



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MICROBIOLOGIA MÉDICA**

**SANTIAGO GONÇALVES BEZERRA MOURA**

**COCCIDIOIDOMICOSE NO BRASIL: OS DESAFIOS DE UMA DOENÇA  
NEGLIGENCIADA**

**FORTALEZA - CEARÁ**

**2021**

SANTIAGO GONÇALVES BEZERRA MOURA

COCCIDIOIDOMICOSE NO BRASIL: OS DESAFIOS DE UMA DOENÇA  
NEGLIGENCIADA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Microbiologia Médica. Área de concentração: Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Rossana de Aguiar Cordeiro.

Coorientadora: Profa. Dra. Débora Castelo Branco de Souza Collares Maia.

FORTALEZA - CEARÁ

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

M889c Moura, Santiago Gonçalves Bezerra.  
Coccidioomicose no Brasil : Os desafios de uma doença negligenciada / Santiago Gonçalves Bezerra  
Moura. – 2021.  
110 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Fortaleza, 2021.

Orientação: Prof. Dr. Rossana de Aguiar Cordeiro.

Coorientação: Prof. Dr. Débora Castelo Branco de Souza Collares Maia.

1. Coccidioomicose . 2. Doenças Negligenciadas. 3. Sinergismo Farmacológico. I. Título.

CDD 616.9

---

SANTIAGO GONÇALVES BEZERRA MOURA

COCCIDIOIDOMICOSE NO BRASIL: OS DESAFIOS DE UMA DOENÇA  
NEGLIGENCIADA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Microbiologia Médica. Área de concentração: Medicina.

Aprovada em: 25/05/2021.

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Rossana de Aguiar Cordeiro (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Eduardo Bagagli  
Universidade Estadual Paulista (UNESP)

---

Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

Aos meus pais, Antônio e Maria.

Aos meus irmãos, Santhony, Gabriel e Gabriela.

## AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e tecnológico pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio.

Ao Centro Especializado em Micologia Média (CEMM) pelo espaço, infraestrutura e recursos destinados à execução desse trabalho.

À Profa. Dra. Rossana de Aguiar Cordeiro pela orientação. Obrigado por se disponibilizar intelectualmente durante esse percurso. Para além do intelecto, gostaria de agradecer pela paciência ao dividir a bancada, pelas conversas e indicações literárias e pela confiança na execução desse trabalho. Após nossas reuniões, sempre saí muito estimulado a aprender mais... a senhora é uma inspiração.

Aos professores participantes da banca de defesa. Prof. Dr. Eduardo Bagagli, agradeço por ter proporcionado momentos tão leves durante nossa expedição ecoepidemiológica no Ceará. Agradeço ainda pelas discussões, conversas e questões elucidadas, elas foram essenciais para meu amadurecimento científico. Ao Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti, obrigado por ter aceitado fazer parte da minha banca e pelas contribuições imensuráveis para o aperfeiçoamento desse trabalho.

Aos professores participantes da banca de qualificação. Profa. Dra. Dionne Bezerra Rolim, obrigado pelo tempo dedicado à leitura desse material e pelas valiosas colaborações e sugestões. À Profa. Dra. Glauca Morgana de Melo Guedes, além das contribuições e sugestões para o trabalho, gostaria de agradecer pelo tempo dedicado à manutenção de boas condições de trabalho no CEMM e pelos ensinamentos em conversas informais.

Ao Prof. Dr. José Júlio Costa Sidrim, ao professor Marcos Fábio Gadelha Rocha e à Profa. Dra. Raimunda Sâmia Nogueira Brilhante pela dedicação ao CEMM e pelas críticas severas, mas oportunas.

À Profa. Dra. Débora Castelo Branco de Souza Collares Maia pelos *insights* durante o desenvolvimento desse trabalho. Apesar de não ter saído como pretendíamos inicialmente, todas as sugestões de adaptações feitas foram pertinentes.

À técnica do laboratório, Terezinha de Jesus Rodrigues. Tetê, obrigado pela compreensão e por ter me auxiliado durante esse processo. Sem sua presença esses anos teriam sido muito mais árduos.

À Dra. Silviane Praciano pelos ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Reginaldo Gonçalves de Lima Neto pelas cepas cedidas para ampliar o número amostral do estudo.

Aos amigos, e também orientandos da Profa. Rossana Cordeiro, Ane Telles, Fernando Monteiro, Lívia Galdino, Raquel Colares, Nicole Fiallos, Bruno Nascimento, Ana Luiza Ribeiro, Mariana Pergentino, Gyrliane Sales e Maria Victória. Ter o apoio pessoal e profissional de vocês foi imprescindível. Obrigado por todas as instruções, ensinamentos, conversas e horas de trabalho compartilhadas. Com vocês tudo se tornava mais leve.

Aos demais colegas do CEMM pelo convívio agradável.

Aos demais alunos do PPGMM. Obrigado por ninguém ter soltado a mão de ninguém durante as disciplinas cursadas.

Aos meus pais e meus irmãos, principalmente à minha irmã, Gabriela Bezerra, pela companhia durante esse que está sendo um dos momentos mais difíceis enfrentados, e não só por mim, tenho certeza. Isolar-se deliberadamente pode ser prazeroso. Isolar-se compulsoriamente, por outro lado...

A Deus pela tranquilidade concedida em momentos de adversidades.

## RESUMO

A coccidioidomicose é uma infecção profunda causada por duas espécies crípticas de fungos dimórficos: *Coccidioides immitis* e *C. posadasii*. No Brasil, a doença ocorre exclusivamente no semiárido da região Nordeste, afetando principalmente populações rurais vivendo em situação de vulnerabilidade econômica e social. Aspectos epidemiológicos acerca da doença no Brasil são imprecisos e investimentos financeiros destinados à pesquisa de opções terapêuticas menos tóxicas do que as atualmente utilizadas no tratamento da infecção são escassos. Portanto, o presente trabalho surge com dois objetivos principais: 1) investigar o potencial antifúngico da prometazina (PMZ) e da ciclosporina A (CSA) contra isolados de *C. posadasii*; e 2) discutir a inclusão da coccidioidomicose na lista de Doenças Tropicais Negligenciadas da OMS. Para tanto, testes de sensibilidade foram feitos por macrodiluição de acordo com o documento M38-A3 do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). A concentração inibitória mínima (CIM) foi definida como a menor concentração capaz de inibir 100% do crescimento fúngico quando comparado ao controle. A interação entre as drogas PMZ e anfotericina B (AMB) ou voriconazol (VRZ) foi avaliada por meio do método *checkerboard*. Todos os experimentos foram executados em triplicata e conduzidos em uma cabine de segurança biológica de classe II, em um laboratório de nível de biossegurança 3. Os resultados do presente trabalho mostraram que a PMZ e a CSA foram capazes de inibir o crescimento de *C. posadasii in vitro*, com CIMs variando de 16-64 µg/ml e de <1,56-12,5 µg/ml, respectivamente. Ademais, foi observado sinergismo na concentração subinibitórias de PMZ (0,25 µg/ml), reduzindo as concentrações de AMB e VRZ em 88% e 94%, respectivamente. Novos estudos, porém, devem ser realizados com intuito de compreender os mecanismos envolvidos na atividade inibitória observada. Ademais, uma revisão sistemática acerca dos casos de coccidioidomicose no Brasil foi conduzida. Com base nas regiões onde os casos foram reportados, dados sociodemográficos das populações afetadas pela doença foram levantados. Como resultado, os dados demonstraram a situação de vulnerabilidade social e econômica das populações mais acometidas pela doença no Brasil. Nesse contexto, acredita-se que a inclusão da coccidioidomicose na lista das DTNs contribuiria para a implantação de um sistema de monitoramento epidemiológico da doença, favorecendo o estabelecimento de medidas profiláticas e educativas para populações vulneráveis e com maior risco de infecção.

**Palavras-chave:** Coccidioidomicose. Doenças Negligenciadas. Sinergismo Farmacológico.

## ABSTRACT

Coccidioidomycosis is a deep-seated infection caused by two cryptic species of dimorphic fungi: *Coccidioides immitis* and *C. posadasii*. In Brazil, the disease occurs exclusively in the Northeastern region, affecting mainly rural populations living in situation of economic and social vulnerability. Epidemiologic aspects of the disease in Brazil are elusive and financial investments in researches seeking new therapeutic options to treat the infection are scarce. Hence, this study has two main objectives: 1) to investigate the antifungal potential of promethazine (PMZ) and cyclosporine A (CSA) against *C. posadasii*; and 2) to discuss the inclusion of coccidioidomycosis on the World Health Organization's (WHO) list of Neglected Tropical Disease (NTD). Therefore, susceptibility tests were performed by macrodilution methodology according to the document M38-A2 of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Minimal inhibitory concentration (MIC) was defined as the lowest concentration able to inhibit 100% of visible fungus growth when compared to the control. Interaction between PMZ and amphotericin B (AMB) or voriconazole was evaluated by checkerboard test. All the experiments were performed in triplicates in a biosafety cabinet class II, in a biosafety level 3 laboratory. The results obtained show that PMZ and CSA were able to inhibit *C. posadasii* growth, with MICs ranging from 16 to 64 µg/ml and from 1,56 to 12 µg/ml, respectively. Besides, synergic interaction between PMZ and VRZ was observed, reducing the antifungal concentration necessary for inhibition of 100% of visible fungal growth of AMB and VRZ in 88% and 94%, respectively. However, more studies must be performed in order to understand the mechanisms involved in the inhibitory activity observed. Besides, a systematic review about coccidioidomycosis cases in Brazil was conducted. Based on the regions where the cases were reported, sociodemographic data about the populations affected by the disease were raised. As result, the raised data showed the social and economic vulnerability situation faced by populations affected by the disease in Brazil. In this context, we believe that the inclusion of coccidioidomycosis on the NTD list would enable implementation of an epidemiological surveillance system to support the development of prophylactic and educational measures to the most vulnerable population.

**Keywords:** Coccidioidomycosis. Neglected Disease. Drug Synergism.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição geográfica e filogenia de <i>C. immitis</i> e <i>C. posadasii</i> . ....	16
Figura 2 - Ciclo de vida de <i>Coccidioides</i> spp. ....	17
Figura 3 - Representação diagramática dos ciclos saprofítico e parasitário de <i>Coccidioides</i> spp. ....	18
Figura 4 - Domingos Escurra quando examinado por Posadas, com extensivas lesões verrucosas no rosto e nas costas. ....	19
Figura 5 - Lesões na face e pescoço de Joas Furtado Silveira. ....	20
Figura 6 - Efeito de variáveis ambientais sobre plantas, animais e <i>Coccidioides</i> spp. ..	25
Figura 7 - Aspectos macroscópicos e microscópicos de <i>Coccidioides</i> spp. ....	29
Figura 8 - Linha do tempo com os principais eventos relacionados à coccidioidomicose no Brasil. ....	34
Figura 9 - Estrutura da prometazina. ....	38
Figura 10 - Estrutura da ciclosporina A. ....	40
Figura 11 - Calculo para determinação do índice da concentração inibitória fracionária (FICI). ....	46
Figura 12 - Diagrama da seleção de trabalhos incluídos na revisão. ....	64
Figura 13 - Ocorrência da coccidioidomicose no Brasil. ....	68
Figura 14 - Mapa do Brasil, da região Nordeste e da região semiárida do país. ....	73
Figura 15 - Biomas do Brasil e médias pluviométrica da região Nordeste e do semiárido. ....	74

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Concentrações inibitórias mínimas (CIM) de anfotericina B, itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol, ciclosporina A e prometazina frente a isolados de *Coccidioides posadasii*. ..... 47
- Tabela 2 – Concentrações fungicidas mínimas (CFM) de anfotericina B, itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol, ciclosporina A e prometazina frente a isolados de *Coccidioides posadasii*. ..... 48
- Tabela 3 – Concentrações inibitórias mínimas (CIM) de anfotericina B, voriconazol, e prometazina isoladamente e de prometazina em conjunto com anfotericina B ou voriconazol frente a isolados de *Coccidioides posadasii*. ..... 49
- Tabela 4 – Resultados da busca dos descritores nas bases dados do PubMed, LILACS e BIREME e número de trabalhos relevantes para essa revisão. .... 63

## LISTA DE QUADROS

- Quadro 1 – Relação do número de coleção, fonte de isolamento, procedência geográfica do espécime e procedimentos de identificação dos isolados utilizados na pesquisa. .... 43
- Quadro 2 – Drogas utilizadas na pesquisa, concentração da solução estoque, solvente utilizado na reconstituição e concentrações iniciais e finais testadas. .... 45
- Quadro 3 – Principais doenças tropicais negligenciadas reportadas no Brasil, modo de transmissão e porcentagem de mudança no número absoluto de casos de 1990 a 2016. .... 58
- Quadro 4 – Características gerais dos trabalhos selecionados para essa revisão. .... 64
- Quadro 5 – Municípios onde a coccidioidomicose foi relatada no Brasil, com seu Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) e a taxa de analfabetismo e renda domiciliar média dos seus habitantes. .... 68
- Quadro 6 – Escolaridade e taxa de analfabetismo de acordo com a região do Brasil. ... 70
- Quadro 7 – Renda per capita média, população que vive com renda menor que  $\frac{1}{2}$  salário mínimo e população que vive com renda menor que  $\frac{1}{4}$  salário mínimo. .... 71

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BIREME	Biblioteca Regional de Medicina da Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS)
AMB	Anfotericina B
CEMM	Centro Especializado em Micologia Médica
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CSA	Ciclosporina A
DMSO	Dimetil sulfóxido
EMBRAPA	Empresa Brasileira de Pesquisa e Agropecuária
FLZ	Fluconazol
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INEGI	<i>Instituto Nacional de Estadística y Geografía</i>
INMET	Instituto Nacional de Meteorologia
ITZ	Itraconazol
LILACS	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
NCCLS	<i>National Committee for Clinical Laboratory Standards</i>
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PMZ	Prometazina
PSZ	Posaconazol
spp.	Espécies indeterminadas; representação de várias espécies de um gênero que não se considerou necessário explicitá-las por qualquer razão
SUDENE	Superintendência de Desenvolvimento do Nordeste
VRZ	Voriconazol

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	16
<b>2.1 Aspectos gerais da coccidioomicose</b> .....	16
2.1.1 <i>Histórico e taxonomia</i> .....	18
2.1.2 <i>Aspectos ecológicos</i> .....	23
2.1.3 <i>Aspectos epidemiológicos</i> .....	25
2.1.4 <i>Manifestações clínicas</i> .....	27
2.1.5 <i>Diagnóstico</i> .....	28
2.1.5.1 <i>Diagnóstico Microbiológico</i> .....	28
2.1.5.2 <i>Diagnóstico Sorológico</i> .....	30
2.1.5.3 <i>Diagnóstico Molecular</i> .....	31
<b>2.2 Tratamento da coccidioomicose</b> .....	31
<b>2.3 A coccidioomicose no Brasil</b> .....	33
2.3.1 <i>Histórico da coccidioomicose no Brasil</i> .....	33
2.3.2 <i>Aspectos epidemiológicos da coccidioomicose no Brasil</i> .....	35
<b>3 CAPÍTULO 1 - A BUSCA POR NOVAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA A COCCIDIOOMICOSE</b>	
<b>3.1 NOVOS ANTIFÚNGICOS</b> .....	38
3.1.1 <i>Prometazina</i> .....	38
3.1.2 <i>Ciclosporina A</i> .....	40
<b>3.2 HIPÓTESES CIENTÍFICAS</b> .....	42
<b>3.3 OBJETIVOS</b> .....	42
3.3.1 <i>Objetivo Geral</i> .....	42
3.3.2 <i>Objetivos Específicos</i> .....	42
<b>3.4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	43
3.4.1 <i>Microrganismos e local de estudo</i> .....	43
3.4.2 <i>Inóculo</i> .....	44
3.4.3 <i>Drogas</i> .....	44
3.4.4 <i>Determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e da concentração fungicida mínima (CFM)</i> .....	45

3.4.5	<i>Interação da prometazina com antifúngicos</i>	45
3.5	<b>RESULTADOS</b>	47
3.5.1	<i>Concentração inibitória mínima (CIM) e da concentração fungicida mínima (CFM)</i>	47
3.5.2	<i>Interação da prometazina com os antifúngicos</i>	48
3.6	<b>DISCUSSÃO</b>	50
3.7	<b>CONCLUSÕES</b>	55
4	<b>CAPÍTULO 2 - COCCIDIOIDOMICOSE: OS DESAFIOS DE UMA DOENÇA NEGLIGENCIADA</b>	
4.1	<b>DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS</b>	57
4.1.1	<i>Parâmetros para inclusão de uma doença na lista de doenças tropicais negligenciadas</i>	59
4.2	<b>HIPÓTESE CIENTÍFICA</b>	60
4.3	<b>OBJETIVOS</b>	60
4.3.1	<i>Objetivo Geral</i>	60
4.3.2	<i>Objetivos Específicos</i>	60
4.4	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	61
4.4.1	<i>Número de casos de coccidioidomicose no Brasil</i>	61
4.4.2	<i>Aspectos demográficos e socioeconômicos das populações afetadas pela coccidioidomicose no Brasil</i>	61
4.5	<b>RESULTADOS</b>	63
4.5.1	<i>Casos de coccidioidomicose no Brasil</i>	63
4.5.2	<i>Aspectos demográficos e socioeconômicos da região afetada pela coccidioidomicose no Brasil</i>	67
4.6	<b>A COCCIDIOIDOMICOSE NO BRASIL</b>	72
4.6.1	<i>Dados epidemiológicos oficiais da coccidioidomicose no Brasil</i>	72
4.6.2	<i>Aspectos biogeográficos, sociais e de saúde pública da região Nordeste do Brasil</i>	73
4.6.3	<i>A coccidioidomicose pode ser considerada uma doença tropical negligenciada?</i>	77
4.7	<b>CONCLUSÕES</b>	79

<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>80</b>
<b>ANEXO A – PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA ORIGINADA A PARTIR DO TRABALHO .....</b>	<b>93</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A coccidioidomicose é uma doença respiratória resultante da inalação de artroconídios de fungos do gênero *Coccidioides* encontrados no solo. As espécies do gênero infectam humanos e outros mamíferos que vivem ou visitam regiões endêmicas e, após algumas semanas da exposição ao agente causador da doença, o hospedeiro pode apresentar sintomas respiratórios que variam de leves a graves. Caso a infecção não seja controlada, ela pode disseminar-se para diferentes órgãos e tecidos, incluindo pele, sistema nervoso central, sistema musculoesquelético e linfonodos, podendo ser fatal.

Dois espécies crípticas compõem o gênero *Coccidioides*: *Coccidioides immitis* e *C. posadasii*. Com ocorrência limitada às Américas, a distribuição geográfica é um aspecto importante para diferenciação das espécies: ao passo que infecções causadas por *C. immitis* limitam-se à região Central e Sul da Califórnia, infecções causadas por *C. posadasii* foram reportadas no Arizona, Texas e em regiões áridas e semiáridas da América Latina.

Dentre os países onde a coccidioidomicose é endêmica, os EUA têm a mais alta taxa de incidência da doença. Contudo, como consequência da subnotificação da doença em locais com endemismo suspeito, discute-se que a real incidência da doença no país é desconhecida. Além dos EUA, a coccidioidomicose é uma realidade que também assola a América Latina, com casos reportados na Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Guatemala, Honduras, México, Paraguai e Venezuela.

No Brasil, a doença é endêmica na região Nordeste, afetando primordialmente populações vivendo nas regiões rurais do semiárido nordestino. O contexto socioeconômico dessas populações é precário, visto que a região é uma das mais vulneráveis do país. A região está em processo de desertificação, que tem intensificado-se com as mudanças climáticas vivenciadas nas últimas décadas, e aspectos demográficos apresentam diversas variáveis que evidenciam a vulnerabilidade da sua população.

Diante do exposto, este trabalho está dividido em três partes principais. A primeira, comum aos dois capítulos subsequentes, consiste em uma revisão de literatura onde são explanadas características gerais da coccidioidomicose. Aspectos como histórico, taxonomia, epidemiologia, ecologia do fungo, métodos de diagnóstico e tratamento são tratados neste primeiro tópico.

A segunda parte do trabalho (Capítulo 1) consiste na descrição do que foi realizado experimentalmente no estudo. Nesse capítulo, descreve-se como duas drogas, prometazina e ciclosporina A, utilizadas no tratamento de outras enfermidades, foram escolhidas para serem

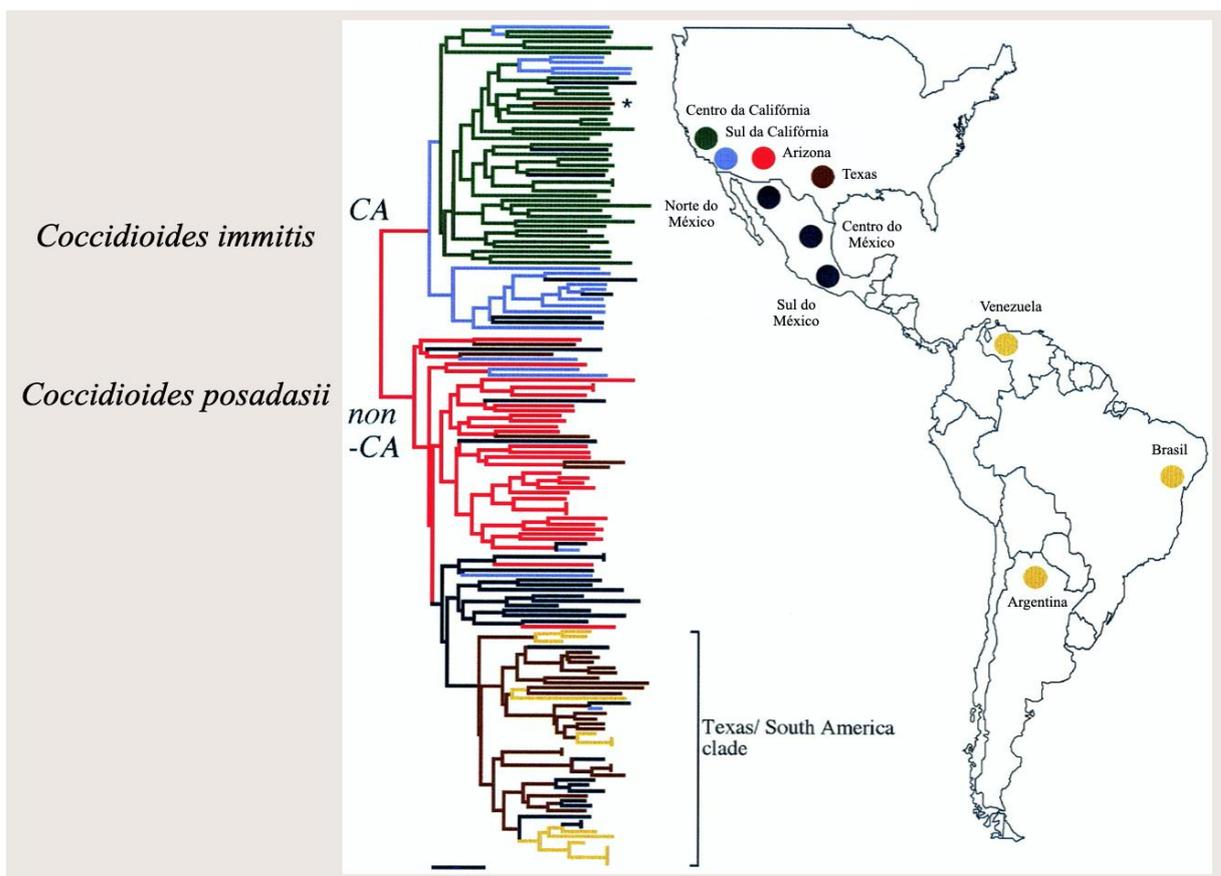
testadas contra isolados de *C. posadasii*. Todos os detalhes metodológicos executados para determinação das Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) de cada uma das drogas testadas, assim como os resultados obtidos são discutidos nesse tópico.

Por fim, a terceira parte do estudo (Capítulo 2) se propõe a discutir aspectos biogeográficos, sociais e de saúde pública relacionados às populações mais vulneráveis e predispostas à infecção por *Coccidioides* spp. no Brasil. Com essa discussão, pretende-se sugerir a inclusão da coccidioidomicose na lista das DTNs na América Latina pela Organização Mundial de Saúde, fazendo com que o estabelecimento de políticas públicas visando a prevenção e o controle da doença seja implementado.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Aspectos gerais da coccidioidomicose

A coccidioidomicose é uma infecção sistêmica causada por espécies de fungos do gênero *Coccidioides*. O gênero é composto por duas espécies crípticas de fungos dimórficos térmicos: *Coccidioides immitis* e *C. posadasii*. Sendo morfologicamente idênticas e causando doenças com mesma sintomatologia, um dos parâmetros utilizados para distinguir as espécies é sua distribuição geográfica: ao passo que infecções causadas por *C. immitis* limitam-se à região Central e Sul da Califórnia, infecções causadas por *C. posadasii* foram reportadas no Arizona, Texas e em regiões áridas e semiáridas da América Latina, incluindo México, Venezuela, Argentina, Brasil e outros países da região (Figura 1) (FISHER et al., 2001; FISHER et al., 2002).

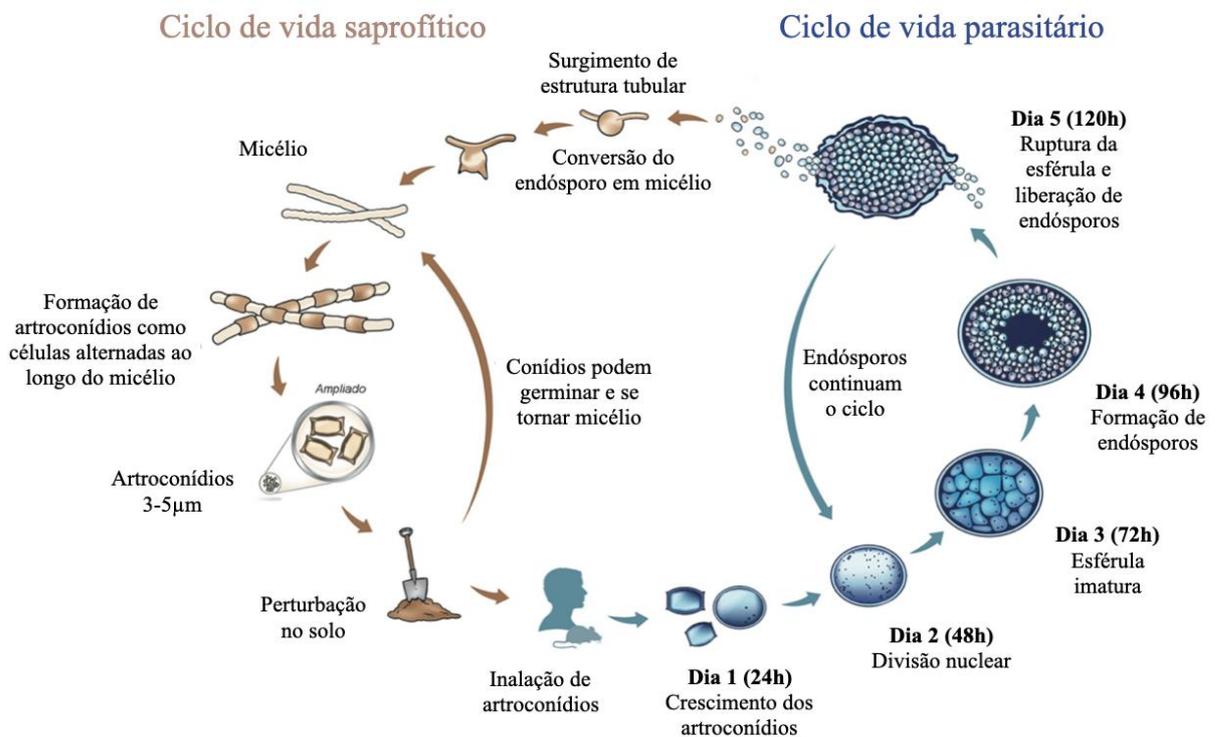


Fonte: Adaptado de FISHER et al., 2001.

Figura 1. Distribuição geográfica e filogenia de *C. immitis* e *C. posadasii*.

No curso do seu ciclo de vida, as espécies do gênero *Coccidioides* podem ser encontradas de duas formas: saprofítica ou parasitária (Figura 2). A fase saprofítica se caracteriza pelo crescimento do fungo como micélio, apresentando hifas hialinas e artroconídios. Os artroconídios, unidades infectantes do fungo, são facilmente destacados e aerossolizados por distúrbios no solo, tais como revolvimento de terra e ventanias. Quando inalados por um potencial hospedeiro, esses artroconídios podem causar a coccidioidomicose (LEWIS et al., 2015).

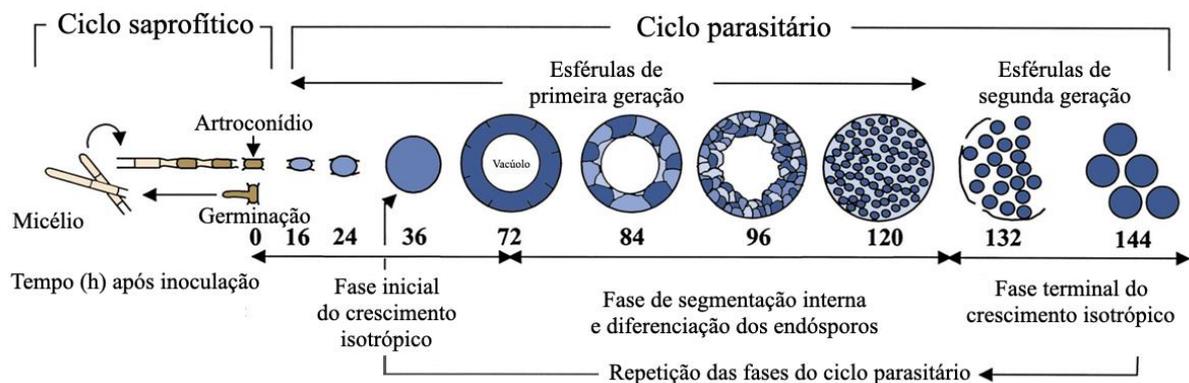
O ciclo de vida parasitário do fungo é caracterizado pelo aumento e amadurecimento dos artroconídios inalados. Apesar de Muñoz-Hernandes e colaboradores (2014) demonstrarem que a forma parasitária de *Coccidioides* spp. é polimórfica, ou seja, o patógeno pode ser encontrado de duas formas principais no hospedeiro: esférulas ou endósporos. As esférulas formadas a partir da diferenciação dos artroconídios se apresentam de forma arredondada com dupla parede celular, contendo endósporos em seu interior (COLE; HUNG, 2001). Com o amadurecimento, as esférulas se rompem e liberam os endósporos, que, por sua vez, são capazes de formar novas esférulas, resultando em um aumento exponencial.



Fonte: Adaptado de LEWIS et al., 2015.

Figura 2. Ciclo de vida de *Coccidioides* spp.

Os mecanismos moleculares responsáveis pela iniciação do ciclo de vida parasitário das espécies de *Coccidioides* permanecem elusivos (MEAD et al., 2019). Contudo, sabe-se que o desenvolvimento das esférulas de *Coccidioides* spp. é caracterizado pelas seguintes fases morfológicas: a fase inicial do crescimento isotrópico, que se estende de 0-72h; a fase de segmentação interna e diferenciação dos endósporos, durante o intervalo de 72-120h; e a fase terminal do crescimento isotrópico, quando as esférulas estão maduras, tendo a maioria (cerca de 80%) se rompido e liberado seus endósporos, que pode ser observada a partir das 132h (Figura 3) (COLE; HUNG, 2001; DELGADO et al., 2003).



Fonte: Adaptado de DELGADO et al., 2003.

Figura 3. Representação diagramática dos ciclos saprofítico e parasitário de *Coccidioides* spp.

### 2.1.1 Histórico e taxonomia

A história da coccidioidomicose se inicia em 1892, quando o primeiro caso da doença foi descrito em Buenos Aires, Argentina. O paciente, Domingo Escurra, um membro da cavalaria argentina de 36 anos, apresentava problemas dermatológicos há 3 anos. Iniciada como uma lesão na bochecha direita, Domingo Escurra, que acreditava ter sido mordido por uma aranha, deliberadamente, tratou a infecção com aplicações de folha tabaco e incisões com canivete, buscando excisar as lesões. Mesmo com o tratamento, as lesões pioraram e se proliferaram, tornando-se mais vermelhas, com aspecto verrucoso e purulento (POSADAS, 1892 apud DERESINSKI; MIRELS, 2019). Ao apresentar-se a um hospital militar, o paciente foi diagnosticado com lúpus vulgaris e, devido ao fracasso terapêutico da aplicação tópica de ácido nítrico, foi transferido para o Hospital Rawson em San Juan, Argentina, onde alterou-se o diagnóstico para micose fungoide (POSADAS, 1892 apud HIRSCHMANN, 2007).

Em 1891, após ser transferido ao Hospital Universitário de Buenos Aires, Domingo Escurra foi examinado por Alejandro Posadas, o então estudante de medicina que descreveu o primeiro caso de coccidioidomicose (POSADAS, 1982 apud HIRSCHMANN, 2007). Posadas notou que o paciente apresentava lesões verrucosas e ulceradas na bochecha direita, no nariz, nas costas e no tronco (Figura 4). Sob supervisão do Dr. Robert Wernicke, Posadas examinou microscopicamente as biópsias das lesões do paciente e observou estruturas semelhantes à de protozoários: esferas de diferentes tamanhos, com conteúdo granular e envelope celular duplo. Acreditando estar diante de um novo parasito, o agente causador da micose fungoide, Posadas nomeou o microrganismo de *Psorospermiae* (POSADAS, 1892 apud DERESINSKI; MIRELS, 2019). Em sua tese, Posadas dedicou-se à descrição completa do caso e necropsia do paciente, cujo curso progressivo da doença culminou em sua morte em 1898.



Fonte: NEGRONI, 2011

Figura 4. Domingos Escurra quando examinado por Posadas, com extensivas lesões verrucosas no rosto e nas costas.

Os dois casos seguintes da doença foram reportados no Vale de San Joaquin, Califórnia, em 1896 (RIXFORD; GILCHRIST, 1896 apud DERESINSKI; MIRELS, 2019). Joas Furtado Silveira e Teixeira Pereira, ambos fazendeiros que emigraram de Açores, Portugal, para a região onde os casos foram descritos nos EUA, apresentavam lesões dérmicas similares às descritas por Posadas. Iniciada como uma área dolorida no pescoço, as lesões de Silveira se expandiram para o rosto, acometendo as regiões das sobrancelhas, pálpebras, nariz e bochechas (Figura 5). O paciente foi tratado com aplicações tópicas de violeta de metila, iodo, brometo, óleo de terebinthus, fenol e permangato de potássio; além de excisão de lesões e curetagem sob anestesia de clorofórmio. Devido à falha no diagnóstico e aos inúmeros

procedimentos terapêuticos inapropriados aos quais foi submetido, Teixeira faleceu sem os dois olhos, com mutilações no nariz, lábios e orelhas, além de graves lesões disseminadas (RIXFORD; GILCHRIST, 1896 apud HIRSCHMANN, 2007). O desenvolvimento rápido da doença de Pereira o levou a óbito tão logo sua hospitalização foi admitida (RIXFORD; GILCHRIST, 1896 apud DERESINSKI; MIRELS, 2019).



Fonte: NEGRONI, 2011

Figura 5. Lesões na face e pescoço de Joas Furtado Silveira

Os casos foram descritos e publicados em 1896 por Emmett Rixford e Thomas Caspar Gilchrist. Após o exame microscópico das lesões, os pesquisadores observaram a similaridade com o microrganismo descrito por Posadas e reafirmaram que era um protozoário. O organismo foi, então, nomeado de acordo com seu padrão morfológico e as características clínicas da doença causada. O gênero *Coccidioides* foi utilizado devido à sua similaridade a organismos do gênero *Coccidia*; os epítetos específicos *immitis* e *pyogenes* foram utilizados para nomear os isolados dos pacientes Silveira e Pereira, respectivamente. O primeiro, provindo do latim, significa “não leve”; ao passo que o segundo, do grego, é traduzido como “que produz pus” (RIXFORD; GILCHRIST, 1896 apud DERESINSKI; MIRELS, 2019). Apesar do crescimento bolorento observado ao semear o espécime clínico em meios de cultura artificiais, Rixford e Gilchrist acreditavam convictamente que o patógeno era um protozoário e consideraram que o micélio fúngico observado era fruto de contaminação (RIXFORD; GILCHRIST, 1896 apud HIRSCHMANN, 2007).

A errônea definição do patógeno causador da enfermidade descrita como protozoário não durou muito. Em 1900, quatro anos após a publicação de Rixford e Gilchrist, William Ophüls e Herbert C. Moffitt observaram o crescimento de micélio esbranquiçado a partir da sementeira de amostras teciduais esplênicas e pleurais de um paciente (OPHÜLS; MOFFITT, 1900 apud HIRSCHMANN, 2007). A. L., fazendeiro e emigrante de Açores como Silveira e Pereira, morreu aos 19 anos devido à infecção coccidioidal disseminada em San Francisco, Califórnia (OPHÜLS; MOFFITT, 1900 apud DERESINSKI; MIRELS, 2019). Mesmo acreditando ser um contaminante anemófilo, Ophüls e Moffitt inocularam suspensões do tecido e do pus do paciente infectado intraperitonealmente em camundongos, causando infecção, e isolaram o microrganismo dos tecidos afetados. Os pesquisadores, então, inocularam uma suspensão do micélio em coelhos e, após eutanásia dos animais, observaram nódulos com o agente etiológico da doença nos tecidos afetados. Dessa forma, foi provado que a etiologia da coccidioidomicose não era um protozoário e sim um fungo dimórfico, que se apresenta como micélio em cultura e como uma forma arredondada similar a um protozoário (esférula) quando em tecido animal (OPHÜLS; MOFFITT, 1900 apud HIRSCHMANN, 2007).

Posteriormente, Ophüls publicou um trabalho descrevendo os experimentos realizados e os casos dos pacientes examinados, assim como o caráter zoonótico da doença, a via aérea de infecção e o cumprimento aos postulados de Koch (OPHÜLS, 1905a). No mesmo trabalho, o autor descreve as áreas anatômicas afetadas pela infecção, incluindo pele, pulmões, trato genital, linfonodos e meninges, assim como as lesões similares a tubérculos observadas. No mesmo ano, Ophüls publicou um artigo descrevendo as informações acerca da doença até a data. O título do artigo, granuloma coccidioidal, foi o termo utilizado para se referir à coccidioidomicose por cerca de 20 anos (OPHÜLS, 1905b).

Além do granuloma coccidioidal, no mesmo período, a região do Vale de San Joaquin era assolada por outra doença cujo agente etiológico era, então, desconhecido. Apresentando sintomas respiratórios e eritema nodoso acompanhado de eosinofilia, a doença era conhecida como febre do Vale de San Joaquin. Esse padrão de resposta imune fez com que pesquisadores acreditassem que a etiologia da doença fosse parasitária (GIFFORD, 1935 apud DERESINSKI; MIRELS, 2019). Devido a um acidente laboratorial, notou-se que o agente causador da febre do Vale de San Joaquin era o mesmo do granuloma coccidioidal (DICKSON, 1937).

Em 1929, Harold Chope, estudante de 26 anos que, orientado por Ernest Dickson, tinha como objeto de estudo *C. immitis*, inadvertidamente, abriu uma placa de Petri contendo

a fase filamentosa do fungo e inalou acidentalmente seus arthroconídios. Nove dias depois, o estudante apresentou dor pleural aguda, tosse, febre e escarro purulento (DICKSON, 1937). Mesmo com chances de sobrevivência aparentemente remotas, Chope não chegaria ao fim da vida antes dos 72 anos de idade. O acidente, por sua vez, proporcionou vislumbres ainda não enxergados acerca do granuloma coccidioidal, isto é, poderiam existir formas mais amenas da doença.

A etiologia da doença de Chope foi confirmada diante da visualização esférulas no microscópio a partir do escarro coletado do paciente, além do isolamento do microrganismo e posterior inoculação em camundongos. Cerca de um mês após sua exposição ao patógeno, Chope desenvolveu eritema nodoso. Dessa forma, a relação entre a febre do Vale de San Joaquin e o granuloma coccidioidal estava estabelecida. Dickson (1937), então, apresenta *C. immitis* como agente etiológico da febre do Vale de San Joaquin, sugerindo que esta seja uma manifestação aguda primária da doença.

Posteriormente, também sob orientação de Dickson, Charles E. Smith coleta dados para primeiro grande trabalho sobre epidemiologia da coccidioidomicose. Em seu trabalho, Smith visitou cerca de 430 pacientes que apresentaram eritema nodoso ou multiforme (SMITH, 1940). Ademais, dentre as outras contribuições de Smith para melhor compreensão da doença estão: o estabelecimento do período de incubação do fungo para a manifestação dos primeiros sintomas era de 1-3 semanas; a determinação da resposta ao antígeno coccidioidina entre 2-17 dias após a o início dos sintomas; a sugestão de que a reatividade cutânea parecia perdurar mesmo após a cura clínica da doença (SMITH, 1967 apud HIRSCHMANN, 2007); e a observação que episódios de segunda infecção pelo patógeno eram raras e que a transmissão entre pessoas não ocorria (SMITH, 1940).

No início da década de 1940, a aparente iminência da guerra fez com que a região do Vale de San Joaquin se tornasse um local de treinamento da força aérea norte-americana. Desvalidado o alerta de risco iminente da área, Smith em colaboração com outros pesquisadores decidiram conduzir um trabalho sistemático de investigação de infecção por *C. immitis* nos recrutas (SMITH et al., 1956). Os trabalhos publicados pelos autores no período permitiram entrever importantes aspectos epidemiológicos da doença, tais como a influência do clima e das estações do ano na prevalência da doença e o grande número de casos assintomáticos (SMITH et al., 1946a; SMITH et al., 1946b). Ademais, foi observado que afrodescendentes tinham mais chances de desenvolver a forma disseminada da doença (SMITH et al., 1946b).

Os anos seguintes foram marcados por mais descobertas e desafios a enfrentar. Novas regiões endêmicas nos EUA foram reportadas (CDC, 2001; MARSDEN-HAUG et al., 2014). Verificou-se que, além do território norte-americano, a coccidioomicose era uma realidade na América Latina, com casos da doença descritos na Guatemala, Honduras, Colômbia, Venezuela, Brasil, Paraguai, Bolívia e Argentina (LANIADO-LABORÍN et al., 2019).

Em 2002, foi descoberto que, assim como Rixford sugeriu no fim do século XIX, existiam duas espécies causadoras da coccidioomicose. Opondo-se ao que Rixford acreditava, contudo, as espécies não se diferenciavam entre si pelo quadro clínico causado, pelo padrão de resposta imune ou por características micromorfológicas. Polimorfismo genéticos distinguiam as espécies. Fisher e colaboradores (2002) descreveram a nova espécie e a nomearam em homenagem à primeira pessoa que reportou a doença: *Coccidioides posadasii*. Dessa forma, o gênero *Coccidioides* com suas duas espécies identificadas encontram-se classificados nos seguintes clados: reino Fungi, filo Ascomycota, classe Eurotiomycetes, ordem Onygenales, família Onigenaceae (FISHER et al., 2002).

Atualmente, os esforços científicos destinados ao estudo da coccidioomicose e dos seus agentes etiológicos se concentram em compreender melhor a estrutura populacional, e traçar um panorama epidemiológico mais preciso da doença. Ademais, diante da raridade de segunda infecção por *Coccidioides* spp. e com intuito de diminuir a incidência de casos e proteger as populações sob maior risco de apresentar a forma disseminada da doença, o desenvolvimento de uma vacina parece promissor (KIRKLAND, 2016; VAN DYKE et al., 2019).

### **2.1.2 Aspectos ecológicos**

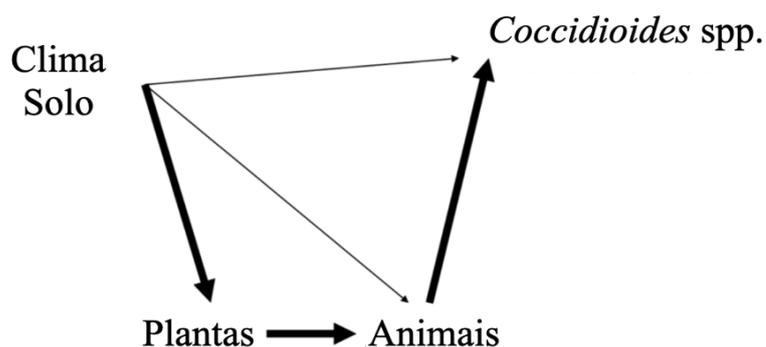
Durante seu crescimento em forma de micélio, as espécies do gênero *Coccidioides* são conhecidas por serem saprofíticas (KOLLATH et al., 2019). Contudo, pouco se sabe sobre as condições nutricionais necessárias para seu desenvolvimento no solo (BARKER et al., 2012). Mesmo em regiões áridas e semiáridas dos EUA, México, América Central e do Sul, áreas conhecidas como naturais do fungo, sua distribuição no solo é esporádica e irregular (FISHER et al., 2007; KOLLATH et al., 2019).

Fatores abióticos como pH, salinidade, consistência do solo e temperatura parecem influenciar o desenvolvimento da fase saprofítica de *Coccidioides* spp. (ELCONIN et al., 1964; LACY; SWATEK, 1974; CORDEIRO et al., 2006; BARKER et al., 2012). Os

resultados das análises físico-químicas dos solos de onde Lacy e Swatek (1974) isolaram o fungo apontam para sua preferência por solos alcalinos e de textura arenosa. Em seu trabalho, os autores também notaram que *Coccidioides immitis* era mais facilmente isolado de tocas de animais (LACY; SWATEK, 1974). A halotolerância das espécies de *Coccidioides* foi observada inicialmente por Elconin e colaboradores (1964) e corroborada por Cordeiro e colaboradores (2006), que observaram crescimento fúngico em meio contendo 8% de NaCl.

Observações empíricas evidenciam a correlação entre o fungo e pequenos mamíferos de ambientes desérticos ou em processo de desertificação (EMMONS, 1943). Recentemente, Taylor e Barker (2019) sugeriram uma nova hipótese acerca da relação entre *Coccidioides* spp. e estes animais. Refutando a hipótese de que esses pequenos mamíferos são hospedeiros acidentais do patógeno, os autores propõem que o fungo infecta os animais e permanece associados a eles como endozoários. Nesse hospedeiro, o fungo se mantém de forma inativa, mas viva, como esférulas dentro de granulomas. Quando o hospedeiro morre, as esférulas são liberadas dos granulomas e modificam-se em hifas, que, utilizando o animal morto como fonte nutricional, produzem artroconídios. Dessa forma, o ciclo de vida do fungo perdura indeterminadamente quando os artroconídios são inalados por outros animais (TAYLOR; BARKER, 2019).

Apesar de os resultados de Lacy e Swatek (1974) apontarem para a inexistência de correlação entre a flora e o isolamento de *Coccidioides* spp., Taylor e Barker (2019) sugerem que esse fator tem influência indireta sobre o desenvolvimento do fungo. Parâmetros ambientais, como temperatura, composição, textura do solo, influenciam não só o desenvolvimento de *Coccidioides* spp., como também impactam diretamente o crescimento da flora local, que, por sua vez, é a base da alimentação de pequenos mamíferos herbívoros; mamíferos estes que são infectados pelo fungo e fornecem os componentes nutricionais necessários para seu desenvolvimento. Dessa forma, a influência direta que fatores ambientais têm sobre plantas e animais são possivelmente os mais importantes para o desenvolvimento do fungo (Figura 6) (TAYLOR; BARKER, 2019).



Fonte: Adaptado de TAYLOR; BARKER, 2019

Figura 6. Efeito de variáveis ambientais sobre plantas, animais e *Coccidioides* spp.

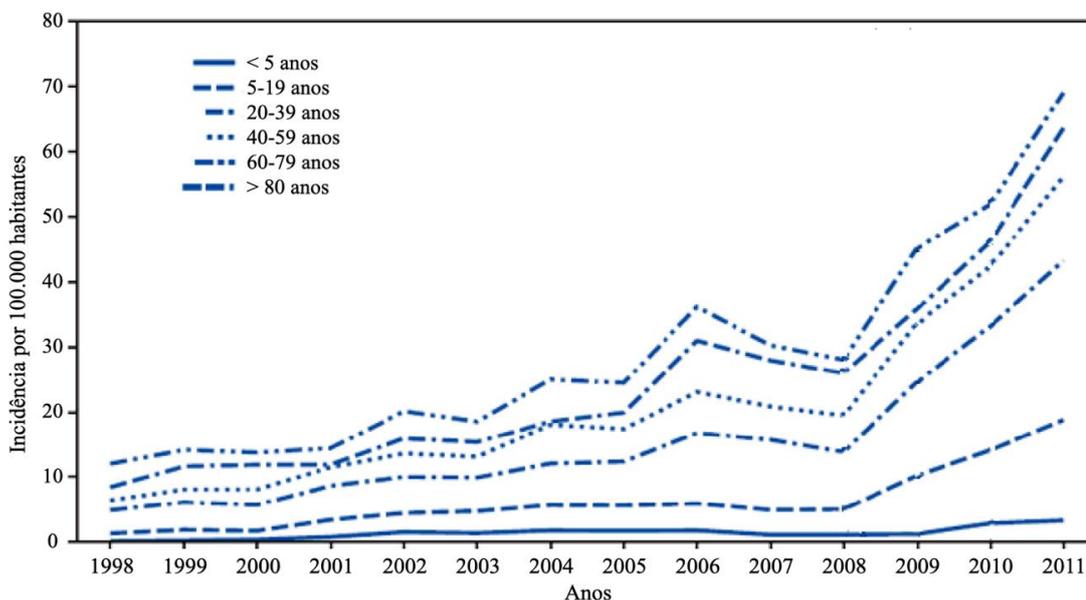
Legenda: No diagrama, as setas grossas representam maior influência de uma variável sobre outra. Ao passo que as setas finas representam menos influência. Dessa forma, parâmetros ambientais (clima e textura do solo) têm efeito direto sobre *Coccidioides* spp. Essas variáveis também afetam diretamente a fauna que, por sua vez, afeta o desenvolvimento de animais. Segundo a hipótese de Taylor e Baker (2019), pequenos roedores têm influência maior sobre o desenvolvimento do fungo em determinada região do que fatores climáticos e de solo.

A pluviosidade também interfere no crescimento de *Coccidioides* spp. no ambiente (KOLIVRAS; COMRIE, 2003). Segundo Kolviras e Comrie (2003), a precipitação influencia o ciclo de vida do fungo de duas formas: 1) *Coccidioides* spp. necessita do aumento da umidade do solo para crescer; e 2) o fungo necessita de um período de estiagem para dessecação dos artroconídios formados, possibilitando sua dispersão via aérea e a infecção de animais quando inalados.

### 2.1.3 Aspectos epidemiológicos

Dentre os países onde a coccidioidomicose é endêmica, os EUA têm a mais alta taxa de incidência da doença (KOLLATH *et al.*, 2019). Arizona e Califórnia são os estados do país com maior número de casos reportados (GABE *et al.*, 2017). Segundo dados do CDC (2013), a incidência da doença nos EUA aumentou de 5,3 por 100.000 habitantes em 1998 para 42,6 em 2011. Dos casos reportados, estima-se que cerca de 97% ocorreram no Arizona e na Califórnia. O estado do Arizona foi o que apresentou aumento mais drástico, com a incidência saltando de 30,5 por 100.000 habitantes em 1998 para 247,7 em 2011. Durante o período estudado, constatou-se que a incidência da doença aumentou em todas as faixas etárias, com a incidência consistentemente alta em indivíduos com mais de 60 anos (Gráfico 1) (CDC, 2013).

Gráfico 1. Incidência de coccidioomicose por 100.000 habitantes, por faixa etária, no Arizona, Califórnia, Nevada, Novo México e Utah, de 1998-2011



Fonte: Adaptado de CDC, 2013

Na Califórnia, por sua vez, em 2017, 7466 novos casos da doença foram reportados (WILSON et al., 2019). Wilson e colaboradores (2019) estimam que o custo total da doença no estado é alto: cerca de US\$ 94.000 por pessoa. Os autores destacam que no cálculo estão inclusos custos diretos, relativos ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento durante o curso da doença, e indiretos, referente à perda de produtividade.

Os EUA notificam aproximadamente 15.000 novos casos de coccidioomicose por ano. Contudo, discute-se que a real incidência da doença no país é desconhecida, porquanto estados que apresentam casos ou são locais suspeitos de endemismo, como Texas, Oklahoma, Washington, Colorado e Idaho, não reportam compulsoriamente os casos da doença (KOLLATH et al., 2019).

Além dos EUA, a coccidioomicose é uma realidade que também assola a América Latina. Apesar de não se conhecer a incidência da doença na região, casos já foram reportados na Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Guatemala, Honduras, México, Paraguai e Venezuela (LANIADO-LABORÍN et al., 2019). Neste contexto, o segundo país com maior número de casos notificados é o México (KOLLATH et al., 2019). Estima-se que a prevalência da doença no país se equipara à sua prevalência em regiões endêmicas dos EUA (ROSAS; RIQUELME, 2007). Segundo Rosas e Riquelme (2007), estados mexicanos

localizados na fronteira entre México e EUA apresentam a maior quantidade de casos clínicos da doença, assim como altas quantidade de reatividade à antígenos de *Coccidioides*. Contudo, em 1995, mesmo com 1500 casos reportados até a data, a coccidioidomicose deixou a lista de doenças de notificação compulsória do país (LANIADO-LABORÍN et al., 2019)

Casos de coccidioidomicose também foram reportados em outros mamíferos, incluindo primatas não humanos, cachorros, equinos, camelídeos e morcegos (CORDEIRO et al., 2012; FERNANDEZ et al., 2018; KOISTINEN et al., 2018; DAVIDSON et al., 2019). O primeiro caso da doença em cachorro foi reportado em 1940, cerca de uma década após o isolamento do fungo a partir de amostras de solo (STEWART; MEYER, 1932; FARNESSE, 1940). O relato de infecções por *Coccidioides* spp. em cachorros se tornou, então, indicativo de áreas com potencial risco de infecções humanas (DERESINSKI; MIRELS, 2019). As manifestações clínicas da doença em cachorros e humanos apresentam como similaridade a quantidade de casos assintomáticos, os sintomas respiratórios iniciais e casos de doença disseminada. Contudo, em cachorros, a quantidade de casos disseminado da doença é maior do que em humanos: ao passo que, em humanos, cerca de 1% das infecções se disseminam para outros órgãos além do pulmão, em cachorros, esse número é de 25% (DAVIDSON et al., 2019).

#### **2.1.4 Manifestações clínicas**

As manifestações clínicas da coccidioidomicose são variáveis. Embora sintomas respiratórios brandos sejam as manifestações mais relatadas pelos pacientes, as infecções por *Coccidioides* spp. podem progredir para doença respiratória grave ou para a forma disseminada da doença. Estima-se que 60% dos pacientes infectados pelo fungo são assintomáticos e que 95% das pneumonias causadas pelas espécies de *Coccidioides* são autolimitadas (STOCKAMP; THOMPSON III, 2016).

Os sintomas respiratórios da infecção por *Coccidioides* spp. são indistinguíveis de pneumonia bacteriana. Quadro clínico de dispneia, tosse, dor no peito, febre, fadiga, vermelhidão na pele e artralgia são os mais relatados e ocorrem cerca de 3 semanas após a exposição e inalação de artroconídios (THOMPSON III, 2011; MALO et al., 2014; STOCKAMP; THOMPSON III, 2016). Estima-se que, em regiões endêmicas, pneumonias causadas pelo fungo possam representar até 29% das pneumonias adquiridas na comunidade (VALDIVIA et al., 2006; TWAROG; THOMPSON III, 2015). Desta forma, é enfatizado que uma anamnese bem executada, ou seja, incluindo informações acerca do histórico de

residência ou viagens para regiões endêmicas, assim como exposição a fatores de risco, tais como tempestades de areia, construções e períodos seguidos da estação chuvosa, é extremamente importante para o diagnóstico precoce da infecção (GALGIANI et al. 2016; GABE et al., 2017). O desenvolvimento de eritema nodoso ou multiforme em alguns pacientes é considerado um prognóstico favorável (STOCKAMP; THOMPSON III, 2016). Ademais, regressão espontânea do quadro clínico apresentado nas infecções respiratórias primárias por *Coccidioides* spp. é relatado mesmo sem a administração de terapia antifúngica (MALO et al., 2014).

A coccidioidomicose extrapulmonar ocorre em menos de 5% dos pacientes imunocompetentes. A disseminação da infecção ocorre por meio da via hematogênica ou linfática, podendo envolver diversos órgãos e tecidos, como pele, sistema nervoso central, sistema musculoesquelético e linfonodos (STOCKAMP; THOMPSON III, 2016). Casos disseminados da infecção são mais comuns em pacientes imunossuprimidos por doença, pelo uso de medicamentos ou durante a gravidez (KIRKLAND; FIERER, 2018). A etnia também se apresenta como um fator que predispõe indivíduos infectados pelo fungo a desenvolver a coccidioidomicose extrapulmonar. Pesquisas mostram que afrodescendentes têm cerca de duas vezes mais chances de progredir da infecção respiratória primária para a disseminada (ODIO et al., 2018). Quando não corretamente diagnosticada e tratada, a coccidioidomicose extrapulmonar pode ser fatal (GALGIANI et al., 2016). Portanto, o diagnóstico precoce é essencial para o tratamento apropriado do paciente.

### **2.1.5 Diagnóstico**

#### **2.1.5.1 Diagnóstico Microbiológico**

O padrão ouro para diagnóstico da coccidioidomicose é a visualização de esférulas, estruturas fúngicas características da fase parasitária de *Coccidioides* spp., ou isolamento do fungo em cultura de amostras clínicas (Figura 7) (MALO et al., 2014; STOCKAMP; THOMPSON, 2016). As esférulas podem ser visualizadas em diversos estágios de desenvolvimento e tamanho, podendo variar de 15 a 100  $\mu\text{m}$  de diâmetro (Figura 7C, 7D, 7E e 7F). Os materiais para pesquisa fúngica provenientes de indivíduos com suspeita de infecção pelo patógeno são, em sua maioria, provenientes de secreções respiratórias, como escarro. Espécimes clínicos de coleta mais invasiva, tais como lavado broncoalveolar, líquido cefalorraquidiano e biópsia de tecido pulmonar, permitem, também, o diagnóstico da infecção

(MALO *et al.*, 2014). O exame direto é realizado pela visualização da amostra em microscópio óptico precedido pelo tratamento do espécime clínico, expondo-o à substância clarificadora, como, por exemplo, hidróxido de potássio (KOH) a 30%. Após o preparo da amostra, esfregaços e *imprints* são preparados em lâminas-lamínula, podendo ser corados para facilitar a visualização das estruturas fúngicas (CORDEIRO, 2019).

As espécies do gênero *Coccidioides* podem crescer em uma gama de meios para crescimento fúngico (CORDEIRO, 2019). Quando incubadas em ágar Sabouraud dextrose 2% acrescidos ou não de agentes antimicrobianos, o crescimento de culturas de amostras clínicas pode ser observado após cerca de 7 dias de incubação a 25 °C. A observação macromorfológica das colônias revela isolados que apresentam aspecto algodonofo de coloração branca (Figura 7A). Por sua vez, a análise micromorfológica do micélio revela hifas hialinas septadas. Após a maturação do micélio, pode-se observar artroconídios, a estrutura infectante da forma saprofítica das espécies do gênero *Coccidioides*, separados entre si por células disjuntoras (Figura 7B).

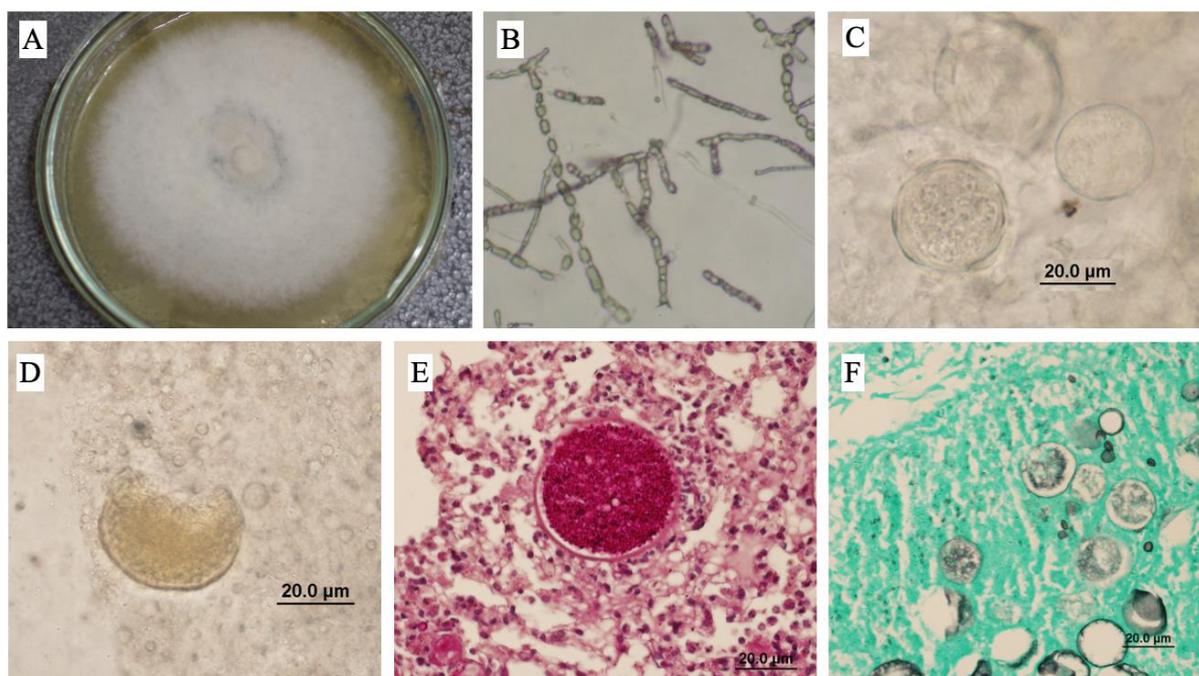


Figura 7. Aspectos macroscópicos e microscópicos de *Coccidioides* spp. (A) Aspecto macromorfológico da colônia de *Coccidioides posadasii* (CEMM, 2014); (B) Aspecto microscópico do micélio, apresentando hifas hialinas septadas e artroconídios separados entre si por células disjuntoras (CEMM, 2014); (C, D) Esférulas, estrutura fúngica parasitária, que podem ser visualizadas a partir de espécimes biológicos infectados, em diferentes estágios de desenvolvimento, inclusive esférulas rompidas liberando os endósporos (CEMM, 2011); (E)

Esférula após coloração de tecido com ácido periódico-Schiff (PAS) (CEMM, 2014); (F) Presença de esférulas (estruturas esféricas escurecidas) após coloração de tecido com Grocott Gomori (CEMM, 2014).

#### 2.1.5.2 Diagnóstico Sorológico

Em prática, nos EUA, o diagnóstico sorológico é o mais amplamente utilizado para a coccidioidomicose (GABE et al., 2017). Testes como precipitina, fixação do complemento, imunodifusão, aglutinação de partículas em látex e ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) são técnicas utilizadas para diagnóstico da doença. Esses testes são baseados na detecção dos anticorpos imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG), sendo executados em larga escala em laboratórios de referência, usando kits comerciais (SABOULLE, 2007).

Os testes que compreendam tanto a detecção de IgM quanto a de IgG são mais recomendados devido à variação da presença e quantidade dos anticorpos estudados no sistema circulatório do indivíduo infectado durante o curso da doença, assim como da sua capacidade de produzir resposta imune contra o patógeno (STOCKAMP; THOMPSON, 2016). As reações positivas para IgM ocorrem principalmente no início da infecção por *Coccidioides*, podendo perdurar do 8º dia ao 3º mês de infecção. Em contrapartida, reações positivas para IgG são detectadas mais tardiamente no curso da doença, a partir do 3º mês de infecção.

Os testes de precipitina e de aglutinação de partículas em látex detectam essencialmente IgM, sendo, por esse motivo, mais indicados para diagnóstico da doença nas fases iniciais. Fixação do complemento, método considerado referência no diagnóstico sorológico da coccidioidomicose, detecta, por sua vez, anticorpos de IgG (PAPPAGIANIS; ZIMMER, 1990). Portanto, esse método pode ser utilizado para monitoramento da evolução da doença, podendo, ainda, ser revertido para negativo após o controle da doença. Contudo, altas titulações de IgG são sugestivas de disseminação da doença (PAPPAGIANIS, 2001).

Diagnósticos feitos por ELISA são comumente executados visto que a técnica apresenta como vantagens a detecção concomitante de IgM e IgG, além de apresentar alta especificidade e sensibilidade (respectivamente, 98,5% e 95,5%) (MARTINS et al., 1995).

### 2.1.5.3 Diagnóstico Molecular

Técnicas moleculares também são utilizadas no diagnóstico de infecções por *Coccidioides* spp. Métodos baseados em reação em cadeia da polimerase (PCR) e hibridização de DNA têm sido empregados para a detecção do fungo em amostras ambientais e em espécimes clínicos que não apresentaram crescimento em cultura (UMEYAMA et al., 2006; BINNICKER et al., 2007). Ademais, o diagnóstico molecular da infecção a partir de amostra coletada do paciente elimina o risco de manusear a fase filamentosa infectante do patógeno, além de proporcionar alta sensibilidade e especificidade (BINNICKER et al., 2007; VUCICEVIC et al., 2010).

Diversas pesquisas buscam *loci* no genoma do fungo capazes de identificá-lo eficientemente a partir de espécimes clínicos. Neste contexto, os seguintes *loci* apresentaram resultados promissores na identificação das espécies de *Coccidioides*: região ITS (*internal transcribed spacer*) do DNA ribossomal (BINNICKER et al., 2007; TINTELNOT et al., 2007); antígeno antígeno-2/rico-em-prolina (*Ag2/PRA*) (BIALEK et al., 2004); antígeno específico de *Coccidioides* (*CSA*) (PAN; COLE, 1995). Contudo, chama-se atenção para a necessidade de uma sequência de nucleotídeos alvo ótima para diagnóstico molecular da doença (UMEYAMA et al., 2006; DUARTE-ESCALANTE et al., 2014). Apesar de estudos apresentarem técnicas moleculares como promissoras, seu uso não é totalmente difundido (GAGO et al., 2014).

A técnica MALDI-TOF MS (*matrix-assisted laser desorption / ionization time-of-flight mass spectrometry*) é uma tecnologia que tem sido utilizada para identificação de leveduras e fungos dimórficos, incluindo *Coccidioides* spp. (PATEL, 2019; WALSH; MCCARTHY, 2019).

## 2.2 Tratamento da coccidioidomicose

As infecções por fungos dimórficos apresentam inúmeros desafios para o sistema imune do hospedeiro (GOUGHENOUR; RAPPLEYE, 2017). Nas infecções pelos fungos do gênero *Coccidioides*, por exemplo, após a inalação de artroconídios, a primeira linha de defesa do organismo é a fagocitose. Contudo, apesar de serem estruturas exclusivamente extracelulares, as esférulas maduras debelam a atuação de células fagocitárias devido ao seu tamanho, que pode variar de 15 a 100  $\mu\text{m}$  (DYKE et al., 2019).

O tratamento de patogenias causadas por fungos dimórficos apresenta, também, desafios para a terapia antifúngica. Alguns aspectos inerentes a esses fungos tornam o tratamento dessas infecções mais laborioso: a necessidade de entrega sistêmica de medicamentos em concentrações adequadas, a necessidade de tratamento prolongado, a potencial latência da infecção e a falta de testes de sensibilidade padrões *in vitro* (GOUGHENOUR; RAPPLEYE, 2017).

As diretrizes atuais para o tratamento da coccidioomicose recomendam uma terapia individualizada, dependendo dos fatores de riscos predisponentes do paciente e da severidade clínica da infecção (GALGIANI et al., 2016). Devido à variedade de manifestações clínicas apresentadas pela doença, a duração do tratamento pode variar de 3-12 meses ao uso de medicamentos de forma contínua (KOLLATH et al., 2019). Recomenda-se que, nos casos mais graves da doença, quando a infecção alcança o sistema nervoso central, o paciente utilize antifúngicos a vida toda (GALGIANI et al., 2016).

As classes de antifúngicos mais comuns no tratamento da coccidioomicose são polienos e os derivados azólicos (THOMPSON et al., 2019). Introduzida no mercado na década de 1950, a anfotericina B ainda é uma das escolhas para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas, incluindo a coccidioomicose (OURA et al., 1955; GOUGHENOUR; RAPPLEYE, 2017). O uso do medicamento apresenta, contudo, diversos efeitos colaterais, dentre os quais destacam-se: nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, hipocalcemia, hipomagnesemia, acidose metabólica, anemia e poliúria (SAWAYA et al., 1995; YEO et al., 2006; METZGER; GILL, 2009). Efeitos relacionados à infusão do medicamento, tais como dispneia, flebite e calafrios, também são relatados (THOMPSON III et al., 2019).

Derivados azólicos também são utilizados no tratamento da coccidioomicose. O fluconazol é um dos antifúngicos mais comumente prescritos para casos da doença devido ao seu baixo custo, sua biodisponibilidade e sua tolerabilidade. Porém, efeitos adversos são relatados; dentre eles: hepatotoxicidade e toxicidade cardíaca devido ao uso prolongado são os mais graves (THOMPSON III et al., 2019). Outro derivado azólico também frequentemente prescrito no tratamento da coccidioomicose é o itraconazol. Recomenda-se, contudo, que seja realizado monitoramento terapêutico da droga, pois estudos mostram que sua absorção é errática e sua biodisponibilidade é limitada (ANDES et al., 2009). Ademais, o medicamento apresenta baixa capacidade de penetração no sistema nervoso central. O voriconazol também pode ser utilizado no tratamento da doença. Esse medicamento, porém, é prescrito com maior frequência para pacientes intolerantes ou refratários ao fluconazol e ao itraconazol (THOMPSON III et al., 2019). Apesar de poucos trabalhos analisarem o potencial

do posaconazol no tratamento da infecção, foi reportado sucesso terapêutico ao se utilizar o medicamento em casos refratários de coccidioidomicose disseminada (STEVENS et al., 2007).

## **2.3 A coccidioidomicose no Brasil**

### ***2.3.1 Histórico da coccidioidomicose no Brasil***

Os dois primeiros casos de coccidioidomicose no Brasil foram reportados no final da década de 1970 (GOMES et al., 1978; VIANNA et al., 1979). O primeiro ocorreu em 1978, em Pirapiranga, cidade localizada na região semiárida da Bahia. Apresentando sintomas respiratórios, incluindo tosse seca persistente, o paciente foi erroneamente tratado com medicamentos para tuberculose. Após a submissão do paciente à lobectomia, o exame histopatológico do espécime revelou a presença de estruturas sugestivas de esférulas de *Coccidioides* spp. (GOMES et al., 1978).

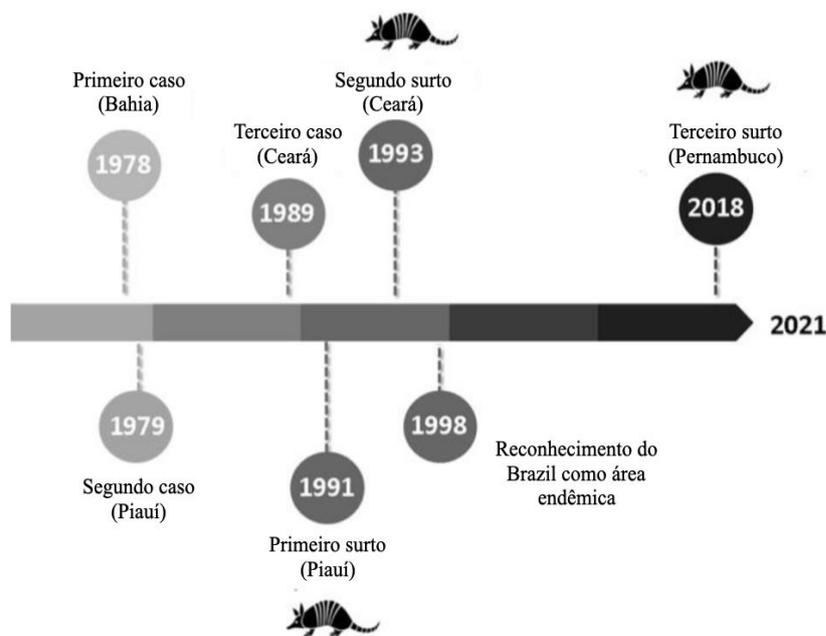
O segundo caso reportado da doença no país ocorreu um ano depois, em 1979 (VIANNA et al., 1979). O paciente de 35 anos de idade, natural de Floriano, Piauí, apresentou-se ao ambulatório hospitalar da cidade relatando dor epigástrica. A radiografia torácica do paciente revelou múltiplos nódulos pulmonares e a cultura a partir do escarro do paciente se mostrou negativa para *Mycobacterium tuberculosis*. Apesar do isolamento do agente etiológico suspeito não ter sido possível, o paciente apresentou reatividade cutânea para coccidioidina e a biópsia pulmonar revelou esférulas características da fase parasitária de *Coccidioides* spp. (VIANNA et al., 1979).

O terceiro caso da doença somente foi relatado 10 anos depois, em 1989, em Jaguaribe, Ceará (KUHL et al., 1989). O paciente, homem de 74 anos, buscou assistência médica relatando disfonia progressiva nos últimos 6 meses. Sem apresentar sintomas respiratórios, o paciente foi diagnosticado presuntivamente com carcinoma. Contudo, o exame histopatológico realizado a partir de uma prega vocal do paciente apresentou esférulas de *Coccidioides* spp. (KUHL et al., 1989).

A atenção da comunidade científica internacional recaiu sobre a coccidioidomicose no Brasil quando o primeiro surto registrado da doença foi relatado no país. Nas regiões mais afastadas dos grandes centros urbanos do nordeste brasileiro, uma atividade recreativa corriqueiramente realizada é a caçada ao tatu (*Dasypus novemcinctus*). Nesse contexto, em agosto de 1991, em Oeiras, Piauí, três homens, de 11, 24 e 38 anos de

idade, e oito cachorros de caça foram à caça do animal (WANKE et al., 2000). Uma vez que os tatus cavam tocas para se proteger de predadores, essa atividade normalmente envolve intenso revolvimento de terra e, conseqüentemente, exposição a aerossóis de poeira (WANKE et al., 2000; SAWYER et al., 2012). Dessa forma, nove dias após a caçada, os três homens adoeceram, desenvolvendo pneumonia grave. Os oito cachorros que acompanharam homens na atividade também adoeceram, três deles morrendo poucos dias depois. O diagnóstico foi feito com base no exame direto e cultura do escarro coletado dos pacientes, além de teste de reatividade cutânea à esferulina. Os espécimes coletados também foram inoculados em camundongos, confirmando o diagnóstico de infecção por *Coccidioides* spp. (WANKE et al., 2000).

Além da microepidemia de coccidioidomicose previamente descrita, mais dois episódios similares foram relatos no Brasil (SIDRIM et al., 1997; ARAÚJO et al., 2018). Em 1994, em Aiuaba, Ceará, quatro homens e dois cachorros apresentaram sintomas respiratórios agudos após a caçada ao tatu (SIDRIM et al., 1997). Um ano após esse evento, o Brasil foi incluído na lista internacional de países onde a doença é endêmica, com área de ocorrência se limitando à região semiárida do país (PAPPAGIANIS, 1998). Por fim, mais recentemente, em 2017, em Serra Talhada, Pernambuco, três homem da mesma família buscaram assistência médica apresentando tosse e febre após a caçada (Figura 8) (ARAÚJO et al., 2018).



Fonte: Adaptado de CORDEIRO et al., 2021

Figura 8. Linha do tempo com os principais eventos relacionados à coccidioidomicose no Brasil.

### 2.3.2 Aspectos epidemiológicos da coccidioidomicose no Brasil

Todos os casos de coccidioidomicose reportados no Brasil ocorreram na região nordeste do país. Além da localização geográfica, os casos reportados compartilham características clínicas e epidemiológicas: todos os pacientes eram do sexo masculino, com idades variando de 11 a 82 anos, e a maioria relatou ter participado da caçada ao tatu pelo menos duas semanas antes de os primeiros sintomas da doença se apresentarem. Ademais, todos os casos foram relatados durante a estação seca na região, entre os meses de setembro e janeiro.

Acerca das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes, 134 tiveram coccidioidomicose pulmonar aguda e dois tiveram a forma crônica da doença. Em seu estudo, Deus-Filho e colaboradores (2010), apresentam casos de manifestações extrapulmonares, incluindo reações dermatológicas de hipersensibilidade em 13 dos 30 pacientes estudados. Dentre as reações dermatológicas descritas, predominaram eritema nodoso e multiforme, assim como lesões eritemato-escamosas (DEUS-FILHO et al., 2010). Brilhante e colaboradores (2008) relataram um caso de pericardite coccidioidal.

No Brasil, a coccidioidomicose não é uma doença de notificação compulsória. Dessa forma, não existem dados clínicos e epidemiológicos oficiais disponíveis. Contudo, a literatura científica indica que, apesar do emprego de terapia antifúngica, dois casos da doença evoluíram para a morte dos pacientes (VERAS et al., 2003; MORAIS et al., 2020).

A correlação entre os casos reportados da doença no Brasil e a caçada ao tatu, uma atividade cultural recreativa executada primordialmente por homens, foi inicialmente estabelecida por Sidrim e colaboradores (1997) e Wanke e colaboradores (2000). No Brasil, a maioria dos pacientes infectados pelo fungo relatam ter executado a atividade poucos dias antes de apresentar os primeiros sintomas da doença (WANKE et al., 1999; SIDRIM et al., 1997; ARAÚJO et al., 2018). Nesse contexto, assim como os cachorros nos EUA, o tatu é considerado um animal sentinela para as infecções por *Coccidioides* spp. no Brasil (EULÁLIO et al., 2000; DERESINSKI; MIRELS, 2019).

A relação ecológica entre *C. posadasii* e tatus foi, então, estudada por Eulálio e colaboradores (2000). Os autores capturaram 26 tatus aparentemente saudáveis em diferentes regiões do Piauí, estado onde a coccidioidomicose é endêmica. Apesar de não terem sido observadas anomalias ou elementos fúngicos nos órgãos excisados e examinados dos animais, três deles apresentaram resultado positivo para cultura de *Coccidioides* spp. (EULALIO et al., 2001). Como mamíferos terrestres que cavam suas tocas para abrigar a prole durante seu

desenvolvimento inicial e para proteger-se de predadores, esses animais são muito vulneráveis à exposição e conseqüente infecção por *Coccidioides* spp.

Fatores abióticos também influenciam a distribuição das espécies de *Coccidioides* no ambiente. Apesar de existirem poucos estudos acerca do tema, características físico-químicas do solo têm influência sobre a distribuição do fungo na natureza. No Brasil, um único trabalho detalha as propriedades granulométricas e mineralógicas de solos onde *C. posadasii* foi identificado (CORDEIRO et al., 2006). Em sua pesquisa, Cordeiro e colaboradores (2006), apresentam que o fungo foi isolado em solos com pH quase neutro (pH 6,5) e de textura arenosa. Contudo, mais estudos ambientais de locais onde a coccidioidomicose é endêmica no Brasil são necessários para melhor compreensão da correlação entre fatores abióticos e a distribuição de *Coccidioides* spp. no ambiente.

# **CAPÍTULO I**

**A BUSCA POR NOVAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA A  
COCCIDIOIDOMICOSE**

### 3.1 NOVOS ANTIFÚNGICOS

A toxicidade apresentada pelas atuais drogas utilizadas no tratamento de micoses é uma preocupação clínica latente. O desenvolvimento de terapias antifúngicas eficientes e não tóxicas ao hospedeiro guia pesquisas na busca por novas substâncias capazes de tratar essas infecções (CORDEIRO et al., 2014; PAUL et al., 2016; BRILHANTE et al., 2018).

O potencial risco da coccidioomicose somado ao limitado arsenal terapêutico disponível contra a infecção e aos efeitos colaterais apresentados por esses medicamentos torna a prospecção por novas drogas com atividade contra o fungo uma necessidade atual. Nesse contexto, novas formulações de antifúngicos já usualmente prescritos têm sido desenvolvidas, assim como tem-se buscado novos agentes com potencial contra essa infecção, com toxicidade reduzida, novos mecanismos de ação e alvos celulares (CORDEIRO et al., 2006; CORDEIRO et al., 2016; PAUL et al., 2016).

#### 3.1.1 Prometazina

A prometazina ((RS)-N,N-dimetil-1-(10H-fenotiazin-10-il) hidrocloreto de propan-2-amina) é um medicamento derivado da fenotiazina (Figura 9) (CANTISANI *et al.*, 2013). Suas propriedades anti-histamínicas, anticolinérgicas e antidopaminérgicas o torna indicado para o tratamento de alergias, náusea e vômito e como sedativo (YANAI, 2012) (YANAI, 2012). Essas propriedades são conferidas à droga devido ao seu mecanismo de ação: a prometazina atua como antagonista direto dos receptores mesolímbicos de dopamina, dos receptores alfa-adrenérgicos e dos receptores H1 no cérebro (SOUTHARD; AL KHALILI, 2020).

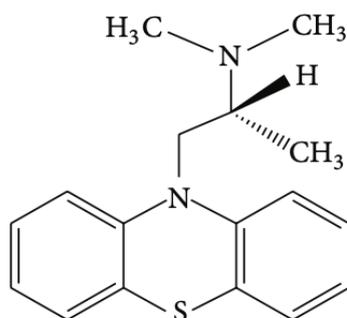


Figura 9. Estrutura da prometazina

A prometazina pode ser administrada por via oral, retal, intramuscular ou intravenosa. Sua absorção pelo trato gastrointestinal é eficiente. As concentrações máximas no plasma são obtidas 2 a 3 horas após sua administração por via oral ou intramuscular. O pico plasmático quando administrado por via retal, por sua vez, é alcançado cerca de 8 horas a administração. A biodisponibilidade da prometazina é de cerca de 25% quando administrada por via oral. Ademais, o caráter lipossolúvel do medicamento faz com que ele alcance diversos tecidos do corpo e atravesse a barreira hematoencefálica, aspecto importante para tratar casos de infecções fúngicas disseminadas. A meia-vida da droga varia de acordo com a forma de administração, sendo necessário de 12 a 15 horas para que a concentração plasmática do medicamento reduza pela metade (CANTISANI et al., 2013).

O metabolismo da prometazina ocorre primordialmente no fígado. No órgão, a droga passa por um processo de biotransformação sendo metabolizada em sulfóxido de prometazina e, em menor quantidade, em dimetilprometazina (CANTISANI et al., 2013). Devido à alta capacidade de distribuição nos tecidos, incluindo o tecido nervoso, os efeitos colaterais mais relatados durante o uso do medicamento estão relacionados à depressão do sistema nervoso central. Efeitos adversos relacionados a ação anticolinérgica e antidopaminérgica da prometazina, tais como retenção de urina, constipação, pseudoparkinsonismo e distonia aguda, são relatados (SOUTHARD; KHALILI, 2020).

Diversos estudos demonstram o potencial antimicrobiano da prometazina sobre variados microrganismos (IATTA et al., 2017; SIDRIM et al., 2017; BRILHANTE et al. 2018; CORDEIRO et al., 2020). Brilhante e colaboradores (2018) observaram diminuição no tamanho da célula, danos na membrana celular e alteração na polarização da membrana mitocondrial, quando isolados de *Candida tropicalis* resistentes a derivados azólicos eram expostos à droga. Sidrim e colaboradores (2016), por sua vez, investigaram a ação da droga sobre biofilmes de *Burkholderia pseudomallei*. Em seu trabalho, os autores notaram que a prometazina foi capaz de alterar a estrutura do biofilme de *B. pseudomallei*, facilitando a penetração e melhorando o efeito de antibióticos sobre a bactéria.

### **3.1.2 Ciclosporina A**

A ciclosporina A faz parte de um grupo diverso de compostos que têm como base química estrutural 11 aminoácidos interligados em uma estrutura cíclica, produzidos como metabólitos secundários de fungos, principalmente *Tolypocladium inflatum* (Figura 10) (AHN et al., 2014). Descoberta e isolada em 1976, a molécula foi introduzida na ciência como um

novo antifúngico (DREYFUSS et al., 1976). A atividade imunossupressora da droga foi descoberta posteriormente e, desde então, suas prescrições mais comuns são como agente imunossupressor para pacientes com órgão transplantado e com doenças autoimunes, como artrite reumatoide, algumas formas de dermatite atópica e psoríase (BOREL ET AL., 1976; VON AHSEN; CHAN, 2012).

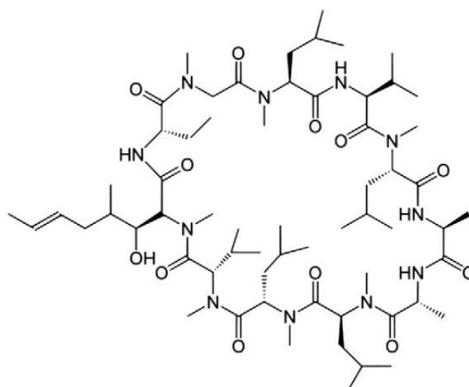


Figura 10. Estrutura da ciclosporina A

A ciclosporina A pode ser administrada de forma oral ou intravenosa. Sua meia vida varia de 8 a 27 horas, com o pico de concentração plasmática sendo alcançado 2 horas após a administração (TAPIA et al., 2020). Estima-se que a biodisponibilidade do medicamento é de cerca de 30%. Contudo, caso o paciente apresente agravantes que impeçam sua correta absorção, como disfunção gastrointestinal, esse valor pode atingir 5% (AKHLAGHI; TRULL, 2002).

O efeito imunossupressor da ciclosporina A é causado pela inibição da síntese de diversas citocinas essenciais para diferenciação e proliferação dos linfócitos T auxiliares, entre elas a interleucina 2 (IL-2) e o interferon- $\gamma$  (AKHLAGHI; TRULL, 2002). Após entrar na célula, a ciclosporina se liga à proteína ciclofilina (HANDSCHUMACHER et al., 1984). O complexo ciclofilina-ciclosporina, então, liga-se à calcineurina, inibindo sua ação (LIU *et al.*, 1991). A inibição da calcineurina, uma fosfatase dependente de cálcio-calmodulina, altamente conservada em células eucarióticas, impede a desfosforilação e a transcrição de fatores nucleares em linfócitos T ativados. A inibição desses fatores de transcrição, por sua vez, correlaciona-se com a diminuição dos níveis de produção de IL-2 após a ativação dos linfócitos T, impedindo sua proliferação e ativação em linfócitos T efetores. Dessa forma, a supressão da atividade da calcineurina pela ciclosporina inibe a resposta imune mediada por linfócitos T (AKHLAGHI; TRULL, 2002).

O caráter lipofílico da ciclosporina permite que ela seja distribuída para a maioria dos tecidos. Contudo, a capacidade de penetração do medicamento no sistema nervoso central é limitada (VANHOVE et al., 2016). Além da incapacidade de transpor a barreira hematoencefálica e dos efeitos nefastos inerentes à imunossupressão (infecções oportunistas), nefrotoxicidade, hipertensão e efeitos neurotóxicos leves são adversidades apresentadas após o uso do medicamento (AHSEN; CHAN, 2012).

A atividade antifúngica da ciclosporina A foi averiguada em fungos dos gêneros *Candida*, *Cryptococcus* e *Paracoccidioides* (MODY et al., 1988; LI et al., 2008; MASSUDA et al., 2011; CORDEIRO et al., 2014). Mesmo apresentando ação imunossupressora, testes com a droga em camundongos infectados com *P. braziliensis* demonstraram que a carga fúngica pulmonar decaiu após o tratamento (MASSUDA et al., 2011). O sinergismo entre polienos e derivados azólicos e a ciclosporina A contra *C. albicans* e *C. parapsilosis* foi relatado (LI et al., 2008; CORDEIRO et al., 2014).

## 3.2 HIPÓTESES CIENTÍFICAS

1. A prometazina é capaz de inibir o crescimento da forma saprofítica isolados de *C. posadasii*;
2. A prometazina possui ação sinérgica com anfotericina B e voriconazol contra a forma saprofítica de isolados de *C. posadasii*;
3. A ciclosporina A é capaz de inibir o crescimento da forma saprofítica isolados de *C. posadasii*;

## 3.3 OBJETIVOS

### 3.3.1 Objetivo geral

Investigar os efeitos da prometazina e da ciclosporina A isoladamente e da prometazina em associação com antifúngicos sobre isolados de *C. posadasii* em sua forma saprofítica.

### 3.3.2 Objetivos específicos

1. Determinar a concentração inibitória mínima dos antifúngicos anfotericina B, voriconazol, fluconazol, itraconazol e posaconazol frente a isolados de *C. posadasii*;
2. Avaliar a sensibilidade de isolados de *C. posadasii* quando expostos à prometazina;
3. Avaliar a sensibilidade de isolados de *C. posadasii* quando expostos à ciclosporina A;
4. Determinar a concentração fungicida mínima da anfotericina B, voriconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, prometazina e ciclosporina A frente a isolados de *C. posadasii*;
5. Avaliar o efeito sinérgico da prometazina em combinação com polienos ou derivados azólicos frente a isolados de *C. posadasii*;

### 3.4 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.4.1 Microrganismos e local de estudo

Neste estudo, foram avaliadas 10 cepas de *C. posadasii*. Do total de isolados estudados, sete pertencem à micoteca do Centro Especializado em Micologia Médica (Universidade Federal do Ceará - UFC) e três foram gentilmente cedidas pelo prof. Dr. Reginaldo Lima Neto (Universidade Federal de Pernambuco - UFPE). Os isolados foram obtidos a partir de amostras clínicas e ambientais e identificados por meio de cultura e análise micromorfológica, reativação de esférulas em modelo animal ou PCR (Quadro 1).

Quadro 1. Relação do número de coleção, fonte de isolamento, procedência geográfica do espécime e procedimentos de identificação dos isolados utilizados na pesquisa

Número de coleção	Fonte	Procedência	Procedimento de identificação
CEMM 01-6-085	Lavado broncoalveolar	Santa Quitéria – CE 4°19' S 40°09' W	Cultura, micromorfologia, teste de imunodifusão
CEMM 01-6-089	Lavado broncoalveolar	Solonópolis – CE 5°44' S 39°00' W	Cultura, micromorfologia
CEMM 01-6-091	Solo <sup>[1]</sup> <sub>SEP</sub> (toca de tatu)	Solonópolis – CE 5°44' S 39°00' W	Cultura, micromorfologia, <sup>[1]</sup> <sub>SEP</sub> reativação de esférulas em modelo animal
CEMM 01-6-101	Lavado broncoalveolar	Solonópolis – CE 5°44' S 39°00' W	Cultura, micromorfologia, teste de imunodifusão
CEMM 05-2-067	Lavado broncoalveolar	Jaguaribe – CE 5°53' S 38°37' W	Reação de PCR com os primers Coi9-1F e Coi9-1R
CEMM 05-4-011	Lavado broncoalveolar	Santa Quitéria – CE 4°19' S 40°09' W	Reação de PCR com os primers Coi9-1F e Coi9-1R
UFPE 299	Escarro	Serra Talhada – PE 7°98' S 38°29' W	Cultura, micromorfologia
UFPE 300	Escarro	Serra Talhada – PE 7°98' S	Cultura, micromorfologia

UFPE 301	Escarro	38°29' W	Cultura, micromorfologia
		Serra Talhada – PE	
CEMM GSP	Escarro	7°98' S	Cultura, micromorfologia
		38°29' W	
		Fortaleza	
		3°73' S	
		38°52' W	

Todos os experimentos envolvendo a manipulação dos isolados foram realizados em cabine de biossegurança de classe II em laboratório de biossegurança de nível 3, pertencente ao Departamento de Patologia e Medicina Legal da UFC, localizado no CEMM.

### **3.4.2 Inóculo**

O perfil de sensibilidade dos isolados frente às drogas testadas foi estabelecido pelo método de macrodiluição em caldo, com base nos parâmetros metodológicos determinados pelo documento M38-A2 padronizado pelo CLSI (CLSI, 2008).

A preparação do inóculo foi feita a partir da cultura dos isolados em ágar Sabouraud, incubada a 28 °C por 10 dias. Após esse período de incubação, 2 mL de salina estéril foram adicionadas ao tubo de ensaio, cobrindo a cultura crescida. Com auxílio de uma alça microbiológica, a superfície da cultura recoberta com salina foi gentilmente raspada, com intuito de se obter uma suspensão fúngica livre de resquícios de meio de cultura. A suspensão obtida foi, então, transferida para tubos de ensaio estéreis e deixadas em repouso da bancada por cerca de 10 minutos. Em seguida, para que a concentração do inóculo fosse de aproximadamente  $1 \times 10^3$  a  $5 \times 10^3$  UFC/mL, o sobrenadante contendo artroconídios e fragmentos de hifas foi diluído na proporção 1:10 em RPMI 1640 (Sigma Chemical Co., EUA) tamponado a pH 7,0 com ácido morfolinopropanosulfônico (MOPS; Sigma Chemical Co., EUA) 0,165 M.

### **3.4.3 Drogas**

Soluções estoques de anfotericina B (AMB; Sigma Chemical Co., EUA), itraconazol (ITZ; Sigma Chemical Co., EUA), fluconazol (FLZ; Sigma Chemical Co., EUA), voriconazol (VRZ; Pfizer), posaconazol (PSZ; Sigma Chemical Co., EUA), prometazina (PMZ; Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda., Brasil) e ciclosporina A (CSA; Merck, EUA).

Após a reconstituição das drogas em DMSO, as soluções estoque foram armazenadas a -20 °C e diluídas no momento do uso em RPMI 1640 tamponado a pH 7,0 com MOPS. As drogas utilizadas nos experimentos, assim como a concentração das soluções estoque, o solvente utilizado para reconstituir as drogas e as concentrações iniciais e finais testadas na pesquisa estão expostos no quadro 2.

Quadro 2. Drogas utilizadas na pesquisa, concentração da solução estoque, solvente utilizado na reconstituição e concentrações iniciais e finais testadas

Droga	Solução estoque	Reconstituição	Concentração inicial	Concentração final
AMB	1600 µg/mL	DMSO	0,06 µg/mL	1 µg/mL
ITZ	1600 µg/mL	DMSO	0,12 µg/mL	2 µg/mL
FLZ	6400 µg/mL	DMSO	3,12 µg/mL	50 µg/mL
VRZ	1600 µg/mL	DMSO	0,12 µg/mL	2 µg/mL
PSZ	1600 µg/mL	DMSO	0,12 µg/mL	2 µg/mL
PMZ	25000 µg/mL	--	32 µg/mL	512 µg/mL
CSA	6400 µg/mL	DMSO	1,56 µg/mL	25 µg/mL

#### ***3.4.4 Determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e da concentração fungicida mínima (CFM)***

Para determinação da concentração inibitória mínima (CIM), 100 µL de RPMI 1640 tamponado a pH 7,0 com MOPS foram adicionados a tubos de polipropileno com tampa rosqueada. Em seguida, 100 µL da droga previamente diluída a partir da solução estoque foram adicionados ao primeiro tubo de cada série e diluída seriadamente em escala 1:2, alcançando dessa forma as concentrações iniciais e finais previamente citadas. Por fim, 900 µL do inóculo foram adicionados em cada tubo de ensaio. Após 48 h de incubação a 35 °C, a leitura dos resultados foi feita visualmente. A CIM foi definida como a menor concentração da droga capaz de inibir 100% do crescimento fúngico, quando comparado ao controle, onde se tem o fungo crescido em meio livre de droga.

Com base nos resultados obtidos a partir da determinação da CIM, a concentração fungicida mínima (MFC) foi definida. Para determinação dessa variável, 50 µL do conteúdo dos tubos que não apresentaram crescimento visível no experimento anteriormente descrito foram semeados em ágar Sabouraud 2% dextrose. Dessa forma, todas as concentrações acima da CIM das drogas AMB, ITZ, FLZ, VRZ, PSZ, PMZ e CSA para todos os isolados testados

foram semeadas. Em seguida, o crescimento fúngico foi analisado após o período de incubação de 5 dias de incubação a 35 °C (PAUL et al., 2016). No presente trabalho, a MFC foi definida como a concentração de droga capaz de matar > 99,9% do inóculo original.

Todos os ensaios descritos no presente trabalho foram realizados em triplicata. Como controle de qualidade dos experimentos, foram utilizadas cepas de *C. albicans* ATCC 10231 e *C. parapsilosis* ATCC 22019.

### 3.4.5 Interação da prometazina com antifúngicos

Para análise da interação entre a PMZ e os antifúngicos AMB ou VRZ frente à forma saprofítica de *C. posadasii*, foi aplicada a metodologia de *checkerboard*, adaptando-a para a classe de risco do fungo estudado (ODDS, 2003). Dessa forma, o ensaio foi feito por meio de macrodiluição em caldo. Para tal experimento, o isolado CEMM 01-6-089 foi utilizado. Ao todo, oito concentrações subinibitórias de PMZ (0,25-32 µg/mL) foram testadas em conjunto com quatro concentrações subinibitórias de AMB ou VRZ (0,016-0,125 µg/mL e 0,008-0,06 µg/mL, respectivamente).

Após 48 h de incubação a 38 °C, a concentração inibitória mínima de interação de cada fármaco em conjunto foi determinada. Essa variável foi definida como a menor concentração de cada fármaco em combinação capaz de inibir 100% do crescimento do microrganismo testado, quando comparado com o controle livre de droga.

Com base na relação entre a CIM de cada droga em combinação e isolada, o índice da concentração inibitória fracionária (FICI) foi calculado (figura 11). O resultado da interação entre os medicamentos foi classificado sinérgico, quando  $FICI \leq 0,5$ ; indiferente, quando  $0,5 \leq FICI \leq 4$ ; ou antagônico, quando  $FICI > 4$ .

$$FICI = \left( \frac{\text{CIM PMZ em combinação}}{\text{CIM PMZ isolada}} \right) + \left( \frac{\text{CIM antifúngico em combinação}}{\text{CIM antifúngico isolado}} \right)$$

Figura 11. Cálculo para determinação do índice da concentração inibitória fracionária (FICI)

### 3.5 RESULTADOS

#### 3.5.1 Concentração inibitória mínima (CIM) e da concentração fungicida mínima (CFM)

Os resultados encontrados da CIM para cada droga estudada estão expressos na tabela 1. A fase filamentosa de *C. posadasii* se apresentou sensível à todas as drogas testadas, com a inibição de 100% do crescimento observado na maioria dos isolados. Os valores da CIM variaram de < 0,06 a 0,25 µg/ml para AMB; < 0,12 a 1 µg/ml para ITZ; 6,25 a 25 µg/ml para FLZ; < 0,12 a 1 µg/ml para VRZ; < 0,25 a 1 µg/ml para PSZ; < 1,56 a 12,5 µg/ml para CSA; e < 32 a 62 µg/ml para PMZ.

Tabela 1. Concentrações inibitórias mínimas (CIM) de anfotericina B, itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol, ciclosporina A e prometazina frente a isolados de *Coccidioides posadasii*.

Número de coleção	CIM (µg/ml)						
	AMB	ITZ	FLZ	VRZ	PSZ	CSA	PMZ
CEMM 01-6-085	0,25	0,5	12,5	0,5	0,5	-	-
CEMM 01-6-089	0,25	1	25	1	0,25	12,5	64
CEMM 01-6-091	<0,06	0,5	25	-	0,5	12,5	64
CEMM 01-6-101	0,125	<0,12	-	0,12	0,5	-	-
CEMM 05-2-067	0,06	0,25	12,5	1	1	<6,25	32
CEMM 05-4-011	<0,06	-	6,25	0,12	0,25	-	-
UFPE 299	<0,06	<0,12	12,5	<0,12	-	<6,25	<32
UFPE 300	<0,06	<0,12	12,5	<0,12	-	-	-
UFPE 301	0,12	0,25	25	0,25	-	-	-
CEMM GSP	0,06	-	25	0,25	1	<1,56	64

Notas: CIM: concentração inibitória mínima, expressa em µg/ml; AMB: anfotericina B; ITZ: itraconazol; FLZ: fluconazol; VRZ: voriconazol; PSZ: posaconazol; CSA: ciclosporina A; PMZ: prometazina; os traços (-) indicam que, devido à interrupção das atividades laboratoriais em decorrência da pandemia de COVID-19, a droga não foi testada frente ao isolado correspondente.

Os resultados encontrados da MFC para cada droga estudada estão expressos na tabela 2. Apesar de a inibição total do crescimento do fungo nas concentrações testadas ter sido observada quando exposto à todas as drogas, ao se inocular uma alíquota da concentração máxima testada, a MFC não pode ser determinada. Os valores da MFC foram de > 1 µg/ml

para AMB; > 2 µg/ml para ITZ; > 50 µg/ml para FLZ; > 2 µg/ml para VRZ; > 2 µg/ml para PSZ; > 25 µg/ml para CSA; e > 512 µg/ml para PMZ.

Tabela 2. Concentrações fungicidas mínimas (CFM) de anfotericina B, itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol, ciclosporina A e prometazina frente a isolados de *Coccidioides posadasii*.

Número de coleção	CFM (µg/ml)						
	AMB	ITZ	FLZ	VRZ	PSZ	CSA	PMZ
CEMM 01-6-085	> 1	> 2	> 50	> 2	> 2	-	-
CEMM 01-6-089	> 1	> 2	> 50	> 2	> 2	> 25	> 512
CEMM 01-6-091	> 1	> 2	> 50	-	> 2	> 25	> 512
CEMM 01-6-101	> 1	> 2	-	> 2	> 2	-	-
CEMM 05-2-067	> 1	> 2	> 50	> 2	> 2	> 25	> 512
CEMM 05-4-011	> 1	-	> 50	> 2	> 2	-	-
UFPE 299	> 1	> 2	> 50	> 2	-	> 25	> 512
UFPE 300	> 1	> 2	> 50	> 2	-	-	-
UFPE 301	> 1	> 2	> 50	> 2	-	-	-
CEMM GSP	> 1	-	> 50	> 2	> 2	> 25	> 512

Notas: CFM: concentração fungicida mínima, expressa em µg/ml; AMB: anfotericina B; ITZ: itraconazol; FLZ: fluconazol; VRZ: voriconazol; PSZ: posaconazol; CSA: ciclosporina A; PMZ: prometazina. (-) indicam que, devido à interrupção das atividades laboratoriais em decorrência da pandemia de COVID-19, a droga não foi testada frente ao isolado correspondente.

### 3.5.2 Interação da prometazina com antifúngicos

Os resultados encontrados da interação entre a prometazina e os antifúngicos testados expressos na tabela 3. O sinergismo entre as drogas estudadas foi observado nas concentrações subinibitórias de PMZ de 0,25 e 0,06 µg/ml, reduzindo a concentração inibitória dos antifúngicos testados. Para o isolado testado, as concentrações inibitórias de AMB e VRZ foram reduzidas em 88% e 94%, respectivamente, quando os antifúngicos foram utilizados em conjunto com a PMZ. Os resultados demonstram que as drogas testadas apresentam efeito sinérgico, uma vez que  $FICI \leq 0,5$  em todos os casos.

Tabela 3. Concentrações inibitórias mínimas (CIM) de anfotericina B, voriconazol, e prometazina isoladamente e de prometazina em conjunto com anfotericina B ou voriconazol frente a isolados de *Coccidioides posadasii*.

Cepa	100% de inibição			Redução [AMB]	FICI	100% de inibição			Redução [VRZ]	FICI
	PMZ	AMB	PMZ + AMB			PMZ	VRZ	PMZ + VRZ		
01-6-089	64	0,25	0,25 + 0,03	88%	0,12	64	1	0,25 + 0,06	94%	0,06

Notas: CIM: concentração inibitória mínima, expressa em µg/ml. AMB: anfotericina B; VRZ: voriconazol; PMZ: prometazina. FICI: concentração inibitória fracionária. Interação sinérgico quando  $FICI \leq 0,5$ ; indiferente quando  $0,5 \leq FICI \leq 4$ ; ou antagônico quando  $FICI > 4$ .

### 3.6 DISCUSSÃO

Como recomendação para o tratamento da coccidioidomicose, duas classes de antifúngicos são primordialmente prescritas: polienos (AMB) e derivados azólicos (ITZ, FLZ, VRZ e PSZ) (GALGIANI et al, 2016). O tratamento de infecções causadas por fungos dimórficos enfrenta diversos desafios, como toxicidade das drogas utilizadas e sua capacidade de distribuição por órgãos e tecidos, além da possibilidade de uso prolongado dos fármacos (VAN DYKE et al., 2019; THOMPSON III et al, 2019). Portanto, o desenvolvimento de novas drogas antifúngicas, menos tóxicas e mais eficientes, tem sido o objeto de estudo de diversas pesquisas. Somando-se a essa linha de pesquisa, existem estudo de novos alvos moleculares para o tratamento de infecções já conhecidas (CORDEIRO et al., 2014; IATTA et al., 2017; BRILHANTE et al. 2018; CORDEIRO et al., 2020). Esses estudos são facilitados pela análise do perfil de sensibilidade de microrganismos a fármacos com mecanismo de ação conhecido. A descrição de novos alvos moleculares, por sua vez, permite a ampliação do conhecimento acerca do microrganismo estudado e possibilita o aumento do arsenal de drogas utilizadas no tratamento da infecção causada.

Historicamente, a ação fungicida da AMB foi creditada à capacidade da droga de formar pequenos canais iônicos na bicamada lipídica, permeabilizando e destruindo, dessa forma, as células alvo (THOMPSON III et al, 2019). Com base em estudos que demonstraram que a formação de canais iônicos não é o principal mecanismo responsável pela ação fungicida da AMB, Anderson e colaboradores (2014) sugeriram outra hipótese para explicar o acontecimento: a AMB forma agregados extracelulares que adsorvem o ergosterol da bicamada lipídica, resultando na morte celular. Expandindo essa hipótese de mecanismo de ação da droga para outras células, os mamíferos também são afetados pelo fármaco. A hipótese dos autores sugere que os efeitos adversos decorrentes da administração da AMB ocorrem devido à adsorção do colesterol ao fármaco, que resulta na disfunção do organismo (ANDERSON et al., 2014).

O efeito fungistático dos derivados azólicos, por sua vez, é decorrente da inibição da enzima 14- $\alpha$ -demetilase dependente de citocromo P450, que impede a conversão lanosterol em ergosterol, desestabilizando a membrana celular fúngica. A inibição de enzimas CYP-dependentes de mamíferos foi reportada, sendo essa interação cruzada a principal causa dos efeitos adversos apresentados por essa classe de drogas (THOMPSON III et al, 2019).

Diante dos efeitos colaterais e da toxicidade apresentada pelas drogas utilizadas atualmente no tratamento da coccidioidomicose, avaliar a sensibilidade desse fungo a outros

compostos com atividade antifúngica é uma necessidade clínica atual. Ademais, a seleção de mecanismos de resistência a antimicrobianos é um dos principais problemas de saúde pública enfrentados atualmente no mundo. Thompson III e colaboradores (2017) demonstraram preocupação com a diminuição da sensibilidade de isolados de *Coccidioides* spp. a fluconazol. Em sua pesquisa, os autores observaram que cerca de 37% dos isolados analisados apresentaram concentrações inibitórias mínimas maiores para fluconazol do que os registrados em estudos prévios (THOMPSON et al., 2017).

Dessa forma, além de determinar o perfil de sensibilidade de isolados de *C. posadasii* a AMB, ITZ, FLZ, VRZ e PSZ, também se estudou a inibição do crescimento desses mesmos isolados quando expostos a duas drogas com mecanismos de ação distintos: PMZ e CSA. As CIM obtidas como resultado do presente estudo se mostraram condizentes com as apresentadas pela literatura, com CIM para AMB variando de 0,06-0,25 µg/ml; para ITZ, de 0,12-1 µg/ml; para FLZ, de 6,25-25 µg/ml; para VRZ, de 0,12-1 µg/ml; e para PSZ, de 0,25-1 µg/ml (CORDEIRO ET AL., 2006; RAMANI, CHATURVEDI et al., 2007; THOMPSON III et al., 2017).

Existem estudos acerca da atividade antifúngica da PMZ frente ao complexo de espécies *Fusarium solani* e a *Candida tropicalis* (BRILHANTE et al. 2018; CORDEIRO et al., 2020). As CIM de PMZ contra *C. posadasii* estão abaixo do observado por Cordeiro e colaboradores (2020) no complexo de espécies *Fusarium solani*. Em seu estudo, os autores apresentam que as concentrações de droga capazes de inibir 100% do crescimento dos isolados quando expostos à prometazina variaram de 128-256 µg/ml. Contra *C. posadasii*, por sua vez, o presente estudo demonstrou que essa inibição foi encontrada entre as concentrações 32 e 64 µg/ml da droga. Brilhante e colaboradores (2018) demonstraram o efeito inibitório da PMZ contra *Candida tropicalis*. Em seus estudos, porém, os autores definiram que a CIM seria a menor concentração de droga capaz de inibir 50% do crescimento fúngico. A mudança dessa variável impede a comparação direta entre os resultados dos trabalhos.

A ação da PMZ sobre bombas de efluxo foi descrita na literatura (IATTA et al, 2017; BRILHANTE et al. 2018; CORDEIRO et al., 2020). A inibição desse importante fator de virulência microbiano aumenta a sensibilidade de microrganismos a outras drogas (IATTA et al, 2017). A redução das CIMs de polienos ou derivados azólicos quando utilizados em conjunto com a PMZ é creditada a essa ação da droga sobre as bombas de efluxo. O efeito sinérgico entre PMZ e AMB ou VRZ foi observado no presente estudo. Os resultados obtidos demonstram que, quando utilizadas isoladamente, as CIMs de PMZ e AMB frente ao isolado testado foram de 64 e 0,25 µg/ml, sendo esses valores foram reduzidos para 0,25 e 0,03 µg/ml

para PMZ e AMB, respectivamente. Dessa forma, foi registrada uma redução de 88% na concentração de AMB para inibir 100% do crescimento de *C. posadasii*. Ao se utilizar PMZ em conjunto com VRZ, observou-se uma redução de 94% da concentração de VRZ necessária para inibir o crescimento do fungo. Valores similares de redução das concentrações inibitórias de AMB e VRZ quando utilizadas em conjunto com PMZ frente ao complexo de espécies *Fusarium solani* foram apresentadas por Cordeiro e colaboradores (2020).

Diante dos valores de CIM para PMZ encontrados nesse estudo, acredita-se que drogas que tenham como alvo molecular bombas de efluxo podem ser eficazes contra infecções causadas por *Coccidioides* spp. Por meio de citometria de fluxo, a presença de bombas de efluxo pode ser demonstrada pela análise da ejeção de rodamina 6G na presença ou ausência de glicose. Na metodologia de Li e colaboradores (2015), a incubação do fungo estudado com rodamina 6G sob constante agitação permite o acúmulo intracelular da do composto. Sabendo que as bombas de efluxo ejetam moléculas do interior da célula para o meio extracelular por meio de transporte ativo, observa-se que, na presença de glicose no meio, a atividade de efluxo é mais proeminente. Porquanto não há na literatura descrição de tal fator de virulência em *Coccidioides* spp., faz-se importante estudar mais detalhadamente o mecanismo de ação da droga sobre o gênero fúngico.

A atividade antifúngica da CSA foi demonstrada frente a espécies do complexo *Candida parapsilosis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans* (CORDEIRO et al., 2014; MASSUDA et al., 2011; LI et al., 2008; MODY et al., 1988). No presente trabalho, observou-se que a CSA foi capaz de inibir 100% do crescimento dos isolados de *C. posadasii*, com CIMs variando de <1,56-12,5 µg/ml. A capacidade inibitória da CSA frente a essa espécie fúngica se opõe à inibição da droga frente a *C. albicans*. Em seu estudo, Li e colaboradores (2008) apresentam que somente CIMs de 512 µg/ml de CSA foram capazes de inibir 50% do crescimento de *C. albicans*. O mesmo foi observado por Cordeiro e colaboradores (2014) quando *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis* foram expostas à droga. Em seu estudo, os autores apresentam que as concentrações de CSA capazes de inibir o crescimento dessas espécies foram >100 µg/ml.

A CSA atua no microrganismo como um inibidor de calcineurina. Visto que a calcineurina atua em diversas rotas metabólicas, estudos demonstram que sua inibição tem potencial fungicida contra diversas espécies fúngicas. Contra *Coccidioides* spp., a droga demonstrou alto potencial inibitório mesmo em pequenas concentrações. É importante destacar que, embora altas CIMs tenham sido encontradas por Li e colaboradores (2008) e Cordeiro e colaboradores (2014) quando a CSA foi utilizada isoladamente, o efeito sinérgico

da droga em combinação com polienos e derivados azólicos foi observado. Frente a espécies do complexo *Candida parapsilosis*, por exemplo, foram observadas FICIs de 0,07, 0,13 e 0,05 para AMB, FLZ e VRZ, respectivamente. Dessa forma, acredita-se que, frente a *Coccidioides* spp., o potencial da CSA ainda pode ser maximizado quando utilizada em conjunto com outros antifúngicos.

Embora existam trabalhos demonstrando o efeito antimicrobiano da CSA frente a diversos microrganismos, a atividade imunossupressora da droga é uma preocupação latente e discutida nos estudos *in vitro* e *in vivo* com o fármaco. Porquanto a resposta imune inata é a primeira linha de defesa contra a maioria das infecções fúngicas, poderia esperar-se que o uso clínico da CSA exacerbasse o processo infeccioso e piorasse o quadro clínico e a gravidade da infecção. Contudo, Massuda e colaboradores (2011) demonstraram que, em modelo experimental murino, o tratamento com CSA foi capaz de reduzir a quantidade de unidades formadoras de colônia no pulmão de camundongos infectados com *P. braziliensis*. Os autores ainda observaram redução no número de leveduras do fungo no pulmão e fígado por meio de análise histopatológica. Resultados similares foram obtidos por Mody e colaboradores (1988) com o uso da CSA em camundongos infectados com *C. neoformans*. Os autores observaram que todos os animais infectados pelo fungo e tratados com CSA sobreviveram durante o período experimental de 45 dias. Em contrapartida, todos animais controle estavam mortos antes do 34º dia de infecção. Portanto, com intuito de compreender melhor a ação da CSA sobre animais infectados com *C. posadasii*, acredita-se que estudos *in vivo* têm a capacidade de elucidar aspectos importantes acerca do processo infeccioso do fungo em mamíferos e o papel da droga sobre a infecção.

O presente trabalho se propôs, também, a verificar o potencial fungicida das drogas testadas. Em contrapartida aos derivados azólicos, conhecidos como drogas fungistáticas, drogas como AMB e PMZ têm seu potencial fungicida descrito na literatura (ZHAI et al., 2012; ANDERSON et al., 2014; BRILHANTE et al. 2018). Dessa forma, mesmo expondo isolados de *C. posadasii* as mais altas concentrações de ITZ, FLZ, VRZ e PSZ, esperava-se encontrar crescimento fúngico após o semeio de tubos sem crescimento visível em ágar Sabouraud 2% dextrose. As concentrações fungicidas de AMB e PMZ, contudo, não puderam ser determinadas nos experimentos realizados nesse estudo. Frente a isolados de *C. albicans* expostos à PMZ, por exemplo, Brilhante e colaboradores (2018) encontraram CIM a 64 µg/ml e CFM a 256 µg/ml. No presente estudo, ao expor isolados inibidos à CIM de 32 µg/ml à concentrações de PMZ tão altas quanto 512 µg/ml, observou-se crescimento fúngico proeminente após o semeio em meio nutritivo. Concentrações fungicidas

altas para *Coccidioides* spp. foram reportadas (RAMANI, CHATURVEDI, 2007; PAUL et al., 2016). Acredita-se que o tempo de incubação com a droga seja uma variável que influencie diretamente esse dado. Contudo, mais experimentos devem ser realizados para melhor compreensão do fenômeno. Por exemplo, a análise de componentes estruturais, como parede celular, após exposição do fungo às drogas, pode fornecer dados relevantes para elucidar a questão.

Nesse contexto, o presente trabalho comprovou o potencial inibitório da PMZ e da CSA frente a isolados de *C. posadasii*. Destaca-se, porém, que mais estudos acerca do mecanismo de ação das drogas frente ao fungo são necessários. A partir dos dados apresentados nesse estudo, aspectos como a descrição de bombas de efluxo em *C. posadasii*, função da calcineurina sobre seu metabolismo e influência da CSA sobre animais infectados pelo fungo podem ser desenvolvidos. Por fim, acredita-se que, por meio do estudo de novos alvos moleculares para inibição do fungo, o trabalho contribuiu para o desenvolvimento de novas opções de tratamento para a coccidioidomicose, uma doença reportada, mas negligenciada no Brasil.

### 3.7 CONCLUSÃO

- A PMZ foi capaz de inibir o crescimento de isolados de *C. posadasii* em sua forma saprofítica.
- A CSA foi capaz de inibir o crescimento de isolados de *C. posadasii* em sua forma saprofítica.
- Existe ação sinérgica entre PMZ e AMB ou VRZ. Quando a PMZ foi utilizada em conjunto com AMB ou VRZ, observou-se redução de 88% e 94% nas concentrações necessárias para inibir 100% do crescimento fúngico de AMB e VRZ, respectivamente.

# **CAPÍTULO II**

**COCCIDIOIDOMICOSE: OS DESAFIOS ENFRENTADOS POR UMA DOENÇA  
NEGLIGENCIADA**

#### 4.1 DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS

As doenças tropicais negligenciadas (DTNs) são um grupo de diversas enfermidades que acometem primordialmente populações vivendo em situação de pobreza e com acesso limitado a um sistema de saúde e educação eficazes. Com ocorrência registrada em quase 150 países, essas doenças prevalecem em regiões tropicais e subtropicais, principalmente em áreas rurais e zonas periféricas de centros urbanos. Como as populações mais afetadas estão em situação de pobreza, sem saneamento básico adequado e em contato próximo com os diversos agentes etiológicos e vetores de doenças, as DTNs são fatores importantes para o agravamento da pobreza. O tratamento dessas doenças, por sua vez, pode incluir drogas altamente tóxicas, com graves efeitos colaterais (OMS, 2010).

O portfólio de DTNs da Organização Mundial de Saúde (OMS) é composto por vinte doenças, são elas: úlcera de Buruli; doença de Chagas; dengue e chikungunya; micetoma e cromoblastomicose; dracunculíase; equinococose; trematódeos transmitidos por alimentos; tripanossomíase africana; leishmaniose; hanseníase; filariose linfática; teníase-cisticercose; oncocercose; raiva; escabiose; esquistossomose; geo-helminthíases; envenenamento por picada de cobra; tracoma; e boubá (OMS, 2017). No Brasil, com exceção de dracunculíase, tripanossomíase africana e boubá, existem casos reportados de todas as doenças listadas; apenas úlcera de Buruli, equinococose e oncocercose não são endêmicas na região Nordeste (MARTINS-MELO et al., 2018).

Medidas estratégicas para eliminação das DTNs são estabelecidas regularmente. Estima-se que cinco das doenças que compõem atualmente a lista de DTNs da OMS sejam erradicadas nesta década, são elas: dracunculíase, tripanossomíase africana, filariose linfática, tracoma e boubá (HOTEZ; AKSOY, 2017). Contudo, as autoridades governamentais da maioria dos países acometidos pelas DTNs têm falhado no controle das doenças. Nos últimos anos, observou-se um aumento drástico na incidência de algumas doenças, principalmente das transmitidas por vetores. No Brasil, estima-se que, de 1990 a 2016, os casos de dengue e leishmaniose tenham aumentado 5.347% e 104%, respectivamente (Quadro 3) (MARTINS-MELO *et al.*, 2018).

Quadro 3. Principais doenças tropicais negligenciadas reportadas no Brasil, modo de transmissão e porcentagem de mudança no número absoluto de casos de 1990 a 2016.

DTN	Transmissão	% de mudança no número de casos de 1990 a 2016
Doença de Chagas	Fezes de triatomíneos infectados pelo parasito <i>Trypanosoma cruzi</i>	- 36,7
Leishmaniose	Picada de flebotomíneos infectados por parasitos do gênero <i>Leishmania</i>	104,0
Visceral		120,0
Tegumentar		9,5
Esquistossomose	Penetração de cercárias de <i>Schistosoma mansoni</i>	3,8
Cisticercose	Ingestão de ovos de <i>Taenia solium</i>	- 43,1
Equinococose cística	Contato com fezes de animais que contenham ovos dos parasitos <i>Echinococcus granulosus</i>	- 59,0
Filariose linfática	Picada de mosquito infectado por <i>Wuchereria bancrofti</i>	- 95,1
Oncocercose	Picada de simulídeos infectados pelo parasito <i>Onchocerca volvulus</i>	- 98,8
Tracoma	Infecção ocular causada por <i>Chlamydia trachomatis</i>	- 24,7
Dengue	Picada de mosquitos <i>Aedes</i> spp. infectados pelo vírus da dengue	5.347,8
Raiva	Saliva de animais infectados pelo vírus da raiva	- 98,7
Infecções intestinais por nematodos/geo-helminthíases	Ingestão de alimentos contaminados por ovos; penetração ou ingestão de larvas	-18,1
Ascaridíase		-57,3
Tricuríase		340,2
Ancilostomose		31,7
Hanseníase	Infecção causada por <i>Mycobacterium leprae</i>	96,5

Fonte: Adaptado de MARTINS-MELO *et al.*, 2018

Notas: DTN: Doenças Tropical Negligenciada.

#### ***4.1.1 Parâmetros para inclusão de uma doença na lista de doenças tropicais negligenciadas***

As DTNs, em sua maioria, são doenças que não se disseminam amplamente em um curto período de tempo. Além disso, as populações mais afetadas por essas enfermidades não incluem pessoas mais abastadas ou habitantes de países de alta renda; e risco de transmissão dessas doenças para países fora das regiões tropical e subtropical são baixos. Dessa forma, de acordo com a OMS (2017), os critérios para uma doença ser classificada como tropical negligenciada são:

- 1) Afetar desproporcionalmente populações vivendo em situação de pobreza, resultando em morbidade e mortalidade, incluindo estigma e discriminação;
- 2) Afetar principalmente populações vivendo em regiões tropicais e subtropicais;
- 3) É imediatamente amenizada, controlada ou erradicada por meio da adoção de uma ou mais das seguintes estratégias de saúde pública: a) terapia preventiva; b) administração intensificada dos casos; c) controle do vetor; d) saúde pública veterinária; e 5) acesso à água limpa, saneamento básico e condições básicas de higiene; e
- 4) É negligenciada pela pesquisa quanto ao desenvolvimento de novos diagnósticos, medicamentos e outras ferramentas de controle.

As duas últimas doenças infecciosas incluídas na lista de DTNs da OMS foram as infecções fúngicas micetoma e cromoblastomicose (OMS, 2017). Apesar de essas serem as únicas micoses na lista de 20 doenças, pesquisadores discutem a inclusão da criptococose, entomofotoromicose, histoplasmose, lacaziose, paracoccidioomicose e esporotricose no portfólio (MOLLOY et al., 2017; QUEIROZ-TELLES et al., 2017; RODRIGUES, 2018; GRIFFITHS et al., 2019). De acordo com os autores, essas doenças são importantes causas de mortalidade e morbidade entre populações em situação de vulnerabilidade econômica que vivem em áreas rurais.

## **4.2 HIPÓTESE CIENTÍFICA**

A coccidioidomicose cumpre os critérios para ser classificada como uma doença tropical negligenciada.

## **4.3 OBJETIVOS**

### 4.3.1 Objetivo geral

Detalhar os principais aspectos clínicos e epidemiológicos da coccidioidomicose no Brasil e sugerir sua inclusão na lista de Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN) da Organização Mundial de Saúde (OMS)

### 4.3.2 Objetivo específico

1. Traçar um panorama biogeográfico da região Nordeste do Brasil;
2. Detalhar aspectos sociais e de saúde pública vivenciados pelas populações mais afetadas pela coccidioidomicose no Brasil.

## **4.4 MÉTODOS**

### ***4.4.1 Número de casos de coccidioidomicose no Brasil***

Pesquisas bibliográficas foram feitas nas bases de dados das plataformas PubMed (MEDLINE), LILACS e BIREME. Foram considerados artigos e teses publicados em inglês e português durante o período de 1978-2021. Foram incluídos como relevantes para o trabalho: estudos descritivos e observacionais de casos com análises quantitativas; revisões sistemáticas e teses com o histórico de casos de determinada região do Brasil; e relatos de casos. Não foram incluídos trabalhos que discutiam novas medidas de tratamento ou métodos alternativos de diagnóstico para a infecção; revisões sem análises quantitativas de casos da doença; relatos de infecções em mamíferos não humanos, mesmo com análises quantitativas; revisões sistemáticas com o histórico de casos ou estudos de casos de outros países além do Brasil. Como descritores, os seguintes termos foram utilizados na busca: Coccidioidomicose; Coccidioidomicose pulmonar; Coccidioides AND Brazil; Coccidioides AND Brasil; Coccidioidomycosis AND Brazil; Coccidioidomicose AND Brasil. O operador booleano AND foi utilizado com intuito de relacionar os descritores buscados, restringindo, dessa forma, o escopo da pesquisa. As referências foram buscadas manualmente e selecionadas com base no título de no resumo do trabalho. Dessa forma, com base nas restrições impostas na seleção dos trabalhos relevantes, estudos que relataram casos de coccidioidomicose pulmonar e extrapulmonar foram incluídos.

### ***4.4.2 Aspectos demográficos e socioeconômicos das populações afetadas pela coccidioidomicose no Brasil***

A partir da lista de municípios onde a ocorrência da coccidioidomicose foi relatada no Brasil, pode-se traçar aspectos biogeográficos, socioeconômicos, demográficos e de saúde pública da região e das populações que habitam essas regiões. As características de clima, vegetação, média pluviométrica anual e média de temperatura anual acerca da região afetada pela coccidioidomicose, por exemplo, foram obtidas a partir de dados disponibilizados nas plataformas *online* e boletins do IBGE, EMBRAPA semiárido, SUDENE, FUNCEME e INMET. As especificidades demográficas e socioeconômicas das populações que vivem em áreas afetadas pela doença, incluindo Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) dos municípios da região, além escolaridade e renda média mensal dos seus habitantes, foram

delimitadas com base em dados apresentados pelo IBGE e do Banco Mundial. Particularidades em relação ao sistema de saúde pública acessado pelas populações, por sua vez, foram elaboradas com base em dados da Organização Pan-Americana da Saúde da Organização Mundial de Saúde, do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), do Departamento de Informática do Sistema Unificado de Saúde (DATASUS) e do Sistema de Informações Hospitalares (SIH).

## 4.5 RESULTADOS

### 4.5.1 Casos de coccidioidomicose no Brasil

A partir da busca dos descritores nas bases de dados do PubMed (MEDLINE), LILACS e BIREME, 226 trabalhos relativos ao tema dessa revisão foram recuperados (70 PubMed, 115 LILACS e 41 MEDLINE) (Tabela 4). Após a remoção de 15 trabalhos duplicados nas diferentes bases de dados, 211 foram triados a partir dos seus títulos e resumos. Após a exclusão de 173 trabalhos por não se enquadrarem especificamente da coccidioidomicose no Brasil, 28 trabalhos completos foram classificados como elegíveis para a revisão. Desses, 12 foram excluídos pelos seguintes motivos: 10 tratavam-se de revisões, que incluíam dados epidemiológicos da doença no Brasil, mas não apresentavam dados quantitativos dos casos no país; e dois relatavam infecções em mamíferos não humanos. No total, 16 trabalhos descrevendo casos de coccidioidomicose no Brasil foram selecionados para o presente estudo (Figura 12).

Tabela 4. Resultados da busca dos descritores nas bases dados do PubMed, LILACS e BIREME e número de trabalhos relevantes para essa revisão.

Descritores	Resultado			Relevantes		
	PubMed	LILACS	BIREME	PubMed	LILACS	BIREME
Coccidioidomicose	5	115	2283	4	9	-
Coccidioidomicose pulmonar	1	42	546	1	8	-
Coccidioides AND Brazil	65	17	41	12	9	8
Coccidioides AND Brasil	8	16	23	3	8	8
Coccidioidomycosis AND Brazil	70	16	39	12	9	9
Coccidioidomicose AND Brasil	2	14	18	2	9	8

Notas: PubMed: base de dados que reúne conteúdos da MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica); LILACS: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde; BIREME: Biblioteca Regional de Medicina da Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS).

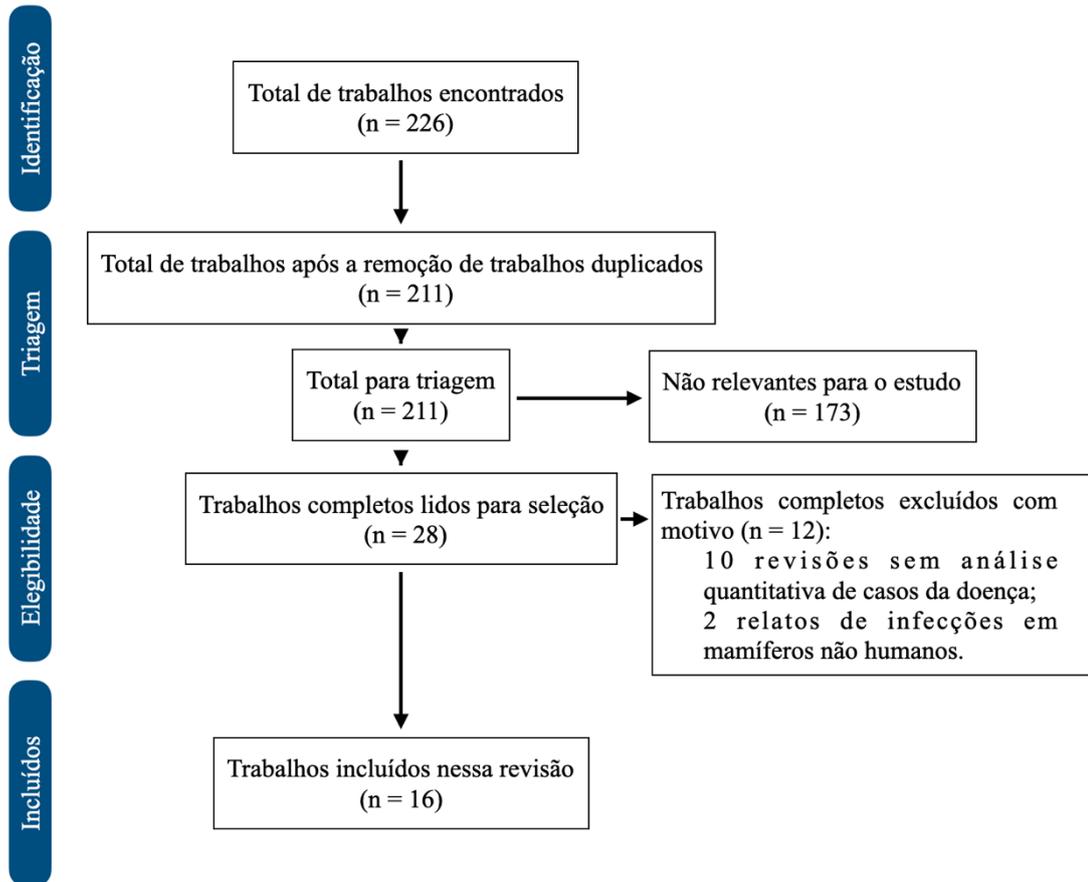


Figura 12. Diagrama da seleção de trabalhos incluídos nessa revisão.

As características gerais dos trabalhos selecionados para esse estudo, incluindo título, autores, ano de publicação, número de casos descritos e localidade de ocorrência da doença, estão descritos no quadro 4. Ao todo, com base nos dados obtidos a partir dos trabalhos selecionados para esse estudo, 136 casos de coccidioidomicose foram reportados desde 1978 no Brasil. Desses, 94 ocorreram no Piauí, 30 no Ceará, seis no Maranhão, quatro em Pernambuco e dois na Bahia (Quadro 4). Todos os casos ocorreram em municípios localizados no Nordeste do País, com a maioria se concentrando no semiárido nordestino.

Quadro 4. Características gerais dos trabalhos selecionados para essa revisão.

Bahia (2)	
<b>Título:</b>	Coccidioidomicose pulmonar. Primeiro caso nacional.
<b>Autores:</b>	Gomes, O. M.; Serrano, R.P.; Pradel, H.O.; Barros Moraes, N.L.; Varella, A.L.; Fiorelli, A.I.; Espósito, I., Saad, F.A.; Furlaneto, J.A.; Rothman, A.; Espósito, M.A.
<b>Ano da publicação:</b>	1978
<b>Município e Estado de ocorrência:</b>	Paripiranga - Bahia
<b>Número de casos:</b>	1

<p><b>Título:</b> Coccidioidomycosis in Brazil.</p> <p><b>Autores:</b> Martins, M. dos A.; de Araújo, E. da M.; Kuwakino, M.H.; Heins-Vaccari, E. M.; Del Negro, G. M.; Vozza Júnior, J.A.; Lacaz, C. da S.</p> <p><b>Ano da publicação:</b> 1997 <b>Número de casos:</b> 1</p> <p><b>Município e Estado de ocorrência:</b> Monte Santo - Bahia</p>
Ceará (30)
<p><b>Título:</b> Coccidioidomicose pulmonar em caçador de tatus.</p> <p><b>Autores:</b> Costa, F. A. M.; Reis, R. C.; Benevides, F.; Tomé, G. S.; Holanda, M. A.</p> <p><b>Ano da publicação:</b> 2001 <b>Número de casos:</b> 1</p> <p><b>Município e Estado de ocorrência:</b> Boa Viagem - Ceará</p>
<p><b>Título:</b> Coccidioidal pericarditis: a rapid presumptive diagnosis by an in-house antigen confirmed by mycological and molecular methods.</p> <p><b>Autores:</b> Brilhante, R. S. N.; Cordeiro, R. A.; Rocha, M. F. G.; Fechine, M. A. B.; Furtado, F. M.; Nagao-Dias, A. T.; Camargo, Z. P.; Sidrim, J. J. C.</p> <p><b>Ano da publicação:</b> 2008 <b>Número de casos:</b> 1</p> <p><b>Município e Estado de ocorrência:</b> Ibiapina - Ceará</p>
<p><b>Título:</b> Serologic detection of coccidioidomycosis antibodies in northeast Brazil.</p> <p><b>Autores:</b> Cordeiro, R. A.; Fechine, M. A.; Brilhante, R. S.; Rocha, M. F.; Costa, A. K.,; Nagao, M. A.; Camargo, Z. P.; Sidrim, J. J.</p> <p><b>Ano da publicação:</b> 2009 <b>Número de casos:</b> 2</p> <p><b>Município e Estado de ocorrência:</b> Catunda; Santa Quitéria</p>
<p><b>Título:</b> Coccidioidomicose pulmonar e extrapulmonar: três casos em zona endêmica no interior do Ceará</p> <p><b>Autores:</b> Togashi, R. H.; Aguiar, F. M.; Ferreira, D. B.; Moura, C. M.; Sales, M. T.; Rios, N. X.</p> <p><b>Ano da publicação:</b> 2009 <b>Número de casos:</b> 3</p> <p><b>Município e Estado de ocorrência:</b> Ceará</p>
<p><b>Título:</b> Coccidioidomycosis in armadillo hunters from the state of Ceará, Brazil.</p> <p><b>Autores:</b> Brilhante, R. S.; Moreira Filho, R. E.; Rocha, M. F.; Castelo-Branco, D. de S.; Fechine, M. A.; Lima, R. A.; Picanço, Y. V.; Cordeiro, R. de A.; Camargo, Z. P.; Queiroz, J. A.; Araujo, R. W.; Mesquita, J. R.; Sidrim, J. J.</p> <p><b>Ano da publicação:</b> 2012 <b>Número de casos:</b> 2</p> <p><b>Município e Estado de ocorrência:</b> Santa Quitéria - Ceará</p>
<p><b>Título:</b> Twelve years of coccidioidomycosis in Ceará State, Northeast Brazil: epidemiologic and diagnostic aspects.</p> <p><b>Autores:</b> Cordeiro, R. de A.; Brilhante, R. S.; Rocha, M. F.; Bandeira, S. P.; Fechine, M. A.; de Camargo, Z. P.; Sidrim, J. J.</p> <p><b>Ano da publicação:</b> 2010 <b>Número de casos:</b> 19</p> <p><b>Município e Estado de ocorrência:</b> Ceará</p>
<p><b>Título:</b> Coccidioidomycosis in a reference center in Northeast Brazil: clinical/epidemiological profile and most common radiological findings.</p>

<b>Autores:</b> Moraes, J. L. D. S.; Borges, M. C. M.; Cavalcante, L. M. M. B.; Motoyama, P. V. P.; Libório, M. P.; Távora, L. G. F.	
<b>Ano da publicação:</b> 2020	<b>Número de casos:</b> 30
<b>Município e Estado de ocorrência:</b> Ceará	
Maranhão (6)	
<b>Título:</b> Investigation of an outbreak of endemic coccidioidomycosis in Brazil's northeastern state of Piauí with a review of the occurrence and distribution of <i>Coccidioides immitis</i> in three other Brazilian states.	
<b>Autores:</b> Wanke, B.; Lazera, M.; Monteiro, P. C.; Lima, F. C.; Leal, M. J.; Ferreira Filho, P. L.; Kaufman, L.; Pinner, R.W.; Ajello, L.	
<b>Ano da publicação:</b> 1999	<b>Número de casos:</b> 5
<b>Município e Estado de ocorrência:</b> Piauí (4); Maranhão (1)	
<b>Título:</b> Eco-epidemiologia e manifestações clínicas da coccidioidomicose nos Estados do Piauí e do Maranhão.	
<b>Autores:</b> Eulálio, K. D.	
<b>Ano da publicação:</b> 2008	<b>Número de casos:</b> 100
<b>Município e Estado de ocorrência:</b> Piauí (94); Maranhão (6)	
<b>Título:</b> Manifestações cutâneo-mucosas da coccidioidomicose: estudo de trinta casos procedentes dos estados do Piauí e Maranhão.	
<b>Autores:</b> Deus Filho, A.; Deus, A. C.; Meneses, sA. de O.; Soares, A. S.; Lira, A. L.	
<b>Ano da publicação:</b> 2010	<b>Número de casos:</b> 30
<b>Município e Estado de ocorrência:</b> Piauí (28); Maranhão (2)	
Pernambuco (4)	
<b>Título:</b> Coccidioidomycosis: first cases reported in Pernambuco, Brazil.	
<b>Autores:</b> Araújo, P. S. R.; Souza Junior, V. R.; Padilha, C. E.; Oliveira, M. I.; Arraes, L. C.; Vieira, R.; Antunes, A.; Lima Neto, R. G.; Marsden, A.	
<b>Ano da publicação:</b> 2018	<b>Número de casos:</b> 3
<b>Município e Estado de ocorrência:</b> Serra Talhada - Pernambuco	
<b>Título:</b> Coccidioidomycosis in a Pediatric Patient.	
<b>Autores:</b> de Lima-Neto, R. G.; Inácio, C. P.; Costa, R. B.; de Aguiar Cordeiro, R.; Neves, W. W.; Neves, R. P.; Magalhães, O. M. C.; Filho, A. M. L.; de Araújo, P. S. R.	
<b>Ano da publicação:</b> 2021	<b>Número de casos:</b> 1
<b>Município e Estado de ocorrência:</b> Pernambuco	
Piauí (94)	
<b>Título:</b> Coccidioidomicose. Relato do primeiro caso ocorrido em nativo do Brasil.	
<b>Autores:</b> Vianna, H.; Passos, H. V.; Sant'ana, A. V.	
<b>Ano da publicação:</b> 1979	<b>Número de casos:</b> 1
<b>Município e Estado de ocorrência:</b> Floriano - Piauí	

<b>Título:</b>	Coccidioidomicose: novo caso brasileiro.	
<b>Autores:</b>	Moraes, M. A.; Martins, R. L.; Leal, I. I.; Rocha, I. S.; Medeiros Júnior, P.	
<b>Ano da publicação:</b>	1999	<b>Número de casos:</b> 1
<b>Município e Estado de ocorrência:</b>	Bertolinia - Piauí	
<b>Título:</b>	Investigation of an outbreak of endemic coccidioidomycosis in Brazil's northeastern state of Piauí with a review of the occurrence and distribution of <i>Coccidioides immitis</i> in three other Brazilian states.	
<b>Autores:</b>	Wanke, B.; Lazera, M.; Monteiro, P. C.; Lima, F. C.; Leal, M. J.; Ferreira Filho, P. L.; Kaufman, L.; Pinner, R.W.; Ajello, L.	
<b>Ano da publicação:</b>	1999	<b>Número de casos:</b> 5
<b>Município e Estado de ocorrência:</b>	Piauí (4); Maranhão (1)	
<b>Título:</b>	Eco-epidemiologia e manifestações clínicas da coccidioidomicose nos Estados do Piauí e do Maranhão.	
<b>Autores:</b>	Eulálio, K. D.	
<b>Ano da publicação:</b>	2008	<b>Número de casos:</b> 100
<b>Município e Estado de ocorrência:</b>	Piauí (94); Maranhão (6)	
<b>Título:</b>	Manifestações cutâneo-mucosas da coccidioidomicose: estudo de trinta casos procedentes dos estados do Piauí e Maranhão.	
<b>Autores:</b>	Deus Filho, A.; Deus, A. C.; Meneses, A. de O.; Soares, A. S.; Lira, A. L.	
<b>Ano da publicação:</b>	2010	<b>Número de casos:</b> 30
<b>Município e Estado de ocorrência:</b>	Piauí (28); Maranhão (2)	

#### ***4.5.2 Aspectos demográficos e socioeconômicos das regiões afetada pela coccidioidomicose no Brasil***

De acordo com o levantamento bibliográfico feito nesta revisão, casos de coccidioidomicose foram relatados em 43 municípios, distribuídos em 5 estados da região Nordeste (Figura 13). Os municípios onde os casos ocorreram, assim como informações socioeconômicas e demográficas, incluindo Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDMH), taxa de analfabetismo e renda domiciliar per capita, acerca da localidade e dos seus habitantes estão expostas no quadro 5.

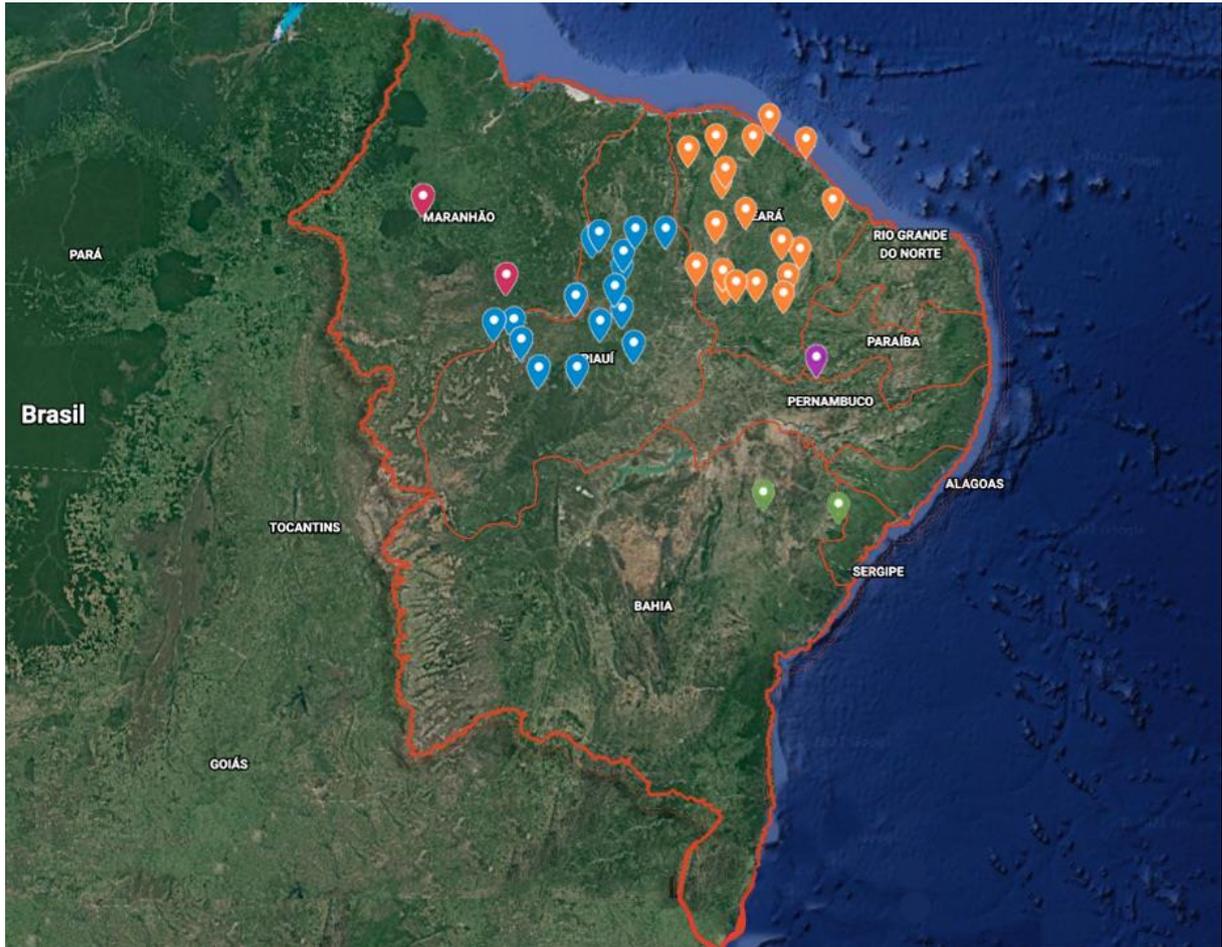


Figura 13. Ocorrência da coccidioidomicose no Brasil.

Notas: Casos da doença foram reportados em dois municípios do Maranhão (símbolos vermelhos); 18 do Piauí (símbolos azuis); 20 do Ceará (símbolos laranjas); um de Pernambuco (Símbolo roxo); e dois da Bahia (símbolos verdes).

Quadro 5. Municípios onde a coccidioidomicose foi relatada no Brasil, com seu Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) e a taxa de analfabetismo e renda domiciliar média dos seus habitantes.

Localidade de ocorrência	IDHM	Taxa de analfabetismo (%)	Renda média domiciliar per capita (R\$)
Bahia	0,660	16,2	481,18
Monte Santo	0,506	34,6	195,67
Paripiranga	0,577	25,4	270,43
Média (mediana)		30 (30)	233,05 (233,05)
Ceará	0,682	18,2	445,88

Acopiara	0,595	32,9	263,74
Aiuaba	0,569	34,3	199,36
Arneiroz	0,618	30,0	268,68
Boa Viagem	0,598	32,3	246,69
Cariús	0,597	31,4	237,33
Catunda	0,609	26,6	221,12
Fortaleza	0,754	6,8	812,61
Ibiapina	0,608	23,6	255,58
Icó	0,606	30,4	268,98
Independência	0,632	27,4	257,47
Itapagé	0,623	23,0	251,11
Jaguaribe	0,621	24,8	282,19
Lavras da Mangabeira	0,613	26,6	261,43
Parambu	0,570	36,6	207,87
Russas	0,674	18,8	301,47
Saboeiro	0,575	30,8	218,11
Santa Quitéria	0,616	26,1	229,69
Sobral	0,714	16,4	436,87
Solonópole	0,625	24,7	266,77
Trairi	0,606	22,2	203,65
Média (mediana)		26,3 (26,6)	284,54 (256,53)
Maranhão	0,639	20,4	348,72
Arame	0,512	38,0	204,78
Mirador	0,545	28,2	159,65
Média (mediana)		33,1 (33,1)	182,22 (182,22)
Pernambuco	0,673	17,4	508,82
Serra Talhada	0,661	19,9	401,48
Piauí	0,646	22,2	408,27
Antônio Almeida	0,620	25,8	282,24
Bertolândia	0,612	23,5	324,89
Campinas do Piauí	0,544	26,0	206,21
Canto do Buriti	0,576	29,0	276,43
Elesbão Veloso	0,580	34,2	269,10

Eliseu Martins	0,595	20,3	356,48
Floriano	0,700	12,3	528,55
Miguel Leão	0,623	26,6	294,58
Monsenhor Gil	0,615	23,9	269,62
Oeiras	0,634	23,8	372,24
São Félix do Piauí	0,587	31,2	308,71
São Francisco do Piauí	0,570	32,1	256,58
São João da Serra	0,582	37,8	231,88
São Lourenço do Piauí	0,595	24,1	260,25
São Miguel do Tapuio	0,556	35,6	183,26
Sebastião Leal	0,562	25,9	190,54
Tanque do Piauí	0,579	30,5	246,83
Uruçui	0,631	17,0	349,20
Média (mediana)		26,6 (25,95)	289,31 (273,02)

Fonte: IBGE, 2010

Notas: IDHM: Índice de Desenvolvimento Humano Municipal. Taxa de analfabetismo expressa em porcentagem da população. Renda média domiciliar per capita em reais. As médias e medianas correspondem aos valores dos municípios de cada estados.

Todos os casos de coccidioidomicose no Brasil foram relatados na região Nordeste. A população da região possui a menor escolaridade do país, porquanto, segundo o censo demográfico do IBGE de 2010, mais de 45% da sua população não possuía o ensino fundamental completo (33,89% no Centro-Oeste; 40,41% no Norte; 32,02% no Sudeste; e 34,2% no Sul). A taxa de analfabetismo da região é a maior do país. Estima-se que 18,5% da população do Nordeste seja alfabeto (Quadro 6).

Quadro 6. Escolaridade e taxa de analfabetismo de acordo com a região do Brasil.

<b>Região</b>	<b>Sem instrução/1º ciclo fundamental incompleto</b>	<b>1º ciclo fundamental completo/ 2º ciclo incompleto</b>	<b>2º ciclo fundamental completo ou mais</b>	<b>Taxa de analfabetismo</b>
Centro-Oeste	20,84	13,05	56,88	7,0
Nordeste	31,72	13,55	45,20	18,5
Norte	26,97	13,44	48,95	11,1
Sudeste	19,19	12,83	59,13	5,3
Sul	19,78	14,42	55,80	5,0

Fonte: IBGE, 2010

Notas: Sem instrução/1º ciclo fundamental incompleto, 1º ciclo fundamental completo/ 2º ciclo incompleto, 2º ciclo fundamental completo ou mais e taxa de analfabetismo expressos em porcentagem da população total.

A população da região Nordeste do Brasil também enfrenta desafios socioeconômicos. A região possui a menor renda média domiciliar per capita do país (R\$ 458,63) e aproximadamente 52,79% da sua população vive com menos de meio salário mínimo por mês, ficando atrás somente da região Norte, com 56,10% da população vivendo com essa renda mensal. Contudo, ao se analisar a porcentagem da população que vive com menos de ¼ do salário mínimo, a região salta para primeiro lugar, visto que 29,76% da sua população se encontra nessa situação.

Quadro 7. Renda per capita média, população que vive com renda menor que ½ salário mínimo e população que vive com renda menor que ¼ salário mínimo.

<b>Região</b>	<b>Renda média domiciliar per capita</b>	<b>População com renda &lt; ½ SM (%)</b>	<b>População com renda &lt; ¼ SM (%)</b>
Centro-Oeste	935,06	25,92	9,58
Nordeste	458,63	52,79	29,76
Norte	494,11	56,10	28,95
Sudeste	943,35	23,74	9,16
Sul	919,90	19,19	6,68

Fonte: IBGE, 2010

Notas: SM: salário mínimo. Renda média domiciliar per capita expressa em reais. População com renda menor que ½ do salário mínimo e população com renda menor que ¼ do salário mínimo expressos em porcentagem da população total.

## 4.6 A COCCIDIOIDOMICOSE NO BRASIL

Questões relacionados aos aspectos históricos e epidemiológicos da coccidioidomicose foram apresentados na Revisão de Literatura do presente trabalho. Sabendo que, no Brasil, a literatura científica somente relata casos de infecção em humanos por *Coccidioides* spp. na região Nordeste, nesse tópico do trabalho, o autor se propõe a abordar dois aspectos em relação à doença: 1) dados epidemiológicos disponibilizados por meios oficiais acerca da coccidioidomicose; e 2) aspectos biogeográficos e sociais da região Nordeste do Brasil.

### 4.6.1 Dados epidemiológicos oficiais da coccidioidomicose no Brasil

Dados epidemiológicos da coccidioidomicose no Brasil são de difícil levantamento, porquanto a doença não é de notificação compulsória no País. Além de comprometer o entendimento e a ocorrência de casos, esse fato impossibilita o estabelecimento de medidas de controle e monitoramento da doença.

Dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) mostram que, no Brasil, foram reportadas 48 mortes por coccidioidomicose de 1996-2017. Essas mortes estão distribuídas no território brasileiro da seguinte forma: cinco na região Norte, 22 na região Nordeste, 9 na região Sudeste, 11 na região Sul e uma na região Centro-Oeste. Ademais, dados do Departamento de Informática do Sistema Unificado de Saúde (DATASUS) apontam que, somente em 2011, 829 casos de coccidioidomicose foram reportados no Brasil, a maioria ocorrendo nas regiões Sul e Sudeste.

Essas informações se mostram, contudo, incongruentes com os dados apresentados pela literatura, que apresentam a doença como exclusiva da região Nordeste do País, com dois casos de morte relatados (VERAS et al., 2003; MORAIS et al., 2020). Apesar de não se conhecer detalhadamente todas as condições biogeográficas necessárias para o desenvolvimento do fungo no ambiente, sabe-se que sua ocorrência se limita a regiões áridas e semiáridas. As regiões Sul e Sudeste, por apresentarem clima subtropical predominantemente temperado, não apresentam as condições climáticas adequadas para a ocorrência da doença. Nesse contexto, os dados apresentados por órgãos governamentais apresentam divergência com a literatura científica, o que indica que outras doenças, como paracoccidioidomicose, podem ter sido incluídas na base de dados.

#### 4.6.2 Aspectos biogeográficos, sociais e de saúde pública da região Nordeste do Brasil

O Nordeste brasileiro é uma região compreende os estados de (Figura 12A). Com um território de aproximadamente 1.540.000 km<sup>2</sup>, correspondendo a 18% do território nacional, e com população de cerca de 53 milhões de habitantes, quase 25% da população brasileira, a região é uma das maiores do país. Nessa região, encontra-se o semiárido brasileiro, área de 1.128.697 km<sup>2</sup>, que comporta aproximadamente 27.900.000 habitantes em 1262 municípios, sendo, por esse motivo, a região semiárida mais populosa do mundo (Figura 12B).

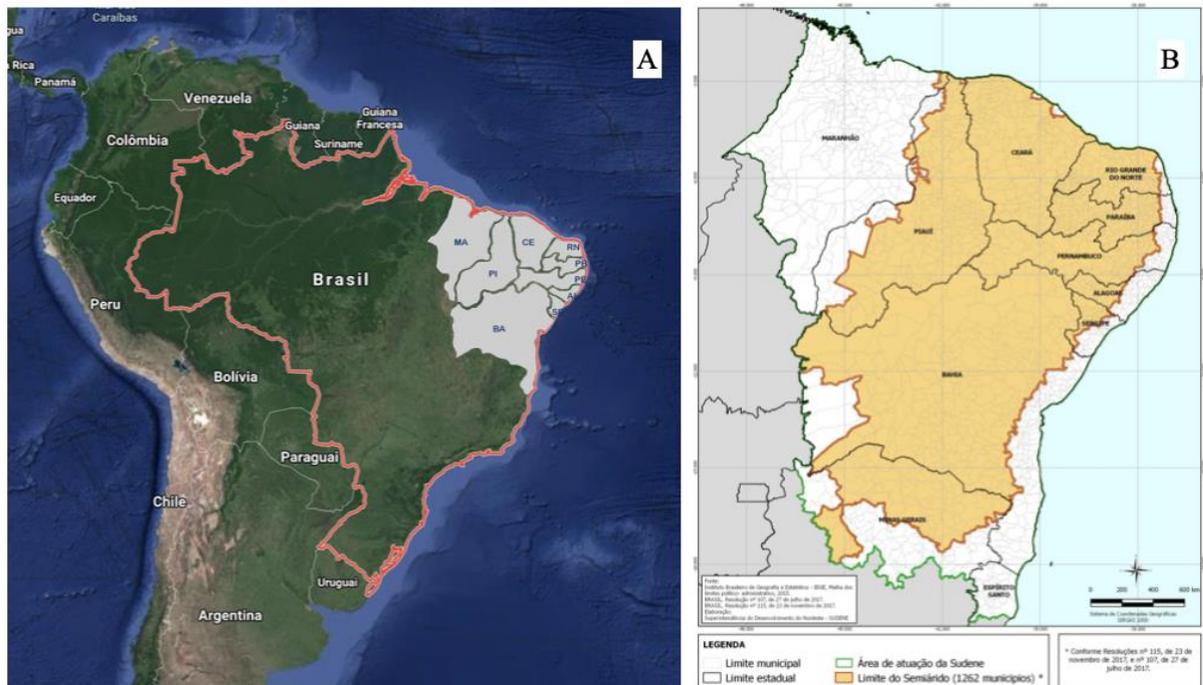


Figura 14. Mapa do Brasil, da região Nordeste e da região semiárida do país. (A) Mapa de parte da América do Sul, com o Brasil circundado em vermelho, e, em destaque, localizada dentro do país, a região Nordeste compreendendo os estados de Alagoas (AL), Bahia (BA), Ceará (CE), Maranhão (MA), Paraíba (PB), Pernambuco (PE), Piauí (PI), Rio Grande do Norte (RN) e Sergipe (SE) (Adaptado de (Adaptado de ©Google, INEGI, 2021); (B) Delimitação do semiárido revisada em 2017, compreendendo 1262 municípios localizados nos estados de Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte, Sergipe e Minas Gerais (IBGE, 2015; BRASIL, 2017a; BRASIL, 2017b).

Os biomas predominantes na região nordeste são: caatinga (52,5%), cerrado (29,4%), mata atlântica (10,7%) e amazônia (7,4%) (Figura 13A). A precipitação anual na região é menor do 1000 mm por ano. A estação chuvosa se concentra em poucos meses, com a estação seca predominando na maioria dos meses do ano. Na região semiárida, por sua vez, a média de precipitação anual é inferior a 800 mm por ano, com diversos episódios de seca severa reportados (Figura 13B). Contudo, a região rural do Nordeste está em processo de desertificação, não só por conta dos longos períodos de estiagem: o uso inapropriado do solo, com práticas de queimadas para posterior plantio sendo corriqueiramente executadas, tem contribuído para sua intensa degradação e acelerado o processo de desertificação observado na região.

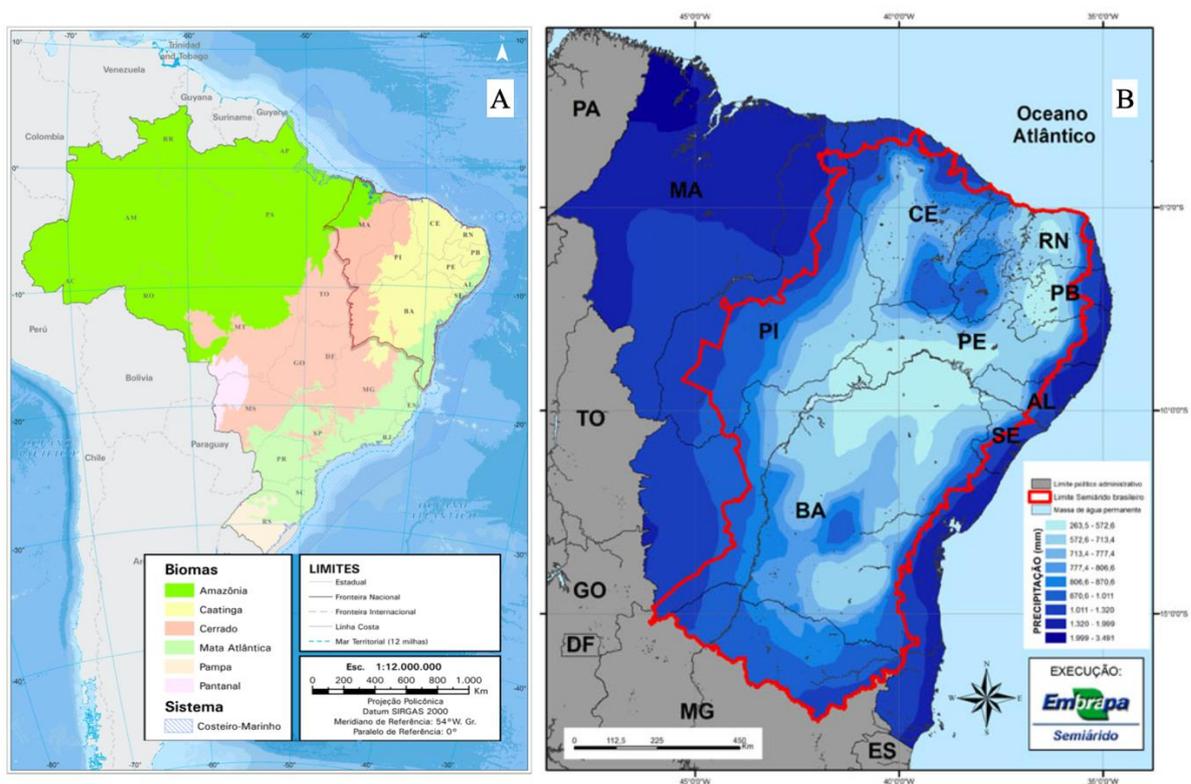


Figura 15. Biomas do Brasil e médias pluviométrica da região Nordeste e do semiárido. (A) Biomas brasileiros, com a região Nordeste está evidenciada vermelho, onde predominam os biomas caatinga, cerrado, mata atlântica e amazônia (Adaptado de IBGE, 2019); (B) Precipitação média anual na região Nordeste do Brasil (em mm). Em vermelho, evidencia-se o semiárido brasileiro, com médias pluviométricas predominantemente inferiores a 800 mm (EMBRAPA, 2021).

A região Nordeste do Brasil também apresenta importantes aspectos demográficos. A população da região é composta, em sua maioria, por pardos (62,5% vs. 46,8% no Brasil), seguido de brancos (24,7% vs. 42,7% no Brasil), negros (11,9% vs. 9,4% no Brasil) e indígenas (0,8% vs. 1,1% no Brasil). A média de anos escolares da população é a menor do país, ao passo que a taxa de analfabetismo é a maior. Estima-se que mais de 45% da população nordestina não possua o ensino fundamental completo e que apenas 9,9% possua ensino superior completo, a menor média do país. Ademais, a região possui a menor renda domiciliar per capita do país, com cerca de 30% da sua população vivendo com menos de ¼ do salário mínimo. Dados do Banco Mundial apontam que aproximadamente 12% dos habitantes da região vivem em situação de extrema pobreza, possuindo renda mensal diária abaixo de US\$ 1,90.

Com exceção de Fortaleza e Sobral, dois municípios com elevado índice de urbanização do Ceará, e de Floriano no Piauí, o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) de todos os municípios onde casos da coccidioidomicose foram relatados é menor do que o Índice de Desenvolvimento Humano do estado. De acordo com o Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil, faixas de desenvolvimento humano entre 0,000 e 0,499 são consideradas muito baixas; entre 0,500 e 0,599 são baixas; entre 0,600 e 0,699 são médias; entre 0,700 e 0,799 são altas; e entre 0,800 e 1,000 são muito altas. Seguindo essa referência, 21 dos 43 municípios listados possuem IDHM baixo. Os únicos municípios com casos da doença notificados que possuem alto IDHM são Fortaleza, Sobral e Floriano. Os demais são classificados como médio. O Brasil, possui 32 municípios com IDMH abaixo de 0,400, considerado muito baixo. Desses, 14 estão localizados na região Nordeste.

A população brasileira também enfrenta problemas relacionados à saúde pública. Criado em 1988, o Sistema Unificado de Saúde (SUS), que visa fornecer acesso gratuito a serviços de saúde no Brasil, sofreu uma série de cortes nos últimos anos. Após uma expansão orçamentária e nos serviços prestados pelo SUS no período de 2000 a 2010, a instabilidade política interna e a crise financeira mundial enfrentadas em 2016 ecoaram no orçamento destinado à saúde no Brasil. Dessa forma, em 2016, foi instituída a Emenda Constitucional 95, que estabelece limites orçamentários para alguns departamentos governamentais, incluindo saúde e educação (MACHADO; SILVA, 2019). Os investimentos públicos em saúde têm diminuído desde então. Somente em 2019, estima-se que o orçamento destinado ao SUS tenha em mais de US\$ 2 bilhões (LORENZ et al., 2020).

O aumento da incidência de infecções curáveis no Brasil é alarmante. Como exemplo, infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), como clamídia, gonorreia e sífilis,

afetam desproporcionalmente populações de países de baixa e média renda, com alta prevalência entre populações rurais de países de baixa renda (UNEMO et al., 2017; AMORIM et al., 2018). O aumento da incidência de ISTs por si só é uma questão de saúde pública preocupante. Essa preocupação é agravada devido a maior suscetibilidade à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em pessoas com outras ISTs (GALVIN; COHEN, 2004). O aumento da quantidade de novos infectados pelo HIV, por sua vez, também tem preocupado bastante autoridades de saúde no Brasil. Dados do Ministério da Saúde apontam que o número de casos positivos de HIV aumentou de cerca 9.000 casos em 2009 para aproximadamente 43.000 em 2018.

Historicamente, o Brasil também enfrenta surtos epidêmicos de arboviroses, incluindo dengue e Chikungunya. No período de 2009 a 2019, na América Latina, mais de 17 milhões de casos de dengue foram reportados; cerca de 60% (mais de 10 milhões) desses casos foram notificados no Brasil (PAHO). Ademais, o País tem enfrentado um problema de saúde pública sem precedentes na sua história, a pandemia de coronavírus de 2019 (COVID-19). Desde o primeiro caso reportado no Brasil, a doença tem sido uma preocupação latente para os países da América Latina (RODRIGUEZ-MORALES et al., 2020). Visto que o Brasil aparece como um dos países com maior número de infectados e mortes por COVID-19, os impactos da doença no país são imensuráveis. De acordo com o boletim da Comissão Econômica para a América Latina e o Caribe (2020) da OMS, populações de áreas rurais serão as mais afetadas pelo vírus. Estima-se que aproximadamente 30 milhões de pessoas vivendo nessas áreas alcançarão a situação de extrema pobreza, um aumento de 4,9% (de 20,3% em 2019 para 25,2% em 202) (CEPAL, 2020).

Problemas relacionados à saúde pública no Brasil são agravados entre as populações que vivem nas regiões mais vulneráveis do país, incluindo os habitantes das regiões rurais do Nordeste do País. Problemas burocráticos relacionados à contratação de profissionais de saúde e a escassez de médicos são realidades vividas nessas regiões (MASSUDA et al., 2018). Ademais, a escassez orçamentária e inadequada alocação de recursos têm ocasionado a emergência/reemergência de algumas infecções, como coqueluche, sífilis congênita e hanseníase (FRANÇA et al., 2017). Outras doenças graves também são endêmicas na região, como doenças transmitidas por vetores, incluindo doença de Chagas, dengue e Chikungunya, doenças transmitidas pela água, incluindo esquistossomose, e HIV/AIDS. Das 20 doenças que compõem o portfólio de DTNs da OMS, 17 ocorrem no Brasil e 14 são endêmicas na região Nordeste (MARTINS-MELO et al., 2018).

#### ***4.6.3 A coccidioomicose pode ser considerada uma doença tropical negligenciada?***

Nos EUA, país com maior número de casos da doença, a coccidioomicose também é considerada negligenciada por autoridades governamentais estaduais, pela pesquisa e pela indústria farmacêutica. Apesar do registro de aumento da incidência nos últimos anos e da possível gravidade da doença, sua notificação não é compulsória na maioria dos estados endêmicos ou com endemismo suspeito. Ademais, embora o desenvolvimento de uma vacina profilática pareça promissor, a indústria farmacêutica tem demonstrado pouco interesse para financiar seu desenvolvimento.

No Brasil, a coccidioomicose é uma doença que ocorre exclusivamente na região Nordeste, com casos reportados nos estados da Bahia, Ceará, Maranhão, Pernambuco e Piauí. Considerando aspectos econômicos e sociais da população da região, fica explícito que a doença acomete majoritariamente pessoas em situação de vulnerabilidade. Ademais, uma revisão dos casos da doença relatados no Brasil sugere que ela satisfaz aos critérios impostos pela OMS para inclusão de doenças na lista de DTNs, porquanto:

- 1) A ocorrência da doença, limitada à região Nordeste, afeta principalmente populações socialmente e economicamente vulneráveis. Nossa experiência com casos de pessoas infectadas pelo fungo mostra que, com intuito de buscar diagnóstico e tratamento adequados para a doença, os pacientes têm que viajar longas distâncias em busca de centros hospitalares mais avançados;
- 2) Existe tratamento para a coccidioomicose. Porém, em alguns casos, esse tratamento pode durar meses ou a vida toda. Dificuldades logísticas e financeiras enfrentadas pelos pacientes os levam a descontinuar o tratamento por conta própria. O impacto dessa interrupção precoce no tratamento da doença é desconhecido;
- 3) Autoridades governamentais têm pouco controle sobre a doença. A falta de investimento público para melhor monitoramento da doença resulta em falhas na sua prevenção, diagnóstico, tratamento e detecção de casos. Medidas educativas visando prevenir a doença são falhas, principalmente nas regiões rurais. Discute-se, ainda, que diagnósticos errôneos podem ocorrer, visto que outras doenças com quadro clínico respiratório similar ao da coccidioomicose são endêmicas e tem alta incidência no Brasil. O

tratamento precipitado devido ao erro diagnóstico pode piorar o quadro clínico do paciente;

- 4) O investimento financeiro por parte de órgãos públicos e privados para busca de novos métodos diagnósticos é escasso. Apesar de os medicamentos atuais utilizados como opções terapêuticas contra infecções por *Coccidioides spp.* apresentarem inúmeros efeitos colaterais e alta toxicidade, o orçamento destinado à pesquisa por novos tratamentos para a doença é limitado.

Nesse contexto, acredita-se que a coccidioidomicose se beneficiaria com seu reconhecimento como uma DTN na América Latina. Dessa forma, aspectos epidemiológicos imprecisos e incongruentes poderiam ser mais bem quantificados e analisados. Portando esses dados, a implementação de medidas profiláticas, com intuito de diminuir o risco ambiental de infecção, poderiam ser implementadas, poupando populações que já enfrentam adversidades socioeconômicas e de saúde pública de mais uma doença infecciosa. Por fim, acredita-se que o trabalho tenha contribuído para melhor delimitação de áreas afetadas pela doença no Brasil e, por conseguinte, auxiliado no reconhecimento de populações com maior risco de infecção.

#### 4.7 CONCLUSÕES

- A coccidioidomicose cumpre os parâmetros exigidos pela OMS para sua inclusão na lista de DTN.
- A coccidioidomicose é uma doença subnotificada e negligenciada por órgãos públicos e pela pesquisa no Brasil.
- No Brasil, a coccidioidomicose ocorre exclusivamente na região Nordeste, afetando principalmente municípios com baixo IDHM do semiárido do País. As populações acometidas pela doença, por sua vez, caracterizam-se por estar em situação de vulnerabilidade socioeconômica.

## REFERÊNCIAS

AKHLAGHI, F.; TRULL, A. K. Distribution of cyclosporin in organ transplant recipients. **Clin. Pharmacokinet.**, v. 41, p. 615–637, 2002.

ANDES, D.; PASCUA, A.; MARCHETTI, O. Antifungal therapeutic drug monitoring: Established and emerging indications. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 53, p. 24–34, 2009.

ARAÚJO, P. S. R.; SOUZA JUNIOR, V. R.; PADILHA, C. E.; OLIVEIRA, M. I.; ARRAES, L. C.; VIEIRA, R.; ANTUNES, A.; LIMA NETO, R. G.; MARSDEN, A. Coccidioidomycosis: first cases reported in Pernambuco, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo**, v. 60, p. 489–494, 2018.

**Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil.** 2013. Disponível online: <http://www.atlasbrasil.org.br> (acessado 16 de março 2021).

ROSAS, R. C.; RIQUELME, M. Epidemiología de la coccidioidomicosis en México. **Rev. Iberoam. Micol.**, v. 24, p. 100–105, 2007.

BARKER, B. M.; TABOR, J.A.; SHUBITZ, L.F.; PERRILL, R.; ORBACH, M.J. Detection and phylogenetic analysis of *Coccidioides posadasii* in Arizona soil samples. **Fungal Ecol.**, v. 5, p. 163–176, 2012.

BIALEK, R.; KERN, J.; HERRMANN, T.; TIJERINA, R.; CECEÑAS, L.; REISCHL, U.; GONZÁLEZ, G.M. PCR Assays for Identification of *Coccidioides posadasii* Based on the Nucleotide Sequence of the Antigen 2/Proline-Rich Antigen. **J. Clin. Microbiol.**, v. 42, p. 778–783, 2004.

BINNICKER, M. J.; BUCKWALTER, S. P.; EISBERNER, J. J.; STEWART, R. A.; MCCULLOUGH, A. E.; WOHLFIEL, S. L.; WENGENACK, N. L. Detection of *Coccidioides* species in clinical specimens by real-time PCR. **J. Clin. Microbiol.**, v. 45, p. 173–178, 2007.

BOREL, J.F.; FEURER, C.; GUBLER, H. U.; STÄHELIN, H. Biological effects of cyclosporin A: A new antilymphocytic agent. **Agents Actions**, v. 43, p. 179–186, 1976.

BRASIL. **Resolução nº 107**, de 27 de julho de 2017.

BRASIL. **Resolução nº 115**, de 23 de novembro de 2017.

BRILHANTE, R. S.; MOREIRA FILHO, R. E.; ROCHA, M. F.; CASTELO-BRANCO, D. S.; FECHINE, M. A.; LIMA, R. A.; PICAÑÇO, Y. V.; CORDEIRO, R. A.; CAMARGO, Z. P.; QUEIROZ, J. A. Coccidioidomycosis in armadillo hunters from the state of Ceará, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 107, p. 813–815, 2012.

BRILHANTE, R. S. N.; CORDEIRO, R. A.; ROCHA, M. F. G.; FECHINE, M. A. B.; FURTADO, F. M.; NAGAO-DIAS, A. T.; CAMARGO, Z. P.; SIDRIM, J. J. C. Coccidioidal pericarditis: A rapid presumptive diagnosis by an in-house antigen confirmed by mycological and molecular methods. **J. Med. Microbiol.**, v. 57, p. 1288–1292, 2008.

BRILHANTE, R. S. N.; DE OLIVEIRA, J. S.; JESUS EVANGELISTA, A. J.; PEREIRA, V. S.; ALENCAR, L. P.; CASTELO-BRANCO, D. S. C. M.; CÂMARA, L. M. C.; LIMA-NETO, R. G.; CORDEIRO, R. A.; SIDRIM, J. J. C. In vitro effects of promethazine on cell morphology and structure and mitochondrial activity of azole-resistant *Candida tropicalis*. **Med. Mycol.**, v. 56, p. 1012–1022, 2018.

CANTISANI, C.; RICCI, S.; GRIECO, T.; PAOLINO, G.; FAINA, V.; SILVESTRI, E.; CALVIERI, S. Topical Promethazine Side Effects: Our Experience and Review of the Literature. **Biomed Res. Int.**, p. 1–9, 2013.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Coccidioidomycosis in workers at an archeologic site: Dinosaur National Monument Utah June–July 2001. **MMWR**, v. 50, p. 1005–1008, 2001.

CENTROS DE CONTROLE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS - CDC. Increase in Reported Coccidioidomycosis—United States 1998–2011. **Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v. 62, p. 217–221, 2013.

COLE, G. T.; HUNG, C. Y. The parasitic cell wall of *Coccidioides immitis*. **Med. Mycol. Suppl.**, v. 39, p. 31–40, 2001.

Comissão Econômica para a América Latina e o Caribe - CEPAL. **Cómo evitar que la crisis del COVID-19 se transforme en una crisis alimentaria Acciones urgentes contra el hambre en América Latina y el Caribe**. 2020. Disponível online: <https://www.cepal.org/es/publicaciones/45702-como-evitar-que-la-crisis-covid-19-se-transforme-crisis-alimentaria-acciones> (acessado 16 de março 2021).

CORDEIRO, R. A. **Pocket guide to mycological diagnosis**. 1ª ed. CRC Press, 2019.

CORDEIRO, R. A.; FECHINE, M. A. B.; BRILHANTE, R.S.N.; ROCHA, M.F.G.; FREIRE DA COSTA, A.K.; NAGAO, M.A.T.D.; DE CAMARGO, Z.P.; SIDRIM, J.J.C. Serologic detection of coccidioidomycosis antibodies in Northeast Brazil. **Mycopathologia**, v. 167, p. 187–190, 2009.

CORDEIRO, R. A.; BRILHANTE, R. S. N.; ROCHA, M. F. G.; FECHINE, M. A. B.; CAMARGO, Z. P.; SIDRIM, J. J. C. In vitro inhibitory effect of antituberculosis drugs on clinical and environmental strains of *Coccidioides posadasii*. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 58, p. 575–579, 2006.

CORDEIRO, R. A.; CASTRO E SILVA, K. R.; BRILHANTE, R. S. N.; MOURA, F. B. P.; DUARTE, N. F. H.; FARIAS MARQUES, F. J.; FILHO, R. E. M.; ARAÚJO, R. W. B.; BANDEIRA, T. *Coccidioides posadasii* infection in bats, Brazil. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 18, p. 668–670, 2012.

CORDEIRO, R. A.; MELO, C. V. S.; FARIAS MARQUES, F. J.; SERPA, R.; JESUS EVANGELISTA, A. J.; CAETANO, E. P.; MAFEZOLI, J.; OLIVEIRA, C. M.; DA SILVA, M. R.; BANDEIRA, J. T. Synthesis and in vitro antifungal activity of isoniazid-derived hydrazones against *Coccidioides posadasii*. **Microb. Pathog.**, v. 98, p. 1–5, 2016.

CORDEIRO, R. A.; MACEDO, R. DE B.; TEIXEIRA, C.E.C.; MARQUES, F.J. DE F.; BANDEIRA, T. DE J.P.G.; MOREIRA, J.L.B.; BRILHANTE, R.S.N.; ROCHA, M.F.G.; SIDRIM, J.J.C. The calcineurin inhibitor cyclosporin A exhibits synergism with antifungals against *Candida parapsilosis* species complex. **J. Med. Microbiol.**, v. 63, p. 936–944, 2014.

CORDEIRO, R. A.; BRILHANTE, R. S. N.; ROCHA, M. F. G.; FECHINE, M. A. B.; CAMARA, L. M. C.; CAMARGO, Z. P.; SIDRIM, J. J. C. Phenotypic characterization and ecological features of *Coccidioides* spp. from Northeast Brazil. **Med. Mycol.**, v. 44, p. 631–639, 2006.

CORDEIRO, R. D. A.; BRILHANTE, R. S. N.; ROCHA, M. F. G.; BANDEIRA, S. P.; FECHINE, M. A. B.; CAMARGO, Z.; SIDRIM, J. J. C.; CAMARGO, Z. Twelve years of coccidioidomycosis in Ceará State, Northeast Brazil: Epidemiologic and diagnostic aspects. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 66, p. 65–72, 2010.

COSTA, F. A. M.; REIS, R. C.; BENEVIDES, F.; TOMÉ, G. S.; HOLANDA, M. A. Coccidioidomicose pulmonar em caçador de tatus. **J Pneumol**, v. 27, p. 275-278, 2001.

DAVIDSON, A. P.; SHUBITZ, L. F.; ALCOTT, C. J.; SYKES, J. E. Selected clinical features of coccidioidomycosis in dogs. **Med. Mycol.**, v. 57, p. 67–75, 2019.

DE AMORIM, T.F.; TELES, S.A.; MORAES, L.C.; DE MATOS, M.A.; CARNEIRO, M.A. DOS S.; NOGUEIRA, D.J.; ROSA, L.R. DA C.; E SILVA, G.R. DA C.; CAETANO, K.A.A. Symptomatic sexually transmitted infections in Brazil's emerging rural populations. **J. Assoc. Nurses AIDS Care**, v. 29, p. 942–948, 2018.

DELGADO, N.; HUNG, C. Y.; TARCHA, E.; GARDNER, M. J.; COLE, G. T. Profiling gene expression in *Coccidioides posadasii*. **Med Mycol.**, v. 42, n. 1, p. 59–71, 2004.

DELGADO, N.; XUE, J.; YU, J.J.; HUNG, C.Y.; COLE, G.T. A recombinant  $\beta$ -1,3-glucanosyltransferase homolog of *Coccidioides posadasii* protects mice against coccidioidomycosis. **Infect. Immun.**, v. 71, p. 3010–3019, 2003.

DERESINSKI, S.; MIRELS, L. F. Coccidioidomycosis: what a long strange trip it's been. **Medical Mycology**, v. 57, n. 1, p. 3-15, 2019.

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

DICKSON, E. C. "Valley Fever" of the San Joaquin Valley and fungus *Coccidioides*. **Cal West Med.**, v. 47, p. 151–155, 1937.

DREYFUSS, M.; HÄRRI, E.; HOFMANN, H. Cyclosporin A and C. **European J. Appl Microbiol.**, v. 3, p. 125–133, 1976.

DUARTE-ESCALANTE, E.; FRÍAS-DE-LEÓN, M. G.; ZÚÑIGA, G.; MARTÍNEZ-HERRERA, E.; ACOSTA-ALTAMIRANO, G.; REYES-MONTES, M. R. Molecular markers in the epidemiology and diagnosis of coccidioidomycosis. **Rev. Iberoam. Micol.**, v. 31, p. 49–53, 2014.

ELCONIN, A. N. N. F.; EGEBERG, R.; EGEBERG, M. C. Significance of soil salinity on the ecology of *Coccidioides immitis*. **Journal of bacteriology**, v. 87, p. 500–503, 1964.

EMMONS, C. W. Isolation of *Coccidioides* from soils and rodents. **Public Health Reports (Washington)**, v. 54, p. 109-111, 1942.

EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA - EMBRAPA. **Precipitação e evaporação.** Disponível online: [https://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/bioma\\_caatinga/arvore/CONT000g798rt3p02wx5ok0wtedt3nd3c63l.html](https://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/bioma_caatinga/arvore/CONT000g798rt3p02wx5ok0wtedt3nd3c63l.html) (acessado 16 de março 2021).

EULÁLIO, K.D. **Eco-epidemiologia e manifestações clínicas da coccidioidomicose nos Estados do Piauí e do Maranhão.** Tese de Doutorado, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil, 2008.

EULALIO, K. D.; DE MACEDO, R. L.; SALMITO CAVALCANTI, M. D. A.; SOARES MARTINS, L. M.; LAZÉRA, M. D. S.; WANKE, B. *Coccidioides immitis* isolated from armadillos (*Dasypus novemcinctus*) in the state of Piauí, northeast Brazil. **Mycopathologia**, v. 149, p. 57–61, 2001.

FARNESS, O. J. Coccidioidal infection in a dog. **J Am Vet Med Assn.**, v. 97, n. 63, 1940.

FERNANDEZ, J. A.; HIDALGO, M. N.; HODZIC, E.; DIAB, S. S.; UZAL, F. A. Pathology of coccidioidomycosis in llamas and alpacas. **J. Vet. Diagnostic Investig.**, v. 30, p. 560–564, 2018.

FISHER, F. S.; BULTMAN, M. W.; JOHNSON, S. M.; PAPPAGIANIS, D.; ZABORSKY, E. *Coccidioides* niches and habitat parameters in the southwestern United States: A matter of scale. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 1111, p. 47–72, 2007.

FISHER, M.C.; KOENIG, G.L.; WHITE, T.J.; SAN-BLAS, G.; NEGRONI, R.; GUTIÉRREZ ALVAREZ, I.; WANKE, B.; TAYLOR, J.W. Biogeographic range expansion into South America by *Coccidioides immitis* mirrors new world patterns of human migration. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 98, p. 4558–4562, 2001.

FISHER, M. C.; KOENIG, G. L.; WHITE, 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, p. 73–84, 2002.

FRANÇA, E. B.; LANSKY, S.; REGO, M. A. S.; MALTA, D. C.; FRANÇA, J. S.; TEIXEIRA, R.; PORTO, D.; ALMEIDA, M. F.; DE SOUZA, M. F. M.; SZWARCOWALD, C. L. Leading causes of child mortality in Brazil, in 1990 and 2015: Estimates from the Global Burden of Disease study. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 20, p. 46–60, 2017.

GABE, L.M.; MALO, J.; KNOX, K.S. Diagnosis and management of coccidioidomycosis. **Clin. Chest Med.**, v. 38, p. 417–433, 2017.

GAGO, S.; BUITRAGO, M. J.; CLEMONS, K. V.; CUENCA-ESTRELLA, M.; MIRELS, L. F.; STEVENS, D. A. Development and validation of a quantitative real-time PCR assay for the early diagnosis of coccidioidomycosis. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 79, p. 214–221, 2014.

GALGANI, J. N.; AMPEL, N. M.; BLAIR, J. E.; CATANZARO, A.; GEERTSMA, F.; HOOVER, S. E.; JOHNSON, R. H.; KUSNE, S.; LISSE, J.; MACDONALD, J. D. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guideline for the Treatment of Coccidioidomycosis. **Clin. Infect. Dis.**, v. 63, p. 112–146, 2016.

GALVIN, S. R.; COHEN, M. S. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. **Nat. Rev. Microbiol.**, v. 2, p. 33–42, 2004.

GOMES, O. M.; SERRANO, R.P.; PRADEL, H.O.; BARROS MORAES, N.L.; VARELLA, A.L.; FIORELLI, A.I.; ESPÓSITO, I., SAAD, F.A.; FURLANETO, J.A.; ROTHMAN, A.; ESPÓSITO, M.A. Coccidioidomicose pulmonar. Primeiro caso nacional. **Rev. Assoc. Méd. Bras.**, v. 24, p. 167–168, 1978.

GOUGHENOUR, K. D.; RAPPLEYE, C. A. Antifungal therapeutics for dimorphic fungal pathogens. **Virulence**, v. 8, p. 211–221, 2017.

GRIFFITHS, J.; COLOMBO, A. L.; DENNING, D. W. The case for paracoccidioidomycosis to be accepted as a neglected tropical (Fungal) disease. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 13, p. 1–10, 2019.

HANDSCHUMACHER, R.; HARDING, M.; RICE, J.; DRUGGE, R.; SPEICHER, D. Cyclophilin: a specific cytosolic binding protein for cyclosporin A. **Science**, v. 226, p. 544–547, 1984.

HIRSCHMANN, J. V. The Early History of Coccidioidomycosis: 1892-1945. **Clin. Infect. Dis.**, v. 44, n. 9, p. 1202-1207, 2007.

HOTEZ, P.; AKSOY, S. PLOS Neglected Tropical Diseases: Ten years of progress in neglected tropical disease control and elimination ... More or less. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 11, p. 1–6, 2017.

IATTA, R.; PUTTILLI, M. R.; IMMEDIATO, D.; OTRANTO, D.; CAFARCHIA, C. The role of drug efflux pumps in *Malassezia pachydermatis* and *Malassezia furfur* defence against azoles. **Mycoses**, v. 60, p. 178–182, 2017.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Biomass e Sistema Costeiro-Marinho do Brasil**. 2019. Disponível online: <https://www.ibge.gov.br/geociencias/informacoes-ambientais/15842-biomass.html?=&t=acesso-ao-produto> (acessado 16 de março 2021).

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Extrema pobreza atinge 13,5 milhões de pessoas e chega ao maior nível em 7 anos**. 2019. Disponível online: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/25882-extrema-pobreza-atinge-13-5-milhoes-de-pessoas-e-chega-ao-maior-nivel-em-7-anos> (acessado 16 de março 2021).

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **PNAD Contínua 2016: 51% da população com 25 anos ou mais do Brasil possuíam no máximo o ensino fundamental completo**. 2017. Disponível online: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/18992-pnad-continua-2016-51-da-populacao-com-25-anos-ou-mais-do-brasil-possuiam-no-maximo-o-ensino-fundamental-completo> (acessado 16 de março 2021).

KIRKLAND, T. N. The quest for a vaccine against coccidioidomycosis: a neglected disease of the Americas. **J Fungi**, v. 2, n. 34, 2016.

KIRKLAND, T. N.; FIERER, J. *Coccidioides immitis* and *posadasii*; A review of their biology, genomics, pathogenesis, and host immunity. **Virulence**, v. 9, p. 1426–1435, 2018.

KOISTINEN, K.; MULLANEY, L.; BELL, T.; ZAKI, S.; NALCA, A.; FRICK, O.; LIVINGSTON, V.; ROBINSON, C.G.; ESTEP, J.S.; BATEY, K.L. Coccidioidomycosis in nonhuman primates: pathologic and clinical findings. **Vet. Pathol.**, v. 55, p. 905–915, 2018.

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

KOLLATH, D.R.; MILLER, K.J.; BARKER, B.M. The mysterious desert dwellers: *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii*, causative fungal agents of coccidioidomycosis. **Virulence**, v. 10, p. 222–233, 2019.

KUHL, I. A.; KUHL, G.; LONDERO, A.; DIÓGENES, M. J. N.; FERREIRA, M. F. Coccidioidomycosis laríngea: Relato de caso. **Rev. Bras Otorrinol.**, v. 62, p. 48–51, 1996.

LACY, G.H.; SWATEK, F.E. Soil Ecology of *Coccidioides immitis* at Amerindian Middens in California. **Appl. Microbiol.**, v. 27, p. 379–388, 1974.

LANIADO-LABORÍN, R.; ARATHOON, E.G.; CANTEROS, C.; MUÑIZ-SALAZAR, R.; RENDON, A. Coccidioidomycosis in Latin America. **Med. Mycol.**, v. 57, p. 46–55, 2019.

LEWIS, E.R.G.; BOWERS, J.R.; BARKER, B.M. Dust devil: The life and times of the fungus that causes valley fever. **PLoS Pathog.**, v. 11, p. 1–7, 2015.

LI, Y.; SUN, S.; GUO, Q.; MA, L.; SHI, C.; SU, L.; LI, H. In vitro interaction between azoles and cyclosporin A against clinical isolates of *Candida albicans* determined by the checkerboard method and time-kill curves. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 61, p. 577–585, 2008.

LI, S.; SONG, Y.; ZHANG, L.; SHI, J.; MA, Z.; GUO, H.; DONG, H.; LI, Y.; ZHANG, H. An in vitro and in vivo study on the synergistic effect and mechanism of itraconazole or voriconazole alone and in combination with tetrandrine against *Aspergillus fumigatus*. **J. Med. Microbiol.**, v. 64, p. 1008–1020, 2015.

LIMA-NETO, R.G.; INÁCIO, C.P.; COSTA, R.B.; CORDEIRO, R.D.A.; NEVES, W.W.; NEVES, R.P.; MAGALHÃES, O.M.C.; FILHO, A.M.L.; DE ARAÚJO, P.S.R. Coccidioidomycosis in a Pediatric Patient. **Mycopathologia**, 2021.

LORENZ, C.; AZEVEDO, T.S.; CHIARAVALLOTI-NETO, F. COVID-19 and dengue fever: A dangerous combination for the health system in Brazil. **Travel Med. Infect. Dis.**, v. 35, 2020.

MACHADO, C. V.; SILVA, G. A. Political struggles for a universal health system in Brazil: Successes and limits in the reduction of inequalities. **Global. Health**, v. 15, p. 1–12, 2019.

MALO, J.; LURASCHI-MONJAGATTA, C.; WOLK, D.M.; THOMPSON, R.; HAGE, C.A.; KNOX, K.S. Update on the diagnosis of pulmonary coccidioidomycosis. **Ann. Am. Thorac. Soc.**, v. 11, p. 243–253, 2014.

MARSDEN-HAUG, N.; HILL, H.; LITVINTSEVA, A. P. *Coccidioides immitis* identified in soil outside of its known range: Washington 2013. **MMWR**. v. 63, n. 450, 2014

MARTINS-MELO, F.R.; CARNEIRO, M.; RAMOS, A.N.; HEUKELBACH, J.; RIBEIRO, A.L.P.; WERNECK, G.L. The burden of Neglected Tropical Diseases in Brazil, 1990–2016: A subnational analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 12, p. 1–24, 2018.

MARTINS, M.A.; ARAÚJO, E.M.P.A.; KUWAKINO, M.H.; HEINS-VACCARI, E.M.; DEL NEGRO, G.M.B.; VOZZA, J.A.; LACAZ, C.S. Coccidioidomycosis in Brazil. A case report. **Rev. Inst. Med. Trop. S Paulo**, v. 30, p. 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*. **J. Clin. Microb.**, p. 940–943, 1995.

MASSUDA, A.; HONE, T.; LELES, F. A. G.; CASTRO, M. C.; ATUN, R. The Brazilian health system at crossroads: Progress, crisis and resilience. **BMJ Glob. Health**, v. 3, p. 1–8, 2018.

MASSUDA, T.Y.C.; NAGASHIMA, L.A.; LEONELLO, P.C.; KAMINAMI, M.S.; MANTOVANI, M.S.; SANO, A.; UNO, J.; VENANCIO, E.J.; CAMARGO, Z.P.; ITANO, E.N. Cyclosporin A Treatment and decreased fungal load/antigenemia in experimental murine paracoccidioidomycosis. **Mycopathologia**, v. 171, p. 161–169, 2011.

MEAD, H.L.; DE MELO TEIXEIRA, M.; GALGIANI, J.N.; BARKER, B.M. Characterizing in vitro spherule morphogenesis of multiple strains of both species of *Coccidioides*. **Med. Mycol.**, v. 57, p. 478–488, 2019.

MEAD, H.L.; ROE, C.C.; HIGGINS KEPLER, E.A.; VAN DYKE, M.C.C.; LAUX, K.L.; FUNKE, A.L.; MILLER, K.J.; BEAN, H.D.; SAHL, J.W.; BARKER, B.M. Defining Critical Genes During Spherule Remodeling and Endospore Development in the Fungal Pathogen, *Coccidioides posadasii*. **Front. Genet.**, v. 11, p. 1–18, 2020.

METZGER, N. L.; GILL, K. L. V. Nephrogenic diabetes insipidus induced by two amphotericin b liposomal formulations. **Pharmacotherapy**, v. 29, p. 613–620, 2009.

MODY, C. H.; TOEWS, G. B.; LIPSCOMB, M. F. Cyclosporin A inhibits the growth of *Cryptococcus neoformans* in a murine model. **Infect. Immun.**, v. 56, p. 7–12, 1988.

MOLLOY, S. F.; CHILLER, T.; GREENE, G. S.; BURRY, J.; GOVENDER, N. P.; KANYAMA, C.; MFINANGA, S.; LESIKARI, S.; MAPOURE, Y. N.; KOUANFACK, C. Cryptococcal meningitis: A neglected NTD? **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 11, p. 1–7, 2017.

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

MORAIS, J. L. S.; BORGES, M. C. M.; CAVALCANTE, L. M. M. B.; MOTOYAMA, P. V. P.; LIBÓRIO, M. P.; TÁVORA, L. G. F. Coccidioidomycosis in a reference center in northeast Brazil: Clinical/epidemiological profile and most common radiological findings. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 53, p. 1–6, 2020.

MUÑOZ-HERNÁNDEZ, B.; PALMA-CORTÉS, G.; CABELLO-GUTIÉRREZ, C.; MARTÍNEZ-RIVERA, M.A. Parasitic polymorphism of *Coccidioides* spp. **BMC Infect. Dis.**, v. 14, 2014.

ODIO, C.D.; MARCIANO, B.E.; GALGIANI, J.N.; HOLLAND, S.M. Risk Factors for Disseminated Coccidioidomycosis, United States. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 23, p. 2–5, 2017.

OPHÜLS, W. Further observations on a pathogenic mould formerly described as a protozoan (*Coccidioides immitis*, *Coccidioides pyogenes*). **J Exp Med.**, v. 6, p. 443-486, 1905.

OPHÜLS, W.; MOFFITT, H. C. A new pathogenic mould (formerly described as a protozoan: *Coccidioides immitis* pyogenes): preliminary report. **Philadelphia Med J.**, v. 5 p. 1471-1472, 1900.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS. **Investing to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases: Third WHO Report on Neglected Tropical Diseases**; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2015. Disponível online: [https://www.who.int/neglected\\_diseases/9789241564861/en/](https://www.who.int/neglected_diseases/9789241564861/en/) (acessado 16 de março 2021).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS. **Recommendations for the Adoption of Additional Diseases as Neglected Tropical Diseases**; World Health Organization: Geneva,

Switzerland, 2016. Disponível online: [https://www.who.int/neglected\\_diseases/diseases/Adoption\\_additional\\_NTDs.pdf](https://www.who.int/neglected_diseases/diseases/Adoption_additional_NTDs.pdf) (acessado 16 de março 2021).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS. **Report of the Tenth Meeting of the WHO Strategic and Technical Advisory Group for Neglected Tropical Diseases**; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2017. Disponível online: [https://www.who.int/neglected\\_diseases/NTD\\_STAG\\_report\\_2017.pdf](https://www.who.int/neglected_diseases/NTD_STAG_report_2017.pdf) (acessado 16 de março 2021).

OURA, M.; STERNBERG, T. H.; WRIGHT, E. T. A new antifungal antibiotic, amphotericin B. **Antibiot Annu.**, v. 3, p. 566-573, 1955.

PAN, S.; COLE, G. T. Molecular and biochemical characterization of a *Coccidioides immitis*-specific antigen. **Infect. Immun.**, v. 63, p. 3994–4002, 1995.

PAPPAGIANIS, D. *Coccidioides Immitis*, 9th ed.; Ajello, L., Hay, R., Eds.; Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections: London, UK, pp. 357–371, 1998.

PAPPAGIANIS, D. Serologic studies in coccidioidomycosis. **Seminars in Respir. Infect.**, v. 16, n. 4, p. 242-250, 2001.

PAPPAGIANIS, D.; ZIMMER, B.L. Serology of coccidioidomycosis. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 3, p. 247–268, 1990.

PATEL, R. A moldy application of MALDI: MALDI-ToF mass spectrometry for fungal identification. **J. Fungi**, v. 5, 2019.

PAUL, S.; MORTIMER, R.B.; MITCHELL, M. Sertraline demonstrates fungicidal activity in vitro for *Coccidioides immitis*. **Mycology**, v. 7, p. 99–101, 2016.

POSADAS, A. Un nuovo caso de micosis fungoides con psorospermias. **Anales del Circulo medico Argentino**, Buenos Aires, v. 15, p. 585–597, 1892.

QUEIROZ-TELLES, F.; FAHAL, A. H.; FALCI, D. R.; CACERES, D. H.; CHILLER, T.; PASQUALOTTO, A. C. Neglected endemic mycoses. **Lancet Infect. Dis.**, v. 17, p. 367–377, 2017.

RIXFORD, E.; GILCHRIST, T. C. Two cases of protozoan (coccidioidal) infection of the skin and other organs. **Johns Hopkins Hosp Rep.**, v. 10, 1896.

RODRIGUES, M. L. Neglected disease, neglected populations: The fight against cryptococcus and cryptococcosis. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 113, p. 7–8, 2018.

RODRIGUEZ-MORALES, A. J.; GALLEGO, V.; ESCALERA-ANTEZANA, J. P.; MÉNDEZ, C. A.; ZAMBRANO, L. I.; FRANCO-PAREDES, C.; SUÁREZ, J. A.; RODRIGUEZ-ENCISO, H. D.; BALBIN-RAMON, G. J.; SAVIO-LARRIERA, E. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. **Travel Med. Infect. Dis.**, v. 35, 2020.

SAUBOLLE, M.A. Laboratory aspects in the diagnosis of coccidioidomycosis. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 1111, p. 301–314, 2007.

SAWAYA, B.P.; BRIGGS, J.; SCHNERMANN, J. Amphotericin consequences. **Society**, 1995.

SAWYER, C.F.; BRINKMAN, D.C.; WALKER, V.D.; COVINGTON, T.D.; STIENSTRAW, E.A. The zoogeomorphic characteristics of burrows and burrowing by nine-banded armadillos (*Dasyus novemcinctus*). **Geomorphology**, v. 157-158, p. 122-130, 2012.

STEVENS, D. A.; RENDON, A.; GAONA-FLORES, V.; CATANZARO, A.; ANSTEAD, G. M.; PEDICONE, L.; GRAYBILL, J. R. Posaconazole Therapy for Chronic Refractory Coccidioidomycosis. **Chest**, v. 132, p. 952-958, 2007.

SIDRIM, J.; SILVA, L. C. D.; NUNES, J.; ROCHA, M.; PAIXÃO, G. C. Le Nord-Est brésilien, région d'endémie de coccidioïdomycose: A propos d'une micro-épidémie. **J. Mycol. Méd.**, v. 7, p. 37–39, 1997.

SIDRIM, J. J. C.; VASCONCELOS, D. C.; RIELLO, G. B.; GUEDES, G. M. M.; SERPA, R.; BANDEIRA, T. J. P. G.; MONTEIRO, A. J.; CORDEIRO, R. A.; CASTELO-BRANCO, D. S. C. M.; ROCHA, M. F. G. Promethazine improves antibiotic efficacy and disrupts biofilms of *Burkholderia pseudomallei*. **Biofouling**, v. 33, p. 88–97, 2017.

SMITH, C. E. Epidemiology of acute coccidioidomycosis with erythema nodosum (“San Joaquin” or “Valley Fever”). **Am J Publ Health**, v. 30, p. 600-611, 1940.

SMITH, C. E.; BEARD, R. R.; ROSENBERGER, H. G.; WHITING, E. G. Effect of season and dust control on coccidioidomycosis. **JAMA**, v. 132, p. 833-838, 1946.

SMITH, C. E.; BEARD, R. R.; WHITING, E. G.; ROSENBERGER, H. G. Varieties of coccidioidal infection in relation to the epidemiology and control of the diseases. **Am J Pub Health**, v. 36, p. 1394-1402, 1946

SMITH, C.; SAITO, M.; SIMONS, S. Patterns of 39500 serological tests in coccidioidomycosis. **JAMA**, v. 160, p. 546–552, 1956.

SOUTHARD, B. T.; AL KHALILI, Y. **Promethazine**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. Disponível online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31335081/> (acessado 16 de março 2021).

STEWART, R. A.; MEYER, K. F. Isolation of *Coccidioides immitis* from soil. **Proc Soc Exp Biol Med.**, v. 29, p. 937–938, 1932.

STOCKAMP, N.W.; THOMPSON, G.R. Coccidioidomycosis. **Infect. Dis. Clin. North Am.**, v. 30, p. 229–246, 2016.

SUPERINTENDÊNCIA DO DESENVOLVIMENTO DO NORDESTE - SUDENE. **Delimitação do Semiárido.** 2017. Disponível online: <http://antigo.sudene.gov.br/delimitacao-do-semiarido> (acessado 16 de março 2021).

TAPIA, C.; NESSEL, T. A.; ZITO, P. M. **Cyclosporine.** Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. Disponível online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482450/> (acessado 16 de março 2021).

TAYLOR, J.W.; BARKER, B.M. The endozoan, small-mammal reservoir hypothesis and the life cycle of *Coccidioides* species. **Med. Mycol.**, v. 57, p. 16–20, 2019.

TEIXEIRA, M. M.; BARKER, B. M. Use of population genetics to assess the ecology, evolution, and population structure of *Coccidioides*. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 22, p. 1022–1030, 2016.

THOMPSON III, G. R. Pulmonary coccidioidomycosis. **Semin. Respir. Crit. Care Med.**, v. 32, p. 754–763, 2011.

THOMPSON III, G. R.; BARKER, B. M.; WIEDERHOLD, N. P. Large-scale evaluation of in vitro amphotericin B, triazole, and echinocandin activity against *Coccidioides* species from U.S. institutions. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 61, p. 4–7, 2017.

THOMPSON III, G. R.; LEWIS, J. S.; NIX, D. E.; PATTERSON, T. F. Current Concepts and Future Directions in the Pharmacology and Treatment of Coccidioidomycosis. **Med. Mycol.**, v. 57, p. 76–84, 2019.

TINTELNOT, K.; DE HOOG, G. S.; ANTWEILER, E.; LOSERT, H.; SEIBOLD, M.; BRANDT, M. A.; VAN DEN ENDE, A. H. G. G.; FISHER, M. C. Taxonomic and diagnostic markers for identification of *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii*. **Med. Mycol.**, v. 45, p. 385–393, 2007.

TOGASHI, 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. Bras. Pneumol.**, v. 35, p. 275–279, 2009.

TWAROG, M.; THOMPSON III, G. R. Coccidioidomycosis: Recent Updates. **Semin. Respir. Crit. Care Med.**, v. 36, p. 746–755, 2015.

UMEYAMA, T.; SANO, A.; KAMEI, K.; NIIMI, M.; NISHIMURA, K.; UEHARA, Y. Novel approach to designing primers for identification and distinction of the human pathogenic fungi *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii* by PCR amplification. **J. Clin. Microbiol.**, v. 44, p. 1859–1862, 2006.

UNEMO, M.; BRADSHAW, C. S.; HOCKING, J. S.; DE VRIES, H. J. C.; FRANCIS, S. C.; MABEY, D.; MARRAZZO, J. M.; SONDER, G. J. B.; SCHWEBKE, J. R.; HOORNENBORG, E. Sexually transmitted infections: challenges ahead. **Lancet Infect. Dis.**, v. 17, p 235–279, 2017.

VALDIVIA, L.; NIX, D.; WRIGHT, M.; LINDBERG, E.; FAGAN, T.; LIEBERMAN, D.; STOFFER, T.; AMPEL, N. M.; GALGIANI, J. N. Coccidioidomycosis as a common cause of community-acquired pneumonia. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 12, p. 958–962, 2006.

VAN DYKE, M. C. C.; THOMPSON III, G. R.; GALGIANI, J. N.; BARKER, B. M. The Rise of *Coccidioides*: forces against the dust devil unleashed. **F. Immunol.**, v. 10, p. 1-11, 2019.

VANHOVE, T.; ANNAERT, P.; KUYPERS, D. R. J. Clinical determinants of calcineurin inhibitor disposition: A mechanistic review. **Drug Metab. Rev.**, v. 48, p. 88–112, 2016.

VERAS, K.N.; FIGUEIRÊDO, B.C. DE S.; MARTINS, L.M.S.; VASCONCELOS, J.T.P.; WANKE, B. Coccidioidomycosis: an unusual cause of acute respiratory distress syndrome. **J. Pneumol.**, v. 29, p. 45–48, 2003.

VIANNA, H.; PASSOS, H.V.; SANTANA, A.V. Coccidioidomicose. Relato do primeiro caso ocorrido em nativo do Brasil. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 21, p. 51–55, 1979.

VIRIYAKOSOL, S.; SINGHANIA, A.; FIERER, J.; GOLDBERG, J.; KIRKLAND, T.N.; WOELK, C.H. Gene expression in human fungal pathogen *Coccidioides immitis* changes as arthroconidia differentiate into spherules and mature. **BMC Microbiol.**, v. 13, n. 1, 2013.

VON AHSEN, N.; CHAN, A. Therapeutic monitoring of immunotherapies in autoimmune diseases. **Curr. Pharm. Des.**, v. 18, p. 4550–4555, 2012.

VUCICEVIC, D.; BLAIR, J.E.; BINNICKER, M.J.; MCCULLOUGH, A.E.; KUSNE, S.; VIKRAM, H.R.; PARISH, J.M.; WENGENACK, N.L. The utility of *Coccidioides* polymerase chain reaction testing in the clinical setting. **Mycopathologia**, v. 170, p. 345–351, 2010.

WALSH, T.J.; MCCARTHY, M.W. The expanding use of matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectroscopy in the diagnosis of patients with mycotic diseases. **Expert Rev. Mol. Diagn.**, v. 19, p. 241–248, 2019.

WANKE, B.; LAZERA, M.; MONTEIRO, P.C.; LIMA, F.C.; LEAL, M.J.; FERREIRA FILHO, P.L.; KAUFMAN, L.; PINNER, R.W.; 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**, v. 148, p. 57–67, 1999.

WHISTON, E.; ZHANG WISE, H.; SHARPTON, T.J.; JUI, G.; COLE, G.T.; TAYLOR, J.W. Comparative transcriptomics of the saprobic and parasitic growth phases in *Coccidioides* spp. **PLoS One**, v. 7, 2012.

WILSON, L.; TING, J.; LIN, H.; SHAH, R.; MACLEAN, M.; PETERSON, M.W.; STOCKAMP, N.; LIBKE, R.; BROWN, P. The rise of valley fever: prevalence and cost burden of coccidioidomycosis infection in California. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v. 16, p. 1113, 2019.

YANAI, K. Anticholinergic activity of antihistamines. **Clin. Neurophysiol.**, v. 123, p. 633–634, 2012.

YEO, E.J.; RYU, J.H.; CHO, Y.S.; CHUN, Y.S.; HUANG, L.E.; KIM, M.S.; PARK, J.W. Amphotericin B blunts erythropoietin response to hypoxia by reinforcing FIH-mediated repression of HIF-1. **Blood**, v. 107, p. 916–923, 2006.

ZHAI, B.; WU, C.; WANG, L.; SACHS, M. S.; LIN, X. The antidepressant sertraline provides a promising therapeutic option for neurotropic cryptococcal infections. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 56, p. 3758-3766, 2012.

**APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS**

**Título do trabalho:** Coccidioidomycosis in Brazil: Historical Challenges of a Neglected Disease

**Autores:** Rossana Cordeiro; Santiago Moura; Débora Castelo-Branco; Marcos Fábio Rocha; Reginaldo Lima-Neto; José Júlio Sidrim.

**DOI** <https://doi.org/10.3390/jof7020085>

**Revista:** Journal of Fungi;

**ISSN** 2309-608X

**Ano:** 2021

**Fator de impacto:** 4.621

Review

# Coccidioidomycosis in Brazil: Historical Challenges of a Neglected Disease

Rossana Cordeiro <sup>1,\*</sup>, Santiago Moura <sup>1,†</sup>, Débora Castelo-Branco <sup>1,\*</sup>, Marcos Fábio Rocha <sup>1,2</sup>,  
 Reginaldo Lima-Neto <sup>3</sup> and José Júlio Sidrim <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pathology, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza 60430-270, Brazil; santiago464@gmail.com (S.M.); mfgrocha@gmail.com (M.F.R.); sidrim@ufc.br (J.J.S.)

<sup>2</sup> Postgraduate Program in Veterinary Sciences, School of Veterinary Medicine, Ceará State University, Fortaleza 60740-000, Brazil

<sup>3</sup> Center of Medical Sciences, Department of Tropical Medicine, Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife-PE 50740-600, Brazil; goncalves\_reginaldo@hotmail.com

\* Correspondence: rossanacordeiro@ufc.br (R.C.); deb\_castelobranco@yahoo.com (D.C.-B.)

† These authors contributed equally to the work.

**Abstract:** Coccidioidomycosis is a deep-seated fungal infection that occurs exclusively in semiarid areas in the Americas. In Brazil, coccidioidomycosis occurs exclusively in rural areas in the northeast region and affects counties that are hit by recurrent droughts, poverty and economic stagnation. Since 1978, approximately 136 cases of the disease have been reported in Brazil, according to scientific publications. However, a lack of governmental epidemiological data as well as a similarity to tuberculosis have led scientists and experts to assume that a greater number of cases occur in the country, which are not diagnosed and/or reported. In this review, general characteristics of coccidioidomycosis are presented, followed by a description of the main clinical and epidemiological data of cases in Brazil. The purpose of this article is to discuss the inclusion of coccidioidomycosis in the list of neglected tropical diseases. We believe that the adoption of coccidioidomycosis as a neglected tropical disease will enable the creation of an effective epidemiological surveillance system and the development of feasible public health solutions for its control in vulnerable populations.

**Keywords:** *Coccidioides*; coccidioidomycosis; neglected tropical diseases; fungal infection; northeastern Brazil



**Citation:** Cordeiro, R.; Moura, S.; Castelo-Branco, D.; Rocha, M.F.; Lima-Neto, R.; Sidrim, J.J. Coccidioidomycosis in Brazil: Historical Challenges of a Neglected Disease. *J. Fungi* **2021**, *7*, 85. <https://doi.org/10.3390/jof7020085>

Academic Editor: Theo N. Kirkland  
 Received: 5 December 2020  
 Accepted: 19 January 2021  
 Published: 27 January 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Coccidioidomycosis: General Characteristics

### 1.1. Occurrence

Coccidioidomycosis (CM) is a fungal infection endemic within arid and semiarid areas of the Western Hemisphere located between 40° N and 40° S latitudes. CM is caused by the two sibling species *Coccidioides immitis* and *C. posadasii*, which present subtle phenotypic differences, such as conidium size [1] and thermotolerance [2], but cause disease with similar symptomatology. A distinctive parameter between the two pathogens is their geographical distribution: while *C. immitis* occurs in southern California and, recently, in eastern Washington [3], *C. posadasii* occurs mainly in Nevada, Arizona, Texas, Utah, and Latin America [3,4].

According to the epidemiological data available, the US has the highest incidence rates of the disease among endemic countries [5], and the states of California and Arizona have the highest numbers of cases [6]. The Center for Disease Control and Prevention (CDC) Morbidity and Mortality Weekly Report [7] data showed a considerable increase in the number of CM cases in the US. Overall, the report estimated that the incidence of CM increased from 5.3 per 100,000 inhabitants in 1998 to 42.6 in 2011. However, the current incidence of the disease remains unknown in the US [5].

CM cases outside the US have also been reported. The second country in number of CM cases is Mexico, where disease prevalence is comparable to that of endemic regions in

the US [8]. Mexican states located close to the US border show the highest rates of clinical cases as well as the highest indexes of cutaneous reactivity to *Coccidioides* antigens [9]. Recent studies showed that skin test surveys with *Coccidioides* antigens revealed up to 64% positive reactions in the Mexican population [10]. In addition to Mexico, CM has been reported in several countries in Latin America: Guatemala, Honduras, Colombia, Venezuela, Brazil, Paraguay, Bolivia, and Argentina. As CM is a non-notifiable disease in these countries, its real incidence in Latin America is also unknown; this hampers an understanding of the broader epidemiological picture of the disease in the Americas [5,8].

In addition to humans, CM has also been reported in nonhuman primates as well as in dogs, equine, camelids, and even in bats [11–14].

### 1.2. Mycological Features

Infection in both humans and nonhumans begins with the inhalation of aerosolized arthroconidia released by the mycelial phase (infective form) after soil disturbance. Inhaled arthroconidia may escape from phagocytosis and form a spherule (parasitic form), as a result of intricate genetic and morphological shifts. Spherules internally develop endospores, as a consequence of mitotic nuclear division, and then endospores are released after cell wall rupture. Each endospore is likely to form another spherule, resulting in an exponential increase in *Coccidioides* spp. parasitic structures. The cycle continues unless endospores return to the soil, where they undergo morphological shifts and convert to their mycelial saprobic stage [4,15].

Although *Coccidioides* species are well-recognized soil inhabitants, their recovery from natural sources is a difficult task. *Coccidioides* spp. have been isolated from alkaline soil in endemic areas [16–20]. Moreover, molecular detection in soil samples has also been reported [21–23]. A recent hypothesis presents *Coccidioides* spp. as endozoans of small mammals, instead of primary soil fungal species [24]. *Coccidioides* may live as spherules in granulomas without causing apparent disease in these mammals. When the host dies, spherules are then released from granulomas and convert into hyphae. Using dead animals as growth substrate, hyphae produce arthroconidia that may be inhaled by other small mammals, allowing the fungal life cycle to be sustained [24].

### 1.3. Clinical Aspects

CM clinical manifestations are highly variable. It is estimated that 60% of patients present asymptomatic infection that can be detected only by serological or skin tests.

Primary respiratory signs and symptoms of CM infection may be indistinguishable from common bacterial pneumonia and commonly involve cough, dyspnea, thoracic pain, fever, arthralgia, myalgia, and fatigue, occurring up to three weeks after arthroconidia inhalation [25–27]. Radiographic images may show lobar or segmental consolidation, multifocal consolidation, and nodules. Moreover, adenopathy and pleural effusion are also seen [28]. In endemic regions, coccidioidal pneumonia may represent up to 29% of community-acquired pneumonia [29,30]. Some patients may present erythema nodosum or multiform erythema, which are considered favorable prognostic markers [25]. Spontaneous regression of primary respiratory infection is also reported, even without antifungal therapy [26,31]. Chronic disease is assumed when clinical symptoms last beyond six weeks [32]. Alterations in imaging include pulmonary infiltrates, particularly in the apical or subapical regions [32], residual nodule, chronic cavity, persistent pneumonia with or without adenopathy, and pleural effusion [28].

Extrapulmonary disease develops in fewer than 5% of immunocompetent patients and may involve different organs and tissues [33]. Skin is the most frequently related focus of dissemination, while the central nervous system is the most severe one [33]. Meningitis is the most common clinical presentation of central nervous system disease and, without appropriate therapy, has high mortality rates. In addition, the musculoskeletal system, lymph nodes, and pericardium have also been reported as sites of dissemination [34,35]. Disseminated CM rates are higher in individuals with immunosuppression induced by

previous disease or drugs as well as during pregnancy [36]. Ethnicity seems to play a role in the risk of disease dissemination; African-American descendants are about twofold more likely to progress from primary pulmonary to extrapulmonary disease [36]. When not correctly diagnosed and treated, disseminated CM may be fatal [31,36]. Therefore, accurate and early diagnosis is essential for proper patient management.

#### 1.4. Diagnosis

As the clinical signs and symptoms described above are not pathognomonic, a well-performed anamnesis, consisting of a history of living or travelling to endemic regions, is extremely important for early clinical suspicion of this infection [26,31]. Although radiographic features may help to diagnose pneumonia, laboratory tests are indispensable for CM diagnosis. This is particularly true for Latin America, where tuberculosis is highly endemic and may mimic chronic CM [37–39].

The gold standard for CM diagnosis is direct visualization of spherules or culture isolation of the pathogen from clinical specimens [26]. The most common clinical specimens for research of *Coccidioides* spp. are those from respiratory secretions, such as sputum, bronchoalveolar lavage, and endobronchial and transbronchial biopsies. However, the fungus may also be isolated from other sites, such as urine, blood, bone marrow, skin biopsies, and cerebrospinal fluid [40,41]. Microscopic visualization of the specimens shows round spherules (10–100 µm), with a thick birefringent wall, at different stages of development. Internal or released endospores (2–5 µm) may also be observed [41]. Culture isolation of *Coccidioides* species requires biological safety level three facilities, which are not available in most clinical laboratories in Latin American countries [40].

Serological tests based on detection of immunoglobulin M (IgM) and immunoglobulin G (IgG) antibodies are also performed for CM diagnosis [6,25]. Tests can be performed in many clinical specimens, such as serum, pleural fluid, peritoneal fluid, cerebrospinal fluid, and synovial fluid [42]. Currently, detection of humoral response in CM is achieved by gel immunodiffusion, enzyme immunoassay, and lateral flow. Complement fixation and latex agglutination tests are performed less frequently [41,43]. Commercial kits are available for antibody (Immy Immuno Mycologics, Norman, OK, USA; Miravista Diagnostics, Indianapolis, IN, USA; Meridian Bioscience, Cincinnati, OH, USA) and antigen (Miravista Diagnostics, USA; Associates of Cape Cod, Inc., East Falmouth, MA, USA) detection. *Coccidioides* antigens can be detected in urine, EDTA-treated serum, cerebrospinal fluid, bronchoalveolar lavage, and other biological fluids [40].

Molecular techniques based on polymerase chain reaction (PCR) and DNA hybridization may also be useful for the diagnosis of infections caused by *Coccidioides* spp., once it enables the detection of fungal DNA in contaminated samples and clinical samples that yielded negative cultures. In addition, molecular diagnosis eliminates the risk of handling infecting filamentous cultures of the pathogen [40,44,45]. The following molecular targets showed promising results for the identification of *Coccidioides*: ITS (internal transcribed spacer) region of ribosomal DNA [46,47]; antigen-2/proline-rich antigen (*Ag2/PRA*) [45]; *Coccidioides* specific-antigen (*CSA*) [48]; and sequence of a genus-specific transposon [49]. Furthermore, matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) is a technology that has been used to identify yeasts, molds, and thermally dimorphic fungi, including *Coccidioides* spp. [50,51].

#### 1.5. Treatment

Most cases of CM are self-limited, not requiring therapeutic intervention. In cases of mild forms of the disease, patients can receive clinical and radiological follow-up in an outpatient regimen. In severe clinical conditions, chronic and disseminated diseases require specific drug approach and/or surgery. Amphotericin B is often used in patients with respiratory failure and other severe manifestations. Since the 1980s, azole derivatives have emerged as an important therapeutic arsenal. Fluconazole and itraconazole are used in sequential or combined treatment, especially in chronic forms of the disease. The duration

of therapy with azoles often varies from months to years, and for some patients, life-long suppressive therapy may be necessary in order to avoid relapses [31]. Few clinical data are available for modern azole drugs. Voriconazole and posaconazole have been claimed as successful drugs in patients who failed to respond to other azoles [52]. The cost of illness of CM in the US is high; for instance, in 2017, 7466 new CM cases were reported in California, which represented a total cost of about US \$700,000 to health service providers [53]. There is no information available on the cost of CM treatment in other endemic countries.

## 2. Coccidioidomycosis in Brazil

### 2.1. Background: A Historical Overview

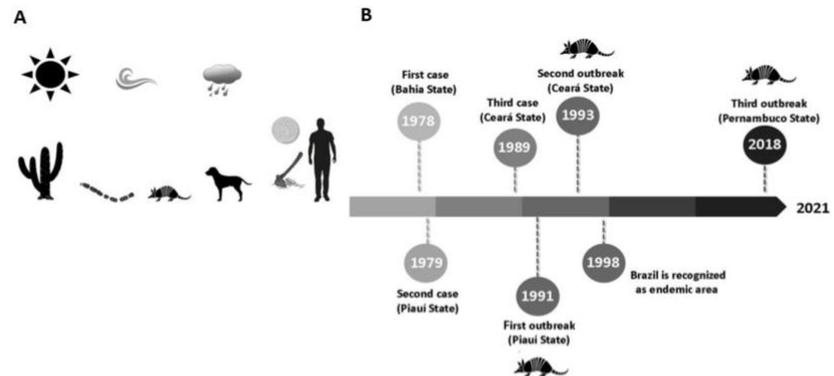
The first case of CM reported in Brazil occurred in 1978 [54], in a 28-year-old male patient from Pirapiranga (10°41'02" S–37°51'54" W), a city located in the semi-arid area of Bahia State. The patient presented respiratory symptoms, including persistent dry cough and hemoptysis; chest images showed heterogeneous opacities and cavitation in the apical segment of the left lower pulmonary lobe. The patient was improperly treated for tuberculosis, but after lobectomy, histopathological study revealed round spherules suggestive of *Coccidioides* spp. [55]. The second case of CM in Brazil was described one year later by Vianna et al. [54], in a 35-year-old male patient from Florianópolis, Piauí State (6°46'01" S–43°01'22" W), who complained of epigastric pain, without any other symptoms. X-ray imaging showed multiple pulmonary nodules, and lung biopsies revealed spherules suggestive of *Coccidioides* spp. In addition, the patient showed a positive reaction to a coccidioidin skin test. Ten years later, CM was detected again in semi-arid Brazil. A 74-year-old male patient from Jaguaribara, in Ceará State (5°39'29" S–38°37'12" W), who had been suffering from progressive dysphonia in the last six months without pulmonary symptoms, had a presumptive diagnosis of carcinoma, but histology showed *Coccidioides* spherules [56].

The international scientific community turned its attention to CM in Brazil after an outbreak occurred in Oeiras, Piauí State (07°01'30" S–42°07'51" W). In August 1991, three individuals and eight of their dogs who went on an armadillo hunt developed severe pneumonia; three dogs died a few days later. Mycological diagnosis was achieved after direct examination and culture of sputum samples. Inoculation of the same sputum samples in mice assured in vivo positive results for *Coccidioides* spp.; patients also showed positivity to spherulin skin tests [18]. Three years later, another outbreak took place in Aiuaba, Ceará State (6°34'26" S–40°07'26" W), when four men and two dogs presented acute pulmonary disease after armadillo hunting [57].

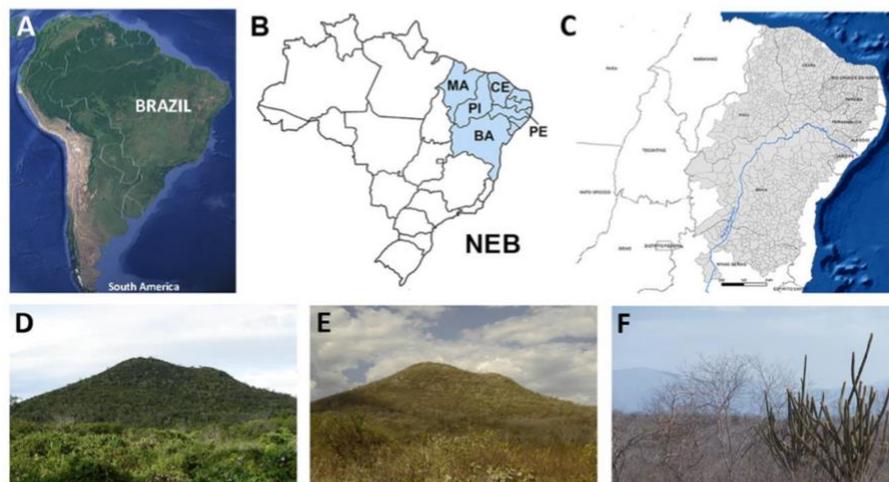
In 1998, Brazil was included in the international list of countries with endemic areas of the disease [58], with zones limited to the semi-arid areas of the States of Maranhão, Piauí, and Bahia. The most recent area of occurrence of CM in Brazil is the city of Serra Talhada, in Pernambuco State (7°59'09" S–38°17'45" W), where four individuals presented acute pneumonia after armadillo hunting [58–60] (Figure 1).

### 2.2. Occurrence and Epidemiological Aspects: The Disease of Armadillo Hunters

In Brazil, CM occurs exclusively in the northeast region, where approximately 136 cases of the disease have been reported since 1978: 94 cases in the state of Piauí [61]; six cases in the state of Maranhão [18,61,62]; 30 cases in the state of Ceará [63–68]; two cases in the state of Bahia [55,68]; four cases in the state of Pernambuco [59,60] (Figure 2).



**Figure 1.** Relevant aspects of coccidioidomycosis in Brazil. (A) Epidemiological cycle of the disease has strong association with armadillo hunting, traditionally performed by men and assisted by dogs. The disease is limited to the semi-arid region of northeastern Brazil, an area characterized by scarce and irregular rainfall, as well as Caatinga biome. (B) Timeline of major events related to coccidioidomycosis in Brazil.



**Figure 2.** Geographic and biogeographic information of Brazil. South America map showing location of Brazil (A). Map depicting Brazil localization. Northeastern Brazil (NEB) is shown in blue (B). Coccidioidomycosis occurs in the States of Maranhão (MA), Piauí (PI), Ceará (CE), Pernambuco (PE), and Bahia (BA). All States are located in the semi-arid area (grey) of NEB (C). Caatinga vegetation in Ceará State during rainy (D) and dry seasons (E). Detail of the Caatinga vegetation during the dry season showing xerophytic plants and deciduous trees and shrubs (F).

The cases of CM reported in Brazil share several clinical and epidemiological characteristics: all patients were from the same biogeographic origin (semi-arid region), were of the same gender (male), had ages varying between 11 and 82 years, although most of them were between 25 and 45 years old, and near all participated in armadillo hunts for at least two weeks before becoming ill. All cases started between the months of September and January, during the dry season in that region. Only two patients had chronic disease, while 134 patients had acute pulmonary CM. Cutaneous manifestations were described in 32 patients and included hypersensitivity reactions, such as erythema nodosum and

erythema multiforme [62]. One patient developed pericarditis without pulmonary involvement [35]. Although there are no official clinical-epidemiological data, the scientific literature indicates that only two cases of acute pulmonary disease evolved to death, despite antifungal treatment [63,69]. Most patients were treated with deoxycolate amphotericin B and oral fluconazole; a minority of patients were treated with only one of these drugs alone. Liposomal amphotericin B is not available in Brazilian public hospitals. All patients were treated at the governmental hospital network of the Brazilian Unified Healthcare System, abbreviated SUS.

The role of *Dasyypus novemcinctus* armadillos (Cingulata order, Dasypodidae family) in the ecology of *C. posadasii* in Brazil was initially studied by Eulalio et al. [70], who described naturally infected animals in Piauí State. Since then, armadillos have been determined to figure as sentinels for CM in Brazil. As mentioned above, the majority of CM cases in Brazil have been linked to armadillo hunting [18,57,59,64–67], a cultural practice performed exclusively by men. Armadillos are mammals with terrestrial habits and can dig deep burrows, which makes them vulnerable to arthroconidia exposure and infection. *C. posadasii* strains were obtained after direct cultivation and/or animal inoculation of soil samples collected in or nearby armadillo burrows in Ceará State [17] and Piauí State [18]. Additionally, de Macedo et al. [22] detected *C. posadasii*-related DNA in soil samples from armadillo burrows in Piauí State.

The physical and chemical characteristics of the soils where *C. posadasii* can be found in Brazil are not known in detail. Only a single study details the granulometric and mineralogic properties of positive soil samples for *C. posadasii* [17]. Authors referred to the naturally infected soils as Luvisol type, with pH 6.5 and a high sandy texture content (52%); technical research has revealed that the salinity of semi-arid area soils from Ceará State ranges from <1% to up to 40% and the soil pH ranges from 4.1–8.6. Further studies on the environmental characteristics of CM endemic areas in Brazil may allow better correlation with the data already described for the US.

### 2.3. Epidemiological Surveys Based on Unofficial Data: How Reliable Are These Studies?

In Brazil, CM is considered a non-notifiable disease, which compromises understanding its impact in the country and hinders the establishment of surveillance and control measures. Failures in recording epidemiological data are common, and consequently, information on the disease is incomplete. As a consequence, data provided by the Brazilian government show divergences from scientific publications, which may indicate that the former probably includes other diseases, such as paracoccidioidomycosis.

For instance, the search for deaths caused by CM between 1996 and 2017 in the Notifiable Diseases Information System from SUS revealed 48 events, distributed as follows: five in the north region, 22 in the northeast region, nine in the southeast region, 11 in the south region, and one in the midwest region. However, these governmental data are incoherent and unreliable, since the disease occurs exclusively in the northeast region. In turn, data obtained by the Department of Information Technology of the Brazilian Unified Health System showed that 829 cases of CM occurred in the country in 2011, a remarkably high number of cases, considering the scientific notification in that period. Data provided by the Hospital Admissions Information System from SUS show 400 cases of CM per year between 2000 and 2007, most of which were reported in the south and southeast regions (MS, 2011). Once again, government data seem to mistakenly report other infections as CM, since the south and southeast regions of Brazil do not present the adequate biological conditions for the occurrence of the disease.

Among the most important strategies for epidemiological investigation in populations exposed to fungi is intradermal testing. This approach, which uses spherulin or coccidioidin, structural antigens obtained from the parasitic and saprophytic phases of *Coccidioides* spp., respectively, has been used in the US since the 1940s. So far, only two tests of this nature have been performed in Brazil. In 1991, Wanke et al. [18] performed the intradermal spherulin test on 20 individuals associated with the first CM outbreak, in

Oeiras, Piauí, and they found reactivity in only one of them. In 1993, Diógenes et al. [71] carried out an epidemiological survey with spherulin in 87 residents of Jaguaribara, Ceará State, where the third case of CM was registered. The study demonstrated reactivity in 23 individuals, thus suggesting the occurrence of CM in that region.

This scenario suggests that, although the disease has been occurring for over three decades in northeastern Brazil, and despite the efforts made by local research groups, government authorities responsible for epidemiological surveillance continue to ignore the existence of the disease in the region.

#### *2.4. Northeastern Brazil at a Glance: Biogeographical Aspects, Social Characteristics, and Health Issues in a Singular Region*

Northeastern Brazil (NEB) is a region located between 2.5° to 16.1° S and 34.8° to 46° W and encompasses the States of Maranhão, Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Sergipe, Alagoas, and Bahia. It corresponds to an area of approximately 1,540,000 km<sup>2</sup>, or about 18% of the Brazilian territory, with more than 53 million inhabitants, or almost 25% of the Brazilian population. Inside NEB there is a vast area classified as semi-arid, located between 3° to 18° S and 35° to 46° W. This semi-arid region occupies 982,563.3 km<sup>2</sup>, with nearly 22,600,000 inhabitants, or almost 12% of Brazilian population, distributed among 1262 municipalities. The area of NEB comprises the most populous semiarid region of the world [72].

The predominant biome in NEB is the Caatinga Phytogeographic Domain (nearly 52.5% of NEB with 844.453 km<sup>2</sup>), followed by the Savanna/Cerrado (29.4%), Atlantic Forest (10.7%), and Amazon (7.4%). The Caatinga occurs only in NEB, and it is formed by xerophytic plants, mostly deciduous trees and shrubs, and annual therophytic herbs [73], with more than 3300 plant species, of which over 500 species are endemic [74].

In this region, the mean rainfall is typically below 1000 mm per year, which is concentrated within a few months per year. During most of the year, rainfall is absent or negligible. Droughts are recurrent and have been reported since the 16th century. Since that time, at least 54 long-lasting droughts have been reported, accounting for 31 drought years during the 20th century and 11 drought years in the 21st century [75]. In the semi-arid region, the typical mean annual rainfall is below 800 mm, and climate studies reveal that this area presents a risk of drought above 60%. The inappropriate use of soil, based mainly on slash-and-burn practices, has contributed to intense land degradation. Many rural areas in NEB are in the process of desertification and are no longer cultivated. In addition, extensive livestock farming is practiced in many areas, intensifying soil degradation [76].

NEB also presents important social and demographic characteristics. The official population census [77] reveals that its population is formed by brown (62.5% vs. 46.8% in Brazil), black (11.9% vs. 9.4% in Brazil), white (24.7% vs. 42.7% in Brazil) and native Brazilian (0.8% vs. 1.1% in Brazil) people. The NEB population has the lowest average of schooling years (6.7 years vs. 8.0 in Brazil). In this region, 52.6% of the population has not finished primary education. Nearly 20% of the population age 25 or over living in NEB is uneducated (vs. 11.2% in Brazil). In 2016, the estimated illiteracy rate among people age 15 and over in NEB was 14.8% (vs. 7.2% in Brazil). Overall, the smallest proportion of people in Brazil with complete higher education (9.9%) is found in NEB [78].

It is believed that the rainfall irregularity and scarcity, the fragile soils, the intense land degradation and desertification, as well as the socioeconomic characteristics of its inhabitants are important factors that make NEB one of the world's most vulnerable regions to climate change [76]. This condition, in turn, may exacerbate regional poverty and inequalities in a region historically marked by social and economic imbalances.

Official economic data show that nearly 6.4 million people living in NEB (almost 12% of its total population) have daily earnings below US \$1.90 and are regarded as people living in extreme poverty by the World Bank [79]. Considering the prevalence of CM in NEB, it is clear that the disease is present in areas with economic and social vulnerabilities; in accordance with the Atlas of Human Development in Brazil, issued by the United Nations Development Programme, of the 35 municipalities where cases of CM

have been reported, 16 have low a Human Development Index (HDI, 0.500–0.599), while the remaining 19 municipalities present a medium HDI (0.600–0.699) [80].

Such economic and social inequalities have made NEB's population historically vulnerable to many infectious diseases. Local authorities face bureaucratic problems in hiring human resources, and a shortage of physicians is a recurrent problem in rural areas [81]. Moreover, structural problems in the Brazilian health system, including flaws in governance, lack of funding, and suboptimal resource allocation [81], have led to the emergence/reemergence of infectious diseases such as whooping cough, measles, congenital syphilis, and leprosy in the region [82]. In addition, many severe diseases are also endemic in NEB and cause significant health issues, including vector-borne diseases (Chagas disease, dengue fever, Zika, Chikungunya), vaccine-preventable diseases (tuberculosis, meningitis, pneumonia), water-transmissible diseases (schistosomiasis, diarrhoea), and HIV/AIDS. Of the 20 diseases recognized by the World Health Organization as neglected tropical diseases, 17 of them occur in Brazil, and 14 are endemic in NEB [83].

### 3. Neglected Tropical Diseases

Neglected tropical diseases (NTDs) are a diverse group of infectious diseases primarily associated with poverty and limited access to healthcare systems and education that affect more than one billion people in rural or peri-urban areas in low- and middle-income countries in Africa, Asia, and Latin America [84]. As they affect mainly poor people, NTDs result in loss of productivity and cost billions of dollars every year to developing economies, further aggravating poverty [84]. Therapy for such diseases includes highly toxic drugs that may potentially cause severe adverse side effects. In some cases, there is no provision of curative therapy, and treatment relies on symptom alleviation [85]. In addition, local governments have mostly failed in controlling NTDs, and some diseases are underreported in several countries [86,87].

According to the WHO [88], NTDs are those that (1) affect disproportionately populations living in poverty, resulting in high morbidity and mortality; (2) affect primarily populations living in tropical and subtropical areas; (3) may be controlled or eliminated by preventive chemotherapy, intensified case management, vector control, veterinary public health, safe water supply, sanitation and hygiene; and (4) are neglected by research. Therefore, according to these criteria, the NTD portfolio is composed of the following diseases: buruli ulcer; Chagas disease; dengue fever and chikungunya; chromoblastomycosis; dracunculiasis; echinococcosis; foodborne trematode infection; human African trypanosomiasis; leishmaniasis; leprosy; lymphatic filariasis; mycetoma; onchocerciasis; rabies; scabies; schistosomiasis; soil-transmitted helminthiasis; snakebite envenoming; trachoma; and yaws [89]. Among these diseases, only dracunculiasis, human African trypanosomiasis, and yaws are not reported in Brazil. Except for buruli ulcer, echinococcosis, and onchocerciasis, the remaining NTDs are endemic in NEB.

Brazil accounts for the largest number of cases of dengue fever, leprosy, schistosomiasis, Chagas disease, and leishmaniasis in the Americas, most of which occur in areas with low socioeconomic indexes, such as NEB. Approximately 10,000 NTD-related deaths are recorded in Brazil annually, and it was estimated that, in 2016, NTDs caused 475,410 disability-adjusted life-years (DALYs) in the country [90]. In Brazil, NTDs significantly contribute to the loss of health in individuals at all ages, with a higher burden among males, children under 1 year, and people age 70 and above [90].

Fungal infections are also prevalent in Brazil and are estimated to affect more than 3.8 million people [91]; in some cases, the financial impact of these infections on public health may exceed US \$100,000 per patient [92]. However, among such infections, only mycetoma and chromoblastomycosis are included in the WHO NTD list [89]. Therefore, specialists have pleaded for the inclusion of other mycoses in the WHO NTD list, such as cryptococcosis, entomophthoromycosis, histoplasmosis, lacaziosis, paracoccidioidomycosis, and sporotrichosis [93–96]. According to these authors, all aforementioned diseases fulfill the WHO criteria for NTD, once they are important causes of morbidity and mortality

affect primarily the poorest people living in rural areas or in areas lacking basic services, such as clean water, sewer systems, and paved roads; and are neglected by research and the pharmaceutical industry.

At the present time, the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic is a demanding health problem faced by more than 180 countries [97]. The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has been a concern in Latin American countries since the first disease case was reported in Brazil in February 2020 [98]. Since then, Brazil has been recognized as one of the leading countries in number of cases of and deaths due to SARS-CoV-2 infection [97]. According to the Economic Commission for Latin America and the Caribbean (ECLAC) report [99], the COVID-19 pandemic will drastically impact Latin America and the Caribbean [100], and it is expected that people living in rural areas will be the most affected. It is estimated that about 30 million people living in these areas will reach extreme poverty, which means an increase of 4.9% (from 20.3% in 2019 to 25.2% in 2020) in this population [99]. The COVID-19 pandemic will have financial and structural impacts on the health systems of affected countries, which may have repercussions on NTD control and management in the poorest regions of Latin America.

#### 4. Could Coccidioidomycosis Be Considered a Neglected Disease?

A review of CM cases in Brazil suggests the disease fulfills the WHO criteria for NTD: (1) The disease occurs in rural areas of NEB, affecting mainly socially and economically vulnerable people. Our experience shows that patients often do not find adequate treatment in their local cities, being forced to travel long distances to more advanced centers in search of hospitalization. (2) Logistical difficulties and economic limitations occasionally have led to discontinuation of treatment by the patient, himself. The impact of early treatment interruption on the health and quality of life of these patients is unknown. (3) Government authorities have little control over the disease, which leads to systematic failures in prevention, treatment, detection, and reporting of cases. Misdiagnosis of CM as tuberculosis may occur, since the latter is endemic and has a high incidence in Brazil [65,101], which can worsen the clinical condition of some patients, due to lack of suitable treatment. (4) Over the decades, few financial resources have been allocated to research focused on improving diagnosis as well as the development of more effective drugs. National health authorities have failed to establish health education measures to prevent the disease, especially in remote rural areas.

On the other hand, CM has been considered a neglected disease in the US [102]. In that country, the incidence of CM has increased over the years [7], and research on this severe fungal infection is scarce [5]. Although a prophylactic vaccine for CM seems to be feasible [15,103], the pharmaceutical industry has shown little interest. However, as the production of a safe vaccine has high cost due to patents as well as animal and human tests, pharmaceutical companies are necessary for its development [102].

The recognition of CM as a neglected disease in Latin America will allow for the establishment of measures to define its prevalence in Brazil. With this information, a risk assessment and epidemiological surveillance system can be created, allowing for the establishment of specific prophylactic measures in high-risk populations as well as the development of health education strategies. Taken together, these strategies may reduce the environmental risks of acquiring CM in areas already impacted by poverty and the high incidence of other infectious diseases.

#### 5. Conclusions

CM is an important underreported disease that has been occurring in Brazil for over three decades, but has been overlooked by public health authorities. The disease occurs in areas extremely vulnerable to climate change and in poor populations facing economic and social challenges. The recent economic crisis afflicting the country as well as the present COVID-19 pandemic has worsened access to health services by local populations, especially those living in rural areas. The data presented here suggest that the CM fits the definition of

an NTD. The inclusion of CM in the WHO NTD list could support efforts for the prevention and control of the disease, especially in economically vulnerable populations. The Brazilian government needs to establish public policies for the prevention and control of this disease as well as to allocate a greater amount of financial resources in scientific research to expand the knowledge on the impact of CM in the country.

**Author Contributions:** Conceptualization and methodology, R.C. and S.M.; formal analysis, R.C., S.M. and D.C.-B.; writing—original draft preparation, R.C. and S.M.; writing—review and editing, D.C.-B. and R.L.-N.; supervision, M.F.R. and J.J.S.; funding acquisition, R.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was funded by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brazil (Process 309464/2019-6).

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Fisher, M.C.; Koenig, G.L.; White, 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* **2002**, *94*, 73–84. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Mead, H.L.; Hamm, P.S.; Shaffer, I.N.; Teixeira, M.M.; Wendel, C.; Wiederhold, N.P.; Thompson, G.R.; Muñoz-Salazar, R.; Castañón-Olivares, L.R.; Keim, P.; et al. Differential thermotolerance adaptation between species of *Coccidioides*. *bioRxiv* **2020**, *12*, 247635.
3. McCotter, O.Z.; Benedict, K.; Engelthaler, D.M.; Komatsu, K.; Lucas, K.D.; Mohle-Boetani, J.C.; Oltean, H.; Vugia, D.; Chiller, T.M.; Cooksey, G.L.S.; et al. Update on the Epidemiology of coccidioidomycosis in the United States. *Med. Mycol.* **2019**, *57*, S30–S40. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Kirkland, T.N.; Fierer, J. *Coccidioides immitis* and *posadasii*, A review of their biology, genomics, pathogenesis, and host immunity. *Virulence* **2018**, *9*, 1426–1435. [[CrossRef](#)]
5. Kollath, D.R.; Miller, K.J.; Barker, B.M. The mysterious desert dwellers: *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii*, causative fungal agents of coccidioidomycosis. *Virulence* **2019**, *10*, 222–233. [[CrossRef](#)]
6. Gabe, L.M.; Malo, J.; Knox, K.S. Diagnosis and Management of Coccidioidomycosis. *Clin. Chest Med.* **2017**, *38*, 417–433. [[CrossRef](#)]
7. CDC. Increase in Reported Coccidioidomycosis—United States 1998–2011. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **2013**, *62*, 217–221.
8. Laniado-Laborin, R.; Arathoon, E.G.; Canteros, C.; Muñoz-Salazar, R.; Rendon, A. Coccidioidomycosis in Latin America. *Med. Mycol.* **2019**, *57*, S46–S55. [[CrossRef](#)]
9. Baptista-Rosas, R.C.; Riquelme, M. Epidemiología de la coccidioidomycosis en México. *Rev. Iberoam. Micol.* **2007**, *24*, 100–105. [[CrossRef](#)]
10. Davila, A.; Candolfi-Arballo, O.; Narvaez-Hernandez, E.; García-Arellano, A.; Lopez-Larios, A.; Cano-Rangel, A.; Castañón-Olivares, L. Coccidioidin skin test in two Mexican populations from endemic areas of coccidioidomycosis in Mexico. *Int. J. Infect. Dis.* **2018**, *73*, 167. [[CrossRef](#)]
11. Davidson, A.P.; Shubitz, L.F.; Alcott, C.J.; E Sykes, J. Selected Clinical Features of Coccidioidomycosis in Dogs. *Med. Mycol.* **2019**, *57*, S67–S75. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Fernandez, J.A.; Hidalgo, M.N.; Hodzic, E.; Diab, S.S.; Uzal, F.A. Pathology of coccidioidomycosis in llamas and alpacas. *J. Vet. Diagn. Investig.* **2018**, *30*, 560–564. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Koistinen, K.; Mullaney, L.; Bell, T.; Zaki, S.; Nalca, A.; Frick, O.; Livingston, V.; Robinson, C.G.; Estep, J.S.; Batey, K.L.; et al. Coccidioidomycosis in Nonhuman Primates: Pathologic and Clinical Findings. *Vet. Pathol.* **2018**, *55*, 905–915. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Cordeiro, R.D.A.; Silva, K.R.D.C.E.; Brilhante, R.S.N.; Moura, F.B.P.; Duarte, N.F.H.; Marques, F.J.D.F.; Filho, R.E.M.; de Araújo, R.W.B.; Bandeira, T.D.J.P.G. *Coccidioides posadasii* Infection in Bats, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* **2012**, *18*, 668–670. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Van Dyke, M.C.C.; Thompson, G.R.; Galgiani, J.N.; Barker, B.M. The Rise of *Coccidioides*: Forces Against the Dust Devil Unleashed. *Front. Immunol.* **2019**, *10*, 2188. [[CrossRef](#)]
16. Litvintseva, A.P.; Marsden-Haug, N.; Hurst, S.; Hill, H.; Gade, L.; Driebe, E.M.; Ralston, C.; Roe, C.; Barker, B.M.; Goldoft, M.; et al. Valley fever: Finding new places for an old disease: *Coccidioides immitis* found in Washington State soil associated with recent human infection. *Clin. Infect. Dis.* **2015**, *60*, e1–e3. [[CrossRef](#)]
17. Cordeiro, R.A.; Brilhante, R.S.; Rocha, M.F.; Fachine, M.A.; Camara, L.M.; Camargo, Z.P.; Sidrim, J.J. Phenotypic characterization and ecological features of *Coccidioides* spp. from Northeast Brazil. *Med. Mycol.* **2006**, *44*, 631–639. [[CrossRef](#)]
18. Wanke, B.; Lazera, M.; Monteiro, P.C.; Lima, F.C.; Leal, M.J.; Ferreira Filho, P.L.; Kaufman, L.; Pinner, R.W.; 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* **1999**, *148*, 57–67. [[CrossRef](#)]

19. Elconin, A.F.; Egeberg, R.O.; Egeberg, M.C. Significance of soil salinity on the ecology of *Coccidioides immitis*. *J. Bacteriol.* **1964**, *87*, 500–503. [[CrossRef](#)]
20. Stewart, R.A.; Meyer, K.F. Isolation of *Coccidioides immitis* (Stiles) from the Soil. *Exp. Biol. Med.* **1932**, *29*, 937–938. [[CrossRef](#)]
21. Alvarado, P.; Teixeira, M.M.; Andrews, L.; Fernandez, A.; Santander, G.; Doyle, A.; Perez, M.; Yegres, F.; Barker, B.M. Detection of *Coccidioides posadasii* from xerophytic environments in Venezuela reveals risk of naturally acquired coccidioidomycosis infections. *Emerg. Microbes Infect.* **2018**, *7*, 1–13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. De Macedo, R.L.; Rosado, A.S.; da Mota, F.F.; Cavalcante, M.A.; Eulálio, K.D.; Filho, A.D.D.; Martins, L.M.; Lazéra, M.D.S.; Wanke, B. Molecular identification of *Coccidioides* spp. in soil samples from Brazil. *BMC Microbiol.* **2011**, *11*, 108–109. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Greene, D.R.; Koenig, G.; Fisher, M.C.; Taylor, J.W. Soil isolation and molecular identification of *Coccidioides immitis*. *Mycologia* **2010**, *92*, 406–410. [[CrossRef](#)]
24. Taylor, J.W.; Barker, B.M. The endozoan, small-mammal reservoir hypothesis and the life cycle of *Coccidioides* species. *Med. Mycol.* **2019**, *57*, S16–S20. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Stockamp, N.W.; Thompson, G.R., 3rd. Coccidioidomycosis. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* **2016**, *30*, 229–246. [[CrossRef](#)]
26. Malo, J.; Luraschi-Monjagatta, C.; Wolk, D.M.; Thompson, R.; Hage, C.A.; Knox, K.S. Update on the Diagnosis of Pulmonary Coccidioidomycosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2014**, *11*, 243–253. [[CrossRef](#)]
27. Thompson, G.R., 3rd. Pulmonary coccidioidomycosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* **2011**, *32*, 754–756. [[CrossRef](#)]
28. Jude, C.M.; Nayak, N.B.; Patel, M.K.; Deshmukh, M.; Batra, P. Pulmonary Coccidioidomycosis: Pictorial Review of Chest Radiographic and CT Findings. *Radiographics* **2014**, *34*, 912–925. [[CrossRef](#)]
29. Valdivia, L.; Nix, D.; Wright, M.; Lindberg, E.; Fagan, T.; Lieberman, D.; Stoffer, T.; Ampel, N.M.; Galgiani, J.N. Coccidioidomycosis as a Common Cause of Community-acquired Pneumonia. *Emerg. Infect. Dis.* **2006**, *12*, 958–962. [[CrossRef](#)]
30. Twarog, M.; Thompson, G.R., 3rd. Coccidioidomycosis: Recent updates. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* **2015**, *36*, 746–755. [[CrossRef](#)]
31. Galgiani, J.N.; Ampel, N.M.; Blair, J.E.; Catanzaro, A.; Geertsma, F.; Hoover, S.E.; Johnson, R.H.; Kusne, S.; Lisse, J.; MacDonald, J.D.; et al. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. *Clin. Infect. Dis.* **2016**, *63*, e112–e146. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Ampel, N.M. The treatment of coccidioidomycosis. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* **2015**, *57*, 51–56. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Parish, J.M.; Blair, J.E. Coccidioidomycosis. *Mayo Clin. Proc.* **2008**, *83*, 343–348. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Arsur, E.L.; Bobba, R.K.; Reddy, C.M. Coccidioidal pericarditis: A case presentation and review of the literature. *Int. J. Infect. Dis.* **2005**, *9*, 104–109. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Brilhante, R.S.N.; Cordeiro, R.A.; Rocha, M.F.G.; Fechine, M.A.B.; Furtado, F.M.; Nagao-Dias, A.T.; Camargo, Z.P.; Sidrim, J.J.C. Coccidioidal pericarditis: A rapid presumptive diagnosis by an in-house antigen confirmed by mycological and molecular methods. *J. Med. Microbiol.* **2008**, *57*, 1288–1292. [[CrossRef](#)]
36. Odio, C.D.; Marciano, B.E.; Galgiani, J.N.; Holland, S.M. Risk Factors for Disseminated Coccidioidomycosis, United States. *Emerg. Infect. Dis.* **2017**, *23*, 308–311. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Chong, S.; Lee, K.S.; Yi, C.A.; Chung, M.J.; Kim, T.S.; Han, J. Pulmonary fungal infection: Imaging findings in immunocompetent and immunocompromised patients. *Eur. J. Radiol.* **2006**, *59*, 371–383. [[CrossRef](#)]
38. Winn, R.E.; Johnson, R.; Galgiani, J.N.; Butler, C.; Pluss, J. Cavitory coccidioidomycosis with fungus ball formation. Diagnosis by fiberoptic bronchoscopy with coexistence of hyphae and spherules. *Chest* **1994**, *105*, 412–416. [[CrossRef](#)]
39. Muñoz, B.; Castañón, L.R.; Calderón, I.; Vázquez, M.E.; Manjarrez, M.E. Parasitic mycelial forms of *Coccidioides* species in Mexican patients. *J. Clin. Microbiol.* **2004**, *42*, 1247–1249. [[CrossRef](#)]
40. Cordeiro, R.; Brilhante, R.; Rocha, M.; Sidrim, J. Coccidioides. In *Molecular Detection of Human Fungal Pathogens*; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2011; pp. 135–144.
41. Saubolle, M.A. Laboratory Aspects in the Diagnosis of Coccidioidomycosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2007**, *1111*, 301–314. [[CrossRef](#)]
42. Pappagianis, D. Serologic studies in coccidioidomycosis. *Semin. Respir. Infect.* **2001**, *16*, 242–250. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Ampel, N.M. The diagnosis of coccidioidomycosis. *F1000 Med. Rep.* **2010**, *2*, 2. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Duarte-Escalante, E.; Frías-De-León, M.G.; Zúñiga, G.; Martínez-Herrera, E.; Acosta-Altamirano, G.; Reyes-Montes, M.D.R. Molecular markers in the epidemiology and diagnosis of coccidioidomycosis. *Rev. Iberoam. Micol.* **2014**, *31*, 49–53. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Bialek, R.; Kern, J.; Herrmann, T.; Tijerina, R.; Ceceñas, L.; Reischl, U.; González, G.M. PCR Assays for Identification of *Coccidioides posadasii* Based on the Nucleotide Sequence of the Antigen 2/Proline-Rich Antigen. *J. Clin. Microbiol.* **2004**, *42*, 778–783. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Binnicker, M.J.; Buckwalter, S.P.; Eisberner, J.J.; Stewart, R.A.; McCullough, A.E.; Wohlfiel, S.L.; Wengenack, N.L. Detection of *Coccidioides* Species in Clinical Specimens by Real-Time PCR. *J. Clin. Microbiol.* **2006**, *45*, 173–178. [[CrossRef](#)]
47. Tintelnot, K.; de Hoog, G.S.; Antweiler, E.; Losert, H.; Seibold, M.; Brandt, M.A.; van den Ende, A.H.; Fisher, M.C. Taxonomic and diagnostic markers for identification of *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii*. *Med. Mycol.* **2007**, *45*, 385–393. [[CrossRef](#)]
48. Pan, S.; Cole, G.T. Molecular and biochemical characterization of a *Coccidioides immitis*-specific antigen. *Infect. Immun.* **1995**, *63*, 3994–4002. [[CrossRef](#)]

49. Saubolle, M.A.; Wojack, B.R.; Wertheimer, A.M.; Fuayagem, A.Z.; Young, S.; Koeneman, B.A. Multicenter Clinical Validation of a Cartridge-Based Real-Time PCR System for Detection of *Coccidioides* spp. in Lower Respiratory Specimens. *J. Clin. Microbiol.* **2017**, *56*, e01277-17. [[CrossRef](#)]
50. Patel, R.A. Moldy application of MALDI: MALDI-ToF Mass Spectrometry for fungal identification. *J. Fungi* **2019**, *5*, 4. [[CrossRef](#)]
51. Walsh, T.J.; McCarthy, M.W. The expanding use of matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry in the diagnosis of patients with mycotic diseases. *Expert Rev. Mol. Diagn.* **2019**, *19*, 241–248. [[CrossRef](#)]
52. Kim, M.M.; Vikram, H.R.; Kusne, S.; Seville, M.T.; Blair, J.E. Treatment of Refractory Coccidioidomycosis with Voriconazole or Posaconazole. *Clin. Infect. Dis.* **2011**, *53*, 1060–1066. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Wilson, L.; Ting, J.; Lin, H.; Shah, R.; MacLean, M.; Peterson, M.W.; Stockamp, N.; Libke, R.; Brown, P. The Rise of Valley Fever: Prevalence and Cost Burden of Coccidioidomycosis Infection in California. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2019**, *16*, 1113. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Vianna, H.; Passos, H.V.; Santana, A.V. Coccidioidomycose. Relato do primeiro caso ocorrido em nativo do Brasil. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* **1979**, *21*, 51–55. [[PubMed](#)]
55. Gomes, O.M.; Serrano, R.R.P.; Pradel, H.O.V.; Moraes, N.L.T.B.; Varella, A.L.B.; Fiorelli, A.I.; Espósito, I.; Saad, F.A.; Furlaneto, J.A.; Rothman, A.; et al. Coccidioidomycose pulmonar. Primeiro caso nacional. *Rev. Assoc. Méd. Bras* **1978**, *24*, 167–168.
56. Kuhl, I.A.; Kuhl, G.; Londero, A.; Diógenes, M.J.N.; Ferreira, M.F. Coccidioidomycosis laríngea: Relato de caso. *Rev. Bras Otorrinol.* **1996**, *62*, 48–51.
57. Sidrim, J.; Silva, L.C.D.; Nunes, J.; Rocha, M.; Paixão, G.C. Le Nord-Est brésilien, région d'endémie de coccidioidomycose: A propos d'une micro-épidémie. *J. Mycol. Méd.* **1997**, *7*, 37–39.
58. Pappagianis, D. *Coccidioides Immitis*, 9th ed.; Ajello, L., Hay, R., Eds.; Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections: London, UK, 1998; pp. 357–371.
59. Araújo, P.S.R.; Souza-Junior, V.R.; Padilha, C.E.; Oliveira, M.I.; Arraes, L.C.; Vieira, R.; Antunes, A.; Lima-Neto, R.G.; Marsden, A. Coccidioidomycosis: First cases reported in Pernambuco, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* **2018**, *60*, e75. [[CrossRef](#)]
60. de Lima-Neto, R.G.; Inácio, C.P.; Costa, R.B.; Cordeiro, R.D.A.; Neves, W.W.; Neves, R.P.; Magalhães, O.M.C.; Filho, A.M.L.; de Araújo, P.S.R. Coccidioidomycosis in a Pediatric Patient. *Mycopathologia* **2021**. [[CrossRef](#)]
61. Eulálio, K.D. Echo-Epidemiological and Clinical Manifestations of Coccidioidomycosis in the States of the Piauí and the Maranhão. Ph.D. Thesis, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil, 2008.
62. Deus-Filho, A.D.; Deus, A.C.B.; Meneses, A.O.; Soares, A.S.; Lira, A.L.A. Manifestações cutâneo-mucosas da coccidioidomycose: Estudo de trinta casos procedentes dos estados do Piauí e Maranhão. *Bras. Dermatol.* **2010**, *85*, 45–51. [[CrossRef](#)]
63. Morais, J.L.D.S.; Borges, M.C.M.; Cavalcante, L.M.M.B.; Motoyama, P.V.P.; Libório, M.P.; Távora, L.G.F. Coccidioidomycosis in a reference center in Northeast Brazil: Clinical/epidemiological profile and most common radiological findings. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **2020**, *53*, 20200249. [[CrossRef](#)]
64. Brilhante, R.S.; Moreira Filho, R.E.; Rocha, M.F.; Castelo-Branco, D.S.; Fechine, M.A.; Lima, R.A.; Picanço, Y.V.; Cordeiro, R.A.; Camargo, Z.P.; Queiroz, J.A.; et al. Coccidioidomycosis in armadillo hunters from the state of Ceará, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2012**, *107*, 813–815. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Cordeiro, R.D.A.; Brilhante, R.S.N.; Rocha, M.F.G.; Bandeira, S.P.; Fechine, M.A.B.; de Camargo, Z.; Sidrim, J.J.C.; de Camargo, Z. Twelve years of coccidioidomycosis in Ceará State, Northeast Brazil: Epidemiologic and diagnostic aspects. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2010**, *66*, 65–72. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Togashi, R.H.; Aguiar, F.M.B.; Ferreira, D.B.; Moura, C.M.; Sales, M.T.M.; Rios, N.X. Coccidioidomycose pulmonar e extrapulmonar: Três casos em zona endêmica no interior do Ceará. *J. Bras. Pneumol.* **2009**, *35*, 275–279. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Da Costa, F.A.M.; Reis, R.C.; Benevides, F.; Tomé, G.D.S.; Holanda, M.A. Coccidioidomycose pulmonar em caçador de tatus. *J. Pneumol.* **2001**, *27*, 275–278. [[CrossRef](#)]
68. Martins, M.A.; Araújo, E.M.P.A.; Kuwakino, M.H.; Heins-Vaccari, E.M.; del Negro, G.M.B.; Vozza, J.A.; Lacaz, C.S. Coccidioidomycosis in Brazil. A case report. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* **1997**, *30*, 299–304. [[CrossRef](#)]
69. Veras, K.N.; Figueirêdo, B.C.S.; Martins, L.M.S.; Vasconcelos, J.T.P.; Wanke, B. Coccidioidomycosis: An unusual cause of acute respiratory distress syndrome. *J. Bras Pneumol.* **2003**, *29*, 45–48. [[CrossRef](#)]
70. Eulálio, K.D.; de Macedo, R.L.; Cavalcanti, M.D.A.S.; Martins, L.M.S.; Lazéra, M.D.S.; Wanke, B. *Coccidioides immitis* isolated from armadillos (*Dasypus novemcinctus*) in the state of Piauí, northeast Brazil. *Mycopathologia* **2001**, *149*, 57–61. [[CrossRef](#)]
71. Diógenes, M.J.N.; Jamacuru, W.F.; Silva, M.A.B.; Carvalho, F.F. Inquérito epidemiológico com esferulina em Jaguaribara, CE, Brasil, 1993. *Bras Dermatol.* **1995**, *70*, 525–529.
72. Marengo, J.A.; Torres, R.R.; Alves, L.M. Drought in Northeast Brazil—Past, present, and future. *Theor. Appl. Clim.* **2017**, *129*, 1189–1200. [[CrossRef](#)]
73. Moro, M.F.; Macedo, M.B.; Moura-Fé, M.M.; Castro, A.S.F.; Costa, R.C. Vegetação, unidades fitoecológicas e diversidade paisagística do estado do Ceará. *Rodriguésia* **2015**, *66*, 717–743. [[CrossRef](#)]
74. Fernandes, M.F.; Cardoso, D.; de Queiroz, L.P. An updated plant checklist of the Brazilian Caatinga seasonally dry forests and woodlands reveals high species richness and endemism. *J. Arid. Environ.* **2020**, *174*, 104079. [[CrossRef](#)]
75. Marengo, J.A.; Bernasconi, M. Regional differences in aridity/drought conditions over Northeast Brazil: Present state and future projections. *Clim. Chang.* **2015**, *129*, 103–115. [[CrossRef](#)]

76. Marengo, J.A.; Alves, L.M.; Alvala, R.C.; Cunha, A.P.; Brito, S.; Moraes, O.L. Climatic characteristics of the 2010–2016 drought in the semiarid Northeast Brazil region. *An. Acad. Bras. Ciênc.* **2018**, *90*, 1973–1985. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Brazilian Institute of Geography and Statistics-IBGE. Censo Demográfico. 2010. Available online: <https://www.ibge.gov.br/en/statistics/social/labor/18391-2010-population-census.html> (accessed on 30 October 2020).
78. Brazilian Institute of Geography and Statistics-IBGE. Continuous PNAD 2016: 51% of the Brazilian Population Aged 25 or Over Had Only Complete Primary Education. 2017. Available online: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/en/agencia-press-room/2185-news-agency/releases-en/19005-continuous-pnad-2016-51-of-the-brazilian-population-aged-25-or-over-had-only-complete-primary-education> (accessed on 30 October 2020).
79. Brazilian Institute of Geography and Statistics-IBGE. 2019. Extreme Poverty Affects 13.5 Million Persons and Hits Highest Level in Seven Years, Brazilian Institute of Geography and Statistics. 2019. Available online: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/en/agencia-news/2184-news-agency/news/25895-extreme-poverty-affects-13-5-million-persons-and-hits-highest-level-in-seven-years> (accessed on 30 October 2020).
80. Atlas of Human Development in Brazil. 2013. Available online: <http://www.atlasbrasil.org.br> (accessed on 30 October 2020).
81. Massuda, A.; Hone, T.; Leles, F.A.G.; de Castro, M.C.; Atun, R. The Brazilian health system at crossroads: Progress, crisis and resilience. *BMJ Glob. Health* **2018**, *3*, e000829. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. França, E.B.; Lansky, S.; Rego, M.A.S.; Malta, D.C.; França, J.S.; Teixeira, R.; Porto, D.; Almeida, M.F.; Souza, M.F.M.; Szwarcwald, C.L.; et al. Leading causes of child mortality in Brazil, in 1990 and 2015: Estimates from the Global Burden of Disease study. *Rev. Bras Epidemiol.* **2017**, *20* (Suppl. S1), 46–60. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Martins-Melo, F.R.; Carneiro, M.; Heukelbach, J.; Ribeiro, A.L.P.; Werneck, G.L. The burden of Neglected Tropical Diseases in Brazil, 1990–2016: A subnational analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2018**, *12*, e0006559. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. WHO (World Health Organization). *Investing to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases: Third WHO Report on Neglected Tropical Diseases*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2015; Available online: [https://www.who.int/neglected\\_diseases/9789241564861/en/\T1\textgreater{}](https://www.who.int/neglected_diseases/9789241564861/en/\T1\textgreater{}) (accessed on 30 October 2020).
85. Nii-Trebi, N.I. Emerging and Neglected Infectious Diseases: Insights, Advances, and Challenges. *BioMed Res. Int.* **2017**, *2017*, 1–15. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Hotez, P.J. Global urbanization and the neglected tropical diseases. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2017**, *11*, e0005308. [[CrossRef](#)]
87. Hotez, P.J.; Aksoy, S. Ten years of progress in neglected tropical disease control and Elimination. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2017**, *11*, e0005355. [[CrossRef](#)]
88. WHO (World Health Organization). *Recommendations for the Adoption of Additional Diseases as Neglected Tropical Diseases*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2016.
89. WHO (World Health Organization). *Report of the Tenth Meeting of the WHO Strategic and Technical Advisory Group for Neglected Tropical Diseases*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2017.
90. Martins-Melo, F.R.; Ramos, A.N.; Alencar, C.H.; Heukelbach, J. Trends and spatial patterns of mortality related to neglected tropical diseases in Brazil. *Parasite Epidemiol. Control.* **2016**, *1*, 56–65. [[CrossRef](#)]
91. Giacomazzi, J.; Baethgen, L.; Carneiro, L.C.; Millington, M.A.; Denning, D.W.; Colombo, A.L.; Pasqualotto, A.C. In association with the LIFE program the burden of serious human fungal infections in Brazil. *Mycoses* **2016**, *59*, 145–150. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
92. Borba, H.H.L.; Steimbach, L.M.; Riveros, B.S.; Tonin, F.S.; Ferreira, V.L.; Bagatim, B.A.Q.; Balan, G.; Pontarolo, R.; Wiens, A. Cost-effectiveness of amphotericin B formulations in the treatment of systemic fungal infections. *Mycoses* **2018**, *61*, 754–763. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
93. Molloy, S.F.; Chiller, T.; Greene, G.S.; Burry, J.; Govender, N.P.; Kanyama, C.; Mfinanga, S.; Lesikari, S.; Mapoure, Y.N.; Kouanfack, C.; et al. Cryptococcal meningitis: A neglected NTD? *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2017**, *11*, e0005575. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
94. Queiroz-Telles, F.; Fahal, A.H.; Falci, D.R.; Caceres, D.H.; Chiller, T.; Pasqualotto, A.C. Neglected endemic mycoses. *Lancet Infect. Dis.* **2017**, *17*, e367–e377. [[CrossRef](#)]
95. Rodrigues, M.L. Neglected disease, neglected populations: The fight against *Cryptococcus* and cryptococcosis. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2018**, *113*, e180111. [[CrossRef](#)]
96. Griffiths, J.; Colombo, A.L.; Denning, D.W. The case for paracoccidioidomycosis to be accepted as a neglected tropical (fungal) disease. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2019**, *13*, e0007195. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
97. Dong, E.; Du, H.; Gardner, L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect. Dis.* **2020**, *20*, 533–534. [[CrossRef](#)]
98. Rodriguez-Morales, A.J.; Gallego, V.; Escalera-Antezana, J.P.; Méndez, C.A.; Zambrano, L.I.; Franco-Paredes, C.; Suárez, J.A.; Rodriguez-Enciso, H.D.; Balbin-Ramon, G.J.; Savio-Larriera, E.; et al. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel Med. Infect. Dis.* **2020**, *35*, 101613. [[CrossRef](#)]
99. ECLAC. Cómo evitar que la crisis del COVID-19 se transforme en una crisis alimentaria: Acciones urgentes contra el hambre en América Latina y el Caribe. *Econ. Comm. Latin Am. Caribb.* **2020**.
100. Hotez, P.J. Ten global “hotspots” for the neglected tropical diseases. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2014**, *8*, e2496. [[CrossRef](#)]
101. Brazil. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. 2020. Available online: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-2020> (accessed on 10 October 2020).

- 
102. Kirkland, T.N. The Quest for a Vaccine Against Coccidioidomycosis: A Neglected Disease of the Americas. *J. Fungi* **2016**, *2*, 34. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
  103. Barnato, A.E.; Sanders, G.D.; Owens, D.K. Cost-effectiveness of a potential vaccine for *Coccidioides immitis*. *Emerg. Infect. Dis.* **2001**, *7*, 797–806. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]