

Aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e de tratamento da Coccidioomicose: artigo de revisão

Epidemiological, Clinical, Diagnostic and Treatment Aspects of Coccidioomycosis: Review Article

RESUMO Introdução: A Coccidioomicose é uma infecção fúngica adquirida pela inalação. Apesar de grande parcela ser assintomática, manifesta-se principalmente como infecção respiratória. **Objetivo:** Identificar os aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e de tratamento da Coccidioomicose por meio de uma revisão sistemática entre os anos de 2015 e 2020. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática e integrativa no *PubMed* e *SciELO*. Na pesquisa avançada foram utilizados os termos “Coccidioomicose” e “Coccidioides”. Os artigos foram lidos e compilados em tabelas de acordo com as variáveis definidas. **Resultados:** No *PubMed* foram encontrados 1.611 artigos, após aplicação dos critérios de inclusão foram elegidos 72 artigos dessa plataforma. Desses, após leitura do título e resumo, foram excluídos 55, restando, assim, 17 artigos para leitura completa. Na base de dados *SciELO* foram obtidos 04 resultados, sendo excluídos 3 artigos. Diante dos resultados obtidos, foram elegidos 18 artigos para compilação da revisão de literatura. A Coccidioomicose é uma micose profunda que geralmente infecta os indivíduos de forma assintomática e uma pequena parcela desenvolve sintomas que variam entre a forma pulmonar ou disseminada. O fungo é endêmico de regiões semi-áridas, como o Nordeste brasileiro e geralmente acomete profissionais que trabalham com manipulação do solo. O tratamento se baseia no uso antifúngicos como anfotericina B e derivados azólicos. **Conclusão:** O Nordeste brasileiro é uma região endêmica dessa micose devido à presença de solos semiáridos. Existe um subdiagnóstico pela falta de conhecimento da doença, assim como métodos ineficazes de detecção. O tratamento da fase aguda costuma ser hospitalar com anfotericina B, itraconazol e fluconazol.

PALAVRAS-CHAVE: COCCIDIOIDOMICOSE; MICOSE SISTÊMICA; ANFOTERICINA B.

ABSTRACT Introduction: Coccidioomycosis is a fungal infection acquired by inhalation. Although a large portion is asymptomatic, it manifests itself mainly as a respiratory infection. **Objective:** To identify the epidemiological, clinical, diagnostic and treatment aspects of coccidioomycosis through a systematic review between the years 2015 and 2020. **Materials and methods:** A systematic and integrative review was conducted at *PubMed* and *SciELO*. In the advanced search, the terms

PEDRO HENRIQUE FREIRE CARVALHO¹
RILLARY MARIA DE SOUSA CARVALHO¹
MARIA CLARA CARVALHO¹
MARIA AUXILIADORA SILVA OLIVEIRA¹
¹Centro Universitário Inta (UNINTA),
Sobral/CE - Brasil

“Coccidioidomycosis” and “Coccidioides” were used. The articles were read and compiled in tables according to the defined variables. **Results:** In PubMed, 1,611 articles were found, after applying the inclusion criteria, 72 articles from this platform were chosen. Of these, after reading the title and abstract, 55 were excluded, thus leaving 17 articles for complete reading. In the SciELO database, 04 results were obtained, 3 articles were excluded. In view of the results obtained, 18 articles were chosen to compile the literature review. Coccidioidomycosis is a deep mycosis that usually infects the limbs asymptotically and a small portion of the symptoms varies between pulmonary or disseminated form. The fungus is endemic to semi-arid regions, such as the Brazilian Northeast and generally affects professionals who work with soil manipulation. Treatment is based on the use of antifungal agents such as amphotericin B and azole derivatives. **Conclusion:** Northeastern Brazil is an endemic region of this mycosis due to the presence of semiarid soils. There is an underdiagnosis due to the lack of knowledge of the disease, as well as ineffective detection methods. Treatment of the acute phase is usually hospitalized with amphotericin B, itraconazole and fluconazole. **KEYWORDS:** COCCIDIOIDOMYCOSIS; SYSTEMIC RINGWORM; AMPHOTERICIN B.

INTRODUÇÃO

A Coccidioidomicose é causada por *Coccidioides immitis* e *Coccidioides posadasii*, que são fungos endêmicos presentes em certos locais do continente americano. Esses fungos infectam a população exposta de maneira assintomática e, em menor proporção, manifesta-se como uma doença auto-limitada do tipo influenza, pneumonia ou, ainda, na forma disseminada.¹ Sob essa óptica, esse fungo é endêmico principalmente no Sudoeste dos Estados Unidos, Norte do México e Nordeste do Brasil.

Os primeiros relatos de coccidioidomicose ocorreram em 1978 na Bahia e 1979 no Piauí. Contudo, somente em 1998 o Brasil entrou no mapa geográfico da doença, após os primeiros surtos de pacientes sintomáticos em dois estados do Nordeste. É importante destacar que em cinco estados brasileiros a manifestação dessa micose é conhecida: Piauí, Ceará, Maranhão, Bahia e, mais recentemente, Pernambuco.²

Nessa perspectiva, essa doença é considerada uma das infecções fúngicas primárias mais virulentas. As espécies de *Coccidioides* vivem em regiões áridas e semiáridas, causando principalmente infecção pulmonar por inalação de artroconídios, uma das formas parasitárias do fungo em forma de esporos que se formam pela separação das hifas septadas, embora outros órgãos possam ser afetados como Sistema Nervoso Central (SNC) e pele.³

Por essa doença apresentar diagnóstico difícil e por não ser de notificação compulsória no Brasil, muitas vezes esse diagnóstico é realizado erroneamente devido ao diagnóstico diferencial com tuberculose pulmonar, neoplasia pulmonar e outras micoses como pneumoconiose e criptococose. Portanto, essa notificação deve ser precisa e padronizada, com objetivo de determinar o peso da morbidade na saúde pública e nos sistemas de saúde. Ademais, vale salientar que epidemiologia da coccidioidomicose é crucialmente importante para melhorar a

compreensão da doença à medida que ela continua a evoluir ao longo do tempo.⁴

Os agentes patógenos da doença são capazes de estabelecer a infecção em hospedeiros imunodeprimidos e imunocompetentes, entretanto, a evolução da patologia é variável: em mamíferos há maior suscetibilidade para contrair a infecção.

A Coccidioidomicose possui um amplo espectro de manifestações clínicas denotando de sintomas variáveis, podendo manter-se como uma infecção respiratória aguda ou progredir de maneira crônica, disseminando-se para outros órgãos e sistemas. Essa doença é classificada de acordo com as suas manifestações clínicas, podendo ser pulmonar primária, pulmonar progressiva e disseminada.⁵

Os fatores de risco associados a essa doença incluem imunossupressão, gravidez, sexo, defeitos genéticos e raça, sendo as pessoas de origem afro-americana e filipina mais frequentemente atingidas.⁸

O manejo terapêutico contra essa doença é repleto de desafios, pois, além de problemas de toxicidade, existem as barreiras para o tratamento eficiente utilizando drogas para infecções fúngicas dimórficas. Tais barreiras incluem resistência natural, necessidade de administração sistêmica, tempo de tratamento prolongado, falta de metodologia padronizada e otimizada.⁶

O envolvimento da pele é uma das manifestações extrapulmonares mais comuns da Coccidioidomicose, contudo, envolve um amplo espectro de quadros clínicos. Dessa forma, reconhecê-los é de extrema importância para um diagnóstico e tratamento rápido e preciso.

Essa pesquisa teve por objetivo traçar os aspectos epidemiológicos, clínicos, diag-

nósticos e de tratamento da Coccidioidomicose por meio de uma revisão sistemática e integrativa entre os anos de 2015 e 2020.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi conduzida uma busca sistemática e integrativa nas bases de dados *PubMed* e *SciELO*. Na pesquisa avançada foram utilizados os termos em inglês: “Coccidioidomycosis” e “Coccidioides”, os quais traduzidos para o português se referem à “Coccidioidomicose” e “Coccidioides”.

Os critérios de inclusão para leitura dos resumos foram: a) publicações dos últimos 5 anos, ou seja, publicados entre 2015 e 2020; b) texto completo disponível; c) artigo com informações epidemiológicas, clínicas, diagnósticas e/ou terapêuticas; d) pesquisa em humanos; e) texto em inglês, espanhol ou português. Os critérios de exclusão foram: a) não adequação ao tema; b) relatos de casos; c) período de tempo inferior a 2015 e superior a 2020.

Os títulos e resumos dos artigos foram avaliados de forma independente por dois revisores que organizaram os artigos de acordo com as seguintes variáveis: título; ano de publicação; fator de risco/exposição; formas clínicas; métodos diagnósticos; tratamento instituído e evolução. Esses dados foram organizados, interpretados, comparados e discutidos posteriormente.

RESULTADOS

A partir das pesquisas realizadas nas bases de dados, foram encontrados 1.611 artigos na plataforma *PubMed*, após aplicação dos critérios de inclusão foram elegidos

72 artigos dessa plataforma. Desses, após leitura do título e resumo, foram excluídos 30 por terem focos diferentes ao tema proposto nessa revisão e 25 por serem relatos de caso, restando, assim, 17 artigos para leitura completa. Na base de dados *SciELO* foram obtidos 04 resultados, sendo excluído 3 arti-

gos, 1 por ser uma pesquisa de interesse da medicina veterinária e 2 por estarem duplicados da outra plataforma, restando, assim, 01 artigo para análise completa. Diante dos resultados obtidos, foram elegidos 18 artigos para compilação da revisão de literatura (Figura 1).

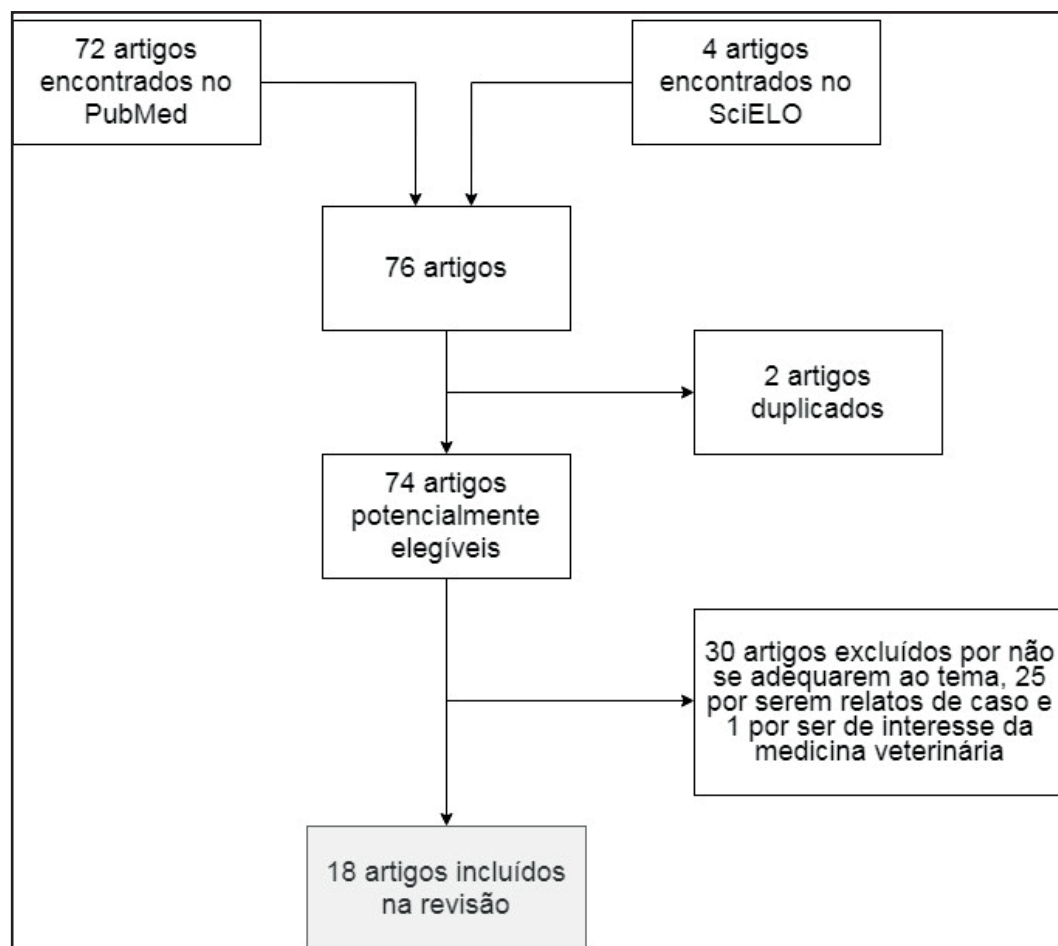


Figura 1 – Desenho do estudo

Foram observados maior prevalência de *Coccidioidomicose* no sexo masculino, sem preferência por idade e associado às ocupações de manipulação do solo. Há predileção por afro-americanos e filipinos. As formas clínicas observadas foram: pul-

monar primária/aguda, pulmonar crônica e forma disseminada. O tratamento instituído é à base de antifúngicos como anfotericina B e azólicos. As características gerais das 18 publicações incluídas são expostas no Quadro 1.

Quadro 1 – Características gerais da Coccidiodomicose nos 18 artigos para revisão de literatura

Título do artigo/referência	Ano de publicação	Exposição relatada	Forma clínica descrita	Principais métodos diagnósticos	Tratamento
Coccidiodomicose: skin manifestations and hypersensitivity syndromes ¹	2016	Militares, camponeses e caçadores de tatu	Pulmonar leve, pulmonar grave e disseminada	Sorologia anticoccidiodoidal IgM e IgG	Fluconazol, itraconazol e anfotericina B
Coccidiodomicose and the skin: a comprehensive review ²	2015	Poeira de áreas endêmicas	Pulmonar e disseminada	Sorologia anticoccidiodoidal IgM e IgG	Fluconazol, itraconazol e anfotericina B
Update on the Epidemiology of coccidiodomicose in the United States ⁴	2019	População carcerária e contato com áreas endêmicas	Assintomáticos e sintomáticos	Métodos moleculares e genômicos	-
Antifungal therapeutics for dimorphic fungal pathogens ⁶	2017	Inalação de esporos fúngicos	Pulmonar e disseminada	Perfil de susceptibilidade antimicrobiana	Anfotericina B, fluconazol e itraconazol
Design and evaluation of an AFLP molecular marker for the detection of <i>Coccidioides</i> spp. in biological samples ⁷	2019	Contato com área endêmica	Assintomática, pulmonar e disseminada	SCAR ₃₀₀	-

continuação...

Coccidioidomycosis Outbreaks, United States and Worldwide, 1940–2015 ⁸	2018	Ocupacional, militares, arqueólogos, laboratório, construção e caçadores de tatu	Assintomáticos e sintomáticos	Sorologia, cultura, teste cutâneo e radiografia de tórax	Anfotericina B, fluconazol e outros azólicos
The mysterious desert dwellers: <i>Coccidioides immitis</i> and <i>Coccidioides posadasii</i> , causative fungal agents of coccidioidomycosis ⁹	2019	Tempestades de poeira e contato com roedores e tatus	Assintomática, pulmonar e extra-pulmonar	Cultura, radiografia de tórax e sorologias IgM e IgG	Fluconazol, itraconazol e anfotericina B
The habitat of <i>Coccidioides</i> spp. and the role of animals as reservoirs and disseminators in nature ¹⁰	2016	Poeira de área endêmica e contato com animais mamíferos e aves	Assintomáticos e sintomáticos	-	-
Risk Factors for Disseminated Coccidioidomycosis, United States ¹¹	2017	Inalação de esporos fúngicos	Pulmonar e disseminada	Cultura positiva ou achado histológico	-

continuação...

Spinal Coccidioidomycosis: MR Imaging Findings in 41 Patients ¹²	2018	Exposição ocupacional	Pulmonar e espinhal	Ressonância magnética da coluna vertebral e cultura do líquido cefalorraquidiano (LCR)	Antifúngico
Cerebrospinal Fluid (1,3)-Beta-d-Glucan Testing Is Useful in Diagnosis of Coccidioidal Meningitis ¹³	2016	-	Pulmonar aguda, pulmonar crônica e disseminada (meníngea)	LCR com teste (1,3)-Beta-d-Glucan	Antifúngico
Multicenter Clinical Validation of a Cartridge-Based Real-Time PCR System for Detection of <i>Coccidioides</i> spp. in Lower Respiratory Specimens ¹⁴	2018	Inalação de esporos fúngicos	Pulmonar e disseminada	PCR de secreção respiratória e cultura fúngica	-
Effect of Geography on the Analysis of Coccidioidomycosis-Associated Deaths, United States ¹⁵	2016	Contato com área endêmica	Pulmonar e disseminada	-	-

continuação...

Coccidioidomycosis Complement Fixation Titer Trends in the Age of Antifungals ¹⁶	2018	Contato com área endêmica	Pulmonar aguda, pulmonar crônica e disseminada	Fixação do complemento IgG	Fluconazol
Testing for Coccidioidomycosis among Community-Acquired Pneumonia Patients, Southern California, USA ¹⁷	2018	Contato com área endêmica	Pulmonar	Sorologias IgM e IgG	Antifúngico
Risk Stratification With Coccidioidal Skin Test to Prevent Valley Fever Among Inmates, California, 2015 ¹⁸	2018	Contato com área endêmica, carcerários	Pulmonar aguda, pulmonar crônica e disseminada	Teste cutâneo	-
Evaluation of VT-1161 for Treatment of Coccidioidomycosis in Murine Infection Models ⁹	2015	Contato com área endêmica	Pulmonar e disseminada	Cultura	VT-1161 e fluconazol
Adjunctive Corticosteroid Therapy in the Treatment of Coccidioidal Meningitis ²⁰	2017	Contato com área endêmica	Pulmonar e disseminada	LCR	Corticosteroides (dexametasona e hidrocortisona)

DISCUSSÃO

FATORES EPIDEMIOLÓGICOS

A Coccidioidomicose (CMD) é um tipo de micose provocada por fungo dimórfico que exibe duas espécies causadoras de doenças e que são endêmicas no continente americano: *Coccidioides immitis* e *Coccidioides posadasii*.¹ Nessa perspectiva, essa infecção pode apresentar manifestações clínicas assintomáticas ou manifestar-se desde uma infecção respiratória simples até sintomas mais graves, podendo se disseminar e afetar outros órgãos, especialmente a pele e o SNC.²

Sob essa óptica, essa doença se apresenta como uma das principais micoses endêmicas, ocorrendo com frequência no Sudoeste dos Estados Unidos, México, Argentina, América Central e do Sul.³ Contudo, focos endêmicos da doença também foram identificados na região semiárida do Nordeste Brasileiro como Ceará, Piauí e Pernambuco. A ocorrência descrita dessa micose está diretamente interligada à biologia específica dos agentes *C. immitis* e *C. posadasii*, os quais são descritos como microorganismos de caráter geofílico, habitando preferencialmente áreas desérticas, de clima semiárido, com baixos índices pluviométricos, extensos períodos de estiagem, elevadas temperaturas, solos alcalinos e vegetação xerófila.⁵

Nesse sentido, a maioria dos casos notificados no Nordeste brasileiro possui vínculo epidemiológico com o hábito de caça ao tatu da espécie *Dasybus novemcinctus*. No Brasil, é importante destacar que algumas atividades representam maior suscetibilidade de contaminação para profissionais envolvidos com o manejo do solo

como: agricultores, militares, trabalhadores de construção, arqueólogos, antropólogos, paleontólogos e zoologistas.⁵

Dessa forma, pesquisas demográficas internacionais relatam que a Coccidioidomicose acomete com maior frequência pessoas do sexo masculino devido à ocupação com o manejo do solo, porém, não demonstra preferência por faixa etária. Contudo, é notável que indivíduos com idade mais avançada sejam propensos a complicações graves no seu quadro clínico, podendo desenvolver infecção pulmonar crônica.⁵

Além disso, fatores de risco associados a essa doença incluem imunossupressão exógena, gravidez, raça, sexo e defeitos genéticos discretos.¹¹ Acresça-se, ainda, que por meio de um levantamento de dados a CMD pode possuir predileção racial, observando que pessoas originárias das ilhas filipinas e afro-americanas são mais vulneráveis a uma possível contaminação.³

FORMAS CLÍNICAS

A CMD possui um amplo espectro de manifestações clínicas, denotando sintomas variáveis que podem manter-se como uma infecção respiratória aguda e autolimitada ou progredir de maneira crônica, disseminando-se para outros órgãos e sistemas. Sob essa óptica, a CMD é classificada de acordo com as suas manifestações clínicas, entre elas: pulmonar primária ou aguda, pulmonar crônica e a forma disseminada.²²

Nesse sentido, a Coccidioidomicose pulmonar primária é a manifestação clínica mais frequente, podendo ser assintomática ou sintomática. Desse modo, a maioria dos hospedeiros apresentam sintomas primá-

rios que se assemelham aos da gripe, demonstrando sintomatologia composta por tosse, febre, dispneia, dor torácica e perda de peso.⁵ Acresça-se, ainda, que esses pacientes podem expressar uma reação alérgica devido à formação de imunocomplexos, exibindo sinais no corpo como erupção macular eritomatosa e eritema nodoso.

Ademais, a forma pulmonar aguda é responsável pela maioria dos casos, na qual cerca de 60% desses se dão na forma assintomática que são detectadas apenas por testes intradérmicos e, geralmente, não necessitam de tratamento, uma vez que alguns pacientes desenvolvem cura espontânea entre 30 e 60 dias. Por outro lado, em casos em que a forma aguda não se resolve após 2 meses, a infecção torna-se crônica que é caracterizada por formação de lesões nodulares ou cavitárias com manifestações clínicas e radiológicas inespecíficas. Sendo assim, é admissível concluir que a forma pulmonar progressiva é normalmente crônica, evoluindo a partir de infecções cujos sintomas se mantiveram constantes devido ao imunocomprometimento em pacientes diabéticos ou imunossuprimidos.²³

Na forma clínica disseminada, a doença extrapulmonar geralmente se desenvolve por meio da disseminação hematogênica ou linfática, podendo envolver um ou vários locais, nos quais os órgãos frequentemente atingidos são pele, sistema nervoso central e sistema músculo-esquelético.³ Pacientes em certos grupos de risco ou com imunidade comprometida, como discutido anteriormente, também apresentam maior risco de disseminação.²² Nesse sentido, a progressão mais deletéria é a disseminação para o SNC, responsável por causar meningite.

Além disso, outros sintomas podem ser observados como dor de cabeça, visão embaçada, fotofobia, meningismo, declínio da cognição, alterações auditivas e déficit neurológico focal. Já na pele, essa mazela apresenta-se em forma de pápulas, gomas, fistulas, lesões ulceradas, verrucosas e eritema multiforme, atingindo outros órgãos com períodos de remissão e recorrência, mesmo com uso de antifúngico.²

A forma cutânea primária, mesmo que rara, pode ser provocada pela inoculação dos artroconídios diretamente na pele, a qual se dá por meio de trauma na pele com materiais contaminados com os esporos. Dessa forma, dependendo do local anatômico da infecção, os pacientes invariavelmente necessitam de antifúngicos prolongados, com alguns necessitando de intervenção cirúrgica concomitante para desbridamento e estabilização.

DIAGNÓSTICO

Por essa doença possuir características clínicas semelhantes a outras doenças como hanseníase, tuberculose ou outras micoses sistêmicas e não ser de notificação obrigatória, muitas vezes tem seu diagnóstico conduzido erroneamente, o que auxilia mais ainda na sua subnotificação.² Dessa forma, a Coccidioidomicose deve ser considerada no diagnóstico diferencial de uma doença compatível que ocorre em um residente ou visitante de uma área endêmica, com fito de se obter um diagnóstico correto. Sob essa óptica, os métodos de diagnóstico atualmente disponíveis para Coccidioidomicose têm deficiências em relação à precisão e oportunidade, resultan-

do em um tempo médio para diagnóstico de 5 meses após a primeira consulta.¹³

Assim, a análise para a identificação de CMD é realizada sob diversas formas, podendo ser diagnóstico laboratorial (exame direto, cultivo *in vitro*, exame histopatológico) ou por meio de um diagnóstico sorológico (testes imunológicos), como também por identificação molecular, avaliação cutânea e exames inespecíficos (radiológicos e tomográficos). Além disso, acrescenta-se a esses métodos o diagnóstico por precipitado em tubo (TP), fixação do complemento (CF), imunodifusão e ensaios de imunoadsorção enzimática (ELISA).⁹

Ademais, uma abordagem alternativa é a detecção de antígenos fúngicos em biofluidos (normalmente soro) via imunoenensaio enzimático de antígeno, por exemplo, anticorpos contra galactomanano fúngico, um polissacarídeo presente na parede celular do fungo que podem beneficiar na detecção da Coccidioidomicose. Contudo, alguns estudos constatam dificuldades na identificação desses anticorpos durante os primeiros momentos da infecção, bem como em pacientes imunossuprimidos. Portanto, a reatividade cruzada com outras micoses foi demonstrada em outros estudos, assim, vários testes de diagnóstico podem ser necessários, e a interpretação dos resultados deve considerar a possibilidade de infecção com outros agentes etiológicos.

Nessa óptica, o diagnóstico incorreto leva ao uso ineficaz de agentes antimicrobianos por longos períodos de tempo que podem acarretar em aumento da morbidade e mortalidade, sofrimento prolongado do paciente e maior custos de tratamento. Portanto, o diagnóstico dessa mazela neces-

sita ser rápido e preciso, pois seu tratamento deve ser específico a fim de evitar o óbito do paciente.

TRATAMENTO

De acordo com as diretrizes de tratamento publicadas em 2016²², os *Coccidioides* geralmente são suscetíveis à anfotericina B e aos antifúngicos azólicos *in vitro*, porém, as respostas ao tratamento são altamente dependentes dos fatores do hospedeiro, por exemplo, imunocompetência e raça/etnia, além do local envolvido e da gravidade da doença.

É importante constatar que nenhum tratamento é recomendado para coccidionomas assintomáticos que, muitas vezes, são ressecados durante a busca de um câncer de pulmão presuntivo. No entanto, pacientes assintomáticos necessitam de observação de pelo menos 2 anos para documentar a resolução da infecção.

O manejo clínico atual de infecções por patógenos fúngicos dimórficos é limitado a drogas antifúngicas como a anfotericina B. Embora disponíveis por via oral, os medicamentos azólicos apresentam problemas de toxicidade ao hospedeiro e o curso do tratamento é longo para infecções causadas por esses fungos. Infelizmente, os antifúngicos equinocandinos melhor tolerados não têm eficácia contra a fase patogênica dos patógenos fúngicos dimórficos, aumentando a necessidade de opções de tratamento alternativas ou de segunda linha.⁶

Como já mencionado, as recomendações de tratamento antifúngico para Coccidioidomicose dependem da gravidade clínica da doença e a duração do tratamento pode

variar de 3 a 12 meses até o tratamento para toda a vida. As infecções mais mortais incluem meningite ou disseminação para o SNC e é recomendado que esses casos recebam medicação antifúngica vitalícia.⁹ Assim, o fluconazol é o antifúngico mais comumente usado para tratar Coccidioidomicose e é o tratamento padrão para doenças do SNC.¹⁹ Além disso, vale salientar que os tratamentos antifúngicos atuais para pacientes com Coccidioidomicose progressiva ou com risco de vida incluem principalmente anfotericina B e antifúngicos azólicos. A anfotericina B é recomendada para Coccidioidomicose grave com risco de morte, mas a toxicidade e a administração intravenosa ou intratecal são desvantagens significativas. Já os antifúngicos azólicos são geralmente administrados por via oral e são a base do tratamento de longo prazo para a Coccidioidomicose.²³

Os antifúngicos azólicos diminuem a síntese de ergosterol ao inibir o esteroil, comprometendo, dessa forma, a integridade da membrana celular do fungo, acarretando na morte do microorganismo.¹⁹ Ademais, os cursos de tratamento para qualquer forma de Coccidioidomicose são prolongados e devem continuar meses após a melhora, porém, como algumas lesões podem progredir enquanto outras diminuem, foi desenvolvido um sistema de pontuação que incorpora sinais e sintomas, culturas, lesões radiograficamente aparentes e títulos sorológicos.²¹

Uma redução de uma pontuação cumulativa para menos de 50% da linha de base é considerada uma resposta à terapia.²¹ Nesse aspecto, as estratégias de tratamento da Coccidioidomicose variam de acordo com a gravidade entre pacientes individuais. Algumas novas drogas vêm sendo estudadas para serem utilizadas no tratamento da *Coccidio-*

ides spp., e alguns resultados apresentam um futuro promissor no combate à doença pelo uso dos medicamentos triazólicos: voriconazol e posaconazol.²³

Sob essa óptica, o voriconazol detém boa penetração no SNC, sendo recomendado nos casos de meningite causados por *Coccidioides* spp. Além disso, vale ressaltar que a utilização de posaconazol demonstrou eficácia em pacientes com infecções refratárias.⁵ Ademais, baseado em sua excelente tolerabilidade, depuração renal linear, interações medicamentosas limitadas e alta eficácia, o fluconazol tem sido cada vez mais utilizado no tratamento da pneumonia coccidioidal primária.²¹ Contudo, não existem dados claros para confirmar sua eficácia na pneumonia coccidioidal primária ou na prevenção da disseminação.

Portanto, a terapia utilizada no combate da coccidioidomicose apresenta um grande desafio, sendo essa a seleção de um agente de resgate quando a terapia inicial falha ou quando o paciente é refratário.²¹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Coccidioidomicose é uma micose sistêmica adquirida por meio da inalação do fungo presente nos solos contaminados. O fungo é encontrado comumente nos Estados Unidos e México, além do Nordeste brasileiro. A maioria dos pacientes desenvolvem uma forma assintomática, com resolução espontânea. Outra parcela de pacientes desenvolvem alguma manifestação pulmonar, sendo dividida em pulmonar aguda, pulmonar crônica e disseminada. O tratamento é realizado à base de anfotericina B, itraconazol e fluconazol.

REFERÊNCIAS

1. Mejía-Jiménez M, Cardona-Castro N. Coccidioidomycosis: skin manifestations and hypersensitivity syndromes. *Rev CES Med* 2016; 30(2): 188-199.
2. Garcia SCG, Alanis JCS, Flores MG, Gonzalez SEG, Cabrera LV, Candiani JO. Coccidioidomycosis and the skin: a comprehensive review. *An Bras Dermatol*. 2015 Sep-Oct; 90(5):610-9. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153805.
3. Silva GLF. Situação evolutiva da Coccidioidomicose no Brasil. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2018. Monografia de graduação do curso de Biomedicina.
4. McCotter OZ, Benedict K, Engelthaler DM, Komatsu K, Lucas KD, Mohle-Boetani JC et al. Update on the Epidemiology of coccidioidomycosis in the United States. *Med Mycol*. 2019 Feb 1;57 (Supplement_1):S30-S40. doi: 10.1093/mmy/myy095.
5. Santos CCB. Coccidioidomicose no Brasil - uma revisão de literatura. Serra Talhada: Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2019. Monografia de graduação do curso de Ciências Biológicas.
6. Goughenour KD, Rappleye CA. Antifungal therapeutics for dimorphic fungal pathogens. *Virulence*. 2017 Feb 17;8(2):211-221. doi: 10.1080/21505594.2016.1235653.
7. Reyes-Montes MDR, Frías-De-León MG, Victoriano-Pastelín I, Acosta-Altamirano G, Duarte-Escalante E. Design and evaluation of an AFLP molecular marker for the detection of *Coccidioides* spp. in biological samples. *Braz J Infect Dis*. 2019 Sep-Oct;23(5):322-330. doi: 10.1016/j.bjid.2019.08.002.
8. Freedman M, Jackson BR, McCotter O, Benedict K. Coccidioidomycosis Outbreaks, United States and Worldwide, 1940-2015. *Emerg Infect Dis*. 2018 Mar;24(3):417-423. doi: 10.3201/eid2403.170623.
9. Kollath DR, Miller KJ, Barker BM. The mysterious desert dwellers: *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii*, causative fungal agents of coccidioidomycosis. *Virulence*. 2019 Dec;10(1):222-233. doi: 10.1080/21505594.2019.1589363.
10. Reyes-Montes MDR, Pérez-Huitrón MA, Ocaña-Monroy JL, Frías-De-León MG, Martínez-Herrera E, Arenas R et al. The habitat of *Coccidioides* spp. and the role of animals as reservoirs and disseminators in nature. *BMC Infect Dis*. 2016 Oct 10;16(1):550. doi: 10.1186/s12879-016-1902-7.
11. Odio CD, Marciano BE, Galgiani JN, Holland SM. Risk Factors for Disseminated Coccidioidomycosis, United States. *Emerg Infect Dis*. 2017 Feb;23(2):308-11. doi: 10.3201/eid2302.160505.
12. Crete RN, Gallmann W, Karis JP, Ross J. Spinal Coccidioidomycosis: MR Imaging Findings in 41 Patients. *American Journal of Neuroradiology* November 2018, 39 (11) 2148-2153; DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5818>.
13. Stevens DA, Zhang Y, Finkelman MA, Pappagianis D, Clemons KV, Martinez M. Cerebrospinal Fluid (1,3)-Beta-d-Glucan Testing Is Useful in Diagnosis of Coccidioidal Meningitis. *J Clin Microbiol*. 2016 Nov;54(11):2707-2710. doi: 10.1128/JCM.01224-16. Epub 2016 Aug 24.
14. Saubolle MA, Wojack BR, Wertheimer AM, Fuayagem AZ, Young S, Koeneman BA. Multicenter Clinical Validation of a Cartridge-Based Real-Time PCR System for Detection of *Coccidioides* spp. in Lower Respiratory Specimens. *J Clin Microbiol*. 2018 Jan 24;56(2):e01277-17. doi: 10.1128/JCM.01277-17. PMID: 29212702; PMCID: PMC5786707.
15. Noble JA, Nelson RG, Fufaa GD, Kang P, Shafir SC, Galgiani JN. Effect of Geography on the Analysis of Coccidioidomycosis-Associated Deaths, United States. *Emerg Infect Dis*. 2016 Oct;22(10):1821-3. doi: 10.3201/eid2210.160696.

16. McHardy IH, Dinh BN, Waldman S, Stewart E, Bays D, Pappagianis D, Thompson GR 3rd. Coccidioidomycosis Complement Fixation Titer Trends in the Age of Antifungals. *J Clin Microbiol.* 2018 Nov 27;56(12): e01318-18. doi: 10.1128/JCM.01318-18.
17. Tartof SY, Benedict K, Xie F, Rieg GK, Yu KC, Contreras R et al. Testing for Coccidioidomycosis among Community-Acquired Pneumonia Patients, Southern California, USA¹. *Emerg Infect Dis.* 2018 Apr;24(4):779-781. doi: 10.3201/eid2404.161568.
18. Wheeler C, Lucas KD, Derado G, McCotter O, Tharratt RS, Chiller T et al. Risk Stratification With Coccidioidal Skin Test to Prevent Valley Fever Among Inmates, California, 2015. *J Correct Health Care.* 2018 Oct;24(4):342-351. doi: 10.1177/1078345818792679.
19. Shubitz LF, Trinh HT, Galgiani JN, Lewis ML, Fothergill AW, Wiederhold NP et al. Evaluation of VT-1161 for Treatment of Coccidioidomycosis in Murine Infection Models. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Dec;59(12):7249-54. doi: 10.1128/AAC.00593-15.
20. Thompson GR 3rd, Blair JE, Wang S, Bercovitch R, Bolaris M, Akker DVD et al. Adjunctive Corticosteroid Therapy in the Treatment of Coccidioidal Meningitis. *Clin Infect Dis.* 2017 Jul 15;65(2):338-341. doi: 10.1093/cid/cix318.
21. Anstead GM, Graybill JR. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2006 Sep; 20(3):621-43. doi: 10.1016/j.idc.2006.06.005.
22. Nathan WS, George RT. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2016; 30(1):229-246.
23. Sousa RS. Coccidioidomycose e *Coccidioides spp.* a partir de uma revisão bibliográfica. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba, 2017. Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia.

DADOS DOS AUTORES

PEDRO HENRIQUE FREIRE CARVALHO

Acadêmico do curso de Medicina do Centro Universitário Inta (UNINTA), Sobral/CE - Brasil. Membro da Liga Acadêmica de Embriologia Integrada a Histologia - LAEH. pedrocarvalho1259880@gmail.com

RILLARY MARIA DE SOUSA CARVALHO

Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Inta (UNINTA), Sobral/CE - Brasil. Membro da Liga Acadêmica de Embriologia Integrada a Histologia - LAEH. rillarymaria@hotmail.com

MARIA CLARA CARVALHO

Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Inta (UNINTA), Sobral/CE - Brasil. Membro da Liga Acadêmica de Embriologia Integrada a Histologia - LAEH. mariaclara.uninta@gmail.com

MARIA AUXILIADORA SILVA OLIVEIRA

Bióloga, Mestre em Agronomia-Fototecnia. Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Inta (UNINTA), Sobral/CE - Brasil. myresearchbio@gmail.com

Submetido em: 28-6-2021

Aceito em: 23-1-2022