

BMJ Best Practice

Coccidioidomicose

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	15
Tratamento	21
Abordagem passo a passo do tratamento	21
Visão geral do tratamento	24
Opções de tratamento	26
Acompanhamento	37
Recomendações	37
Complicações	37
Prognóstico	38
Diretrizes	39
Diretrizes de tratamento	39
Recursos online	40
Referências	41
Aviso legal	44

Resumo

- ◇ A maioria das infecções coccidioidais sintomáticas são episódios leves a graves de pneumonia causados por espécies de *Coccidioides*.
- ◇ Infecção extrapulmonar em locais como pele, tecidos moles, sistema nervoso central ou esquelético ocorre com pouca frequência.
- ◇ Os sintomas comuns incluem febre, cefaleia, tosse seca, mialgia e artralgia e podem ser acompanhados por um rash.
- ◇ O tratamento varia da observação estrita sem tratamento clínico nos casos leves até a terapia medicamentosa, principalmente com antifúngicos azólicos, nos episódios mais graves.
- ◇ O tratamento com o antifúngico azólico é geralmente bem tolerado, com poucos efeitos adversos; tratamentos alternativos raramente são necessários.

Definição

Coccidioidomicose é uma infecção fúngica causada por espécies do fungo endêmico *Coccidioides* e é adquirida através da inalação de artrósporos transportados pelo ar nas áreas endêmicas do sudoeste dos EUA, do norte do México e em áreas limitadas da América do Sul e Central. Seres humanos e animais podem ser infectados. A coccidioidomicose pode ser assintomática ou pode causar síndromes pulmonares agudas e crônicas e, raramente, infecção extrapulmonar. A transmissão da infecção entre humanos não ocorre.

Epidemiologia

Os agentes etiológicos da coccidioidomicose, *Coccidioides immitis* e *C. posadasii*, habitam nichos ecológicos encontrados somente no hemisfério ocidental, principalmente nos desertos do sudoeste dos EUA (Califórnia, Arizona, Novo México e oeste do Texas) e desertos do norte do México.[3] Áreas limitadas de Utah, Nevada e leste do estado de Washington, bem como América do Sul e Central, também são endêmicas. A coccidioidomicose é uma infecção identificada principalmente nas pessoas que residem nessas áreas; os casos fora de áreas endêmicas podem ser identificados em visitantes que retornam às áreas não endêmicas. Aproximadamente 150,000 casos de coccidioidomicose ocorrem nos EUA anualmente.[4] Mais da metade desses casos ocorrem no Arizona,[5] onde a incidência desta infecção aumentou de 2271 casos em 1998 para 22,641 casos em 2011 e, em seguida, diminuiu para 11,072 casos em 2015.[6] Os motivos para a redução nos casos relatados não são totalmente compreendidos, mas as sugestões incluem mudanças em: número de indivíduos expostos ao *Coccidioides* (devido a viagens ou realocação); fatores ambientais que afetam o crescimento e circulação de fungos (tais como temperatura e precipitação); a maneira como os casos são detectados e relatados.[6]

A coccidioidomicose é adquirida quando artroconídios fúngicos transportados pelo ar (esporos) são inalados; portanto, atividades ocupacionais (por exemplo, construção, escavação) ou recreativas que aumentem a probabilidade de inalação de poeira também aumentam a probabilidade de infecção. Variáveis climáticas, como chuva, seca, temperatura, velocidade do vento e poeira, também afetam a quantidade de esporos transportados pelo ar.[3]

Os homens têm maior probabilidade de adquirir a infecção em decorrência da probabilidade elevada de exposição ocupacional ou recreacional à poeira. Fatores de risco para disseminação extrapulmonar incluem raça (principalmente filipinos ou afro-americanos:[7] o aumento do risco para os nativos norte-americanos, hispânicos e asiáticos é discutível); e imunossupressão, que pode ser iatrogênica (como nos tratamentos após transplante de órgãos ou para doenças reumáticas) ou adquirida (como na infecção por vírus da imunodeficiência humana [HIV] e gestação).[3] [8] [9] Os fatores de risco estão associados a uma probabilidade elevada de infecção disseminada, mas não a uma incidência elevada de infecção.

Etiologia

A coccidioidomicose é causada por duas espécies quase idênticas, *Coccidioides immitis* e *C. posadasii*. [10] Previamente, esses dois agentes eram chamados de espécies californiana e não californiana, respectivamente.[11] Nos solos alcalinos da área endêmica, o fungo cresce como um bolor saprofóbico, as hifas que formam os artroconídios (esporos). As forças naturais, como vento ou terremotos, ou a ruptura do solo por construção ou várias atividades, causam o rompimento das hifas e dispersão dos artroconídios.[12] [13]

Para a grande maioria dos casos, em animais e seres humanos, a via respiratória é a via primária de infecção. O fungo é termicamente dimórfico; portanto, uma vez que os artroconídios transportados pelo ar são inalados, eles se instalam no tecido pulmonar, onde passam por grandes alterações morfológicas e evoluem para esférulas. As esférulas sofrem repetidas divisões internas até que sejam preenchidas por centenas de endosporos. Quando a esférula rompe, os endosporos são liberados e cada um deles é, então, capaz de formar esférulas adicionais.[12]

Fisiopatologia

Uma vez inalado, o artrósporo atravessa as passagens respiratórias até o pulmão, onde começa a se transformar em uma esférula. A esférula aumenta, septa e forma endosporos, que são subsequentemente liberados. O crescimento e a ruptura da esférula incitam uma resposta inflamatória aguda, que recruta neutrófilos e eosinófilos. Mais tarde, com o controle adicional da infecção, uma resposta inflamatória crônica é provocada, com formação de granuloma consistindo em linfócitos, histiócitos e células gigantes multinucleadas cercando as esférulas não rompidas. Os macrófagos pulmonares, tendo ingerido esférulas na infecção aguda, podem mover-se para os linfonodos hilares ou regionais.

Disseminação extratorácica se manifesta em <5% das pessoas; os detalhes específicos do mecanismo não estão claramente delineados, mas ela pode ocorrer por meio de uma fungemia transitória.[2] As funções imunes celulares inatas servem para retardar a evolução da infecção, mas o controle da coccidioidomicose é criticamente dependente de funções intactas dos linfócitos T.[2] As pessoas que não têm a função intacta dos linfócitos T, como portadores de infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) avançada, receptores de transplantes de órgãos ou de imunossupressores, como corticosteroides, são mais suscetíveis a infecções graves e disseminadas.

O sistema imunológico humoral é ativo na produção de anticorpos para uma variedade de antígenos coccidioidais e algumas dessas respostas de anticorpos formam a base da sorologia diagnóstica. No entanto, nenhuma das respostas humorais tem um grande papel no controle da infecção.[2]

Classificação

Classificação clínica

Não existe um esquema de classificação formal; no entanto, as apresentações da doença coccidioidal geralmente se enquadram em grupos distintos.[1] [2] Esses diferentes grupos de doenças são classificados nas seguintes categorias:

- Doença respiratória aguda
- Pneumonia fibrocavitária crônica
- Resíduos pulmonares: nódulos e cavidades
- Disseminação extrapulmonar.

Prevenção primária

As medidas de prevenção primária são limitadas. Evitar as áreas endêmicas pode ser a única medida preventiva eficaz. Dentro das áreas endêmicas, pode ser útil evitar situações com alta exposição à poeira, mas isso não foi comprovado. Uma vacina está em fase de desenvolvimento, mas não está pronta para o uso humano.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um paciente do sexo masculino de 71 anos de idade passa regularmente vários meses do inverno no Arizona para jogar golfe ao sol. No final do último inverno, ele apresentou um início gradual de febre e cefaleia, seguido por uma tosse não produtiva, mialgia e fadiga profunda. O médico local diagnosticou broncopneumonia na radiografia torácica e prescreveu azitromicina. O antibiótico não forneceu benefício e, por fim, o paciente recebeu mais dois ciclos de diferentes antibióticos empíricos. Ele voltou para casa com tosse contínua e fadiga, embora a febre houvesse diminuído um pouco. Dois meses após o início dos sintomas, uma broncoscopia foi realizada e as culturas identificaram crescimento de espécies de *Coccidioides*.

Outras apresentações

Meses ou anos após uma infecção sintomática ou assintomática, o pulmão afetado pode mostrar a remissão completa ou uma área de nódulo pulmonar calcificado ou não calcificado, radiograficamente semelhante ao câncer. O exame microscópico do tecido excisado identifica o organismo.

Ocasionalmente, o nódulo se liquefaz para formar uma cavidade com paredes finas, que pode fechar-se espontaneamente ou permanecer e tornar-se um ninho para suprainfecção ou pneumotórax espontâneo. Disseminação extrapulmonar pode ser identificada em quase todos os tecidos, embora pele e tecidos moles, ossos e meninges sejam os locais mais comuns de disseminação. A pneumonia fibrocavitária crônica é observada infrequentemente com tosse crônica e dispneia, sudorese noturna, perda de peso e fibrose pulmonar com cavidades de paredes espessas.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico da coccidioidomicose frequentemente depende de manter-se a suspeita clínica, pois os sintomas e exames laboratoriais são frequentemente inespecíficos. A investigação inicial de todos os pacientes deve incluir uma radiografia torácica, cultura de escarro, sorologia coccidiodal, hemograma completo e velocidade de hemossedimentação (VHS). Avaliação adicional dependerá do local e gravidade da doença.

Avaliação clínica: coccidioidomicose aguda

Na coccidioidomicose aguda, os sintomas começam 7 a 21 dias após a exposição. O início pode ser abrupto ou subagudo e os sintomas incluem um ou mais dos seguintes: febre, cefaleia, tosse não produtiva, dor torácica, fadiga, dispneia, mialgia ou artralgia e erupção cutânea.^[18] Esses sintomas podem ser leves ou graves.

Os sinais e sintomas graves (além dos resultados da investigação) incluem:

- Sintomas múltiplos com duração >2 meses
- Perda de peso >10%
- Sudorese noturna com duração >3 semanas
- Infiltrados pulmonares extensos (doença bilateral, adenopatia hilar persistente)

- Incapacidade de trabalhar
- Idade >55 anos
- Título da sorologia >1:16.

Frequentemente, os sintomas se assemelham aos da pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e, dentro das áreas endêmicas, a coccidioidomicose pulmonar aguda é responsável por quase 30% de todos os casos de PAC.[19] Os sintomas podem ser autolimitados ou prolongados, durando semanas a meses.

O exame físico é notável pela presença ou ausência de rash e sinais de condensação pulmonar.

Avaliação clínica: coccidioidomicose difusa

Esses pacientes têm infiltrados reticulonodulares bilaterais ou miliares nas imagens, um padrão que sugere fungemia. Frequentemente, os pacientes têm imunossupressão subjacente ou um alto inóculo de artroconídios inspirados (esporos).

Avaliação clínica: coccidioidomicose fibrocavitária crônica.

Alguns pacientes desenvolvem infiltrados crônicos e cavidades, frequentemente em mais de um lobo. Nódulos podem se desenvolver após um infiltrado pulmonar e as cavidades podem se formar dentro desses nódulos. Os nódulos e as cavidades podem ser assintomáticos ou associados à tosse, hemoptise e dor pleurítica. Raramente, uma cavidade pode se romper, causando um piopneumotórax.[18]

Pessoas com pneumonia fibrocavitária crônica podem ter perda de peso e sudorese noturna em associação com os sintomas pulmonares.

O exame físico do pulmão pode identificar estertores, roncos, sibilos ou atrito.

Avaliação clínica: coccidioidomicose disseminada

Os locais mais comuns de infecção extrapulmonar (disseminada) incluem linfonodos, pele e tecidos moles, ossos e articulações e meninges. A localização da infecção determina os tipos de sintomas e achados físicos que serão expressados; a maioria dos pacientes também apresentará febre, sudorese noturna e calafrios.[18] Menos de 5% das pessoas com coccidioidomicose apresentam disseminação extrapulmonar da infecção.[18]

Avaliação laboratorial

A investigação inicial de todos os pacientes deve incluir uma cultura de escarro, sorologia coccidioidal, hemograma completo e VHS. Para qualquer paciente com sintomas ou sinais de meningite ou com risco elevado de disseminação (imunossupressão), recomenda-se uma punção lombar para análise do líquido cefalorraquidiano (LCR).

Uma cultura positiva de escarro proporciona um diagnóstico definitivo de coccidioidomicose, porque não há estado colonizado.

Sorologia coccidioidal

1) Sorologia qualitativa

- O ensaio imunoenzimático (EIE) tem a sensibilidade inicial (em até 1 a 2 meses após a apresentação) mais alta que qualquer método. No entanto, o ensaio EIE para a imunoglobulina M (IgM) tem sido associado à falsa positividade.[18] [20]
- A imunodifusão de precipitinas de tubo (IDTP, IgM) e a imunodifusão de fixação de complemento (IDCF, anticorpos IgG [imunoglobulina G]) são muito específicas e frequentemente usadas para confirmar a fixação de complemento e os exames EIE.[1]

2) Sorologia quantitativa

- Anticorpos IgG de fixação de complemento: os anticorpos aumentam nos primeiros 2 meses e diminuem ao longo do tempo, refletindo a evolução da convalescença. O título é proporcional à gravidade da infecção.[1] Um título $\geq 1:16$ deve alertar para a avaliação da infecção disseminada (extrapulmonar).[1]

Nenhum dos exames sorológicos é considerado definitivo no diagnóstico de coccidioidomicose.

Recomenda-se que todos os três métodos sorológicos sejam realizados na avaliação inicial, porque a realização de vários métodos aumenta a sensibilidade do ensaio sorológico.[20] A sensibilidade do exame é mais alta em hospedeiros imunocompetentes que em hospedeiros imunossuprimidos.[20]

Achados inespecíficos podem incluir eosinofilia ou uma velocidade de hemossedimentação elevada.[21] A leucocitose do líquido cefalorraquidiano com sorologia positiva identifica a meningite coccidioidal.

Exames por imagem

A investigação inicial de todos os pacientes deve incluir uma radiografia torácica. Isso pode mostrar uma variedade de achados, incluindo a condensação de um único lobo ou multilobar, massa, nódulos ou, menos frequentemente, infiltrados miliares com ou sem cavidades.[18] A adenopatia hilar, paratraqueal e mediastinal pode ser identificada.[18] Infiltrados pulmonares extensos (doença bilateral, adenopatia hilar persistente) são indicativos de doença grave.

A tomografia computadorizada (TC) do tórax pode ser mais sensível para identificar anormalidades e é indicada quando a radiografia torácica não fornece detalhes adequados, isto é, para acompanhar um tamanho de nódulo ou cavidade que não pode ser observado na radiografia torácica, ou para procurar características que possam esclarecer a diferenciação de infecção e tumores.

A TC do tórax pode ser mais sensível para identificar anormalidades. As cintilografias ósseas podem identificar anormalidades nas infecções esqueléticas. A ressonância nuclear magnética (RNM) pode definir as anormalidades ósseas e de tecidos moles nas infecções de tecidos moles.

Histopatologia

Esse é um exame definitivo. Uma biópsia é indicada quando o quadro clínico, junto com os resultados radiográficos e sorológicos, é inconclusivo; ou quando o tratamento ou a observação para um diagnóstico presuntivo (por exemplo, pacientes soropositivos) não estiver resultando na melhora esperada. Uma histopatologia positiva proporciona um diagnóstico definitivo de coccidioidomicose porque não há estado colonizado. As esférulas são identificadas usando a microscopia.

Fatores de risco

Fortes

imunossupressão, especialmente supressão da imunidade celular

- Forte fator de risco para desenvolver infecção grave e disseminada, mas não para adquirir a infecção.
- As afecções incluídas nesse grupo são vírus da imunodeficiência humana (HIV) (principalmente com contagem de CD4 ≤ 250 células/microlitro),^[14] transplante de órgãos^[15] e neoplasias hematológicas.^[16]

gestação

- Forte fator de risco para a disseminação e provavelmente o resultado da função imune alterada associada ao estado de gestação. De todos os casos coccidioidais diagnosticados no primeiro trimestre da gestação, 50% eram disseminados.^[8]
- De todos os casos coccidioidais diagnosticados no segundo trimestre da gestação, 62% eram disseminados.^[8] Noventa e seis por cento de todos os casos de coccidioidomicose diagnosticados no terceiro trimestre eram disseminados.
- Entre as gestantes com coccidioidomicose, as mulheres afro-americanas tinham um risco 13 vezes mais alto de disseminação que as mulheres brancas.^{[7] [8]}

Fracos

ocupação envolvendo escavação ou construção

- Aumenta a probabilidade de infecção por inalação de artroconídios fúngicos transportados pelo ar (esporos).

atividades recreativas que aumentem a probabilidade de inalação de poeira

- Aumentam a probabilidade de infecção por inalação de artroconídios fúngicos transportados pelo ar.

extremidades etárias

- As crianças pequenas e os idosos podem manifestar uma infecção mais grave.^[3]

sexo masculino

- Em decorrência da elevada exposição ocupacional ou recreacional à poeira.

residente ou visitante de áreas endêmicas

- Os desertos do sudoeste dos EUA (Califórnia, Arizona, Novo México e oeste do Texas) e os desertos do norte do México são considerados áreas endêmicas.^[3] A infecção também é endêmica em áreas limitadas de Utah, Nevada e leste de Washington, bem como na América do Sul e Central.

ascendência afro-americana ou filipina

- A raça é um forte fator de risco para desenvolver a infecção grave e disseminada, mas não para adquirir a infecção.^[3]
- Os afro-americanos e filipinos têm o risco mais alto de disseminação, aproximadamente 10 a 175 vezes mais frequente que em outras raças.^{[3] [7]}
- É discutível se existe ou não um aumento do risco de disseminação para os asiáticos, hispânicos e nativos norte-americanos. É provável que a raça propriamente dita não seja o risco predisponente, mas sim a composição genética associada que determina a resposta imune.

grupo sanguíneo B

- Uma associação significativa foi identificada entre o grupo sanguíneo B e a coccidioidomicose disseminada; esse grupo sanguíneo é mais comum entre pessoas de ascendência africana e filipina.[3]
- Essa associação é provavelmente um marcador das influências genéticas que determinam a resposta imune (veja fator de risco HLA).

grupos do antígeno leucocitário humano (HLA)

- Alelos de classe II do HLA foram identificados como marcadores do risco de disseminação. No entanto, embora essa informação seja útil em um estudo adicional, ela tem uso limitado em situações clínicas.[3]

diabetes mellitus

- Associado à doença pulmonar cavitária e à infecção recorrente.[17]
- Pacientes com diabetes e níveis de glicose mal controlados podem ter aumento do risco de disseminação.[17]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem residência ou visita recente a uma área endêmica, sexo masculino, atividades ocupacionais ou recreativas que causem exposição à poeira, imunossupressão, gestação, etnia e tipos de antígeno leucocitário humano (HLA).

assintomático (comum)

- Sessenta por cento das infecções são assintomáticas.

febre (comum)

- Uma característica da coccidioidomicose aguda ou disseminada.

tosse (comum)

- Geralmente tosse seca e não produtiva.

erupção cutânea (comum)

- Dez por cento a 50% manifestarão rash, geralmente transitório.[22] Eritema nodoso ou eritema multiforme são tipos comuns. Nódulos e lesões na pele são sinais de infecção disseminada.

Outros fatores de diagnóstico

cefaleia (comum)

- Vinte por cento da pneumonia coccidioidal estão associados à cefaleia significativa.[22]

fadiga (comum)

- Uma característica da coccidioidomicose aguda.

dor torácica pleurítica (comum)

- Geralmente desconforto inspiratório pleurítico.

dispneia (comum)

- Uma característica da coccidioidomicose aguda.

mialgia ou artralgia (comum)

- Uma característica da coccidioidomicose aguda.

perda de peso (comum)

- Pode ser >10% do peso corporal na doença aguda.
- Pacientes com pneumonia fibrocavitária crônica podem ter perda de peso em associação com os sintomas pulmonares.

sudorese noturna (comum)

- Associada com a coccidioidomicose fibrocavitária crônica ou infecção pulmonar aguda.

calafrios (comum)

- Associados com a coccidioidomicose fibrocavitária crônica ou, com maior probabilidade, a infecção pulmonar aguda.

estertores, roncos, sibilos ou atrito (comum)

- Associados com a coccidioidomicose fibrocavitária crônica.

sopro tubário (comum)

- Sinal de condensação pulmonar.

hemoptise (incomum)

- Associada a nódulos e cavidades.

piopneumotórax (incomum)

- Pode se desenvolver se uma cavidade romper.

linfadenopatia (incomum)

- A linfadenopatia extratorácica sugere disseminação.

estado mental ou exame neurológico anormal (incomum)

- Sugere coccidioidomicose disseminada.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
cultura de escarro <ul style="list-style-type: none"> Exame definitivo. Uma cultura positiva proporciona um diagnóstico de coccidioidomicose, porque não há estado colonizado. 	crescimento de espécies de Coccidioides
sorologia do ensaio imunoenzimático (EIE) para coccidioidomicose <ul style="list-style-type: none"> O EIE é mais sensível nos primeiros 2 meses de infecção.[20] O IgG positivo indica infecção atual ou recente. A positividade da imunoglobulina M (IgM) exige confirmação com outro exame sorológico (EIE para imunoglobulina G [IgG] ou imunodifusão ou fixação de complemento).[21] A sensibilidade é de 87% em pacientes imunocompetentes.[20] Se outras modalidades sorológicas (imunodifusão e fixação de complemento) forem positivas, um estudo adicional não é necessário. Se outras modalidades forem negativas, repetir a sorologia em 1 a 2 semanas para testar a soroconversão em um paciente com sintomas agudos. 	qualquer uma das seguintes combinações seria um exame positivo: IgM positivo e IgG positivo ou IgM negativo e IgG positivo; quando IgM é positivo mas IgG negativo, existe uma chance de resultado falso-positivo
sorologia de imunodifusão para coccidioidomicose <ul style="list-style-type: none"> Os exames de imunodifusão (ID) são realizados para dar suporte a outros exames sorológicos porque são um teste muito específico.[1] Esse é um exame qualitativo para IgM (imunodifusão de precipitinas de tubo [IDTP]) ou IgG (imunodifusão de fixação de complemento [IDCF]), com resultados positivos ou negativos. O IDCF pode ser realizado quantitativamente, com títulos que se aproximam à fixação de complemento.[1] A sensibilidade em hospedeiros imunocompetentes é de 73%.[20] 	ensaio para anticorpos IgM iniciais (IDTP) ou IgG tardios (IDCF)
sorologia de fixação de complemento para coccidioidomicose <ul style="list-style-type: none"> Os anticorpos da fixação de complemento surgem mais tarde na doença e continuam positivos por um período mais longo que os anticorpos IgM. A sensibilidade em hospedeiros imunocompetentes é de 75%.[20] Os níveis de fixação de complemento de 1:2 a 1:4 podem ser um anticorpo de reação cruzada;[1] portanto, o resultado sorológico deve ser confirmado com outra modalidade, geralmente a imunodifusão, mas o EIE também seria indicativo. Os títulos diminuem gradualmente com a convalescença da doença.[1] No acompanhamento de um paciente com coccidioidomicose, o exame da fixação de complemento é repetido em intervalos de alguns meses para garantir o declínio do título. 	ensaio para detecção de anticorpos IgG tardios; qualquer positividade indica infecção presente ou recente; títulos >1:16 devem indicar a avaliação da coccidioidomicose disseminada
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Exame inespecífico. 	eosinofilia

Exame	Resultado
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> • Pode mostrar uma variedade de achados, incluindo a condensação de um único lobo ou multilobar, massa, nódulos ou, menos frequentemente, infiltrados miliares com ou sem cavidades.[18] • A adenopatia hilar, paratraqueal e mediastinal pode ser identificada.[18] • Infiltrados pulmonares extensos (doença bilateral, adenopatia hilar persistente) são indicativos de doença grave. 	pneumonia lobar (em um local ou multifocal); infiltrado nodular em um único local ou multifocal; uma única cavidade ou múltiplas; nódulo calcificado ou não calcificado; adenopatia mediastinal ou hilar

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
biópsia pulmonar <ul style="list-style-type: none"> • Exame definitivo. Uma histopatologia positiva proporciona um diagnóstico definitivo de coccidioidomicose porque não há estado colonizado 	identificação de esférulas na microscopia
punção lombar <ul style="list-style-type: none"> • Identifica meningite coccidioidal com sorologia positiva. 	leucocitose; sorologia coccidioidal positiva com fixação de complemento
velocidade de hemossedimentação (VHS) <ul style="list-style-type: none"> • Exame inespecífico. 	elevado
tomografia computadorizada (TC) do tórax <ul style="list-style-type: none"> • Pode ser mais sensível para identificar anormalidades e é indicada quando a radiografia torácica não fornece detalhes adequados, isto é, para acompanhar um tamanho de nódulo ou cavidade que não pode ser observado na radiografia torácica, ou para procurar características que possam esclarecer a diferenciação de infecção e tumor.[23] 	coccidioidomicose pulmonar aguda: condensação, densidades estriadas, opacidades nodulares ou irregulares, adenopatia hilar e/ou mediastinal, derrame pleural. Coccidioidomicose pulmonar crônica: nódulos, cavidades, pneumonia persistente, pneumonia progressiva crônica, adenopatia, derrame pleural. Doença regressiva em estágio terminal: fibrose, bronquiectasias, calcificações

Exame	Resultado
cintilografia óssea <ul style="list-style-type: none"> Pode identificar anormalidades nas infecções esqueléticas.[24] 	lesões únicas ou multifocais, mais comuns no esqueleto axial, mas podem ser observadas em qualquer osso do corpo; as lesões podem ser descritas como líticas em relevo, permeativas/destrutivas ou comprometendo uma articulação e/ou espaço discal; geralmente, as lesões têm bordas bem demarcadas, mas às vezes têm uma borda mal definida e aparência difusa para a destruição óssea
RNM <ul style="list-style-type: none"> Pode definir as anormalidades ósseas e de tecidos moles nas infecções de tecidos moles. 	os achados ósseos podem incluir erosões, abscessos, massas; os achados dos tecidos moles podem incluir inflamação inespecífica dos tecidos moles, inchaço, abscesso, massa, linfadenopatia, acúmulo de gordura

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Tuberculose	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas e sinais de tuberculose e coccidioidomicose podem ser similares. Para pacientes com suspeita de tuberculose, a ausência de residência ou viagem para uma área endêmica de coccidioidomicose é necessária para o diagnóstico. A tuberculose tem um início indolente e os sintomas não remitem até que o tratamento adequado seja iniciado. 	<ul style="list-style-type: none"> A cultura de micobactérias do escarro ou de outros locais de comprometimento clínico produzirá cultura positiva para <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. A radiografia torácica pode mostrar infiltrado crônico, fibrose, cavidades e retração, frequentemente no lobo superior.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecções pulmonares micobacterianas não tuberculosas	<ul style="list-style-type: none"> A ausência de residência ou viagem para uma área endêmica de coccidioidomicose é necessária para o diagnóstico. O início dos sintomas pode ser agudo, mas frequentemente é insidioso. 	<ul style="list-style-type: none"> A cultura de micobactérias do escarro ou de outros locais de comprometimento clínico produzirá a cultura positiva.
Pneumonia adquirida na comunidade	<ul style="list-style-type: none"> Sinais de pneumonia atípica ou lobar, incluindo estertores e dispneia. Geralmente, sintomas com duração mais curta em comparação com tuberculose (TB) ou coccidioidomicose. Em caso de dúvida no diagnóstico, recomenda-se o tratamento presuntivo para pneumonia bacteriana (sem usar fluoroquinolonas ou outros antibióticos com atividade antituberculosa significativa) e avaliar a resposta. 	<ul style="list-style-type: none"> Exame de escarro com presença de bactérias além da flora normal.
Histoplasmose	<ul style="list-style-type: none"> Residência ou viagem para uma área endêmica de histoplasmose (vales dos rios Mississippi e Ohio). Cinquenta por cento a 90% dos pacientes têm uma infecção pulmonar assintomática ou autolimitada que não exige tratamento.^[25] Outros sintomas incluem tosse seca, dor torácica, sudorese, febre e perda de peso. 	<ul style="list-style-type: none"> A cultura fúngica identifica o crescimento de <i>Histoplasma capsulatum</i>. A biópsia mostra o organismo característico com colorações fúngicas. Positividade urinária de histoplasma e antígeno sérico. Os ensaios dos anticorpos anti-histoplasma podem ser positivos.^[25]
Blastomicose	<ul style="list-style-type: none"> Residência ou viagem para uma área endêmica de blastomicose (estados do sudeste e centro-sul dos EUA, principalmente na fronteira com os rios Mississippi e Ohio).^[26] Os sintomas incluem tosse, febre, sudorese noturna, perda de peso, dor torácica e dispneia. 	<ul style="list-style-type: none"> Cultura de escarro ou líquido da lavagem broncoalveolar. Histopatologia de espécimes biopsiados.^[26]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Criptococose	<ul style="list-style-type: none"> História de deficiência imunológica. Cefaleia, pirexia, neuropatias cranianas e alteração de consciência indicam comprometimento do sistema nervoso central (SNC). O comprometimento cutâneo apresenta lesões semelhantes ao molusco contagioso e acneiformes. 	<ul style="list-style-type: none"> O antígeno polissacarídeo criptocócico é positivo no soro, líquido cefalorraquidiano (LCR) e líquido pleural. Culturas positivas com o crescimento de espécies de <i>Cryptococcus</i>.
Actinomicose	<ul style="list-style-type: none"> Tipicamente apresenta-se como uma massa endurecida, crônica, lentamente progressiva. A história de lesão prévia da superfície da mucosa ou aspiração aumenta o risco de doença pulmonar. A tosse pode ser produtiva de escarro com estrias de sangue. 	<ul style="list-style-type: none"> Cultura do pus ou tecido afetado positiva para actinomicetos. A histologia do tecido afetado mostra inflamação aguda ou crônica e tecido de granulação; grânulos de enxofre.
Esporotricose	<ul style="list-style-type: none"> O quadro clínico da esporotricose pulmonar é semelhante ao da tuberculose pulmonar com febre, calafrios, sudorese noturna, perda de peso, mal-estar, tosse, dispneia e, ocasionalmente, hemoptise. 	<ul style="list-style-type: none"> As culturas repetidas de escarro, lavagem broncoalveolar ou biópsia brônquica podem ser positivas. A biópsia brônquica pode mostrar formas ovais ou em charuto da levedura <i>Sporothrix</i>.
Aspergilose	<ul style="list-style-type: none"> História de deficiência imunológica. Principalmente assintomática, mas geralmente apresenta-se como hemoptise leve autolimitada. Outros sintomas incluem tosse e dor torácica pleurítica. Febre é rara. Pode ter envolvimento cutâneo concomitante e/ou sinusite invasiva. 	<ul style="list-style-type: none"> A tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do tórax mostra nódulos com ou sem sinal do halo ou sinal do crescente aéreo.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Câncer pulmonar de células pequenas	<ul style="list-style-type: none"> Os fatores de risco fortes incluem tabagismo e exposição passiva à fumaça de tabaco, gás radônio e amianto; mais comum em pacientes de 65 a 70 anos de idade e em homens; apresenta-se mais comumente com tosse, dispneia, hemoptise, dor torácica, perda de peso; outras características da apresentação são relacionadas a metástases para o cérebro, ossos e linfonodos. 	<ul style="list-style-type: none"> Radiografia torácica: massa central, linfadenopatia hilar, derrame pleural. TC do tórax, fígado, glândulas adrenais linfadenopatia maciça e invasão mediastinal direta são características comuns do câncer pulmonar de células pequenas (CPCP); determina a extensão da doença. Citologia de escarro: células malignas na expectoração. Broncoscopia: lesões endobrônquicas. Biópsia: células malignas, alta razão nuclear/citoplasmática, fragmentação nuclear frequentemente presente. Toracocentese: células malignas no líquido pleural. Toracoscopia: comprometimento pleural. Exames adicionais dependem da presença de metástase.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Câncer pulmonar de células não pequenas	<ul style="list-style-type: none"> A maioria dos sinais e sintomas é semelhante aos do câncer pulmonar de células pequenas. Quadros típicos incluem tosse, hemoptise, dor torácica, dispneia e rouquidão (se houver paralisia do nervo laríngeo recorrente). Aparência frequentemente doente, dispneia e sinais de recente perda de peso. O baqueteamento digital e a osteoartropatia hipertrófica podem estar presentes e são mais comuns no câncer pulmonar de células não pequenas. 	<ul style="list-style-type: none"> Radiografia torácica variável; pode detectar um nódulo pulmonar solitário, massa, derrame pleural, colapso pulmonar ou preenchimento mediastinal ou hilar. A TC do tórax mostra o tamanho, o local e a extensão do tumor primário; avalia a linfadenopatia hilar e/ou mediastinal e as metástases à distância. A citologia do escarro mostra células malignas características. A especificidade é maior que 95% e a sensibilidade varia entre 20% e 70%. Há maior probabilidade de que sejam positivas com lesões centrais se comparadas a lesões periféricas. A broncoscopia flexível associada à biópsia fornece confirmação patológica do diagnóstico. Amostras de massas endobrônquicas podem ser submetidas à biópsia com pinça. Escovados endobrônquicos, lavados e lavagem alveolar aumentam o rendimento diagnóstico. Hoje é possível realizar biópsia por aspiração transbrônquica com agulha das lesões parenquimais acessíveis e dos linfonodos mediastinais. A ultrassonografia endobrônquica aumenta a detecção de lesões periféricas pequenas (<2 cm).
Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	<ul style="list-style-type: none"> Pode ocorrer dentro ou fora da área endêmica de Coccidioides em indivíduos com imunodeficiência celular grave. Pode ser semelhante na apresentação à coccidioidomicose miliar com dispneia, tosse, febre e infiltrados difusos. 	<ul style="list-style-type: none"> Escarro induzido e (mais frequentemente) broncoscopia flexível com lavagem broncoalveolar, com citologia e colorações especiais ou reação em cadeia da polimerase para o organismo. A LDH sérica pode estar elevada.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Pneumonia eosinofílica (granulomatose eosinofílica com poliangiite)	<ul style="list-style-type: none"> Pode ocorrer dentro ou fora da área endêmica de Coccidioides. Pode ser semelhante à eosinofilia e a infiltrados nodulares focais, tosse e dor torácica. 	<ul style="list-style-type: none"> Broncoscopia flexível e biópsia com histopatologia; anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) pode ser positivo. Eosinofilia periférica >10% da contagem leucocitária total. Asma, sinusite e neuropatia podem estar presentes, bem como doença renal.

Abordagem passo a passo do tratamento

A principal meta do tratamento é aliviar os sinais e sintomas clínicos, reduzir os anticorpos anticoccidioidais e retornar a função do órgão ao normal.[4] A prevenção da recidiva também é uma meta, mas nem sempre é possível com o tratamento atual.[4] O tratamento depende da apresentação e da categoria do hospedeiro. Muitas infecções coccidioidais são autolimitadas, leves ou assintomáticas, portanto muitas não exigirão tratamento.[4] [27] No entanto, algumas infecções pulmonares e quase todas as extrapulmonares exigirão tratamento.[4] [27] Sintomas progressivos, graves ou que não remitem também justificam o tratamento.[4] [27]

Se os pacientes forem assintomáticos ou tiverem infecção leve, mas correrem risco de infecção disseminada (como os afro-americanos, filipinos, pessoas imunocomprometidas, gestantes ou pacientes com diabetes mellitus [DM]), eles serão monitorados rigorosamente ou a decisão de tratar poderá ser tomada.[4] O paciente geralmente é envolvido no processo de tomada de decisão. Se o paciente tiver uma infecção sintomática e estiver em risco de infecção disseminada, o tratamento deve ser considerado.[4]

Pneumonia coccidioidal aguda: sintomas leves

Para pacientes sem fatores de risco de disseminação, nenhum tratamento é necessário.[4] [27] Frequentemente, no momento em que o diagnóstico é feito, os sintomas melhoraram ou remeteram. O estrito acompanhamento clínico, sorológico e radiográfico é indicado, e tratamento na forma de um antifúngico azólico (por exemplo, fluconazol ou itraconazol) deve ser considerado se os sintomas estiverem aumentando com o tempo.[4]

Pacientes com fatores de risco de disseminação (afro-americanos, filipinos, pacientes imunocomprometidos ou portadores de DM) são monitorados de perto ou podem ser tratados profilaticamente com fluconazol ou itraconazol.[4]

Pneumonia coccidioidal aguda: sintomas graves e/ou difusos

Exemplos de sintomas graves incluem:[4]

- Sintomas com duração >2 meses
- Perda de peso >10%
- Sudorese noturna com duração >3 semanas
- Infiltrados pulmonares extensos (doença bilateral, adenopatia hilar persistente)
- Incapacidade de trabalhar
- Idade >55 anos
- Título da sorologia >1:16.

A meta do tratamento é obter o controle da infecção o mais rapidamente possível e, idealmente, evitar o estabelecimento de um foco extrapulmonar de infecção.[4] Os riscos de não tratar incluem infecção pulmonar progressiva e extrapulmonar que podem resultar em morbidade grave ou morte.

Os pacientes são tratados diariamente com fluconazol ou itraconazol por 3 a 6 meses.[4] [27] Se os sintomas de um paciente não estiverem melhorando com um antifúngico azólico, o tratamento pode ser trocado para anfotericina B.[4] A terapia com antifúngico azólico é recomendada para o tratamento de manutenção e, portanto, se a anfotericina B foi usada inicialmente, o tratamento pode ser trocado para fluconazol ou itraconazol após várias semanas ou quando o paciente estiver estável.

Nódulo pulmonar

Um nódulo radiograficamente estável (que não aumenta com o tempo) decorrente de coccidioidomicose (conforme determinado por meios não invasivos ou invasivos, como biópsia por agulha fina ou ressecção de nódulo) em uma pessoa saudável nos demais aspectos (não imunossuprimida) que esteja assintomática, não requer tratamento.[4] [27]

Um nódulo pulmonar coccidioidal que comece a aumentar deve ser avaliado por sorologia e cultura de escarro para avaliar se a infecção está ativa. Se a infecção estiver ativa, é recomendado o tratamento com fluconazol ou itraconazol.[4]

Um diferencial comum para um nódulo pulmonar é uma lesão maligna e, portanto, ele é frequentemente removido por uma cunha local ou, se necessário, ressecção lobar. Se um nódulo foi determinado como decorrente da coccidioidomicose, uma avaliação clínica subsequente deve ser realizada. Pacientes com fatores de risco de disseminação (como imunossupressão) devem fazer uma avaliação direcionada para a evidência dessa disseminação pela revisão dos sintomas, exame físico e sorologia. Investigação adicional de qualquer anormalidade é sugerida. Na ausência de qualquer indicação de outro foco de coccidioidomicose, nenhum tratamento é indicado.

Cavidade pulmonar coccidioidal

Para uma cavidade coccidioidal assintomática, nenhum tratamento é indicado, mas o acompanhamento periódico deve ser realizado para garantir estabilidade ao longo de um período indefinido.[4] [27] Algumas cavidades fecharão ao longo do tempo, sem necessidade de tratamento.

Para cavidades assintomáticas que persistam por mais de 2 anos, sejam adjacentes à pleura ou estejam aumentando, a ressecção poderia ser considerada para evitar as complicações da cavidade, como infecção bacteriana ou fúngica secundária, ou ruptura da cavidade.[28]

Cavidades sintomáticas podem ser acompanhadas pela dor ou o desconforto local, hemoptise, infecção bacteriana ou fúngica secundária ou ruptura da cavidade. Fluconazol ou itraconazol podem aliviar os sintomas, mas não é provável que resultem no fechamento da cavidade e os sintomas podem apresentar recorrência com a interrupção do tratamento.[4] A ressecção cirúrgica pode ser considerada para aliviar os sintomas.[28]

Coccidioidomicose fibrocavitária crônica progressiva

O tratamento inicial consiste em fluconazol ou itraconazol para aliviar os sintomas e prevenir infecção e fibrose adicionais e a perda da função pulmonar. O tratamento é continuado por 12 meses ou até que uma resposta seja observada.[4] [27]

Se não houver resposta ao tratamento inicial, as opções incluem aumentar a dose, trocar para um azol alternativo, como voriconazol ou posaconazol (ambos relatados como tendo eficácia em pacientes selecionados cujo tratamento tradicional falhou),[29] [30] [31] [32] [33] [34] ou trocar para a anfotericina B.[4] [27]

Coccidioidomicose cutânea e dos tecidos moles

O tratamento destina-se a aliviar os sintomas, controlar a infecção e limitar a destruição da função do órgão e dos tecidos.[4] O tratamento de infecções cutâneas e dos tecidos moles é comumente associado a taxas de resposta que variam de 25% a 91%, com recidivas tão altas quanto 50%.[35]

O tratamento inicial deve incluir fluconazol ou itraconazol.[4] [27] Excisão cirúrgica ou desbridamento são frequentemente necessários como medida adjuvante, principalmente se as lesões forem grandes, destrutivas ou causarem o pinçamento de estruturas críticas.[4] [35] O tratamento é continuado até que uma resposta seja observada clínica e sorologicamente, o que pode demorar de meses a anos. Depois que o tratamento é descontinuado, é necessário acompanhamento rigoroso para monitorar recidiva.

Se não houver resposta ao tratamento inicial, as opções incluem aumentar a dose, trocar para um azol alternativo, como voriconazol ou posaconazol (ambos relatados como tendo eficácia em pacientes selecionados cujo tratamento tradicional falhou),[29] [30] [31] [32] [33] [34] ou trocar para a anfotericina B.[4] [27] Excisão cirúrgica ou desbridamento também podem ser indicados caso as lesões não respondam ao medicamento isoladamente ou se houver recorrência após o término da terapia antifúngica.

Coccidioidomicose óssea

A coccidioidomicose óssea é uma infecção crônica e progressiva.[36] O tratamento tem como meta limitar a destruição dos ossos comprometidos e das estruturas adjacentes (músculos, articulações, estruturas de suporte) e limitar a perda da função.

Uma comparação entre o fluconazol e o itraconazol no tratamento da coccidioidomicose óssea demonstrou uma leve superioridade do itraconazol.[37] Se o paciente for capaz de tolerar o itraconazol, o tratamento inicial deve incluir esse medicamento.[27] O fluconazol é uma alternativa.

Excisão cirúrgica ou desbridamento são frequentemente necessários como medida adjuvante.[4] [36] O tratamento é continuado até que uma resposta seja observada clínica e sorologicamente, o que pode demorar de meses a anos. Depois que o tratamento é descontinuado, é necessário acompanhamento rigoroso para monitorar recidiva.[4] [36]

Se não houver resposta ao tratamento inicial, as opções incluem aumentar a dose, trocar para um azol alternativo, como voriconazol ou posaconazol (ambos relatados como tendo eficácia em pacientes selecionados cujo tratamento tradicional falhou),[29] [30] [31] [32] [33] [34] ou trocar para a anfotericina B.[4] [27]

Meningite coccidioidal

O tratamento é administrado quando o diagnóstico é feito para aliviar os sintomas, controlar a infecção, limitar a destruição do tecido e da função neurológica e prevenir a hidrocefalia.[4]

O fluconazol é o tratamento de escolha, mas o itraconazol também mostrou eficácia.[4] [27] [38] Se o tratamento falhar com um deles, então é recomendado o voriconazol. O tratamento com o azol continua indefinidamente.[4] [27] A anfotericina B intratecal (ANBIT) deve ser considerada se o paciente não apresentar resposta ao tratamento com o azol.[4] [38]

A ANBIT pode ser complicada pela neurotoxicidade da anfotericina B desoxicolato e pelas complicações da aplicação do tratamento (como sangramento cisternal ou infecção bacteriana de um reservatório de Ommaya).[38]

Gestação

Pacientes gestantes com doença leve ou em remissão podem ser observadas de perto, sem tratamento. Avaliações seriais são necessárias para reavaliar a decisão de tratar ou não tratar.

O tratamento destina-se a aliviar os sintomas graves, controlar a infecção e prevenir a disseminação extrapulmonar. Desfecho desfavorável é correlacionado ao diagnóstico tardio na gestação.[8]

Pacientes gestantes correm o risco de infecção disseminada. No entanto, diferentemente do tratamento em todos os outros grupos de pacientes, os azóis não são considerados o tratamento de primeira linha porque a maioria deles é rotulada como categoria C ou D de risco na gestação e anomalias fetais foram descritas.[8] Portanto, anfotericina B é administrada se os benefícios potenciais forem observados como superiores aos riscos.[4] Após o parto, o tratamento pode ser trocado para fluconazol ou outro azol, combinado a métodos eficazes de controle de natalidade.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)		
pneumonia coccidioidal leve (não gestante)		
■ sem fatores de risco de disseminação; melhora dos sintomas	1a	observação
■ sem fatores de risco de disseminação; agravamento dos sintomas	1a	antifúngico azólico
■ com fatores de risco de disseminação (afro-americano, filipino, imunocomprometido ou diabetes mellitus [DM])	1a	observação ± antifúngico azólico
pneumonia coccidioidal grave ou difusa (não gestante)		
	1a	antifúngico azólico ou anfotericina B
nódulo pulmonar (não gestante)		
■ radiograficamente estável em um paciente saudável	1a	observação
■ aumentando com infecção ativa	1a	antifúngico azólico
cavidade pulmonar assintomática (não gestante)		
	1a	observação
	adjunto	ressecção cirúrgica

Agudo		(resumo)
cavidade pulmonar sintomática (não gestante)		
	1a	antifúngico azólico
	adjunto	ressecção cirúrgica
coccidioidomicose fibrocavitária crônica progressiva (não gestante)		
	1a	antifúngico azólico ou anfotericina B
coccidioidomicose cutânea e dos tecidos moles (não gestante)		
	1a	antifúngico azólico ou anfotericina B
	adjunto	excisão cirúrgica ou desbridamento
coccidioidomicose óssea (não gestante)		
	1a	antifúngico azólico ou anfotericina B
	adjunto	excisão cirúrgica ou desbridamento
meningite coccidioidal (não gestante)		
	1a	antifúngico azólico ou anfotericina B intratecal
gestante		
	1a	observação ou anfotericina B

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

pneumonia coccidioidal leve (não gestante)

■ sem fatores de risco de disseminação; melhora dos sintomas

1a

observação

» Para pacientes sem fatores de risco de disseminação, nenhum tratamento é necessário. Frequentemente, no momento em que o diagnóstico é feito, os sintomas melhoraram ou remiram.[4] [27]

» Acompanhamento clínico, sorológico e radiográfico de perto é indicado e tratamento na forma de um antifúngico azólico (por exemplo, fluconazol, itraconazol) deve ser considerado se os sintomas estiverem aumentando com o tempo.[4]

■ sem fatores de risco de disseminação; agravamento dos sintomas

1a

antifúngico azólico

Opções primárias

» **fluconazol**: 400 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia por 3-6 meses

OU

» **itraconazol**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia por 3-6 meses

» Após rigoroso acompanhamento clínico, sorológico e radiográfico, o tratamento na forma de um antifúngico azólico (por exemplo, fluconazol ou itraconazol) deve ser considerado se os sintomas estiverem aumentando com o tempo.[4]

■ com fatores de risco de disseminação (afro-americano, filipino, imunocomprometido ou diabetes mellitus [DM])

1a

observação ± antifúngico azólico

Opções primárias

» **fluconazol**: 400 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia por 3-6 meses

OU

» **itraconazol**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia por 3-6 meses

» Pacientes com fatores de risco de disseminação (afro-americanos, filipinos,

Agudo

imunocomprometidos ou com DM) devem ser monitorados rigorosamente com acompanhamento clínico, sorológico e radiográfico ou podem ser tratados profilaticamente com fluconazol ou itraconazol.[4]

pneumonia coccidioidal grave ou difusa (não gestante)

1a antifúngico azólico ou anfotericina B

Opções primárias

» **fluconazol**: 400 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia por 3-6 meses

OU

» **itraconazol**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia por 3-6 meses

Opções secundárias

» **complexo lipídico de anfotericina B**: 2-5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 1-6 meses

OU

» **anfotericina B lipossomal**: 2-5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 1-6 meses

OU

» **anfotericina B desoxicolato**: 0.5 a 1.5 mg/kg/dia por via intravenosa administrado uma vez ao dia ou em dias alternados por 1-6 meses

» Os sintomas graves incluem aqueles que duram >2 meses, perda de peso >10% do peso corporal, sudorese noturna com duração >3 semanas, infiltrados pulmonares extensos (doença bilateral, adenopatia hilar persistente), incapacidade de trabalhar, idade >55 anos e título da sorologia >1:16.[4]

» A meta do tratamento é obter o controle da infecção o mais rapidamente possível e, idealmente, evitar o estabelecimento de um foco extrapulmonar de infecção.[4] Os riscos de não tratar incluem infecção pulmonar progressiva e extrapulmonar que podem resultar em morbidade grave ou morte.

» Os pacientes são tratados diariamente com fluconazol ou itraconazol por 3 a 6 meses.[4]

Agudo

Se os sintomas de um paciente não estiverem melhorando com um antifúngico azólico, o tratamento pode ser trocado para anfotericina B.[4]

» A terapia com antifúngico azólico é recomendada para o tratamento de manutenção e, portanto, se a anfotericina B foi usada inicialmente, o tratamento pode ser trocado para fluconazol ou itraconazol após várias semanas ou quando o paciente estiver estável.

nódulo pulmonar (não gestante)

- **radiograficamente estável em um paciente saudável**

1a

observação

» Um nódulo radiograficamente estável (que não aumenta com o tempo) decorrente de coccidioidomicose (conforme determinado por meios não invasivos ou invasivos, como biópsia por agulha fina ou ressecção de nódulo) em uma pessoa saudável nos demais aspectos (não imunossuprimida) que esteja assintomática, não requer tratamento.[4]

» Se a anormalidade puder ser observada e medida na radiografia torácica, nenhuma imagem adicional é necessária. Se mais precisão for necessária ou se a anormalidade não puder ser observada na radiografia torácica, a TC é recomendada.

» O acompanhamento pode ser a cada 3 a 4 meses no primeiro ano, e depois a cada 6 meses no segundo ano. Se a estabilidade for assegurada radiograficamente, a lesão não exigirá acompanhamento em longo prazo.

- **aumentando com infecção ativa**

1a

antifúngico azólico

Opções primárias

» **fluconazol**: 400-800 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia, continuar o tratamento até que uma resposta clínica ou sorológica seja observada

OU

» **itraconazol**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia, continuar o tratamento até que uma resposta clínica ou sorológica seja observada

» Um nódulo pulmonar coccidioidal que comece a aumentar deve ser avaliado por sorologia e cultura de escarro para avaliar se a infecção está ativa. Se a infecção estiver ativa, é

Agudo

recomendado o tratamento com fluconazol ou itraconazol.[4]

cavidade pulmonar assintomática (não gestante)

1a observação

» Para uma cavidade coccidioidal assintomática, nenhum tratamento é indicado, mas o acompanhamento periódico deve ser realizado para garantir estabilidade ao longo de um período indefinido.[4] Algumas cavidades fecharão ao longo do tempo, sem necessidade de tratamento.

» Se a anormalidade puder ser observada e medida na radiografia torácica, nenhuma imagem adicional é necessária. Se mais precisão for necessária ou se a anormalidade não puder ser observada na radiografia torácica, a TC é recomendada.

» O acompanhamento pode ser a cada 3 a 4 meses no primeiro ano, e depois a cada 6 meses no segundo ano. O acompanhamento periódico a partir de então pode ser de 6 a 12 meses. O intervalo é julgado com base em se o paciente está bem e se a cavidade está estável ou menor ao longo do tempo.

» Os pacientes podem precisar de um acompanhamento mais cedo em caso de quaisquer sintomas respiratórios novos ou recorrentes.

adjunto ressecção cirúrgica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Para as cavidades assintomáticas que persistam >2 anos, sejam adjacentes à pleura ou estejam aumentando, a ressecção pode ser considerada para evitar as complicações da cavidade, como infecção bacteriana ou fúngica secundária, ou ruptura da cavidade.[28]

cavidade pulmonar sintomática (não gestante)

1a antifúngico azólico

Opções primárias

» fluconazol: 400 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia por 3-6 meses ou mais

OU

Agudo

» **itraconazol**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia por 3-6 meses ou mais

» Cavidades sintomáticas podem ser acompanhadas pela dor ou o desconforto local, hemoptise, infecção bacteriana ou fúngica secundária ou ruptura da cavidade.[4]

» Fluconazol ou itraconazol podem aliviar os sintomas, mas não é provável que resultem no fechamento da cavidade e os sintomas podem apresentar recorrência com a interrupção do tratamento.

adjunto **ressecção cirúrgica**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A ressecção cirúrgica pode ser considerada para aliviar os sintomas.[28]

coccidioidomicose fibrocavitária crônica progressiva (não gestante)

1a **antifúngico azólico ou anfotericina B**

Opções primárias

» **fluconazol**: 400-800 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia por pelo menos 1 ano ou até que uma resposta clínica ou sorológica seja observada

OU

» **itraconazol**: 200-400 mg por via oral duas vezes ao dia por pelo menos 1 ano ou até que uma resposta clínica ou sorológica seja observada

Opções secundárias

» **voriconazol**: 6 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas por 2 doses, seguidos por 4 mg/kg a cada 12 horas

OU

» **posaconazol**: 400 mg por via oral (suspensão) duas vezes ao dia

OU

» **complexo lipídico de anfotericina B**: 2-5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

Agudo

» **anfotericina B lipossomal**: 2-5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **anfotericina B desoxicolato**: 0.5 a 1.5 mg/kg/dia por via intravenosa administrado uma vez ao dia ou em dias alternados

» O tratamento inicial consiste em fluconazol ou itraconazol para aliviar os sintomas e prevenir infecção e fibrose adicionais e a perda da função pulmonar. O tratamento é continuado por 12 meses ou até que uma resposta seja observada.[4]

» Se não houver resposta ao tratamento inicial, as opções incluem aumentar a dose, trocar para um azol alternativo, como voriconazol ou posaconazol (ambos relatados como tendo eficácia em pacientes selecionados cujo tratamento tradicional falhou),[29] [30] [31] [32] [33] [34] ou trocar para a anfotericina B.[4]

coccidioidomicose cutânea e dos tecidos moles (não gestante)

1a antifúngico azólico ou anfotericina B

Opções primárias

» **fluconazol**: 400 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia inicialmente, continuados até que uma resposta clínica ou sorológica seja observada, aumentar para 800 mg/dia de acordo com a resposta

OU

» **itraconazol**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, continuar o tratamento até que uma resposta clínica ou sorológica seja observada, aumentar para 400 mg duas vezes ao dia de acordo com a resposta

Opções secundárias

» **voriconazol**: 6 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas por 2 doses, seguidos por 4 mg/kg a cada 12 horas

OU

» **posaconazol**: 400 mg por via oral (suspensão) duas vezes ao dia

OU

Agudo

» complexo lipídico de anfotericina B: 2-5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» anfotericina B lipossomal: 2-5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» anfotericina B desoxicolato: 0.5 a 1.5 mg/kg/dia por via intravenosa administrado uma vez ao dia ou em dias alternados

» O tratamento destina-se a aliviar os sintomas, controlar a infecção e limitar a destruição da função do órgão e dos tecidos.[4] O tratamento de infecções cutâneas e dos tecidos moles é comumente associado a taxas de resposta que variam de 25% a 91%, com recidivas tão altas quanto 50%.[35]

» O tratamento inicial deve incluir fluconazol ou itraconazol.[4] O tratamento é continuado até que uma resposta seja observada clínica e sorologicamente, o que pode demorar de meses a anos. Depois que o tratamento é descontinuado, é necessário acompanhamento rigoroso para monitorar recidiva.

» Se não houver resposta ao tratamento inicial, as opções incluem aumentar a dose, trocar para um azol alternativo, como voriconazol ou posaconazol (ambos relatados como tendo eficácia em pacientes selecionados cujo tratamento tradicional falhou),[29] [30] [31] [32] [33] [34] ou trocar para a anfotericina B.[4]

adjunto

excisão cirúrgica ou desbridamento

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Excisão cirúrgica ou desbridamento são frequentemente necessários como medida adjuvante, principalmente se as lesões forem grandes, destrutivas ou causarem o pinçamento de estruturas críticas.[4] [35] Excisão cirúrgica ou desbridamento também podem ser indicados caso as lesões não respondam ao medicamento isoladamente ou se houver recorrência após o término da terapia antifúngica.

coccidioidomicose óssea (não gestante)

1a

antifúngico azólico ou anfotericina B

Opções primárias

Agudo

» **itraconazol**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, continuar o tratamento até que uma resposta clínica ou sorológica seja observada, aumentar para 400 mg duas vezes ao dia de acordo com a resposta

OU

» **fluconazol**: 400-800 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia, continuar o tratamento até que uma resposta clínica seja observada

Opções secundárias

» **voriconazol**: 6 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas por 2 doses, seguidos por 4 mg/kg a cada 12 horas

OU

» **posaconazol**: 400 mg por via oral (suspensão) duas vezes ao dia

OU

» **complexo lipídico de anfotericina B**: 2-5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **anfotericina B lipossomal**: 2-5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **anfotericina B desoxicolato**: 0.5 a 1.5 mg/kg/dia por via intravenosa administrado uma vez ao dia ou em dias alternados

» A coccidioidomicose óssea é uma infecção crônica e progressiva.[36] O tratamento tem como meta limitar a destruição dos ossos comprometidos e das estruturas adjacentes (músculos, articulações, estruturas de suporte) e limitar a perda da função.

» Uma comparação entre o fluconazol e o itraconazol no tratamento da coccidioidomicose óssea demonstrou uma leve superioridade do itraconazol.[37] Se o paciente for capaz de tolerar o itraconazol, o tratamento inicial deve incluir esse medicamento. O fluconazol é uma alternativa.

Agudo

adjunto

» Se não houver resposta ao tratamento inicial, as opções incluem aumentar a dose, trocar para um azol alternativo, como voriconazol ou posaconazol (ambos relatados como tendo eficácia em pacientes selecionados cujo tratamento tradicional falhou),[29] [30] [31] [32] [33] [34] ou trocar para a anfotericina B.[4]

excisão cirúrgica ou desbridamento

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Excisão cirúrgica ou desbridamento são frequentemente necessários como medida adjuvante.[4] [36] O tratamento é continuado até que uma resposta seja observada clínica e sorologicamente, o que pode demorar de meses a anos.

» Depois que o tratamento é descontinuado, é necessário acompanhamento rigoroso para monitorar recidiva.[4] [36]

meningite coccidioidal (não gestante)

1a

antifúngico azólico ou anfotericina B intratecal

Opções primárias

» **fluconazol**: 400-800 mg por via oral/ intravenosa uma vez ao dia, continuar o tratamento até que uma resposta clínica seja observada

OU

» **itraconazol**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **voriconazol**: 4 mg/kg por via oral/ intravenosa a cada 12 horas

Opções terciárias

» **anfotericina B desoxicolato**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dosagem intratecal

» O tratamento é administrado para aliviar os sintomas, controlar a infecção, limitar a destruição do tecido e da função neurológica e prevenir a hidrocefalia.[4]

» O fluconazol é o tratamento de escolha, mas o itraconazol também mostrou eficácia.[4] [38] Se o tratamento falhar com um deles, então é

Agudo

recomendado o voriconazol. O tratamento com o azol continua indefinidamente.[4]

» A anfotericina B intratecal (ANBIT) deve ser considerada se o paciente não apresentar resposta ao tratamento com o azol.[4]
[38] A ANBIT pode ser complicada pela neurotoxicidade da anfotericina B desoxicolato e pelas complicações da aplicação do tratamento (como sangramento cisternal ou infecção bacteriana de um reservatório de Ommaya).[38]

gestante

1a observação ou anfotericina B

Opções primárias

» **complexo lipídico de anfotericina B**: 2-5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **anfotericina B lipossomal**: 2-5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **anfotericina B desoxicolato**: 0.5 a 1.5 mg/kg/dia por via intravenosa administrado uma vez ao dia ou em dias alternados

» Pacientes gestantes com doença leve ou em remissão podem ser observadas de perto, sem tratamento. Avaliações seriais são necessárias para reavaliar a decisão de tratar ou não tratar.

» O tratamento destina-se a aliviar os sintomas graves, controlar a infecção e prevenir a disseminação extrapulmonar. Desfecho desfavorável é correlacionado ao diagnóstico tardio na gestação.[8]

» Pacientes gestantes correm o risco de infecção disseminada. No entanto, diferentemente do tratamento em todos os outros grupos de pacientes, os azóis não são considerados o tratamento de primeira linha porque a maioria deles é rotulada como categoria C ou D de risco na gestação e anomalias fetais foram descritas.[8] Portanto, anfotericina B é administrada se os benefícios potenciais forem observados como superiores aos riscos.[4]

» Após o parto, o tratamento pode ser trocado para fluconazol ou outro azol, combinado a métodos eficazes de controle de natalidade.

Recomendações

Monitoramento

Independentemente de os pacientes serem ou não tratados, deve-se fazer um acompanhamento contínuo para avaliar se o paciente apresentou melhora ou estabilização dos sintomas clínicos, anormalidades radiográficas e título sorológico da fixação de complemento.

Inicialmente, um paciente pode precisar de acompanhamento a cada 2 a 4 semanas, mas à medida que ele melhora, o acompanhamento pode ocorrer a cada 3 a 4 meses. Após uma resposta inicial, as alterações nos achados sorológicos e radiográficos podem melhorar apenas lentamente com o tempo e podem não ser observadas antes de 3 meses.

Dependendo da gravidade dos achados iniciais, anormalidades radiográficas e sorológicas e sua remissão, é recomendável o acompanhamento por 1 a 2 anos.

Para pacientes com infecção grave, imunossupressão ou outros fatores de risco de disseminação, o acompanhamento vitalício pode ser necessário. Nos pacientes que descontinuaram o tratamento, é importante o acompanhamento para detectar recidiva da infecção.

Nos EUA esta doença é notificável nacionalmente e é passível de relato nos seguintes estados: Arizona, Arkansas, Califórnia, Delaware, Louisiana, Maryland, Michigan, Minnesota, Missouri, Montana, Nebraska, Nevada, New Hampshire, Novo México, Dakota do Norte, Ohio, Oregon, Rhode Island, Dakota do Sul, Utah, Washington e Wyoming.

[CDC: Valley fever (Coccidioidomycosis)]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
toxicidade cumulativa da anfotericina B	curto prazo	alta
Os sintomas podem estar ausentes, mas caso presentes, podem incluir mal-estar ou fadiga. Anormalidades laboratoriais incluem baixos níveis de potássio e/ou magnésio e elevação de creatinina. Níveis séricos de creatinina, potássio e magnésio devem ser avaliados frequentemente (diária ou semanalmente) durante o tratamento. A anfotericina pode ser mantida temporariamente e os eletrólitos devem ser substituídos rapidamente.		
toxicidade de infusão associada à anfotericina B	curto prazo	média
Os sintomas incluem febre, calafrios e flebite. É possível tratar ou pré-tratar com paracetamol, anti-histamínicos ou hidrocortisona. Os calafrios também podem responder à petidina.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
meningite coccidioidal: com sintomas neurológicos progressivos da hidrocefalia	longo prazo	baixa
<p>A descompressão usando uma derivação é necessária para tratar o aumento da pressão intracraniana.[4]</p> <p>Tratamento com antifúngico azólico não requer necessariamente troca do esquema.</p>		
meningite coccidioidal: com vasculite do sistema nervoso central (SNC), resultando em isquemia cerebral, infarto e hemorragia	longo prazo	baixa
<p>Nenhuma orientação clara de tratamento.[4] O uso de corticosteroides em altas doses em curto prazo pode ser considerado para o tratamento da vasculite.[4]</p>		
cavidade pulmonar rompida	variável	baixa
<p>Uma cavidade que rompe para o espaço pleural provoca um piopneumotórax.</p> <p>A ressecção cirúrgica com decorticação e o tratamento antifúngico constituem a estratégia de manejo preferida.[4]</p> <p>O fluconazol e o itraconazol são os tratamentos antifúngicos preferidos, mas a anfotericina B pode ser usada se o paciente não tolerar azólicos ou necessitar de dois ou mais procedimentos cirúrgicos para o controle.[4]</p> <p>O tratamento tem a duração de 3 a 6 meses ou mais, dependendo de fatores de risco de disseminação, da presença de imunossupressão e da resposta sorológica às intervenções.</p>		

Prognóstico

Coccidioidomicose pulmonar

O prognóstico é muito bom para a maioria dos pacientes com coccidioidomicose pulmonar. Muitos pacientes têm um período de fadiga significativa após a remissão dos sintomas pulmonares agudos, mas a maioria dos pacientes se recupera completamente e sem sequelas.[13]

Coccidioidomicose extrapulmonar

O desfecho da coccidioidomicose extrapulmonar depende da localização e da extensão da infecção, bem como da imunidade subjacente do paciente. A recidiva é comum nessas formas de infecção.[4] [35] [36] [38]

Diretrizes de tratamento

América do Norte

Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: invasive mycoses - coccidioidomycosis

Publicado por: US Department of Health and Human Services

Última publicação em:
2017

2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis

Publicado por: Infectious Diseases Society of America

Última publicação em:
2016

Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients

Publicado por: American Thoracic Society

Última publicação em:
2011

Recursos online

1. [CDC: Valley fever \(Coccidioidomycosis\) \(external link\)](#)

Artigos principais

- Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. Clin Infect Dis. 2016 Sep 15;63(6):e112-46.
- Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al; American Thoracic Society Fungal Working Group. An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Jan 1;183(1):96-128. [Texto completo](#)

Referências

1. Pappagianis D, Zimmer BL. Serology of coccidioidomycosis. Clin Microbiol Rev. 1990 Jul;3(3):247-68.
2. Galgiani J. Coccidioides immitis. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin RE, eds. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005:2746-2757.
3. Sunenshine RH, Anderson S, Erhart L, et al. Public health surveillance for coccidioidomycosis in Arizona. Ann NY Acad Sci. 2007 Sep;1111:96-102.
4. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. Clin Infect Dis. 2016 Sep 15;63(6):e112-46.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Summary of notifiable diseases - United States, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006 Jun 16;53(53):1-79. [Texto completo](#)
6. Centers for Disease Control and Prevention. Valley fever (coccidioidomycosis) statistics. June 2017. [internet publication]. [Texto completo](#)
7. Ruddy BE, Mayer AP, Ko MG, et al. Coccidioidomycosis in African Americans. Mayo Clin Proc. 2011 Jan;86(1):63-9.
8. Crum NF, Ballon-Landa G. Coccidioidomycosis in pregnancy: case report and review of the literature. Am J Med. 2006 Nov;119(11):993.e11-7.
9. Spinello IM, Johnson RH, Baqi S. Coccidioidomycosis in pregnancy: a review. Ann NY Acad Sci. 2007 Sep;1111:358-64.
10. Fisher MC, Koenig GL, White TJ, et al. Molecular and phenotypic description of Coccidioides posadasii sp. nov., previously recognized as the non-California population of Coccidioides immitis. Mycologia. 2002 Jan-Feb;94(1):73-84.
11. Hector RF, Laniado-Laborin R. Coccidioidomycosis: a fungal disease of the Americas. PLoS Med. 2005 Jan;2(1):e2. [Texto completo](#)
12. Kirkland T, Fierer J. Coccidioidomycosis: a reemerging infectious disease. Emerg Infect Dis. 1996 Jul-Sep;2(3):192-9.

13. Anstead GM, Graybill JR. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006 Sep;20(3):621-43.
14. Ampel MA. Coccidioidomycosis in persons infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis*. 2005 Oct 15;41(8):1174-8. [Texto completo](#)
15. Blair JE, Logan JL. Coccidioidomycosis in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov 1;33(9):1536-44.
16. Glenn TJ, Blair JE, Adams RH. Coccidioidomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Med Mycol*. 2005 Dec;43(8):705-10.
17. Santelli AC, Blair JE, Roust LR. Coccidioidomycosis in patients with diabetes mellitus. *Am J Med*. 2006 Nov;119(11):964-9.
18. Crum NF, Lederman ER, Stafford CM, et al. Coccidioidomycosis: a descriptive survey of a reemerging disease. Clinical characteristics and current controversies. *Medicine (Baltimore)*. 2004 May;83(3):149-75.
19. Valdivia L, Nix D, Wright M, et al. Coccidioidomycosis as a common cause of community-acquired pneumonia. *Emerg Infect Dis*. 2006 Jun;12(6):958-62. [Texto completo](#)
20. Blair JE, Coakley B, Santelli AC, et al. Serologic testing for symptomatic coccidioidomycosis in immunocompetent and immunosuppressed hosts. *Mycopathologia*. 2006 Nov;162(5):317-24.
21. Saubolle MA. Laboratory aspects in the diagnosis of coccidioidomycosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Sep;1111:301-14.
22. Saubolle MA, McKellar PP, Sussland D. Epidemiologic, clinical and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. *J Clin Microbiol*. 2007 Jan;45(1):26-30. [Texto completo](#)
23. Batra P, Batra RS. Thoracic coccidioidomycosis. *Semin Roentgenol*. 1996 Jan;31(1):28-44.
24. Zeppa MA, Laorr A, Greenspan A, et al. Skeletal coccidioidomycosis: imaging findings in 19 patients. *Skeletal Radiol*. 1996 May;25(4):337-43.
25. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2003 Mar;17(1):1-19.
26. Chapman SW. Blastomyces dermatitidis. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005:448-459.
27. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al; American Thoracic Society Fungal Working Group. An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jan 1;183(1):96-128. [Texto completo](#)
28. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 1;41(9):1217-23. [Texto completo](#)
29. Prabhu RM, Bonnell M, Currier BL, et al. Successful treatment of disseminated nonmeningeal coccidioidomycosis with voriconazole. *Clin Infect Dis*. 2004 Oct 1;39(7):e74-7.

30. Caraway NP, Fanning CV, Stewart JM, et al. Coccidioidomycosis osteomyelitis masquerading as a bone tumor: a report of 2 cases. *Acta Cytol.* 2003 Sep-Oct;47(5):777-82.
31. Stevens DA, Rendon A, Gaona Flores V, et al. Posaconazole therapy for chronic refractory coccidioidomycosis. *Chest.* 2007 Sep;132(3):952-8.
32. Catanzaro A, Cloud GA, Stevens DA, et al. Safety, tolerance, and efficacy of posaconazole therapy in patients with nonmeningeal disseminated or chronic pulmonary coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis.* 2007 Sep 1;45(5):562-8.
33. Rachwalski EJ, Wieczorkiewicz JT, Scheetz MH. Posaconazole: an oral triazole with an extended spectrum of activity. *Ann Pharmacother.* 2008 Oct;42(10):1429-38.
34. Kim MM, Vikram HR, Kusne S, et al. Treatment of refractory coccidioidomycosis with voriconazole or posaconazole. *Clin Infect Dis.* 2011 Dec;53(11):1060-6.
35. Blair JE. State-of-the-art treatment of coccidioidomycosis: skin and soft-tissue infections. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Sep;1111:411-21.
36. Blair JE. State-of-the-art treatment of coccidioidomycosis: skeletal infections. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Sep;1111:422-33.
37. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis. A randomized, double-blind trial. *Mycoses Study Group. Ann Intern Med.* 2000 Nov 7;133(9):676-86.
38. Goldstein EJ, Johnson RH, Einstein HE. Coccidioidal meningitis. *Clin Infect Dis.* 2006 Jan 1;42(1):103-7. [Texto completo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Janis E. Blair, MD

Professor of Medicine

Mayo College of Medicine, Rochester, MN, Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic, Phoenix, AZ

DIVULGAÇÕES: JEB declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

Susan Hoover, MD

Infectious Diseases Clinic

Sanford Health Sioux Falls, SD

DIVULGAÇÕES: SH declares that she has no competing interests.

Astrid Mayr, MD

Professor of Medicine

Department of Hygiene and Medical Microbiology, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

DIVULGAÇÕES: AM declares that she has no competing interests.