

Faculdades Integradas de Patos
 Curso de Medicina
 v. 2, n. 3, out/dez 2017, p.801-809
 ISSN: 2448-1394



PARACOCCIDIOIDOMICOSE: DESCRIÇÃO DAS ESPÉCIES E A MORBIDADE DA DOENÇA

PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS: DESCRIPTION OF SPECIES AND DISEASE MORBIDITY

Jonathas Alves de Melo
 Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba - Brasil
jonathasbiomed@outlook.com

Helder Elísio Evangelista Vieira
 Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba – Brasil
heeldeer@hotmail.com

Patrícia de Oliveira Kocerginsky
 Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba – Brasil
patricia_biomed@yahoo.com.br

RESUMO

Objetivo: Diferenciar morfológicamente e molecularmente as duas espécies do gênero *Paracoccidioides*, a fim de contribuir com novas pesquisas a cerca da patogenia dos mesmos e morbidade da doença.

Métodos: O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica com abordagem qualitativa dos artigos obtidos. A revisão foi realizada a partir das bases de dados indexadas SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*), PubMed (*National Library of Medicine*) e Google Acadêmico, no período compreendido entre 1970 e 2016.

Resultados: Os fungos da espécie *Paracoccidioides* spp. possuem diferenças morfológicas, moleculares e geográficas. As diferenças entre *P. lutzii* e *P. brasiliensis* foram também apresentadas nos seus perfis proteômicos de leveduras, por meio de eletroforese 2D e espectrometria de massa, onde proteínas correlacionadas à fermentação de glicose (glicólise / gliconeogênese) e álcool foram mais notadas no *P. lutzii*, indicando uma maior utilização das vias anaeróbicas para produção de energia. Proteínas antigênicas, tal como GP43 e a P27, foram pouco expressas em *P. lutzii* e continha alguns epítomos em comum com o antígeno imunodominante GP43 do *P. brasiliensis*, contribuindo para dificuldades de diagnóstico sorológico em pacientes infectados com *P. lutzii*.

Conclusões: A palavra cura talvez nunca possa ser aplicada aos pacientes portadores de PCM pela impossibilidade de erradicação de *Paracoccidioides* spp. Os pacientes apresentam o risco potencial de uma reativação tardia, motivo pelo qual muitos autores empregam o termo "cura aparente ou cura clínica". Mais pesquisas com relação a espécie *P. lutzii* são necessárias para uma melhor abordagem sobre sua patogênese e perfil sorológico e molecular que permitam um diagnóstico precoce e preciso.

Palavras-Chave: Saúde Pública. Paracoccidioidomicose. Micose sistêmica. *Paracoccidioides* spp

ABSTRACT

Objective: To differentiate morphologically and molecularly the two species of the genus *Paracoccidioides*, in order to contribute with new research about the pathogenesis of the same and morbidity of the disease.

Methods: The objective of this study was to analyze a bibliographical review with a qualitative approach of the published articles. The review was carried out from the Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PubMed (National Library of Medicine) and Google Scholar databases, from 1970 to 2016.

Results: Fungi of the species *Paracoccidioides* spp. reveal morphological, molecular and geographical differences. The differences between *P. lutzii* and *P. brasiliensis* were also presented in their yeast proteomic profiles by means of 2D electrophoresis and mass spectrometry, where proteins correlated to the fermentation of glucose (glycolysis / gluconeogenesis) and alcohol were more noticeable in *P. lutzii*, indicating greater use of anaerobic pathways for energy production. Antigenic proteins, such as GP43 and P27, were poorly expressed in *P. lutzii* and contained some epitopes in common with the *P. brasiliensis* GP43 immunodominant antigen, contributing to serological diagnosis difficulties in patients infected with *P. lutzii*.

Conclusions: The word cure may never be applied to patients with PCM due to the impossibility of eradicating *Paracoccidioides* spp. Patients present the potential risk of late reactivation, which is why many authors use the term "apparent cure or clinical cure". Further research with respect to the *P. lutzii* species is necessary for a better approach on its pathogenesis and serological and molecular profile that allows a precocious and precise diagnosis.

Keywords: Public health. Paracoccidioidomycosis. Microbiology. Systemic mycoses. *Paracoccidioides* spp.

1. Introdução

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose mucocutânea classificada como sistêmica ao apresentar capacidade de disseminar-se para vários órgãos. Trata-se de uma doença centenária, sequelante e incapacitante, endêmica na América Latina, sendo o Brasil responsável por aproximadamente 80% dos casos^{1,2}. Os agentes etiológicos da referida micose é do gênero *Paracoccidioides*, caracterizados por serem fungos termodimórficos descritos inicialmente por Adolpho Lutz em 1908, um médico brasileiro que foi o primeiro a isolar uma das espécies em pacientes que apresentavam lesões na mucosa da cavidade oral^{3,4}. Esses micro-organismos apresentam duas formas: a forma parasitária leveduriforme, encontrada nos tecidos vivos a 35-37°C e forma infectante filamentosa, encontrada a temperatura ambiente 25°C⁵. Tais organismos vivem como saprófitas no solo formando micélios conjugados a comunidades microbianas complexas². A inalação dos conídios produzidos por estes microrganismos dá origem a fase leveduriforme nos alvéolos e a partir dos pulmões, o fungo pode se disseminar gerando lesões granulomatosas a depender da imunidade do hospedeiro, da quantidade de inóculo inalado e da virulência do fungo envolvido^{6,7}.

Desde a sua descoberta, acreditava-se em um único agente causador para esta micose sistêmica, sendo o *Paracoccidioides brasiliensis* o único responsável pela infecção fúngica até o ano de 2006⁹. Estudos moleculares realizados por vários pesquisadores

apontaram uma segunda espécie considerada também agente etiológico da PCM, o *Paracoccidioides lutzii*, a qual apresenta características próprias, como distribuição geográfica, fator de virulência e diagnóstico^{5,8}. Mesmo com a variabilidade genética, as duas espécies são capazes de provocar a infecção em humanos e animais, e a descoberta da variação entre as espécies são resultados de estudos realizados através do Método concordância genealógica para o reconhecimento filogenético das espécies (GCPSR – do inglês *Method of Genealogic Concordance for Phylogenetic Species Recognition*)⁸. Diante dos resultados obtidos, os autores então sugeriram que a nova espécie encontrada em isolados *Pb01-like* fosse denominada de *Paracoccidioides lutzii*, como tributo ao micologista brasileiro, Adolpho Lutz, primeiro descritor *P. brasiliensis*⁹.

O habitat onde *Paracoccidioides* se encontra na natureza ainda não é completamente definido, embora, evidências apontem que o fungo sobreviva saprofiticamente em locais ricos em matéria orgânica, solos úmidos e com mínimas alterações de temperatura, onde o fungo poderia crescer sob forma miceliana^{10,11}. Na América Latina, os países mais afetados pela PCM além do Brasil são a Colômbia e a Venezuela. No Brasil descreve-se com mais frequência na região Sul e Sudeste^{12,13}, cenário este que vem sendo modificado pelo aparecimento de numerosos casos em regiões como Sul e Leste da Amazônia e em áreas do bioma savana^{7,12}.

No território nacional, a incidência anual dessa micose em áreas endêmicas é de 1 a 3 casos a cada 100.000 habitantes por ano, considerada até pouco tempo uma doença restrita a áreas rurais e suburbanas^{13,14,15}. Porém, a atividade humana vem interferindo o meio em que as espécies são encontradas, modificando o grau de exposição de diferentes populações humanas a esses microrganismos¹⁶.

Vale ressaltar também outro aspecto que vem se destacando, no que se refere aos efeitos do envelhecimento da população e o êxodo rural sobre os dados epidemiológicos dessa doença, já que é classicamente associada a homens com mais de 30 anos de idade e trabalhadores rurais^{2,8}. A PCM em sua maioria acomete trabalhadores rurais do sexo masculino, nos anos mais produtivos de sua vida, promovendo um grande impacto social¹⁷. Nota-se que a maior parte dos pacientes com PCM exerceram atividade agrícola em suas duas primeiras décadas de vida, onde provavelmente adquiriram a infecção, cujas manifestações clínicas e evolução da doença surgiram em anos posteriores, geralmente entre os 30 e 50 anos¹⁸. Uma Hipótese que explicaria a maior incidência desta doença na população masculina, além da atividade agrícola, comum no sexo masculino^{15,23}, seria a questão hormonal, onde o estrogênio produzido pelas mulheres, bloqueiam a evolução da infecção para doença^{21,22}.

O diagnóstico da PCM consiste em exames de imagem como raio X do tórax, ultrassonografia abdominal e exames laboratoriais como hemograma, velocidade de hemossedimentação, provas bioquímicas hepáticas, eletroforese de proteínas e avaliação

renal e metabólica por meio da creatinina, Na e K. Entretanto, o exame micológico direto (a fresco) em escarro, raspado da lesão, aspirado de linfonodos e/ou fragmentos obtidos por biópsia, cultura e exames sorológicos como o teste de reação de imunodifusão radial dupla (ID) em gel ágar são utilizados com frequência no diagnóstico da PCM¹⁸.

Os obstáculos encontrados no seu diagnóstico são as inúmeras apresentações clínicas que necessitam de uma análise diferencial da PCM com a tuberculose pulmonar, principalmente, onde cerca de 14% dos indivíduos com a micose podem estar co-infectados com *Mycobacterium tuberculosis*^{24,25}. Sabe-se que a epidemiologia da paracoccidioidomicose se mantém com poucas informações de casos, assim como a maioria dos inquéritos de base populacional que são realizados em regiões endêmicas e os casos que são informados as bases de dados estão limitados apenas aos testes intradérmicos com paracoccidioidina positiva nos pacientes^{26,27,28}.

A pesquisa teve como objetivo diferenciar morfológica e molecularmente as duas espécies do gênero *Paracoccidioides* através revisão de literatura, apontando a morbidade da doença com o intuito de contribuir com novas pesquisas a cerca da patogenicidade das espécies envolvidas.

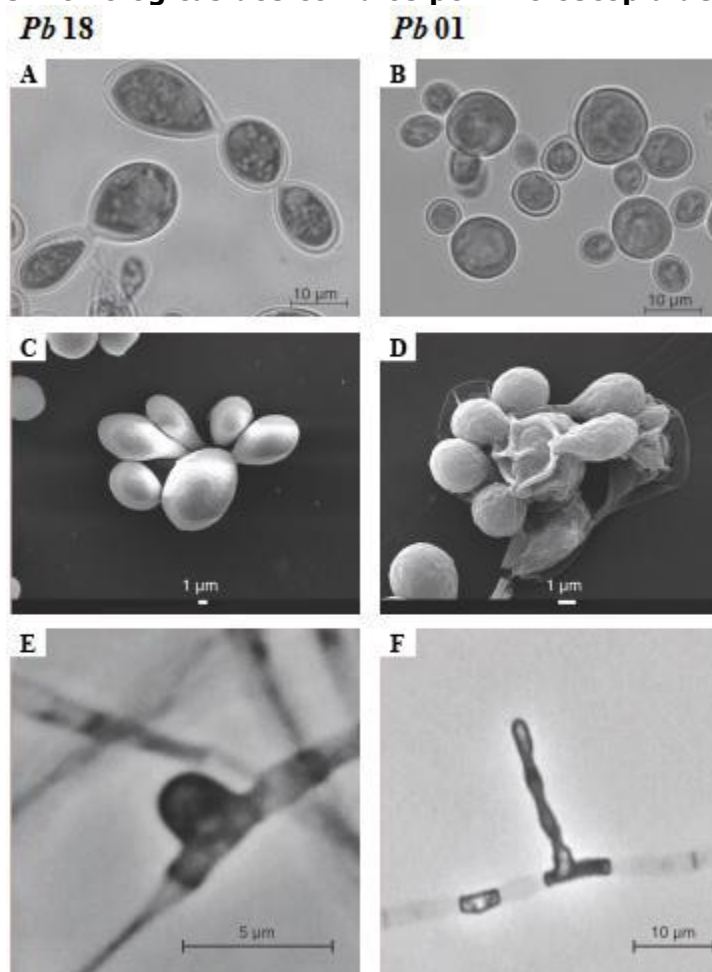
2. Métodos

Esse estudo consistiu de revisão bibliográfica com análise qualitativa de 36 artigos publicados sobre o tema. A revisão foi realizada a partir das bases de dados indexadas SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), PubMed (*National Library of Medicine*) e Google Acadêmico, optando-se por avaliar a literatura entre 1908 e 2016. Foram utilizados termos associados à paracoccidioidomicose, etiologia, morfologia, epidemiologia e suas versões em inglês, como descritores para o levantamento. Destes, foram selecionados artigos que abordavam os mecanismos envolvidos na patogênese dessa condição, a ecologia fúngica, morbidade e manifestações clínicas da doença.

3. Resultados e Discussão

O *Paracoccidioides* spp apresenta-se na fase leveduriforme a 33-37°C e filamentoso entre 19-28°C, em exames diretos ou histológicos, com predomínio de leveduras hialinas arredondadas ou ovais, com duplo contorno uni ou multibrotantes, cujo processo reprodutivo lhe sugere uma característica comumente utilizada para seu reconhecimento, que são formatos como a "roda de leme" ou "Mickey Mouse"²⁹(Figura 1).

Figura 1. Fase leveduriforme de *Paracoccidioides brasiliensis* – Pb18 e *Paracoccidioides lutzii* – Pb01. A e B – diferenças da levedura em brotamento por microscopia de luz; C e D – por microscopia eletrônica de varredura; E e F – diferenças morfológicas dos conídios por microscopia de luz.



Fonte: adaptado de Bocca et al. (2013).

Os fungos da espécie *Paracoccidioides* spp. possuem ainda diferenças morfológicas que podem ser observadas entre isolados de espécies filogeneticamente diferentes (Figura 1)³⁰. Os conídios de *P. lutzii* são alongados e de maior comprimento, enquanto que, os conídios de *P. brasiliensis* são globulares e mais curtos do que os de *P. lutzii*. Além disso, *P. lutzii* frequentemente apresenta forma alongada e conídios em forma de haste que podem ser utilizados para a identificação da espécie. Os conídios de *P. brasiliensis* são estatisticamente mais curtos do que *P. lutzii*, em amostras cultivadas em meio de cultura (Agar dextrose batata-PDA), demonstram aspectos macroscópicos como colônias brancas a creme e exibem um diâmetro de 9-14 mm após 20 dias de incubação a 25°C em ambas espécies³¹.

As diferenças entre *P. lutzii* e *P. brasiliensis* foram também apresentadas nos seus perfis proteômicos de leveduras, por meio de eletroforese 2D e espectrometria de massa, onde proteínas correlacionadas à fermentação de glicose (glicólise / gliconeogênese) e

álcool foram mais notadas no *P. lutzii*, indicando uma maior utilização das vias anaeróbias para produção de energia. Proteínas antigênicas, tal como GP43 e GP27, foram pouco expressas em *P. lutzii* e continha alguns epítomos em comum com o antígeno imunodominante GP43 do *P. brasiliensis*, contribuindo para dificuldades de diagnóstico sorológico em pacientes infectados com *P. lutzii*^{32,33}.

Antes de *P. lutzii* ser realmente reconhecido como uma nova espécie, foram observadas diferenças na patologia e resposta ao tratamento em pacientes com paracoccidiodomicose da região Centro-Oeste do Brasil, onde há um maior número de isolados de *P. lutzii* relatados até agora, em comparação com outras regiões em que *P. brasiliensis* predomina, sendo este um campo que merece atenção urgente, a fim de preservar a vida dos doentes afetados por esta doença grave e frequentemente fatal³⁴.

Em relação à morbidade da Paracoccidiodomicose, a inexistência de registros dos casos em todos os países endêmicos torna impossível calcular sua prevalência ou incidência. Na literatura, há informações relativas a partir de janeiro de 1998 a dezembro de 2006, onde se relata que essa região possui a menor taxa de internação por PCM, sendo o Sul ainda a região com maior quadro de internação e mortalidade. Segundo dados obtidos, em 6.732 casos, os homens representam 82% do total. Porém um fato estranho foi descrito na região Nordeste, onde 73% dos casos relatados de internação hospitalar na região, fôra no estado do Piauí. Aponta ainda que 27% de 5.560 municípios tinha pacientes hospitalizados por PCM e estas internações se deram em 512 municípios²⁷.

Resultados obtidos indicam que as regiões Centro-Oeste, Norte e Sul, seguem uma tendência ascendente, ou seja, estão se elevando ao passar dos anos, dando nota que as duas primeiras regiões não eram áreas endêmicas, o que dificulta o diagnóstico e tratamento da PCM, por falta de experiência profissional e recursos laboratoriais adequados para realização de sorologia e exames microscópicos, importantes para diferenciação de indivíduos que apresentam doenças respiratórias crônicas e infiltrados pulmonares tais como: tuberculose, pneumonia por *Pneumocystis*, sarcoidose e outras doenças infecciosas²⁶. A situação atual é que os casos de PCM estão superelevados na região Amazônica^{12,28} e ao decorrer das pesquisas são relatados inúmeros casos de coccidiodomicose na região Nordeste³⁵.

Estes são exemplos que a literatura médica não está de acordo com a realidade dos fatos e em especial a endemias de micoses, demonstrando que há pouca atenção a doenças que tenham como agente os fungos, do ponto de vista médico e laboratorial³⁶. Infelizmente a América Latina é afetada por doenças tropicais infecciosas negligenciadas e a paracoccidiodomicose se inclui nessa lista³⁶.

4. Conclusões

A palavra cura talvez nunca possa ser aplicada aos pacientes portadores de PCM pela impossibilidade de erradicação de *Paracoccidioides* spp. Os pacientes apresentam o risco potencial de uma reativação tardia, motivo pelo qual muitos autores empregam o termo "cura aparente ou cura clínica". Mais pesquisas com relação a espécie *P. lutzii* são necessárias para uma melhor abordagem sorológica e molecular que permitam um diagnóstico precoce e preciso.

Referências

1. Brummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: an update. Clin Microbiol Ver. 1993; 6: 89-117.
2. Gaetti-Jardim Júnior E, Monti Lm, Gaetti-Jardim, Ec. Etiologia, epidemiologia e manifestações clínicas da paracoccidioidomicose. Archives of Health Investigation. 2016; 5(2): 98-105.
3. Lutz A. Uma micose pseudocócídica localizada na boca e observada no Brasil: contribuição ao conhecimento das hifoblastomicoses americanas. Brasil Med. 1908; 22, 121-124.
4. Sturme MHJ, Puccia R, Goldman GH, Rodrigues F. Molecular biology of the dimorphic fungi *Paracoccidioides* spp. Fungal Biology Reviews. 2011; (25): 89-97.
5. Theodoro RC, Teixeira MM, Felipe MSS, Paduan KS, Ribolla PM, San-Blas G, Bagagli E. Genus *Paracoccidioides*: species recognition and biogeographic aspects. PLoS One. 2012; 7(5): e37694.
6. Moreira APV. Paracoccidioidomicose: histórico, etiologia, epidemiologia, patogênese, formas clínicas, diagnóstico laboratorial e antígenos. BEPA Bol epidemiol Paul. 2008; 5(51):10-24.
7. Góes AM, Silva LSS, Araújo AS, Cruz SG, Siqueira WC, Pedroso ERP. Paracoccidioidomycosis disease (Lutz-Splendore- Almeida): etiology, epidemiology, and pathogenesis. Rev méd Minas Gerais. 2014; 24(1): 58-63.
8. Silva JF, Oliveira HC, Marcos CM, Assato PA, Fusco-Almeida AM, Mendes-Giannini MJS. Advances and challenges in paracoccidioidomycosis serology caused by *Paracoccidioides* species complex: an update. Diagn Microbiol Infect Dis. 2016; 84(1):87-94.
9. Teixeira MM, Theodoro RC, DE Carvalho MJ, Fernandes L, Paes HC, Hahn RC, et al. Phylogenetic analysis reveals a high level of speciation in the *Paracoccidioides* genus. Mol Phylogenet Evol. 2009; 52: 273-283.
10. Mcewen JG, Garcia AM, Ortiz BL, Botero S, Restrepo A. In search of the natural habitat of *Paracoccidioides brasiliensis*. Archives of medical research. 1995; 26, 305-306.

11. Tercarioli GR, Bagagli E, Reis GM, Theodoro RC, Bosco SDE M, Macoris SA, Richini-Pereira VB. Ecological study of *Paracoccidioides brasiliensis* in soil: growth ability, conidia production and molecular detection. *BMC microbiology*. 2007; 7, 92.genus. *Mol Phylogenet Evol*. 2009; 52: 273-283.
12. Vieira GD, Alves TC, Lima SM, Camargo LM, Sousa CM. Paracoccidioidomycosis in a western Brazilian Amazon State: clinical-epidemiologic profile and spatial distribution of the disease. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014; 47(1): 63–68.
13. Souza SP, Jorge VM, Xavier MO. Paracoccidioidomycosis in southern Rio Grande do Sul: a retrospective study of histopathologically diagnosed cases. *Braz J Microbiol*. 2014; 45(1):243 -247.
14. Hassessian A, Ishikawa EN, Alencar FI, Marcucci, G. Estudo da prevalência de lesões bucais em pacientes portadores de paracoccidioidomicose na região de Campo Grande - Mato Grosso do Sul. *Rev Pos-Grad*. 2000; 7(3):214-218.
15. Paniago AMM, Aguiar JIA, Aguiar ES, Cunha RV, Pereira GROL, Londero AT, et al. Paracoccidioidomycosis: a clinical and epidemiological study of 422 cases observed in Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003; 36(4): 455–459.
16. Fabris LR, Andrade UV, Santos AF, Marques APC, Oliveira SMVL, Mendes RP, et al. Decreasing prevalence of the acute/subacute clinical form of paracoccidioidomycosis in Mato Grosso do Sul state, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2014; 56(2):121-125.
17. Barrozo LV, Mendes RP, Marques SA, Benard G, Silva ME, Bagagli E. Climate and acute/subacute paracoccidioidomycosis in a hyper-endemic area in Brazil. *Int J Epidemiol*. 2009;38:1642-1949.
18. Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho FDEQ, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML. Guidelines in paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006; 39: 297-310.
19. Restrepo A, Salazar ME, Cano Luz E, Stover P, Feldman D, Stevens DA. Estrogens inhibit for resistance of females to paracoccidioidomycosis. *Infection and immunity*. 1984; (46): 346-353.
20. Shankar J, Restrepo A, Clemons KV, Stevens DA. Hormones and the resistance of women to paracoccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev*. 2011; 24(2):296-313.
21. Bernin H, Lotter H. Sex bias in the outcome of human tropical infectious diseases: influence of steroid hormones. *J Infect Dis*. 2014; 15(Suppl 3): S107–S113.
22. Coutinho ZF, Silva D, Lazera M, Petri V, Oliveira RMD, Sabroza PC, Wanke B. Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil 1980/1995. *Cad Saude Publica*. 2002; 18(5): 1441-1454.
23. Bethlem NM, Lemle A, Bethlem E, Wanke B. Paracoccidioidomycosis. *Curr Opin Pulm Med*. 1999; 5: 319–325.

24. Bellissimo-Rodrigues F, Machado AA, Martinez R. Paracoccidioidomycosis epidemiological features of a 1,000-cases series from a hyperendemic area on the southeast of Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2011; 85: 546–550.
25. Santo AH. Paracoccidioidomycosis-related mortality trend, state of Sao Paulo, Brazil: a study using multiple causes of death. *Rev Panam Salud Publica.* 2008; 23: 313–324.
26. Wanke B, Londero AT. Epidemiology And Paracoccidioidomycosis Infection. In: FRANCO MF, LACAZ, CS, RESTREPO-MORENO A, DEL NEGRO G (eds). *Paracoccidioidomycosis.* CRC Press: Boca Raton; 1994. 109–120.
27. Coutinho ZF, Wanke B, Travassos C, Oliveira RM, Xavier DR, Coimbra CE. Hospital morbidity due to paracoccidioidomycosis in Brazil (1998–2006). *Tropical Medicine & International Health.* 2015; 56(5), 673-680.
28. Brown GD, Denning DW, Gow NAR, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: human fungal infections. *Science Translational Medicine.* 2012 (4):165rv13.
29. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM, Melo NT. *Tratado de Micologia Médica Lacaz.* Sarvier, São Paulo, 2002.
30. Bocca AL, Amaral AC, Teixeira MM, Sato PK, Shikanai-Yasuda MA, Soares Felipe MS. Paracoccidioidomycosis: eco-epidemiology, taxonomy and clinical and therapeutic issues. *Future microbiology.* 2013; 8: 1177-1191.
31. Teixeira M, M., Theodoro RC, Oliveira FF, Machado GC, Hahn RC, Bagagli E, San-Blas G, Soares Felipe MS. *Paracoccidioides lutzii* sp. nov.: biological and clinical implications. *Med Mycol.* 2014; 52: 19-28.
32. Batista Júnior J, DE Camargo ZP, Fernandes GF, Vicentini AP, Fontes CJ, HAHN RC. Is the geographical origin of a *Paracoccidioides brasiliensis* isolate important for antigen production for regional diagnosis of paracoccidioidomycosis? *Mycoses.* 2010; 53:176- 80.
33. Leitão NP JR, Vallejo MC, Conceição PM, Camargo ZP, Hahn R, Puccia R. *Paracoccidioides lutzii* Plp43 is an active glucanase with partial antigenic identity with *P. brasiliensis* gp43. *PLOS Negl Trop Dis.* 2014; 28 (8):e3111.
34. Hahn RC, Rodrigues AM, Fontes CJF, Nery AF, Tadano T, Queiroz Júnior LP, DE Camargo ZP. Fungemia fatal devido à *Paracoccidioides lutzii* . *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 2014; 91(2), 394-398.
35. Wanke B, Lazera MS, Monteiro PCF, Lima MJS, Leal PL, Ferreira Filho L, 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.* 1999; 148: 57–67.
36. Hotez PJ, Bottazzi ME, Franco-Paredes C, Ault SK, Periago MR. The neglected tropical diseases of Latin America and the Caribbean: a review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008: 2: e300.