

CARACTERÍSTICAS GERAIS

▶ DESCRIÇÃO

A coccidioidomicose é uma micose sistêmica endêmica, restrita a regiões áridas e semiáridas do continente americano, causada por espécies do gênero *Coccidioides*. Geralmente, apresenta-se como infecção respiratória benigna e de resolução espontânea, mas pode evoluir com quadros progressivos graves em pulmões e outros órgãos. No Brasil, constitui um agravo de importância regional emergente em alguns estados da Região Nordeste (Eulálio *et al.*, 2019).

▶ SINONÍMIA

Febre do Vale do São Joaquim, reumatismo do deserto.

▶ AGENTE ETIOLÓGICO

A doença é causada por duas espécies de um fungo dimórfico, do gênero *Coccidioides*: *C. immitis*, responsável pela maioria dos casos registrados na Califórnia, e *C. posadasii*, a espécie prevalente em outras regiões das Américas, incluindo o Nordeste do Brasil (Fisher *et al.*, 2002; Teixeira *et al.*, 2019).

▶ RESERVATÓRIO

Além do ser humano, diversos hospedeiros mamíferos, tanto domésticos como de criação e silvestres, já foram identificados com infecção natural. A principal fonte de infecção para homens e outros animais é o solo de regiões endêmicas, onde as formas saprofitas do fungo encontram-se distribuídas em focos esparsos (Mead *et al.*, 2022).

▶ MODO DE TRANSMISSÃO

A transmissão ocorre principalmente pela inalação de artroconídeos, formas infectantes do fungo presentes no solo. Em ambiente laboratorial, também pode ser observado esse mesmo tipo de transmissão pela formação de aerossóis a partir de placas de cultura. Outra via de transmissão, porém rara, ocorre por implantação traumática em pele e mucosas.

▶ PERÍODO DE INCUBAÇÃO

O período de incubação geralmente varia de uma a três semanas depois da inalação dos artroconídeos e de sua penetração nos pulmões.

► SUSCETIBILIDADE, VULNERABILIDADE E IMUNIDADE

Não há diferenças de sexo, raça ou idade na suscetibilidade à infecção por *Coccidioides* spp. Entretanto, em razão de sua maior exposição à poeira do solo, o sexo masculino é mais atingido do que o feminino. Fatores de risco identificados para a ocorrência de forma disseminada da doença incluem fatores genéticos; raça não branca; sexo masculino; extremos de idade; gestação e pós-parto imediato; e condições associadas à supressão imunológica tais como aids, uso de corticosteroides para tratamento de doenças autoimunes, e outras condições clínicas, como quimioterapia para tratamento de neoplasias e de imunossupressores em pacientes submetidos a transplantes de órgãos. Mulheres após a puberdade apresentam eritema nodoso em frequência cinco vezes maior que a observada em homens (Drutz; Catanzaro, 1978).

Nas regiões endêmicas, a doença é considerada de exposição ocupacional em indivíduos que trabalham em contato com o solo contaminado, sobretudo em atividades que produzem aerossóis de poeira, como lavradores, militares, operários da construção civil e de estradas, tratoristas e outros trabalhadores do transporte terrestre, arqueólogos, antropólogos, paleontólogos e zoólogos (Pappagianis, 1998, Wanke *et al.*, 1999). Além disso, laboratoristas também podem ser considerados com risco ocupacional, uma vez que os artroconídios infectantes de *Coccidioides* spp. são facilmente aerossolizados a partir de placas de cultivo com crescimento de colônias do fungo, e acidentes de laboratório, às vezes fatais, já foram registrados.

No Brasil, caçar e desentocar tatus (*Dasypus* spp.) de seu habitat é a principal atividade de risco identificada, seja na forma de casos isolados, seja na forma de microepidemias envolvendo seres humanos, muitas vezes acompanhados de seus cães, que também adoecem com frequência (Wanke *et al.*, 1999).

Casos da doença fora de áreas endêmicas já foram identificados a partir de inalação de poeira contaminada com artroconídeos presentes em produtos agrícolas, cerâmicas e outros objetos procedentes de regiões endêmicas, caracterizando casos de coccidioidomicose de importação.

A imunidade específica mediada por células é a responsável pelo estabelecimento de uma resposta efetiva contra a infecção por *Coccidioides* spp. e, na maior parte das vezes, pelo desenvolvimento de resistência às reinfecções.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A coccidioidomicose pode se apresentar como infecção assintomática ou nas formas pulmonar aguda, pulmonar crônica, disseminada e cutânea primária.

► INFECÇÃO ASSINTOMÁTICA

Cerca de 60% dos indivíduos que adquirem a infecção pulmonar primária por *Coccidioides* spp. permanecem assintomáticos, sendo a positividade de um teste cutâneo com esferulina ou coccidioidina e o achado de calcificações pulmonares ou lesões fibróticas residuais ao exame de imagem do tórax considerados as evidências da ocorrência da micose (Drutz; Catanzaro, 1978).

► COCCIDIOIDOMICOSE PULMONAR AGUDA

Nos casos sintomáticos, cerca de 40%, manifestações respiratórias aparecem uma a três semanas após a exposição ao fungo, com maioria dos pacientes evoluindo para cura espontânea, após alguns dias ou poucas semanas. A intensidade dos sintomas depende diretamente da carga infectante, variando desde um estado gripal leve até uma grave infecção respiratória, acompanhada de sintomas gerais, como febre, mal-estar e mialgias; e/ou manifestações de hipersensibilidade, como artralgias, eritema nodoso e eritema multiforme, entre outros. Em áreas de maior endemicidade, coccidioidomicose é causa frequente de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) (Nguyen *et al.*, 2013).

A tosse é inicialmente seca, podendo tornar-se produtiva em casos de envolvimento mais grave, com aspecto mucóide, purulento ou sanguinolento. A febre pode durar de poucas horas a várias semanas e variar de baixa a elevada. Dor torácica é mais comumente do tipo pleurítica, podendo ser intensa e de aparecimento súbito ou mais insidioso. Dor retroesternal e interferência na deglutição podem estar presentes quando existe alargamento de gânglios mediastinais. Dispneia pode surgir nos casos de derrame pleural ou pneumonia difusa. Pacientes imunossuprimidos têm maior risco de desenvolver doença pulmonar grave e prolongada, além de disseminação (Chiller; Galgiani; Stevens, 2003).

Os exames de imagem podem revelar desde pulmões normais ou pequenos infiltrados localizados até comprometimento pulmonar extenso, com presença de infiltrados reticulonodulares, consolidações alveolares bilaterais, linfadenomegalias hilares e nódulos pulmonares múltiplos e irregulares, com ou sem cavitação central. Padrão miliar semelhante à tuberculose também pode ocorrer. A presença de derrame pleural é infrequente (Nguyen *et al.*, 2013).

Inalação maciça de artroconídios infectantes pode resultar em acometimento pulmonar difuso. Essa situação tem sido frequentemente observada no Nordeste brasileiro, onde pacientes, geralmente do sexo masculino, jovens e saudáveis, após caçada a tatus e grande exposição a poeira, cursam com sintomas intensos e insuficiência respiratória, apresentando, aos exames de imagem, múltiplos infiltrados pulmonares difusos, geralmente na forma de consolidações e nódulos de até três centímetros de diâmetro, muitas vezes coalescentes e de limites imprecisos, os maiores apresentando cavidades, melhor observadas à tomografia que ao raio x. A evolução pode ser fulminante, com choque séptico e elevada letalidade (Eulálio *et al.*, 2019).

► COCCIDIOIDOMICOSE PULMONAR CRÔNICA

Pode se apresentar de forma regressiva (sequelar) ou progressiva.

Forma sequelar

A coccidioidomicose pulmonar primária geralmente evolui espontaneamente para a cura em um a dois meses, mesmo sem tratamento antifúngico. No entanto, cerca de 5% desses pacientes evoluem com lesões pulmonares residuais, geralmente nódulos solitários assintomáticos, às vezes diagnosticados após retirada cirúrgica por suspeita de carcinoma pulmonar. Outros 5% evoluem com formação de cavidades de paredes finas, solitárias e justapleurais, podendo regredir espontaneamente em até dois anos (Chiller; Galgiani; Stevens, 2003).

A presença dessas cavidades não costuma determinar sintomas, mas, quando presentes, incluem febre, mal-estar, tosse produtiva, dor torácica e hemoptise. Essas cavidades podem ser colonizadas por fungos, especialmente espécies de *Aspergillus*, com formação de bola fúngica, ou podem romper para a cavidade pleural (Cunningham; Einstein, 1982).

Nos casos acompanhados no estado do Piauí, lesões nodulares múltiplas de pequenas dimensões e calcificações pulmonares foram as lesões residuais mais frequentemente identificadas em pacientes, com pelo menos um ano de conclusão do tratamento. Tais achados são consonantes com a riqueza de lesões observadas na fase aguda (Eulálio *et al.*, 2019).

Forma pulmonar progressiva

Pneumonia progressiva ou persistente é definida quando a duração dos sintomas ultrapassa dois meses de evolução e, em geral, manifesta-se por extensos infiltrados pulmonares, com ou sem cavitação. Os pacientes frequentemente apresentam-se gravemente enfermos. Os sintomas típicos incluem febre persistente, prostração, dor torácica, tosse e ocasionalmente hemoptise. Sem tratamento, esses sintomas podem persistir por vários meses e conduzir ao óbito.

Em alguns casos, principalmente em pacientes diabéticos, etilistas crônicos ou imunocomprometidos, a forma pulmonar aguda evolui para uma pneumonia crônica e arrastada, durante anos, determinando processo fibrocavitário progressivo semelhante ao observado na tuberculose e histoplasmose pulmonar crônica, com manifestações pulmonares de tosse produtiva, hemoptise, febre e perda de peso, e exames de imagem do tórax evidenciando lesões fibronodulares com retração e cavidades, em ambos os ápices (Drutz; Catanzaro, 1978).

► COCCIDIOIDOMICOSE DISSEMINADA

Disseminação sintomática extrapulmonar ocorre em 1% ou mais dos pacientes, nas primeiras semanas ou alguns meses após o início dos sintomas respiratórios. A forma disseminada geralmente evolui de maneira aguda ou subaguda, atingindo vários órgãos ou sistemas, podendo ser rapidamente fatal quando não diagnosticada e tratada corretamente. Entretanto, algumas vezes, evolui de forma protraída, disseminando para vários órgãos, com períodos de remissão e recrudescência, independentemente de tratamento antifúngico. A disseminação também pode ocorrer na ausência de qualquer foco pulmonar previamente identificado, anos depois da infecção primária, por reativação de focos latentes de *Coccidioides* spp.

Pele, sistema nervoso central (SNC), ossos e articulações são os locais mais frequentemente atingidos, mas também há comprometimento de linfonodos, laringe, olhos, tireoide, peritônio e trato geniturinário, envolvendo próstata, rins e útero, entre outros. Trato gastrointestinal e endocárdio são raramente afetados pela coccidioidomicose.

Coccidioidomicose cutânea

A pele é o sítio mais frequente de disseminação extrapulmonar, e tanto pode ser a única localização quanto pode vir acompanhada de comprometimento em outros órgãos. As lesões têm predileção pela face, mas também atingem pescoço, axilas, couro cabeludo, parede torácica e virilhas. O comprometimento cutâneo pode ser localizado ou disseminado e apresenta grande heterogeneidade, sendo observados nódulos, pápulas, pústulas, placas verrucosas, abscessos, gomas e ulcerações, com surgimento de fístulas e drenagem seropurulenta, regredindo com formação de cicatrizes retráteis. Na histopatologia, observam-se granulomas com áreas de supuração e presença de esférulas.

Coccidioidomicose osteoarticular

Os ossos e as articulações são sítios frequentemente atingidos. A osteomielite é mais comum em vértebras, tíbia, crânio, metacarpos, metatarsos, fêmur e costelas. Uma característica marcante é o aspecto pouco inflamatório, apresentando-se como abscesso frio, com tendência a drenar pus através de fístulas. No exame radiológico, são observadas lesões líticas nos ossos. O comprometimento articular é monoarticular na maioria dos casos, sendo o joelho e o tornozelo os locais mais atingidos, muitas vezes sem envolvimento ósseo (Bried; Galgiani, 1986).

Coccidioidomicose neurológica

O comprometimento do SNC é a forma clínica mais grave e letal da coccidioidomicose, geralmente de evolução subaguda ou crônica, de difícil tratamento. Depois da criptococose, a coccidioidomicose é a micose sistêmica que mais frequentemente atinge o SNC. A forma mais comum de apresentação é a meningite granulomatosa crônica, envolvendo estruturas da base do crânio. Abscessos ou massas cerebrais e cerebelares também podem estar presentes. As manifestações mais frequentes são sintomas de irritação meníngea, hipertensão intracraniana, acometimento de pares cranianos e confusão mental. Cefaleia pode ser a única manifestação. O líquido geralmente é claro, com pleocitose mononuclear, aumento de eosinófilos, glicose baixa e elevação de proteínas. Cerca de 70% dos pacientes apresentam eosinofilia no líquido. Hidrocefalia é complicação comum. A tomografia computadorizada de alta resolução do crânio está indicada para diagnosticar e acompanhar os danos teciduais (Nguyen *et al.*, 2013).

COMPLICAÇÕES

As formas agudas, com extenso comprometimento pulmonar, podem evoluir com choque séptico, hipóxia severa e insuficiência respiratória aguda, demandando cuidados intensivos e ventilação mecânica.

As formas pulmonares crônicas podem ser complicadas com infecção bacteriana, formação de empiema e fístulas broncopleurais. Coinfecção coccidioidomicose-tuberculose pode acontecer.

Cavidades residuais podem causar hemorragias ou ser colonizadas por outros fungos, mais comumente espécies de *Aspergillus*, com formação de bola fúngica. Superinfecção por bactérias também pode ocorrer, geralmente determinando crescimento mais rápido e alteração do formato da cavidade. Mais raramente, cavitações periféricas podem romper para o espaço pleural, possibilitando visualização de nível líquido no exame radiológico (Cunningham; Einstein, 1982).

DIAGNÓSTICO

► DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Na forma aguda, boa anamnese é extremamente relevante. Importante saber se reside, passou por área endêmica ou exerceu alguma atividade de risco em regiões endêmicas. A maioria dos indivíduos infectados por *Coccidioides* spp. não apresenta manifestações clínicas ou tem manifestações leves, sugestivas de infecção das vias aéreas superiores. Nesses casos, a coccidioidomicose só é revelada pelo teste cutâneo com esferulina ou coccidioidina positivo ou pelo achado casual de lesão residual com identificação do fungo (Wilson *et al.*, 2019). Manifestações de hipersensibilidade, como artralgia,

exantema maculopapular, eritema multiforme e eritema nodoso, ao lado de discretas manifestações respiratórias, também são sugestivas em pacientes oriundos de áreas de risco, onde muitos casos pulmonares se enquadram como PAC.

Na forma crônica, a anamnese e o exame clínico devem obrigatoriamente incluir a pesquisa de sinais e sintomas relacionados ao envolvimento pulmonar (tosse, dispneia, expectoração muco/purulenta), tegumentar (lesões de pele, língua), linfático (adenomegalia), e do SNC (cefaleia, déficit motor, síndrome convulsiva, alteração de comportamento e/ou do nível de consciência) (Eulálio *et al.*, 2019; Nguyen *et al.*, 2013; Chiller; Galgiani; Stevens, 2003).

O Quadro 1 mostra os níveis de evidência para o diagnóstico da coccidioidomicose humana.

▶ DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial baseia-se em microscopia direta, cultura, exames sorológicos, técnicas moleculares e histopatologia (Quadro 1).

Exame microscópico direto – deve ser feito de rotina em qualquer material suspeito: escarro, líquor, exsudado de lesões tegumentares, pus de abscesso, lavado broncoalveolar, aspirado de lesões ósseas e de articulações, urina, aspirado de medula óssea, linfonodos etc. A pesquisa é feita em preparados com solução de KOH a 10% para demonstrar os elementos parasitários característicos de *Coccidioides* spp. A sensibilidade desse método é relativamente baixa. A visualização de esférulas maduras, repletas de endósporos, é patognomônica e definitiva para o diagnóstico. O achado de esférulas imaturas permite um diagnóstico apenas presuntivo, pois esses elementos podem ser confundidos com outros agentes de micoses sistêmicas, principalmente *Paracoccidioides brasiliensis*. Nos líquidos orgânicos, o exame deve ser realizado no sedimento de material centrifugado até três horas após sua coleta. Além do exame a fresco com KOH, o material pode ser distendido em lâminas e corado pelo ácido periódico de Schiff (PAS) ou impregnação argêntea de Gomori-Grocott (GMS).

Cultura – o cultivo é o padrão-ouro para confirmação da coccidioidomicose, mas, devido à virulência de *Coccidioides* spp. e ao elevado risco de contaminação em laboratório, os cultivos de materiais clínicos somente devem ser realizados em laboratório com nível de biossegurança 3, em cabine de segurança biológica Classe II B2. Em caso de não haver a estrutura citada, a manipulação dos materiais clínicos deve ser evitada (Perio; Kobayashi; Wortham, 2020; Ampel, 2010). O fungo cresce bem em praticamente todos os meios rotineiramente empregados em micologia (exemplos: ágar Sabouraud, BHI, entre outros), incubados à temperatura ambiente (25°C a 30°C). O crescimento do fungo ocorre em uma a duas semanas, mas já é possível evidenciá-lo a partir do quinto dia. O aspecto micromorfológico da fase filamentosa, com hifas hialinas septadas e ramificadas produzindo artroconídios de parede celular espessa intercalados por células vazias, é apenas sugestivo, aspecto esse comum a muitos fungos saprófitas pertencentes ao grupo *Malbranchea* spp.

Histopatologia – realizada em material obtido por biópsia de lesão tegumentar, pulmonar, osteo-articular, cerebral ou de outros materiais suspeitos e de necropsia. *Coccidioides posadasii* é corado bem pelas técnicas clássicas de hematoxilina-eosina, impregnação argêntea de Gomori-Grocott e ácido periódico de Schiff (PAS). A visualização de esférulas maduras confirma o diagnóstico. Não é usual encontrar forma filamentosa em tecidos, porém já houve relato de achado de artroconídios em tecido pulmonar (Brennan-Krohn *et al.*, 2018).

Sorologia – os métodos sorológicos são importantes no diagnóstico das principais micoses sistêmicas endêmicas, como coccidioidomicose, histoplasmose e paracoccidioidomicose. Na ausência do diagnóstico micológico, a sorologia apresenta-se como um importante instrumento para o diagnóstico presuntivo da coccidioidomicose, pois avalia indiretamente a existência do patógeno no hospedeiro pela detecção de anticorpos e/ou antígenos.

Os principais testes sorológicos que têm servido por várias décadas como auxiliares no diagnóstico e no tratamento da coccidioidomicose, especialmente nos Estados Unidos, no México e na Argentina, são: i) reação de imunodifusão dupla de Ouchterlony (ID); ii) fixação do complemento (FC); e iii) ensaios imunoenzimáticos (ELISA).

O ensaio de FC é sensível, mas é pouco utilizado atualmente, pois, além de complexo, exibe baixa especificidade devido a anticorpos de reação cruzada que reconhecem frações de carboidratos comuns a vários fungos.

A reação sorológica mais empregada na rotina diagnóstica para detecção de anticorpos específicos contra *Coccidioides* spp. é a ID, mais específico, porém menos sensível que a FC. Diversos ensaios mais modernos, sensíveis e específicos, utilizando técnicas imunoenzimáticas (ELISA), estão disponíveis comercialmente em vários países. Nos EUA, em 2017, foi introduzido, para triagem de pacientes com PAC, um imunoensaio rápido por fluxo lateral (sõna LFA), com alto valor preditivo negativo para detecção de anticorpos anti-*Coccidioides* (*7th International Coccidioidomycosis Symposium*, Stanford, CA, agosto 10-13, 2017). Pacientes com resultados reagentes nesse teste devem ser avaliados por outras técnicas sorológicas para confirmar a presença de anticorpos contra *Coccidioides* spp. Recentes pesquisas têm demonstrado que o teste rápido (sõna LFA) tem apresentado boa sensibilidade e especificidade em cães com coccidioidomicose ou com suspeita clínica de micose sistêmica. Em humanos ainda são escassos os trabalhos, necessitando ser ampliados para outras áreas endêmicas, embora resultados preliminares mostrem que o LFA é um bom *screening* para rastreamento de casos suspeitos e diagnóstico precoce de coccidioidomicose (Caceres; Lindsley, 2022; Donovan *et al.*, 2020; Reagan *et al.*, 2021).

Testes intradérmicos – uma das formas de identificar a infecção é por meio do teste cutâneo contra *Coccidioides* spp. – esferulina ou coccidioidina (antígenos das formas parasitária e micelial, respectivamente). A reação de hipersensibilidade tardia após o teste com o antígeno coccidioidal tem sido associado a uma resposta celular, e a forte resposta imune é considerada fator crítico para o controle da infecção. Estudos clínicos mostraram que há uma estreita relação entre a resposta imune coccidioidal específica e a severidade da infecção clínica. Embora altamente específico e bastante sensível, o teste cutâneo para detectar hipersensibilidade tardia não tem utilidade diagnóstica na prática clínica: um teste positivo indica apenas infecção passada de coccidioidomicose, recente ou remota (Wack *et al.*, 2015).

Ensaio moleculares – para a confirmação laboratorial de *Coccidioides* spp., utilizam-se técnicas moleculares de reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção de sequência específica de *Coccidioides* spp. no DNA do isolado suspeito a partir do cultivo (Chow *et al.*, 2016). Porém, apesar dos grandes avanços em técnicas moleculares empregadas na confirmação laboratorial de doenças infecciosas, o uso dessas ferramentas para anteceder o diagnóstico da coccidioidomicose direto da amostra clínica ainda não está disponível em grande escala; provavelmente devido à baixa sensibilidade, à falta de genes alvos específicos, à variação antigênica, à reação cruzada com outras micoses sistêmicas, ao alto custo, à necessidade de técnicos capacitados e ao fato de a doença ser endêmica em algumas regiões do continente americano (Teixeira *et al.*, 2019; Diaz, 2018).

A espectrometria de massa também tem mostrado excelentes resultados na identificação de *Coccidioides* spp. a partir do cultivo na forma filamentososa. Importante ressaltar quanto ao uso dessa abordagem com relação à biossegurança aos profissionais de laboratório, devido à alta dispersão de artroconídeos no ambiente (Porte *et al.*, 2019; Patel, 2019; Kantarcioglu *et al.*, 2014).

QUADRO 1 – Níveis de evidência para o diagnóstico da coccidioomicose humana

NÍVEIS DE EVIDÊNCIA	EPIDEMIOLOGIA	CLÍNICA	LABORATÓRIO
Possível	1	2	Ausente
Provável	1	2	A – Exame micológico direto e/ou histopatológico com presença de estruturas compatíveis com esférulas imaturas*. B – Cultura evidenciando crescimento filamentososo, com presença de hifas septadas e artroconídeos no exame microscópico.
Provada	1	2	A – Exame micológico direto e/ou histopatológico com presença de esférulas maduras de <i>Coccidioides</i> spp.**. B – Detecção por PCR de sequência específica de <i>Coccidioides</i> spp. no DNA do isolado filamentososo suspeito. C – Sorologia reagente.
Descartada	1	2	Exames micológicos, histopatológicos e sorológicos negativos, e/ou diagnóstico microbiológico e/ou histopatológicos comprovado de outra doença.

Fonte: DVIAHV/SVSA/MS.

1 – Parâmetros epidemiológicos = história prévia de exposição a solos em áreas endêmicas; no Brasil, especialmente, mas não exclusivamente, exposição a solo de habitat de tatus.

2 – Parâmetros clínicos = manifestações clínicas das formas pulmonares agudas, crônicas e disseminadas da coccidioomicose.

* Elementos leveduriformes arredondados e pequenos, com escassez de endósporos.

** Elemento esférico, não brotante, de parede espessa, medindo de 5 µm até 60 µm de diâmetro, contendo em seu interior numerosos pequenos endósporos globosos e uninucleados, com 2 µm a 5 µm de diâmetro.

PROCEDIMENTOS DE COLETA E ENVIO DE AMOSTRAS PARA EXAMES

Depois de coletadas, as amostras biológicas devem ser enviadas em caixas térmicas ao laboratório, se possível no prazo máximo de duas horas. Na impossibilidade de atender a esse prazo, as amostras deverão ser armazenadas a 4°C (geladeira), exceto amostras de sangue e líquido cefalorraquidiano (LCR), que deverão ficar à temperatura ambiente ou a 37°C.

Tipo de amostra biológica

A pesquisa de *Coccidioides* spp. pode ser realizada a partir de diferentes materiais biológicos, tais como escarro, lavado brônquico, lavado broncoalveolar, secreções ganglionares, raspado mucocutâneo, crostas de lesões ulceradas e fragmentos de tecidos, líquido cefalorraquidiano (LCR) e sangue.

Indicações

As amostras biológicas mais comuns, na prática, são as de trato respiratório, para exames micológicos, e sangue, para testes sorológicos. A amostra deve ser coletada segundo a suspeição da localização da doença.

Identificação da amostra biológica

Na etiqueta ou no rótulo do recipiente contendo o espécime clínico, a identificação deve apresentar, em letra legível, o nome do paciente, a data da coleta, o número de matrícula e a unidade de saúde de origem. Recomenda-se, também, que a solicitação do exame seja correta e completamente preenchida, contemplando, além da identificação do paciente (nome, sexo, idade, número de matrícula e/ou prontuário), informações relacionadas à suspeita e ao uso de medicação que possa interferir no isolamento do agente etiológico.

Coleta, acondicionamento e transporte de amostra biológica

As seguintes orientações devem ser obedecidas a fim de se obter maior e melhor aproveitamento da amostra:

- **Escarro:** a coleta da amostra deve ser realizada no período da manhã, após cuidadosa higiene bucal, devendo o paciente ser orientado a fazer bochechos com água morna à noite e antes de expectorar. O escarro é coletado após expectoração profunda, evitando-se amostras com saliva. Deve-se coletar uma amostra de cada paciente, em três dias distintos, a fim de aumentar as chances de resultado positivo. A coleta deve ser realizada em recipiente plástico próprio e estéril (50 mm x 40 mm, "boca" larga, tampa de rosca, plástico transparente e capacidade de 35 mL a 50 mL), a ser fornecido pela unidade de saúde.

Nota: para a realização de exame citopatológico, o material deverá ser colhido e acondicionado em frasco contendo metade do volume em álcool a 50% ou 70%.

- **Lavado brônquico e lavado broncoalveolar:** a coleta da amostra deve ser realizada por profissional capacitado para a realização da broncoscopia.
- **Escovado brônquico:** a coleta da amostra deve ser realizada por profissional capacitado.

Nota: para a realização de exame citopatológico, devem-se confeccionar, com o material colhido, duas ou mais lâminas com esfregaços, a serem imediatamente fixados em álcool a 95%, e pelo menos uma lâmina sem fixação (seca ao ar).

- **Raspado de lesões cutâneas ou mucosas:** a coleta da amostra deve ser realizada com o auxílio de alça descartável ou espátula estéril, colocando-se as crostas e/ou o raspado de mucosa em tubo contendo 1 mL de solução salina estéril. Não se recomenda o uso de swab, pois este leva à perda de material. A alça/espátula deverá ser descartada.
- **Fragmentos de tecido:** o fragmento de tecido serve para dois tipos de análise: micológica e histopatológica. Para o exame micológico, o fragmento deve ser colocado em recipiente previamente esterilizado e imerso em solução salina estéril, evitando assim o ressecamento da amostra. O material a ser enviado à análise histopatológica deve ser colocado em frasco esterilizado, transparente e de "boca" larga, contendo solução de formol a 10%.
- **Líquido cefalorraquidiano (LCR):** após a assepsia da pele, o profissional habilitado deve proceder à coleta de 10 mL de LCR, se as condições do paciente assim o permitirem. A amostra deve ser colocada em tubo estéril e mantida à temperatura ambiente. No caso da

impossibilidade do processamento imediato, deve-se armazená-la por um período máximo de 24 horas a 4°C.

- **Aspirado de medula óssea:** após assepsia local, o profissional habilitado deve proceder à coleta por punção. Em geral, obtém-se de 0,2 mL a 0,5 mL de material, o qual deve ser colocado em frasco estéril contendo heparina. No caso da impossibilidade de processamento imediato, deve-se armazená-la por um período máximo de duas horas após a coleta.
- **Urina:** após assepsia local, coletar de 25 mL a 50 mL em frasco estéril, recomendando-se que seja a primeira urina da manhã, desprezando-se o primeiro jato. Processar em, no máximo, duas a quatro horas. Excepcionalmente, conservar sob refrigeração (4°C).
- **Soro:** 10 mL de sangue devem ser coletados após a assepsia da pele, por punção venosa, e acondicionado em tubo de ensaio estéril sem adição de anticoagulantes. Após a retração do coágulo, o soro deve ser separado segundo os preceitos técnicos a fim de evitar hemólise. Adicionar ao soro solução de timerosal (popularmente conhecido como mertiolato) na concentração final de 1:10.000, a partir de solução-estoque de 1:100. Armazenar a 4°C (idealmente a -20°C) até o momento do uso ou do envio ao laboratório de referência. Para envio, deve estar sempre refrigerado.

PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS

As amostras de trato respiratório (escarro, aspirado, lavado e escovado brônquico, lavado broncoalveolar) devem ser processadas o mais brevemente possível ou armazenadas a 4°C (geladeira), evitando assim o crescimento de microrganismos contaminantes. O processamento das amostras, na fase pré-analítica, visa à concentração das células do fungo, com o objetivo de aumentar a sensibilidade do exame micológico.

No caso de amostras respiratórias contendo muito muco (densas), recomenda-se que sejam tratadas com substâncias mucolíticas, como solução de N-acetilcisteína (0,25 g dissolvida em 25 mL de solução citrato 0,1 M 2,94%, mantida em frasco âmbar). Esse processo é o mais indicado, pois fluidifica a amostra e permite tanto o exame microscópico quanto o isolamento do agente em meios de cultura.

Todas as amostras de líquidos orgânicos (LCR, urina, secreção respiratória fluidificada etc.) devem ser centrifugadas (1.500 rpm a 2.500 rpm durante dez minutos). O sedimento servirá para exame microscópico e/ou isolamento do agente. Caso não seja possível fluidificar a amostra, ou no caso de crostas e secreção de lesão, devem-se utilizar duas a três gotas de hidróxido de potássio (KOH) a 10% a 20% para clarificar a amostra. O KOH será usado somente para o exame microscópico da amostra. Esse processo pode ser realizado em todas as amostras densas; porém, como inviabiliza as células do fungo, as amostras tratadas com KOH não servem para isolamento do agente etiológico.

O fluxo de encaminhamento de amostras deverá estar acordado entre o Hospital de Referência, a Vigilância da Secretaria Estadual de Saúde (SES) e a Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (CGLAB/SVSA/MS), sendo atribuições dessa última o monitoramento e o apoio aos laboratórios de referência em nível nacional, regional e local.

▶ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A coccidioidomicose pulmonar deve ser diferenciada, principalmente, da tuberculose, de outras micoses sistêmicas e outras doenças pulmonares não infecciosas, como a silicose. Na forma nodular isolada, é importante a diferenciação com neoplasia pulmonar. A meningoencefalite deve ser diferenciada, valorizando-se dados epidemiológicos da tuberculose e de outras micoses sistêmicas, sobretudo a criptococose e a paracoccidioidomicose. As formas cutâneas podem ser confundidas com muitas doenças, principalmente tuberculose, outras micoses profundas, linfomas e neoplasias malignas (Eulálio *et al.*, 2019). As formas com comprometimento osteoarticular precisam, igualmente, de diferenciação com tuberculose, além de outras micoses sistêmicas.

TRATAMENTO

▶ TRATAMENTO ANTIFÚNGICO ESPECÍFICO

Formas respiratórias primárias de menor gravidade evoluem frequentemente para cura espontânea e dispensam tratamento antifúngico, mas recomenda-se acompanhamento dos pacientes até a completa remissão das manifestações clínicas e radiológicas (Nguyen *et al.*, 2013).

O tratamento específico é obrigatório para pacientes com manifestações agudas graves, comprometimento pulmonar extenso, formas pulmonares crônicas, casos com disseminação, gestantes e puérperas, pessoas com deficiência da imunidade celular, incluindo pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) e os submetidos a transplante de órgãos, quimioterapia e altas doses de corticosteróides. As drogas mais utilizadas são o itraconazol, o fluconazol e a anfotericina B. Mais recentemente, o voriconazol e o posaconazol foram relatados como eficazes em séries de casos refratários às drogas anteriormente citadas (Galgiani *et al.*, 2016).

Nas formas pulmonares agudas de maior gravidade está indicada a anfotericina B, preferencialmente o complexo lipídico de anfotericina B – 5 mg/kg/dia, EV. Na indisponibilidade do complexo lipídico, utilizar a anfotericina B lipossomal – 3mg/kg/dia, EV. A anfotericina B desoxicolato só deve ser utilizada diante da indisponibilidade das formulações lipídicas. O tratamento deve ser mantido por várias semanas, até a obtenção de melhora clínica e radiológica, passando-se então para a fase de manutenção com itraconazol, em doses diárias de 400 mg, por via oral.

Formas pulmonares agudas de moderada gravidade ou pulmonares crônicas podem ser igualmente tratadas com itraconazol, 400 mg/dia, até a consolidação da cura, avaliada por meio de parâmetros clínicos (principalmente) e radiológicos, por períodos que podem variar de 6 a 24 meses. O fluconazol, em doses semelhantes, pode ser alternativa ao itraconazol.

O tratamento com anfotericina B está indicado também para mulheres no terceiro trimestre de gravidez, quando são contraindicados os derivados triazólicos pelo seu potencial teratogênico. Após o parto, anfotericina B pode ser substituída por terapia com itraconazol, conforme condição clínica da paciente.

O achado casual de um nódulo pulmonar solitário por *Coccidioides* spp. não requer tratamento antifúngico ou ressecção cirúrgica, mas lesões cavitárias pulmonares que aumentam de tamanho requerem tratamento antifúngico específico e, nos casos persistentes, ressecção cirúrgica (Galgiani *et al.*, 2016).

Para o tratamento da meningoencefalite ou da forma tumoral do SNC, o medicamento de escolha é o fluconazol, na dose mínima de 400 mg a até 1.200 mg/dia, nos casos mais graves. Itraconazol em doses semelhantes é alternativa terapêutica. A anfotericina B intravenosa não é mais eficaz que o fluconazol, mas, em casos de resistência aos azólicos ou quando estes estão contraindicados, recomenda-se o uso da anfotericina B intratecal, em esquema cuja dose e duração não estão definidas. Por causa da grande tendência à recidiva nas formas neurológicas, a maioria dos especialistas recomenda esquemas supressivos, geralmente com fluconazol, por toda a vida (Galgiani *et al.*, 2005).

Nas formas disseminadas, sem envolvimento do SNC, como a cutânea e a osteoarticular, o itraconazol, na dose de 400 mg a 600 mg/dia, é a droga de escolha; o fluconazol é considerado uma alternativa. A anfotericina B está indicada em casos graves ou quando há lesão de localização crítica, como coluna vertebral.

▶ TRATAMENTO CIRÚRGICO

Tratamento cirúrgico pode ser necessário como adjuvante de terapia antifúngica na coccidioidomicose. Cavidades pulmonares podem exigir correção cirúrgica quando se associam a intensa hemoptise, ruptura em cavidade pleural, formação de empiemas ou de fístulas broncopleurais (Cunningham; Einstein, 1982). Nódulos pulmonares solitários que aumentam de tamanho, sem resposta a tratamento antifúngico específico, devem ser ressecados para elucidação do diagnóstico.

Para casos de coccidioidomicose pulmonar fibrocavitária crônica, refratários ao tratamento antifúngico recomendado, deve ser considerada a remoção cirúrgica. Em pacientes com lesões osteoarticulares e de partes moles, drenagem de abscessos e empiemas, remoção de sequestros ósseos, sinovectomias e artrodeses são procedimentos muitas vezes necessários (Bried; Galgiani, 1986). No tratamento da meningite por coccidioidomicose, derivações ventriculares são indicadas para a correção da hidrocefalia.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

A coccidioidomicose não integra a lista nacional de doenças de notificação compulsória no Brasil, também não é objeto da vigilância epidemiológica de rotina. Por isso, não existem dados epidemiológicos da ocorrência, da magnitude e da transcendência da coccidioidomicose em nível nacional. Os casos suspeitos devem ser notificados nos estados e nos municípios em que a coccidioidomicose é doença de notificação compulsória, nos sistemas estabelecidos conforme norma de cada ente.

As ações de vigilância devem caracterizar o local provável de infecção do caso por meio da anamnese e histórico clínico da pessoa acometida. Recomenda-se realizar uma entrevista com os moradores nos domicílios acometidos, com perguntas objetivas que devem caracterizar a evolução da doença na área, assim como a situação socioeconômica, a história deles, as transformações sofridas no tempo e no espaço, as relações de trabalho, as viagens e a possível relação desses dados com a doença em questão. Deve-se considerar o predomínio de casos associados com o fator de risco ambiental de caçar e desentocar tatus (*Dasytus novemcinctus*), associando tal risco aos locais de residência, trabalho ou lazer como áreas de provável fonte de infecção. Em caso de morte, deve-se procurar realizar necropsia logo após o óbito, coletando amostras de fluidos e tecidos para tentativa de isolamento e/ou identificação do agente.

Com o mapeamento das áreas de risco, a Vigilância Epidemiológica deve alertar profissionais de saúde da ocorrência da doença, a fim de que possam estar atentos para o diagnóstico precoce de outros casos, ou para a adoção de medidas de prevenção e controle.

A equipe de assistência deve encaminhar ao laboratório as amostras a serem analisadas, acompanhadas de solicitação médica preenchida com informações acerca dos dados clínicos e da suspeita diagnóstica, a fim de orientar o laboratório no processo de investigação e identificação do agente. O Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen) de cada unidade federada é o laboratório de referência para o diagnóstico e a confirmação da doença/infecção. No caso de exames de maior complexidade, o Lacen deverá encaminhar as amostras ao Laboratório de Referência Regional ou mesmo ao Laboratório de Referência Nacional, conforme pactuações estabelecidas.

Profissionais que trabalham em íntimo contato com o solo, como lavradores, trabalhadores na construção de estradas e de transporte terrestre, arqueólogos, antropólogos, paleontólogos e zoologistas, são considerados profissionais com exposição ocupacional aumentada ao agente etiológico; assim, as unidades de saúde devem alertar às autoridades sanitárias competentes a ocorrência do agravo, de forma que o empregador tenha ciência da ocorrência da doença em ambiente de trabalho, participando da assistência aos trabalhadores acometidos e desencadeando medidas para a prevenção de novos casos.

O diagnóstico de coccidioidomicose no cão pode ser utilizado como evento sentinela para identificação de casos humanos.

► MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

Como em outras doenças fúngicas, não há vacina disponível para a coccidioidomicose. Na ocorrência de casos da doença, devem-se direcionar ações de prevenção e controle que visem a medidas de educação em saúde, repassando informações acerca da doença, do risco de aquisição, esclarecendo a importância da doença. Tais medidas de educação em saúde podem ser realizadas mediante visitas domiciliares e palestras na comunidade, abordando a gravidade da doença. Ressalta-se que a participação social é imprescindível na prevenção e no controle da doença.

Diversos trabalhadores rurais, como os lavradores e os tratoristas, entre outros, são constantemente expostos à poeira. Recomenda-se evitar exposição à poeira proveniente de escavação ou manipulação do solo e de terraplanagem sem equipamentos de proteção individual (EPIs), sobretudo máscaras. Máquinas com cabine vedadas ou máscaras protetoras, como a N95, protegem da infecção por *Coccidioides* spp. Deve-se evitar exposição de crianças e indivíduos imunodeprimidos a áreas de provável fonte de infecção.

Em laboratórios com ambiente de segurança NB3, a manipulação de isolados do fungo, sempre que possível, deve ser feita em cabine de segurança Classe II B2, principalmente de cultivos na forma de micélio.

Quanto ao tratamento das pessoas enfermas, elas não precisam ficar em isolamento. Em ambientes hospitalares, a limpeza e a desinfecção devem seguir as normas de rotina.

REFERÊNCIAS

- AMPEL, N. M. The diagnosis of coccidioidomycosis. **F1000 Medicine Reports**, v. 2, p. 2, 2010.
- BERGEN, M. Cocci Are in the Air. **The Journal For Nurse Practitioners**, v. 17, n. 4, p. 497-502, 2021.
- BRENNAN-KROHN, T. *et al.* Arthroconidia in lung tissue: an unusual histopathological finding in pulmonary coccidioidomycosis. **Human Pathology**, v. 71, p. 55-59, 2018.
- BRIED, J. M.; GALGIANI, J. N. *Coccidioides immitis* infections in bones and joints. **Clin. Orthop.**, v. 21, p. 235-243, 1986.
- CACERES, D. H.; LINDSLEY, M. D. Comparison of Immunodiagnostic Assays for the Rapid Diagnosis of Coccidioidomycosis in Dogs. **Journal of Fungi**, v. 8, n. 7, p. 728, 2022.
- CHILLER, T. M.; GALGIANI, J. N.; STEVENS, D. A. Coccidioidomycosis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 17, n. 1, p. 41-57, 2003.
- CHOW, N. A. *et al.* Molecular detection of airborne Coccidioides in Tucson, Arizona. **Medical Mycology**, v. 54, n. 6, p. 584-592, 2016.
- CUNNINGHAM, R. T.; EINSTEIN, H. Coccidioid pulmonary cavities with rupture. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 84, n. 2, p. 172-177, 1982.
- DIAZ, J. H. Travel-related risks of regionally-endemic systemic mycoses. **Journal of Travel Medicine**, v. 25, n. 1, p. 1-3, 2018.
- DONOVAN, F. M. *et al.* Comparison of a novel rapid lateral flow assay to enzyme immunoassay results for early diagnosis of coccidioidomycosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 9, p. e2746-e2753, 2020.
- DRUTZ, D. J.; CATANZARO, A. Coccidioidomycosis. State of art. Part I. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 117, n. 3, p. 559-585, 1978.
- EULÁLIO, K. D. *et al.* Coccidioidomicose. In: COURA, J. R.; PEREIRA, N. (org.). **Fundamentos das doenças infecciosas e parasitárias**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. v. 1, cap. 60, p. 457-467.
- FISHER, M. C. *et al.* Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. Nov., previously recognized as the non-California population of *Coccidioides immitis*. **Mycologia**, v. 94, n. 1, p. 73-84, 2002.
- GALGIANI, J. N. *et al.* 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guideline for the Treatment of Coccidioidomycosis. **Clin. Infect. Dis.**, v. 63, n. 6, p. 112-146, 2016.
- GALGIANI, J. N. *et al.* Treatment Guidelines for Coccidioidomycosis. **Clin. Infect. Dis.**, v. 41, p. 1217-1223, 2005.
- KANTARCIOGLU, A. S. *et al.* First imported coccidioidomycosis in Turkey: a potential health risk for laboratory workers outside endemic areas. **Medical Mycology Case Reports**, v. 5, n. 1, p. 20-25, 2014.
- MEAD, H. L. *et al.* Coccidioidomycosis in Northern Arizona: an investigation of the host, pathogen, and environment using a disease triangle approach. **Msphere**, v. 7, n. 5, 2022.

NGUYEN, C. *et al.* Recent Advances in Our Understanding of the Environmental, Epidemiological, Immunological, and Clinical Dimensions of Coccidioidomycosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 26, n. 3, p. 505-525, 2013.

PAPPAGIANIS, D. *Coccidioides immitis*. In: AJELLO, L.; HAY, R. (ed.). **Topley & Wilson's microbiology and microbial infections, medical mycology**. 9. ed. London: Arnold, 1998. p. 357-371

PATEL, R. A. Moldy Application of MALDI: maldi-tof mass spectrometry for fungal identification. **Journal of Fungi**, v. 5, n. 4, p. 1-16, 2019.

PERIO, M. A. de; KOBAYASHI, M.; WORTHAM, J. M. Occupational respiratory infections. **Clinics In Chest Medicine**, v. 41, n. 4, p. 739-751, dez. 2020.

PORTE, L. *et al.* Laboratory exposure to *Coccidioides*: lessons learnt in a non-endemic country. **Journal of Hospital Infection**, v. 102, n. 4, p. 461-464, 2019.

REAGAN, K. L. *et al.* Clinical performance of a point-of-care *Coccidioides* antibody test in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 2, p. 965-969, 2021.

TEIXEIRA, M. M. *et al.* Population Structure and Genetic Diversity among Isolates of *Coccidioides posadasii* in Venezuela and Surrounding Regions. **Mbio**, v. 10, n. 6, p. 1-18, 2019.

WACK, E. E. *et al.* The Return of Delayed-Type Hypersensitivity Skin Testing for Coccidioidomycosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, n. 5, p. 787-791, 2015.

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

WILSON, L. *et al.* The Rise of Valley Fever: prevalence and cost burden of coccidioidomycosis infection in California. **International Journal of Environmental Research And Public Health**, v. 16, n. 7, p. 1113, 2019.