas em bancos de dados bibliográficos como: Scielo; Portal da Capes; Pubmed e Biblioteca Virtual de Saúde. Para pesquisa foram aplicadas as seguintes palavras-chave: micoses sistêmicas, epidemiologia, coccidioidomicose, *Coccidioides immitis*; e ainda em inglês: epidemiology, coccidioidomycosis, hunting.

3.3 Seleção de Fontes - 2ª fase

Após ter sido efetuada a fase do apanhamento bibliográfico, que levou em consideração as principais fontes e autores relacionados ao tema, foi feita a leitura inspeccional do material selecionado, a fim de identificar os textos com informações mais relevantes para o tema proposto, observando o título e o resumo dos trabalhos, permitindo organizar de melhor forma o conteúdo. Em seguida, foi realizada a leitura seletiva, que permitiu aprofundamento no conteúdo do material pré-selecionado. Com isso, obteve-se a quantidade de dados relevantes para fomentação da revisão bibliográfica.

3.4 Análise, interpretação e desenvolvimento – 3ª fase

A última etapa consistiu de análise detalhada e completa dos dados selecionados. Onde foram catalogadas informações dos materiais escolhidos, criando tabelas com destaque aos pontos mais relevantes do conteúdo, identificando aspectos históricos que compreendessem os últimos 30 anos acerca de registros de casos CMD no Brasil.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O levantamento bibliográfico reuniu cerca de 150 artigos onde foram selecionados 103 destes que apresentaram informações relevantes aos critérios da pesquisa, precisamente foram utilizados os estudos realizados nos últimos 30 anos a respeito da CMD. A maior parte dos trabalhos selecionados abordaram dois ou mais aspectos ligados à patologia, englobando em seu conteúdo grande parte dos tópicos mencionados para a revisão.

4.1 Caracterização do microrganismo

Em relação ao conhecimento genético das espécies pertencentes ao gênero *Coccidioides*, pode-se afirmar que *C. immitis* e *C. posadasii* possuem material genético distintos por meio de estudos realizados por Zimmermann *et al.* (1994), onde foi aplicada a técnica RFLP (Polimorfismo de Comprimento de Fragmento de Restrição genômica).

A discrepância entre os genomas dos agentes patogênicos também foi verificada pela técnica de PCR (Reação em Cadeia de Polimerase) onde foram usados primers Coi9-1F e Coi9-1R, esses primers permitiram a conclusão de que as espécies *C. immitis* e *C. posadasii* se distinguem pela comparação do tamanho no amplicon, onde o fragmento de DNA amplificado de *C. immitis* é maior que o de *C. posadasii* (UMEYANA *et al.*, 2006).

Quanto à divergência na origem geográfica a heterogeneidade dos ambientes para cada espécie foi compreendida por meio de análise de seqüenciamento de cinco genes de varredura, onde foi verificado que as duas espécies eram reprodutivamente isoladas (KOUFOPANOU *et al.*, 1997; FISHER, 2002).

A divergência da preferência de ambiente pelas espécies de *Coccidioides* spp. é explicada pela constituição química do solo, onde a presença de *C. immitis* está intimamente relacionada a ambientes constituídos por solos que apresentam alta concentração de sais solúveis (sódio, cálcio, magnésio, sulfatos e cloretos) (BROWN, *et al.*, 2013).

Além disso, Segundo (FISHER, *et al.* 2002) considera-se que *C. posadasii* possui uma cinética de crescimento lento quando inserido em meios contendo altas concentrações de sais, diferentemente de *C. immitis* que demonstra um crescimento

acelerado quando encontrado em ambientes que possuam alta concentração de sais solúveis.

4.2 Aspectos Históricos da Coccidioidomicose

Os primeiros casos da coccidioidomicose no Brasil começaram a ser relatados no final da década de 70, muito embora alguns casos não tenham sido registrados cientificamente. Até metade da década de 90 essa enfermidade foi considerada como exótica no país (DEUS-FILHO, 2010).

Foi apenas em 1998, que o Brasil foi incluído na lista internacional de países com áreas endêmicas para CMD (PAPPAGIANIS, 1998). Desde então, muitos relatos de caso vem crescendo em intervalos menores de tempo, principalmente nas regiões desérticas do Nordeste do Brasil (ARAÚJO *et al.*, 2018).

4.3 Epidemiologia

Por meio de estudos pode-se determinar a ocorrência geográfica de zonas endêmicas da coccidioidomicose. Tal fato é possível devido à aplicação de testes intradérmicos que utilizam coccidina/esferulina em pacientes que manifestam sintomas da doença, bem como, realizando investigações ambientais durante surtos epidêmicos (COX e MAGGE, 2004, WANKE *et al.*, 2005).

Sabe-se que períodos de precipitação influenciam o desenvolvimento das espécies de *Coccidioides* na natureza. Alguns estudos realizados (COMRIE, 2005; CORDEIRO, 2006) verificaram que os casos de CMD registrados no Nordeste brasileiro indicam uma sazonalidade bimodal, apontando uma frequência mais acentuada da doença quando se iniciam as chuvas de janeiro (30,0%), seguindo os meses mais quentes e secos da região: setembro (16,7%); outubro (10,0%); e novembro (20,0%), (DEUS-FILHO, 2009).

Logo, admiti-se que o número de episódios da CMD é mais abundante após uma estação seca suceder uma chuvosa, constatando-se que a incidência da doença pode ser maior ou menor quando restringida a alguns meses do ano, devido às influências sazonais resultantes das alterações climáticas e meteorológicas (KOLIVRAS & COMRIE, 2003; SIDRIM & ROCHA, 2004; TOGASH *et al.*, 2008).

O nordeste brasileiro possui uma alta incidência de registros de casos para coccidioidomicose (Tabela 1). Esse fato é explicado devido à apreciação da carne do

mamífero (*Dasybus novemcinctus*) como alimento, onde é cultura nordestina a prática de caça, essa atividade provoca o revolver do solo, promovendo a dispersão de partículas de poeira contendo propágulos infectantes do fungo para o ar, tornando os indivíduos susceptíveis à inalação dos artroconídeos (COSTA *et al.*, 2001; DEUS-FILHO, *et al.*, 2010; FILHO, 2012).

Indivíduos do sexo masculino são acometidos pela coccidioidomicose com maior frequência. Esse dado demográfico pode ser explicado devido a maior relação do sexo masculino com atividades que envolvem o manejo do solo (CHILLER; GALGINI & STEVENS, 2003; CRUM; POTTER E PAPPAGIANIS, 2004; TSANG *et al.*, 2013).

Tabela 1. Aspectos epidemiológicos sociodemográficos de casos de Coccidioidomicose no Brasil, registrados em literatura. Legenda: M: Masculino; F: Feminino; NI: Não informado.

Ano	Procedência	Sexo	Idade	Forma clínica	Atividade	Referência
1989	Jaguaribara, CE	M	79	Laríngea	NI	Kuhlet <i>et al.</i> , 1996
1991	Oeiras, PI	M	10, 24, 28	Pulmonar	Caça ao tatu	Wanke, 1994
1995	Aiuba, CE	M	14, 19, 22, 28	Pulmonar	Caça ao tatu	Silva <i>et al.</i> , 1997
1995	Miguel Leão, PI	NI	NI	NI	Caça ao tatu	Wanke <i>et al.</i> , 1999
1996	Mirador, MA	NI	NI	NI	Caça ao tatu	Wanke <i>et al.</i> , 1999
1996	Bertolónia, PI	M	29	Pulmonar	Escavação de poços	Moraes <i>et al.</i> , 1998
1997	Monte Santo, BA	M	32	Pulmonar	Caça tatu	Martins <i>et al.</i> , 1997
1999	Dependência, CE	M	21	Pulmonar	Caça ao tatu e escavação de poços	Silva <i>et al.</i> , 1999
2000	Boa Viagem, CE	M	19	Pulmonar	Caça ao tatu	Costa <i>et al.</i> , 2001

2001	NI, PI	M	22	Disseminada	NI	Martinez <i>et al.</i> , 2002
2001	Solonópole, CE	M	29	Pulmonar	Caça ao tatu	Fechine, 2005
2002	Bertolinia, PI	M	21	Pulmonar	Caça ao tatu	Veras <i>et al.</i> , 2002
2002	Catunda, CE	M	24	Pulmonar	Caça ao tatu	Fechine, 2005
2002	Santa Quitéria, CE	M	27	Pulmonar	Caça ao tatu	Fechine, 2005
2003	Santa Quitéria, CE	M	43	Pulmonar	Caça ao tatu	Fechine, 2005
2003	Solonópole, CE	M	32	Pulmonar	Caça ao tatu	Fechine, 2005
2004	Arneiróz, CE	M	13	Pulmonar	Caça ao tatu	Fechine, 2005
2017	Serra Talhada, PE	M	32, 40, 71	Pulmonar	Caça ao tatu	Araujo <i>et al.</i> , 2018

4.4 Manifestações Clínicas

As três principais formas clínicas da coccidioidomicose se manifestar são: forma pulmonar primária, forma pulmonar progressiva e forma disseminada. Na maioria dos hospedeiros expostos a doença pode permanecer como uma infecção respiratória aguda e autolimitada, podendo também progredir para uma doença crônica e disseminar-se para outros órgãos (COX; MAGEE, 2004).

De acordo com Deus-Filho *et al* (2009) 60% dos indivíduos infectados evoluem para uma cura espontânea sem apresentar manifestações clínicas ou radiológicas, os demais 40% manifestam sintomas similares aos de doenças respiratórias – febre, tosse, sudorese dor torácica.

Cerca de 5% dos pacientes acometidos pela CMD manifestam sintomas de infecção pulmonar crônica, apresentando lesões nodulares ou cavitárias, disseminação miliar pulmonar e manifestações clínicas e radiológicas inespecíficas (CRUM *et al.*, 2004; DEUSFILHO, 2009).

A forma disseminada da coccidioidomicose pode atingir rapidamente vários órgão e sistemas, podendo evoluir para óbito quando não diagnosticada ou tratada a tempo. Aproximadamente 1-5% dos pacientes que apresentam sintomas da forma pulmonar primária evoluem para quadros de disseminação da doença, apresentando lesões cutâneas e como também lesões encontradas nos ossos, articulações, sistema nervoso central, e no aparelho gênito urinário (COX, MAGEE, 2004).

De acordo com Odio *et al.* (2017) os fatores de riscos ligados a CMD na forma disseminada são: raça, sexo, gravidez e estado imunológico, tais condições estão relacionadas com reações severas da doença.

4.5 Diagnóstico

A maioria dos casos registrados da coccidioidomicose mencionam os diagnósticos mais utilizados - exame direto e os testes imunológicos.

O exame direto é considerado como método mais rápido, barato e eficaz, para diagnosticar pacientes com suspeita de coccidioidomise (GALGIANI *et al.*, 2000; LACAZ *et al.*, 2002). Porém, o diagnóstico preliminar por meio de exame direto pode

ser problemático quando são vistas apenas esférulas muito pequenas (10-20 μ m), sem endósporos ou com poucos endósporos em seu interior, podendo muitas das vezes ser confundidos com células fagocíticas ou outros agentes patógenos (SUTTON, 2007).

Os testes imunológicos com antígenos específicos são base de estudos epidemiológicos da coccidioidomicose. A magnitude da resposta de anticorpos é diretamente relacionada com a integridade do sistema imunológico do paciente e à apresentação clínica específica da infecção, sendo utilizados como ferramenta auxiliar ao diagnóstico, e sobretudo, para o prognóstico da doença (SAUBOLLE; MCKELLAR & SUSSLAND, 2007).

4.6 Tratamento

As estratégias de tratamento da coccidioidomicose variam de acordo com a severidade entre pacientes individuais (Tabela 2).

Tabela 2. Relação de casos registrados de Coccidioidomicose em literatura com respectiva terapia farmacológica, apontando a evolução dos casos.

Ano/Estado	Forma clínica	Tratamento	Evolução	Referência
1989, CE	Laríngea	CET, AMB	Cura	Kuhlet <i>et al.</i> , 1996
1991, PI	Pulmonar	AMB	Cura	Wanke, 1994
1995, CE	Pulmonar	ITR, AMB	Cura	Silva <i>et al.</i> , 1997
1995, PI	NI	NI	NI	Wanke <i>et al.</i> , 1999
1996, MA	NI	NI	NI	Wanke <i>et al.</i> , 1999
1996, PI	Pulmonar	CET	Cura	Moraes <i>et al.</i> , 1998
1997, BA	Pulmonar	CET	Cura	Martins <i>et al.</i> , 1997
1999, CE	Pulmonar	AMB	Óbito	Silva <i>et al.</i> , 1999
2000, CE	Pulmonar	AMB	Óbito	Costa <i>et al.</i> , 2001
2001, PI	Disseminada	AMB	Óbito	Martinez <i>et al.</i> , 2002

2001, CE	Pulmonar	AMB, FLU	Cura	Fechine, 2005
2002, PI	Pulmonar	AMB	Óbito	Veras <i>et al.</i> , 2002
2002, CE	Pulmonar	AMB, FLU	Cura	Fechine, 2005
2002, CE	Pulmonar	AMB, FLU	Cura	Fechine, 2005
2003, CE	Pulmonar	FLU	Cura	Fechine, 2005
2003, CE	Pulmonar	ITR	Cura	Fechine, 2005
2004, CE	Pulmonar	FLU	Cura	Fechine
2017 Serra Talhada, PE	Pulmonar	FLU	Cura	Araujo <i>et al.</i> , 2018

Algumas novas drogas vêm sendo estudadas para serem utilizadas no tratamento frente à *Coccidioides* spp., alguns resultados apresentam um futuro promissor no combate a doença pelo uso da caspofungina e os triazólicos: voriconazol e posaconazol (SOUSA, 2017).

A caspofungina, um antifúngico pertinente à classe das equinocandinas, inibe a formação de 1,3-β-D-glicanos na parede celular. A integridade estrutural da parede celular fúngica é reduzida, causando instabilidade osmótica e à morte do fungo (BRUNTON & KNOLLMANN, 2018).

O voriconazol detém boa penetração no SNC sendo recomendada nos casos de meningite causados por *Coccidioides* spp. (CORTEZ *et al.*, 2003; PROIA & TENÓRIO, 2004). O posaconazol demonstrou eficácia em pacientes com infecções refratárias (STEVENS *et al.*, 2007) .

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A coccidioomicose é considerada como umas das principais micoses sistêmicas relacionada às atividades agrícolas e de caça, é uma doença endêmica no Continente Americano e necessita de diagnóstico rápido e preciso, pois seu tratamento deve ser específico a fim de evitar o óbito do paciente.

No Brasil é muito provável que a coccidioomicose seja subnotificada por não ser uma doença de notificação compulsória, esta infecção não é informada ao Ministério da Saúde, necessitando de uma criação de banco de dados por parte dos órgãos superiores de saúde e a criação de uma rede de assistência para disponibilização de medicamentos.

Todos os dados disponíveis das áreas endêmicas, prevalência, de incidência e morbidade desta micose baseiam-se em casos de inquéritos intradérmicos e relatos de casos. Provavelmente, isso se dá por causa de diagnósticos errôneos, já que a coccidioomicose pode apresentar quadros sintomáticos inespecíficos ou semelhantes ao de outras doenças sistêmicas.

Até o ano de 2017 apenas quatro (Ceará, Bahia, Piauí e Maranhão) dos nove Estados que compõem o Nordeste brasileiro eram considerados como áreas endêmicas da doença, entretanto, em 2018 o registro de casos de CMD no estado de Pernambuco, Serra Talhada, tornando conhecido que possivelmente o estado pode ser futuramente considerado como zona endêmica da doença, a partir de agora médicos e outros profissionais da saúde precisam estar cientes que a CMDS pode ocorrer em demais cidades do estado, suspeitando fortemente de pacientes que apresentem febre e radiografias torácicas anormais.

É perceptível que todos os estados acometidos pela coccidioomicose possuem condições edafoclimáticas semelhantes, bem como, a realização da caça como um hábito cultural bem disseminado, novos testes cutâneos devem ser desenvolvidos a fim de definir a prevalência anual da CMD no Nordeste do Brasil.

6 REFERÊNCIAS

ALMEIDA, L. M.; SOUZA, E. A.; BIANCHIN, D. B.; SVIDZINSKI, T. I. In vitro response of cutaneous mycosis fungal agents to the most widely used systemic antifungals in dermatology. **An Bras Dermatol**, 84:249-55. 2009.

ARAÚJO, P. S. R.; JÚNIOR, V. R. S.; PADILHA, C. E.; OLIVEIRA, M. I.; ARRAES, L. C.; ANTUNES, A.; NETO, R. G. L.; MARSDEN, A. Coccidioidomycosis: first cases reported in Pernambuco, Brazil. **Ver Inst Med Trop**, São Paulo, 60:75. 2018.

ATAÍDES, W.M.; BORGES, N. K. P.; JOHANN, S. Levantamento de micoses superficiais da pele em crianças de CEMEIs do setor sul de Palmas, TO e as profilaxias necessárias para diminuição dos casos. 9º Seminário de Iniciação Científica, **Anais**. Palmas, p.1. 2013.

AVILES-SALAS, A.; QUINTERO-QUADRA, Y.; CORNEJO-JUÁREZ, P. Coccidioidomycosis extrapulmonar. Presentación de un caso y revisión de la literatura. **Revista chilena de infectología**, v.24, n.5, p. 398-405. 2007.

BAGGIO, L.A. ‘Fungos: quem são esses seres presentes em nosso cotidiano?’’. **Cadernos PDE**, 978-85-8015-075-9. 2013.

BORGES, L. R., PIMENTEL, I. C., BEUX, M. R., TALAMINI, A. Contagem de fungos no controle de qualidade da erva-mate (*Ilex paraguariensis* St. Hil) e isolamento de gêneros potencialmente micotoxigênicos. **Boletim do Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos**, Curitiba, v. 20, n. 1, p. 103-110, 2002.

BOSSOLAN, N. R. S. **Introdução à Microbiologia**. Universidade de São Paulo. Licenciatura em Ciências Exatas. Disciplina Biologia 3, 2002.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Organização Pan-Americana da Saúde no Brasil. Doenças relacionadas ao trabalho: manual de procedimentos para os serviços de saúde. **Brasília, Ministério da Saúde do Brasil**, 2001.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Brasília, Doenças Infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 8º edição revista, 2010.

BRILLHANTE, R. S. N.; FILHO, R. E. M.; ROCHA, M. F. G.; CASTELO-BRANCO, D. S. C. M.; FECHINE, M. A. B.; LIMA, R. A. C.; PICANÇO, Y. V. C.; CORDEIRO,

R. A.; CAMARGO, Z. P.; QUEIROZ, J. A.N.; ARAUJO, R. W. C.; MESQUITA, J. L. R.; SIDRIM, J. J. C. Coccidioidomycosis in armadillohuntersfromthestateof Ceará, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 6, p. 813-815, 2012.

BROWN, J.; BENEDICT, K.; PARKER, B. J.; THOMPSON, G. R. Coccidioidomycosis: epidemiology. **Clinicalepidemiology**, v. 5, p. 185, 2013

BRUNTON, L. L.; KNOLLMANN, B. C. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman. 13ª edição. p. 1220 e 1342. **Artmed Editora**, 2019.

CAPONE, D.; JANSEN, J.M.; LOPES, A.J.; SIQUEIRA, H.R.; COSTA, A.A.; CAPONE, R.B. Micose Pulmonares. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**. 2010.

CAPPARELLI, F. E. Perfil imunológico de pacientes com Coccidioidomicose crônica e pós-cura e novos reagentes imunobiológicos aplicados ao diagnóstico da doença. Universidade Federal de Uberlândia. **Tese de doutorado**. 2011.

CATANZARO, A. Coccidioidomycosis. **Seminars in respiratory and critical care medicine**, v.25, n.2, p.123–128, 2004.

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

COMRIE, A. C. Climate factors influencing coccidioidomycosis seasonality and outbreaks. **Environmental Health Perspectives**. v. 133, n. 6, p. 688-692, 2005.

CORDEIRO, R. A. Estratégias para o conhecimento da coccidioidomicose – uma doença emergente no Nordeste brasileiro. **Tese de doutorado**. 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. **Medical Mycology**, v.44, n.7, p.631-639, 2006.

CORDEIRO, R. A.; BRILHANTE, R. S.; ROCHA, M. F.; BANDEIRA, S. P.; FECHINE, M. A.; CAMARGO, Z. P.; SIDRIM, J. J. 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.

CORDEIRO, R. D. A.; ASTETE-MEDRANO, D. J.; MARQUES, F. J. D. F.; ANDRADE, H. T. L.; NETO, P.; VIEIRA, L.; BRILHANTE, R. S. N. Cotrimoxazole enhances the *in vitro* susceptibility of *Coccidioides* to antifungals. **Mémórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 106(8), 1045, 2011.

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

COSTA, F. A. M. Coccidioidomicose pulmonar em caçador de tatus. **Jornal de Pneumologia**, v. 27, n. 5. 2001.

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

CRIADO, P.R.; DANTAS, K.C.; BENINI, L.V.; OLIVEIRA, C.B.; TAKIGUTI, F.A.; VASCONCELLOS, C. Micose superficiais e os elementos da resposta imune. **An Bras Dermatol**, 86(4):726-31, 2011.

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. 2004.

DERENGOWSKI, L.S. Caracterização da resposta de fungos patogênicos a diferentes condições de interações intra e inter-reinos. Universidade de Brasília. **Tese de doutorado**. 2011.

DEUS-FILHO, A. Coccidioidomicose. Clínica de Pneumologia do Hospital Getúlio Vargas da Universidade Federal do Piauí. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 35 (9):920-930, 2009.

DEUS-FILHO, A.; MENESES, A. O.; LIRA, A. L. A.; DEUS, A. C. B.; SOARES, A. S. Manifestações cutâneo-mucosas da coccidioidomicose: estudo de trinta casos procedentes dos estados do Piauí e Maranhão. **An Bras Dermatol**, 85(1):45-51, 2010.

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

ESPOSITO, E.; AZEVEDO, J.L. Fungos: uma introdução à biologia, bioquímica e biotecnologia. 2ª ed. Caxias do Sul. EDUCS. 2011.

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.

FECHINE, M. A. B. Inquérito sorológico em regiões com condições geoclimáticas favoráveis e casos índices de coccidioidomicose no sertão do Ceará. Universidade Federal do Ceará. **Dissertação de mestrado em Ciências médicas**. 2005.

FERREIRA, M.A.; MARTINS, D. Ocorrência de espécies fúngicas isoladas a partir de mãos e unhas de trabalhadores. **Revista Brasil Med Trab**, 14(1):60-70. 2016.

FILHO, R.E.M. Coccidiomicose No Estado do Ceará: Caracterização Protéica, Descrição de Microepidemia, Virulência In Vivo e Potencial Imunoprotetor do Antígeno Isolado de *Coccidioides posadasii*. Universidade Federal do Ceará. **Tese de Doutorado**. 2012.

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

FRANCO, S. **Micologia: Principais micoses: superficiais/cutâneas, subcutâneas, sistêmicas.** Disponível em: <http://www.sergiofranco.com.br/bioinforme/index.asp?cs=Microbiologia&ps=micologia>. Acesso em: 21 jul. 2018.

FREY, M.N.; BONAMIGO, R.R.; IOPPI, A.E.E.; PRADO, G.P. Estudo sobre as características clínicas, epidemiológicas, histopatológicas e micológicas de pacientes com micoses profundas em um Serviço de Dermatologia de Porto Alegre, RS. **Revista da AMRIGS**, 55 (2): 123-129, 2011.

GALGIANI, J. N.; AMPEL, N. M.; BLAIER, J. E.; CANTAZARO, A.; JOHNSON, R. H.; STEVENS, D. A.; WILLIAM, P. L. Coccidioidomycosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, n. 9, p. 1217-1223, 2005.

GOMES, O. M; SERRANO, R. R. P.; PRADEL, H. O. V.; MORAES, N. L. T. B.; VARELLA, A. L. B.; FIORELLI, A. I. & ESPÓSITO, M. A. Coccidioidomycose pulmonar: primeiro caso nacional. **Ver AssocMedBras**, v. 24, n. 5, p. 167-8, 1978.

GONÇALVES, B.; BASTOS, E.; HANNA, S. Prospecção tecnológica de fungos endofíticos e aplicações na indústria farmacêutica. **Cad. Prospec.** Salvador, v. 10, n.1. 2017.

HIBBETT, D.S, BINDER, M.; BISCHOFF, J.F.; BLACKWELL, M.; CANNON, P.F.; ERIKSSON, O.; HUHDORF, S.; JAMES, T.; KIRK, P.M.; LÜCKING, R.; LUMBSCH, T.; LUTZONI, F.; MATHENY, P.B.; MCLAUGHLIN, D.J.; POWELL, M.J.; REDHEAD, S.; SCHOCH, C.L.; SPATAFORA, J.W.; STALPERS, J.A.; VILGALYS, R.; AIME, M.C.; APTROOT, A.; BAUER, R.; BEGEROW, D., BENNY, G.L.; CASTLEBURY, L.A.; CROUS, P.W.; DAI, Y-C.; GAMS, W.; GEISER, D.M.; GRIFFITH, G.W.; GUEIDAN, C.; HAWKSWORTH, D.L.; HESTMARK, G.; HOSAKA, K.; HUMBER, R.A.; HYDE, K.; KÖLJALB, U.; KURTZMAN, C.; LARSSON, K-H.; LICHTWARDT, R.; LONGCORE, J.; MIADLIKOWSKA, J.; MILLER, A.; MONCALVO, J-M.; MOZLEY-STANDRIDGE, S.; OBERWINKLER, F.; PARMASTO, R.; REEB, V.; ROGERS, J.D.; ROUX, C.; RYVARDEN, .L; SAMPAIO, J.P.; SCHUESSLER, A.; SUGIYAMA, J.; THORN, R.G.; TIBELL, L.; UNTEREINER, W.A.; WALKER, C.; WANG, A.; WEIR, A.; WEISS, M.; WHITE, M.; WINKA, K., YAO, Y-J. & ZHANG, N. A higher-level phylogenetic classification of the Fungi. **Mycological Research**, 111: 509-547.2007.

HUMBER, R.A. Entomophthoromycota: a new phylum and reclassification for entomophthoroid fungi. **Mycotaxon**, 120: 477-492.2012.

JONES, M.D.M. FORN, I.; GADELHA, C.; EGAN, M.J.; BASS, D.; MASSANA, R. & RICHARDS, T.A. Discovery of novel intermediate forms redefines the fungal tree of life. **Nature** 474: 200–203. 2011.

KOLIVRAS, K. N.; COMRIE, A. C. Modeling valley fever (coccidioidomycosis) incidence on the basis of climate conditions. **Int J Biometeorol**, 47(2):87-101, 2003.

KOLIVRAS, K.N.; JOHNSON, P. S.; COMRIE, A. C. YOOL, S.R. Environmental variability and coccidioidomycosis (varley fever). **Aerobiologia**, v.17, n.1, p. 31-42, 2001.

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 Sciences of the United States of America**, v. 94. p. 5478-5482, 1997.

KUHL, I. A.; KUHL, G.; LONDERO, A.; DIOGENES, M. J. N.; FERREIRA, M. F. Coccidioide Laríngea: Relato de caso. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 2, n. 1, p. 48-52, 1996.

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

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.

LEDTKE, C.; REHM, S. J.; FRASER, T. G.; SHRESTHA, N. K.; TAN, C. D.; RODRIGUEZ, E. R., & SABIK, J. Endovascular infections caused by *Histoplasma capsulatum*: a case series and review of the literature. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 136, n. 6, p. 640-645, 2012.

LEITE, C. L.; ESPOSITO, E. Fungos: estrutura e ultraestrutura. In: ESPOSITO, E.; AZEVEDO, J. L. (Org.) **Fungos: uma introdução à biologia, bioquímica e biotecnologia**. Caxias do Sul: Educs, p. 15-44, 2010.

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.

MACCHERONI JÚNIOR, W.; ARAÚJO, W. L.; LIMA, A. O. S. Ecologia: habitat e interações fúngicas com plantas, animais, fungos e bactérias. In: ESPOSITO, E.; AZEVEDO, J. L. (Org.) **Fungos: uma introdução à biologia, bioquímica e biotecnologia**. Caxias do Sul: Educs, p. 451-490, 2010.

MARTINEZ R.; VITALI, L. H.; HENRIQUES, J. H.; MACHADO A. A.; ALBERNAZ, A.; LIMA, A. A. Inquérito soro epidemiológico para infecções por fungos causadores de micoses sistêmicas na Reserva Indígena Xacriabá, Estado de Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 35:347-50, 2002.

MARTINS, M. A.; ARAÚJO, E. M. P.; KUWAKINO M. S.; HEINS-VACCARI, E. M.; DEL NEGRO, G. M. B.; VOZZA JÚNIOR, J. A. Coccidioidomycosis in Brazil: a case report. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. São Paulo; 39:299-304, 1997.

MARTINS, T. B.; JASKOWSKI, T. D.; MOURITSEN, C. L.; HILL, H. R. Comparison of commercially available enzyme immunoassay with traditional serological tests for detection of antibodies to *Coccidioides immitis*. **Journal of clinical microbiology**, 33(4), 940-943, 1996.

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

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

MURRAY, P.R.; ROSENTHAL, K.S.; PFALLER, M.A. **Microbiologia médica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.

ODIO, C. D., MARCIANO, B. E., GALGIANI, J. N., & HOLLAND, S. M. Risk factors for disseminated coccidioidomycosis, United States. **Emerging infectious diseases**. 23(2), 308. 2017.

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

PALMEIRA, S.J.G. Micoses Sistêmicas. **Dissertação de Mestrado**. Ciências Farmacêuticas. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Escola de Ciências e Tecnologia da Saúde, Lisboa, 2014.

PAPPAGIANS, D. *Coccidioides immitis*. In: AJELLO, L.; HAY, R. T. **Topley e Wilson's Microbiology and Microbial infections**, vol. 4, 9 ed. London: Edward Arnold Publishers Ltd., P. 357-351, 1998.

PEREIRA JUNIOR, H. R. J.; JORGE, W.; BAGAGLI, E. Por que tatu? **Ciência Hoje**. v. 34, n. 199, p. 70-73, 2003.

PERÓN, M. L. D. F.; TEIXEIRA J. J. V.; SVIDZINSKI, T. I. E. Epidemiologia e etiologia das dermatomicoses superficiais e cutâneas na Região de Paranavaí- Paraná, Brasil. **Rev Bras Anal Clin**, 37:77-81, 2005.

PROIA, L. A.; TENORIO, A. R. Successful use of voriconazole for treatment of *Coccidioides meningitis*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 48, n. 6, p. 2341-2341, 2004.

RICHARD, F.; HECTOR, G. W. R.; TSANG, C. A.; ERHART, L. M.; MCCOTTER, O.; ANDERSON, S. M.; KOMATSU, K.; TABNAK, F.; VUGIA, D.; YANG, Y.; GALGINI, J.N. The Public Health impact of Coccidioidomycosis in Arizona and California. **In J Environ Res PublicHealth**, 8: 11-50- 1173, 2011.

ROMERA, L.M.D. Análise da interação entre *Paracoccidioides brasiliensis* e macrófagos através de receptores tipoNotch. Universidade de São Paulo. **Dissertação de mestrado**. 2012.

RUDDY, B. E; MAYER, A. P; KO, M. G; LABONETE, H. R. Coccidioidomycosis in African Americans. **MayoClin Proc**. 86:63–9.71, 2011.

SAUBOLLE, M. A.; MCKELLAR, P. P.; SUSSLAND, D. **Epidemiologic, clinical, and diagnostic aspects of coccidioidomycosis.** **Journal of clinical microbiology**, v.45, n.1, p.2630, 2007.

SEITZ, A. E; PREVOTS, D. R; HOLLAND, S. M. Hospitalizations associated with disseminated coccidioidomycosis, Arizona and California, USA. **Emerg Infect Dis**. 18:1476-9, 2012.

SHUBITZ, L. F. Comparative aspects of coccidioidomycosis in animals and humans. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.1111, p.395-403, 2007.

SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M.F.G. **Micologia médica à luz dos autores contemporâneos**. Editora Guanabara Koogan S.A, 237p. 2004.

SIDRIM, J. J. C.; SILVA, L. C. I.; NUNES, J. M. A.; ROCHA, M. F. G.; PAIXÃO, G. C. Le Nord-Est Brésilien; Région d'endémie de coccidioïdomycose? Apropos d'une micro-épidémie. **Journal de Mycologie Médicale**.7:37-39, 1997.

SILVA, L. C. L.; NUNES, L. M. A.; SIDRIM, J. J. C.; RIOS GONÇALVES, A. J. Coccidioidomicosse pulmonar fatal no semi-árido cearense: relato de um caso e confirmação diagnóstica em um animal. In: XXXV Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Guararapi. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. n. 32, sulp I, P. 483, 1999.

SILVA, L. C. L.; NUNES, L. M. A.; SIDRIM, J. J. C.; RIOS-GONÇALVES, A. J. Coccidioidomicose pulmonar aguda. Primeiro surto epidêmico descrito no Ceará. Segundo no Brasil. **J Bras Med.** 72:49-66, 1997.

SOUSA, R. S. Coccidioidomicose e *Coccidioides* spp. A partir de uma revisão bibliográfica. Universidade Federal da Paraíba. **Monografia.** 2017.

STEVENS, D. A., RENDON, A., GAONA-FLORES, V., CATANZARO, A., ANSTEAD, G. M., PEDICONE, L., & GRAYBILL, J. R. Posaconazoletherapy for chronicrefractorycoccidioidomycosis. **Chest**, v. 132, n. 3, p. 952-958, 2007.

SUTTON, D. A. Diagnosis of Coccidioidomycosis by Culture - Safety Considerations, Traditional Methods, and Susceptibility Testing. **Annals New York AcademyofSciences.**v.1111, n. 1, p. 315–325, 2007.

TOGASH, R.H.; AGUIAR, F.M.B.; FERREIRA, D.B.; MOURA, C.M.; SALES, M.T.M.; RIOS, N.X. Coccidioidomicose pulmonar e extrapulmonar: três casos em zona endêmica no interior do Ceará. **J BrasPneumol.** 35 (3): 275-279. 2008.

TORTORA, G.J.; FUNKE, B.R.; CASE, C.L. Microbiologia: 10º ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2012.

TSANG, C., TABNAK, F., VUGIA, D., BENEDICT, K., CHILLER, T., PARK, B. Increase in **Reported Coccidioidomycosis.****Morbidity and Mortality Weekly Report.** 62 (12):217- 221, 2013.

UMEYANA, T.; SANO, A.; KAMEI, K., NIMI, M.; NISHIMURA, K.; UEHARA, Y. Novel Approach to Designing Primers for Identification and Distinction of the Human Pathogenic Fungi *Coccidioidesimmitis* and *Coccidioidesposadasii* by PCR Amplification. **Journal of Clinical, Microbiology**, v.44, n.5, p. 1859-1862, 2006.

VERAS, K. N.; FIGUEIRÊDO, B. C.; MARTINS, L. M. S.; VASCONCELOS, J. T. P.; WANKE, B. Coccidioidomycosis: an unusual cause of acute respiratory distress syndrome. **Jornal de Pneumologia**, 29(1), 45-48, 2003.

VERAS, K. N.; FIGUERÊDO, B. C.; MARTINS, L. M. S. Coccidioidomycosis: na unusual cause ofacutererespiratorydistresssyndrome. **Jornal de Pneumologia.** v. 9, n. 1, p. 45-48. 2003.

VIANNA, H.; PASSOS, H. V.; SANT'ANA, A. V. **Coccidioidomicose: relato do primeiro caso ocorrido em nativo do Brasil.** RevInstMedTrop 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. **Manual of Clinical Microbiology**. 8th edition, ASM Press. Washington, p.1781–1797, 2003.

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

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

WANKE, B.; AIDÊ, M.A. Paracoccidioidomicose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia,** 35(12):1245-1249, 2009.

WANKE, B.; DOS SANTOS L. M.; MONTEIRO, P. C. F.; LIMA, F. C.; LEAL, M. J. S., FERREIRA FILHO, P. L.; AJELLO, L. 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.** 148(2), 57-67, 1999.

ZIMMERMANN, C. R.; SNEDKER, C. J.; PAPPAGIANIS, D. Characterization of *Coccidioides immitis* isolates by restriction fragment length polymorphisms. **Journal of clinical microbiology.** 32(12), 3040-3042, 1994.