

ANÁLISES RETROSPECTIVAS DE MORTALIDADE POR MICOSES: ARTIGO DE REVISÃO

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF MORTALITY BY MYCOSIS: REVIEW ARTICLE

MARIANA PRATES DE MATOS¹, ANTÔNIO PHELLYPE DE SOUZA¹, AMANDA BEZERRA SILVA¹, PEDRO ROHAN DE FIGUEIREDO SEABRA¹, LUCAS NOJOSA OLIVEIRA^{2*}

1. Acadêmico do curso de Biomedicina da Faculdade Estácio de Sá de Goiás-FESGO; 2. Docente do curso de Biomedicina da Faculdade Estácio de Sá de Goiás-FESGO.

* Avenida Goiás, 2151, Setor Central, Goiânia, Goiás, Brasil. CEP: 74063-010. lucas.nojosa@estacio.br

Recebido em 12/03/2020. Aceito para publicação em 09/04/2020

RESUMO

As micoses são doenças negligenciadas que causam grandes números de morte em todo o mundo. No Brasil, os únicos dados disponíveis a respeito das infecções fúngicas, são os dados de mortalidade via Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Faz-se necessário análises detalhadas destes dados a fim de estabelecer ações de prevenção e controle dessas doenças. As análises dos dados de mortalidade são comumente realizadas por pesquisadores epidemiologistas, disponibilizando os resultados em forma de publicação científicas, auxiliando os órgãos governamentais a construir políticas públicas coerentes com a necessidade da população. Essa revisão compila os dados de mortalidade disponíveis em produções científicas. Juntas, as micoses sistêmicas causam a maioria maciça dos óbitos por micoses, tendo a Paracoccidiodomicose como a principal causa de mortes. No cenário de co-infecção com o HIV, a criptococose e candidíase são majoritariamente as principais causas de óbitos. Esperamos que esta revisão contribua como alerta para os cuidados contra as infecções fúngicas.

PALAVRAS-CHAVE: Infecções fúngicas; DATASUS; Paracoccidiodomicose; Criptococose; HIV.

ABSTRACT

Mycoses are neglected diseases that cause large numbers of deaths worldwide. In Brazil, the only data available regarding fungal infections are the mortality data via Mortality Information System (SIM). Detailed analysis of these data is necessary in order to establish actions for the prevention and control of these diseases. The analysis of mortality data is commonly performed by epidemiologist researchers, making the results available in the form of scientific publications, helping government agencies to build public policies consistent with the population's needs. This review compiles mortality data available from scientific publications. Together, systemic mycoses cause a massive majority of deaths by mycoses, with Paracoccidiodomycosis as the main cause of death. In the scenario of co-infection with HIV, cryptococcosis and candidiasis are mainly the main causes of death. We hope that this review will serve as a wake-up call for care against fungal infections.

KEYWORDS: Fungal infections; DATASUS; Paracoccidiodomycosis; Cryptococcosis; HIV.

1. INTRODUÇÃO

Com a origem do Sistema Único de Saúde a garantia constitucional à saúde vem sendo realizada no Brasil (BRASIL, 1988). Para tal fim, vários eixos de ações e serviços são elaborados para garantir a universalidade, integralidade e equidade nos atendimentos de saúde. Políticas públicas, sociais e econômicas, são construídas visando a redução do risco de doença e de outros agravos assegurando a promoção, proteção e recuperação da saúde (BRASIL, 1990a, 1990b).

O Ministério da Saúde, mediante o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), mantém o registro sistemático de indicadores de saúde, informações epidemiológicas, demográficas e econômicas, de saúde suplementar e de estatísticas vitais (dados de mortalidade e sobrevivência). O Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), alimentado por um modelo único de Declaração de Óbito (DO), produz dados de mortalidade que subsidiam diversas esferas de gestão na saúde pública tornando possível dimensionar o estado de saúde, a fim de realizar análises de situação, planejamento e avaliação das ações e programas de saúde. Os dados coletados pelo SIM desde 1996 estão disponíveis pelo DATASUS via TABNET (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002, 2020).

Os sistemas de informação em saúde estão em constante modificação. Diariamente os sistemas são alimentados com dados de todos os entes federados. Com a abundante geração de dados corre-se o risco de produzir análises superficiais e limitadas que nem sempre determinam ações efetivas para atender as questões levantadas pela sociedade (NÓBREGA et al., 2010; PEREIRA; TOMASI, 2016). O tratamento desses dados em análises minuciosas são constantemente realizados por pesquisadores e publicados em forma de artigo científico (AUGUSTO; NUCCI, 2015) com o objetivo de elucidar o impacto real na saúde pública do Brasil.

As micoses são doenças causadas por fungos e podem ser classificadas em superficiais, cutâneas/dermatofitoses, subcutâneas, sistêmicas e oportunistas. Essas micoses são causadas por fungos

filamentosos, leveduriformes e dimórficos (LACAZ et al., 2019). As infecções fúngicas com maior taxa de mortalidade são as micoses sistêmicas e oportunistas. Mediante isso, esta revisão sistemática busca avaliar os impactos causados pelas infecções fúngicas na saúde pública utilizando os estudos científicos que avaliam as informações sobre mortalidade disponíveis pelo DATASUS.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Esse trabalho foi realizado a partir do levantamento das produções científicas que tratam sobre mortalidade por infecções fúngicas disponíveis nos bancos de dados SciELO, Google Acadêmico e LILACS em que a fonte de dados epidemiológicos utilizado foi o DATASUS. Foram considerados artigos originais, trabalhos de conclusão de curso, dissertações e teses publicadas entre 2000 e 2019. Foram excluídas todas as produções científicas que não condiziam com os critérios acima descritos. As palavras-chave utilizadas para a busca foram “DATASUS”, “Micose” e “Mortalidade”, sozinhas ou combinadas.

3. RESULTADOS

Após a busca nos bancos de dados supracitados foram admissíveis para esta revisão 7 produções científicas, das quais 3 são artigos científicos, 1 tese, 2 dissertações e 1 trabalho de conclusão de curso (Tabela 1). Todos os trabalhos utilizaram o banco de informações do DATASUS, na plataforma de Informações sobre Mortalidade sendo que os dados foram rastreados através do código internacional de classificação das doenças, CID-10 (Tabela 2).

As produções científicas abrangem todas as doenças causadas por fungos (Tabela 1 e 2) e explora os dados de todo o território nacional brasileiro. As micoses superficiais foram examinadas dentro do contexto de saneamento básico (TEIXEIRA et al., 2014). Os óbitos por criptococose e paracoccidiodomicose foram

discutidos em 2 trabalhos cada uma, abrangendo dados de entes federados específicos (BITTENCOURT et al., 2005; OLIVEIRA, 2018) e todo território nacional (COUTINHO, 2011; SOARES, 2015). Os índices de mortalidade resultante da co-infecção entre micoses sistêmicas e o HIV foram apresentados por Prado e colaboradores (2009). Souza (2017) evidenciou o impacto das micoses em geral no estado do Maranhão, comparando com as outras doenças infecciosas parasitárias. Os trabalhos contemplam um espaço temporal com intervalo de 1980 a 2014.

4. DISCUSSÃO

A formulação de políticas de saúde depende de uma análise epidemiológica coerente retratando a situação mais próxima da realidade da população. Os registros do SIM são capazes de produzir conhecimentos sobre a situação de mortalidade por doenças e agravos. A maior cobertura das notificações dos óbitos e dos registros das causas de morte aumentam a qualidade dos dados de mortalidade no Brasil. O índice de qualidade dos dados vem crescendo cerca de 9,8% entre os 2000 e 2016, produzindo dados mais confiáveis (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

No Brasil, infelizmente, as doenças fúngicas não estão contempladas na lista de doenças de notificação compulsória e também não são objeto de vigilância epidemiológica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016), por isso, não existem dados epidemiológicos da ocorrência, magnitude e transcendência das micoses em nível nacional. Desta forma, o único parâmetro epidemiológico para análise das micoses se torna os dados de mortalidade. Devido a isso, as micoses são tratadas como doenças negligenciadas ou emergentes (RODRIGUES; NOSANCHUK, 2020) com aumento dos casos em várias regiões do país (ARAÚJO et al., 2003; LOTH et al., 2011; SILVA et al., 2012; DO VALLE et al., 2017).

O trabalho mais abrangente sobre os índices de mortalidade por micoses no Brasil foi realizado por Pra-

Tabela 1: Informações gerais sobre os artigos selecionados.

Autores	Ano da Publicação	Tipo da Publicação	Título	Micose estudada	Código CID-10*
Bittencourt et al.	2005	Artigo	Paracoccidiodomycosis mortality in the State of Paraná, Brazil, 1980/1998	Paracoccidiodomicose	B40 e B41
Prado et al.	2009	Artigo	Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006	Micose sistêmicas	B37 - B41; B44 - B46
Coutinho	2011	Tese	Morbimortalidade por paracoccidiodomicose no Brasil (1998-2006)	Paracoccidiodomicose	B40 e B41
Teixeira et al.	2014	Artigo	Estudo do impacto das deficiências de saneamento básico sobre a saúde pública no Brasil no período de 2001 a 2009	Micose superficiais	B35-B36
Soares	2015	Dissertação	Mortalidade por criptococose no Brasil (2000 a 2012)	Criptococose	B45 a B45.9
Souza	2017	TCC	Perfil de Mortalidade das Doenças Infecciosas e Parasitárias no Maranhão no período de 2003 a 2014	Micose em geral	B35 - B49
Oliveira	2018	Dissertação	Criptococose Padrões de Mortalidade no Brasil e Morbimortalidade em Hospital de Referência do Ceará	Criptococose	B45

* Código de classificação segundo a 10ª revisão da Classificação Internacional das Doenças (CID-10; ICD-10 Version:2019; World Health Organization, 2016). TCC: Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação.

do e colaboradores (2009). Apesar de abordarem somente as micoses sistêmicas, o levantamento mostrou que entre os óbitos por doenças infecciosas e parasitárias, as mortes por micoses sistêmicas correspondem a aproximadamente 36,4%. As micoses avaliadas no estudo foram: B37: candidíase; B38: coccidioidomicose; B39: histoplasmose; B40: blastomicose; B41: paracoccidioidomicose; B44: aspergilose; B45: criptococose; B46: zigomicose (PRADO et al., 2009).

Dentre as micoses sistêmicas, a paracoccidioidomicose (PCM) apresentou-se como a maior causa de morte principalmente nas regiões sudeste, sul e centro-oeste (PRADO et al., 2009). Análise dos dados da região sudeste e sul do Brasil, revelaram que o estado do Paraná possui o maior índice de PCM nas décadas de 1980 e 1990, apresentando o coeficiente de mortalidade de 3,48 óbitos por 1.000.000 de habitantes (BITTENCOURT et al., 2005). A taxa de mortalidade por PCM entre os anos de 1988 a 2006 foi maior do que malária e sífilis (COUTINHO, 2011).

A PCM está distribuída por toda América Latina, e o Brasil apresenta o maior número de casos, com estimativa que ocorra entre 3 a 5 mil novos casos por ano, com média de casos de 9.4/100.000 habitantes/ano (revisado em MARTINEZ, 2017). Diversos surtos de PCM foram registrados. No estado de Rondônia, região amazônica, os números de casos novos chegaram a 40 casos/100.000 habitantes/ano (VIEIRA et al., 2014). No oeste do estado do Paraná, em 18 meses dos anos de 2008 e 2009 foram registrados 102 novos casos, dos quais foram registrados 15 óbitos (LOTH et al., 2011). Recentemente, no estado do Rio de Janeiro foi registrada uma alta taxa de novos casos, de 8.25/milhão de habitantes (DO VALLE et al., 2017). Além disso, a PCM corresponde quase 50% das internações por micoses sistêmicas, com custo médio por paciente de US\$ 351 dólares (COUTINHO, 2011).

Tabela 2: Código de classificação das micoses de acordo com a Classificação Internacional das Doenças.

Código CID-10*	Micoses (B35-B49)
B35	Dermatofitoses
B36	Micoses superficiais
B37	Candidíase
B38	Coccidioidomicose
B39	Histoplasmose
B40	Blastomicose
B41	Paracoccidioidomicose
B42	Esporotricose
B43	Cromomicose
B44	Aspergilose
B45	Criptococose
B46	Zigomicose
B47	Micetoma
B48	Outras micoses
B49	Micose não especificada

* Código de classificação segundo a 10ª revisão da Classificação Internacional das Doenças (ICD-10 Version:2019; World Health Organization, 2016).

A criptococose foi a segunda principal causa de morte entre as micoses sistêmicas (PRADO et al., 2009) e corresponde a 30% das internações por micose sistêmica e perfaz a 13ª causa de morte entre as doenças infecciosas e parasitárias (COUTINHO, 2011). A criptococose é uma doença causada por fungos do gênero *Cryptococcus* o qual está presente na matéria orgânica morta, solo, em frutas secas, cereais, nas árvores e nas fezes de aves, principalmente dos pombos (LACAZ et al., 2019).

A mortalidade por criptococose corresponde a 8.558 óbitos de 1999 a 2014 (OLIVEIRA, 2018), e de 5.755 óbitos entre 200 a 2012 com taxa média de 2,41/milhão de habitantes (SOARES, 2015). O coeficiente de mortalidade por criptococose apresentou tendência de declínio nas regiões sudeste, centro-oeste e sul, a contrário das regiões norte e nordeste que apresentam tendência de crescimento (OLIVEIRA, 2018). A grande maioria dos óbitos por criptococose ocorrem em ambiente hospitalar, sendo a criptococose cerebral a principal forma clínica (SOARES, 2015).

A candidíase é uma micose causada por leveduras do gênero *Candida*. Dentre as principais espécies causadoras da candidíase encontramos as espécies *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. glabrata*. Esses fungos são habitantes naturais do trato gastrointestinal humano, porém em outros locais no corpo podem causar doenças. Existem diferentes formas de manifestação da candidíase. A forma mucocutânea afeta as mucosas da boca e vagina. A forma cutânea afeta áreas da pele. Já a forma sistêmica afeta diversos órgãos internos como pulmão e rins. Destas formas, a candidíase oral e vulvovaginal são as formas mais comuns de candidíase (DALAZEN et al., 2011; PEIXOTO et al., 2014; KULLBERG; ARENDRUP, 2015).

Apesar da candidíase mucocutânea apresentar maior número de casos, a candidíase sistêmica apresenta a maior causa de morte ocupando a 15ª posição da causa de mortes entre as doenças infecciosas e parasitárias, e a 3ª entre as micoses sistêmicas (PRADO et al., 2009; COUTINHO, 2011). Com relação às mortes por candidíase sistêmica, os maiores índices encontram-se nas regiões sudeste e nordeste, e com maior frequência pessoas com 20 anos ou mais, acometendo um pouco mais pacientes do sexo masculino (52,8%) (Prado et al., 2009).

Em relação às outras micoses sistêmicas, a histoplasmose e a aspergilose tiveram números significativos de óbitos, enquanto a zigomicose e a coccidioidomicose tiveram baixos coeficientes de mortalidade (PRADO et al., 2009). As outras classes de micoses causam baixos índices de mortalidade. No estado do Maranhão as micoses são computadas em conjunto a outras doenças infecciosas devido aos baixos índices de mortalidade (SOUZA, 2017). Assim como, as micoses superficiais, que possuem relação com as deficiências do saneamento básico, possuem alta incidência, porém baixo coeficiente de mortalidade (TEIXEIRA et al., 2014).

IMPACTO DA CO-INFECÇÃO POR HIV NOS COEFICIENTES DE MORTALIDADE POR MICOSES

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) pode ser provocada principalmente por meio da transmissão do vírus por relação sexual desprotegida e por transmissão vertical. Após a infecção, o vírus interage com os linfócitos CD4+, destruindo-o, e consequentemente diminuindo a resposta imunológica global do indivíduo (FANALES-BELASIO et al., 2010; BARRÉ-SINOUSSE et al., 2013). A imunodepressão presente nos indivíduos infectados com HIV os tornam um grupo de risco para desenvolverem doenças por fungos, nomeadas de doenças oportunistas (MACÊDO et al., 2009; RIBEIRO et al., 2009).

Considerando a maior susceptibilidade do indivíduo HIV+, frequentemente as micoses são mencionadas associadas à causa de morte, o que pode ter contribuído para o aumento do número de casos e consequente mortalidade. No Brasil, entre 1996 a 2006, a criptococose corresponde mais de 50% dos óbitos (PRADO et al., 2009).

As variantes de *Cryptococcus neoformans* representa a principal causa de meningoencefalite e morte em indivíduos com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). No entanto, essa espécie também acomete indivíduos sem problemas de saúde em todo o mundo. Entre os anos 2000 a 2012, aproximadamente 75% dos óbitos por criptococose estavam associados a pacientes HIV+ (SOARES, 2015). No estado de Goiás, o hospital de referência para tratamento de doenças infecciosas e parasitárias, Hospital de Doenças Tropicais de Goiás Dr. Anuar Auad, relatou cerca de 85% dos casos de criptococose foram em pacientes HIV+ (SOUZA et al., 2013). Em Cuiabá, a taxa de mortalidade pro HIV+/criptococose ultrapassou a 58%, perfazendo também a principal causa de morte por micoses em pacientes HIV+ (RIBEIRO et al., 2009).

Infecções sistêmicas causadas pelos fungos do gênero *Candida* são frequentes no indivíduo imunocomprometido, com aproximadamente 20 espécies reconhecidamente patogênicas (MACÊDO et al., 2009). A recorrência de candidíase oral e/ou vaginal servem de alerta para médicos assistentes para o diagnóstico do HIV por ser um dos primeiros sintomas e possuir aparência macroscópica característica. Ademais, deve-se ressaltar a importância da candidíase como marcador da progressão da HIV/SIDA e preditivo para o aumento da imunodepressão (CAVASSANI et al., 2002). Apesar dessa relação clínica HIV e candidíase em mucosas, a distribuição sistêmica do fungo que é a principal causa de morte. A candidíase sistêmica corresponde a 30% dos óbitos em pacientes HIV+, sendo a segunda maior causa de mortes nessa população (PRADO et al., 2009).

A histoplasmose, pouco frequente em pacientes imunocompetentes, aparece na terceira posição de causa de mortes por micoses sistêmicas na população HIV+ entre 1996 a 2006, correspondendo a 10% (PRADO et

al., 2009). Em Cuiabá, a taxa de histoplasmose atingiu 38% dos casos, corresponde a segunda principal causa de mortes em HIV+, com a principal forma clínica a histoplasmose óssea (RIBEIRO et al., 2009).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dados de mortalidade brutos, após de serem analisados, possibilitam o melhor entendimento do perfil epidemiológico de determinadas regiões ou da nação. É claro que as mortes causadas por micoses são distribuídas por todo território brasileiro impactando diretamente a saúde pública. Esta revisão demonstrou que, mesmo que essas infecções passem por despercebidas, elas possuem coeficientes de mortalidades consideráveis, necessitando sim, de uma política pública de saúde direcionada a elas. Medidas protetivas e de controle são essenciais para garantir a saúde da população, principalmente dos imunocomprometidos/imunodeficientes, como os pacientes HIV+.

6. COLABORADORES

LNO foi o responsável conceitual do estudo. MPM, APS, ABS, PRF e LNO buscou os artigos, analisou e interpretou os dados e redigiu o manuscrito.

7. AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi realizado na Faculdade Estácio de Sá de Goiás, apoiado pela coordenação de Pesquisa e Extensão. Este trabalho é parte do Programa Pesquisa Produtividade da FESGO (DPE – CI 013/2020).

8. REFERÊNCIAS

- [1] ARAÚJO, A. J. G. DE, BASTOS, O. M. P., SOUZA, M. A. J., AND OLIVEIRA, J. C. DE. Onicomicoses por fungos emergentes: análise clínica, diagnóstico laboratorial e revisão. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 78, 445–455. 2003. doi:10.1590/S0365-05962003000400006.
- [2] AUGUSTO, M. N., NUCCI, L. B. O uso de dados públicos de indicadores de saúde em artigos científicos. *Anais do V Encontro de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação*. 2015
- [3] BARRÉ-SINOUSSE, F., ROSS, A. L., DELFRAISSY, J.-F. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat. Rev. Microbiol.* 11, 877–883. 2013. doi:10.1038/nrmicro3132.
- [4] BITTENCOURT, J. I. M., OLIVEIRA, R. M. DE, COUTINHO, Z. F. Paracoccidioidomycosis mortality in the State of Paraná, Brazil, 1980/1998. *Cadernos de Saúde Pública* 21, 1856–1864. 2005. doi:10.1590/S0102-311X2005000600035.
- [5] BRASIL. *Constituição da República Federativa do Brasil de 1988*. 1988.

- [6] BRASIL. **LEI Nº 8.080, DE 19 DE SETEMBRO DE 1990.** Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. 1990a
- [7] BRASIL. **LEI Nº 8.142, DE 28 DE DEZEMBRO DE 1990.** Dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e dá outras providências. 1990b.
- [8] CAVASSANI, V. G. DOS S., ANDRADE SOBRINHO, J. DE, HOMEM, M. DA G. N., RAPOPORT, A. Candidíase oral como marcador de prognóstico em pacientes portadores do HIV. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia** 68, 630–634. 2002. doi:10.1590/S0034-72992002000500005.
- [9] COUTINHO, Z. F. **Morbimortalidade por paracoccidiodomicose no Brasil: 1998 -2006.** Rio de Janeiro. Fiocruz. 2011.
- [10] DALAZEN, D., ZANROSSO, D., WANDERLEY, L., SILVA, N. L. DA, FUENTEFRIA, A. M. Comparação do perfil de suscetibilidade entre isolados clínicos de *Candida* spp. orais e vulvovaginais no Sul do Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial** 47, 33–38. 2011. doi:10.1590/S1676-24442011000100004.
- [11] DO VALLE, A. C. F., MARQUES DE MACEDO, P., ALMEIDA-PAES, R., ROMÃO, A. R., LAZÉRA, M. DOS S., AND WANKE, B. Paracoccidiodomycosis after Highway Construction, Rio de Janeiro, Brazil. **Emerg Infect Dis** 23, 1917–1919. 2017. doi:10.3201/eid2311.170934.
- [12] FANALES-BELASIO, E., RAIMONDO, M., SULIGOI, B., AND BUTTÒ, S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. **Ann. Ist. Super. Sanita** 46, 5–14. 2010. doi:10.4415/ANN_10_01_02.
- [13] **ICD-10** Version: 2019 Available at: <https://icd.who.int/browse10/2019/en> [Accessed March 15, 2020].
- [14] KULLBERG, B. J., AND ARENDRUP, M. C. Invasive Candidiasis. **N. Engl. J. Med.** 373, 1445–1456. 2015. doi:10.1056/NEJMra1315399.
- [15] LACAZ, C. DA S., PORTO, E., MARTINS, J. E. C., HEINS-VACCARI, E. M., DE MELO, M. T. **Tratado de Micologia Médica.** 9th ed. Sarvier. 2019.
- [16] LOTH, E. A., CASTRO, S. V. DE, SILVA, J. R. DA, GANDRA, R. F. Occurrence of 102 cases of paracoccidiodomycosis in 18 months in the Itaipu Lake region, Western Paraná. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 44, 636–637. 2011. doi:10.1590/S0037-86822011000500023.
- [17] MACÊDO, D. P. C., FARIAS, A. M. DE A., LIMA NETO, R. G. DE, SILVA, V. K. A. DA, LEAL, A. F. G., NEVES, R. P. Infecções oportunistas por leveduras e perfil enzimático dos agentes etiológicos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 42, 188–191. 2009. doi:10.1590/S0037-86822009000200019.
- [18] MARTINEZ, R. New Trends in Paracoccidiodomycosis Epidemiology. **J Fungi (Basel)** 3. 2017. doi:10.3390/jof3010001.
- [19] MINISTÉRIO DA SAÚDE. **DATASUS Trajetória 1991-2002.** 2002.
- [20] MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PORTARIA NO - 204, DE 17 DE FEVEREIRO DE 2016.** Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. 2016.
- [21] MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Saúde Brasil 2018 - Uma análise da situação de saúde e agravos crônicos: desafios e perspectivas.** 2019.
- [22] MINISTÉRIO DA SAÚDE. **DATASUS, Departamento de Informática do SUS.** Available at: <http://datasus.saude.gov.br/> [Accessed March 13, 2020] 2020.
- [23] NÓBREGA, C. B. C., HOFFMANN, R. H. S., PEREIRA, A. C., MENEGHIM, M. DE C. Financiamento do setor saúde: uma retrospectiva recente com uma abordagem para a odontologia. **Ciência & Saúde Coletiva** 15, 1763–1772. 2010. doi:10.1590/S1413-81232010000700088.
- [24] OLIVEIRA, A. S. DE. **Criptococose: padrões de mortalidade no Brasil e morbimortalidade em hospital de referência do Ceará.** Fortaleza, Universidade Federal do Ceará. 2018.
- [25] PEIXOTO, J. V., ROCHA, M. G., NASCIMENTO, R. T. L., MOREIRA, V. V., KASHIWABARA, T. G. B. Candidíase - uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research** 8, 75–82. 2014.
- [26] PEREIRA, B. DOS S., TOMASI, E. Instrumento de apoio à gestão regional de saúde para monitoramento de indicadores de saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde** 25, 411–418. 2016. doi:10.5123/s1679-49742016000200019.
- [27] PRADO, M., SILVA, M. B. DA, LAURENTI, R., TRAVASSOS, L. R., TABORDA, C. P. Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz** 104, 513–521. 2009. doi:10.1590/S0074-02762009000300019.
- [28] RIBEIRO, L. C., HAHN, R. C., FAVALESSA, O. C., TADANO, T., FONTES, C. J. F. Micoses sistêmicas: fatores associados ao óbito em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, Cuiabá, Estado de Mato Grosso, 2005-2008. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 42, 698–705. 2009. doi:10.1590/S0037-86822009000600017.
- [29] RODRIGUES, M. L., NOSANCHUK, J. D. Fungal diseases as neglected pathogens: A wake-up call to public health officials. **PLOS Neglected Tropical Diseases** 14, e0007964. 2020. doi:10.1371/journal.pntd.0007964.
- [30] SILVA, M. B. T. DA, COSTA, M. M. DE M., TORRES, C. C. DA S., GALHARDO, M. C. G., VALLE, A. C. F. DO,

MAGALHÃES, M. DE A. F. M., SABROZA, P. C., DE OLIVEIRA, R. M. Esporotricose urbana: epidemia negligenciada no Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde Pública** 28, 1867–1880. 2012. doi:10.1590/S0102-311X2012001000006.

[31] SOARES, E. A. **Mortalidade por criptococose no Brasil (2000 a 2012)**. Rio de Janeiro, Fiocruz. 2015.

[32] SOUZA, L. K. H. E, COSTA, C. R., FERNANDES, O. DE F. L., ABRAO, F. Y., SILVA, T. C., TREMEA, C. M., SILVA, M. R. R. Clinical and microbiological features of cryptococcal meningitis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 46, 343–347. 2013. doi:10.1590/0037-8682-0061-2012.

[33] SOUZA, M. H. M. **Perfil de mortalidade das doenças infecciosas e parasitárias no Maranhão no período de 2003 a 2014**. São Luís, Universidade Federal do Maranhão. 2017.

[34] TEIXEIRA, J. C., OLIVEIRA, G. S. DE, VIALI, A. DE M., MUNIZ, S. S. Estudo do impacto das deficiências de saneamento básico sobre a saúde pública no Brasil no período de 2001 a 2009. **Engenharia Sanitaria e Ambiental** 19, 87–96. 2014. doi:10.1590/S1413-41522014000100010.

[35] VIEIRA, G. DE D., ALVES, T. DA C., DE LIMA, S. M. D., CAMARGO, L. M. A., DE SOUSA, C. M. Paracoccidioidomycosis in a western Brazilian Amazon State: Clinical-epidemiologic profile and spatial distribution of the disease. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 47, 63–68. 2014. doi:10.1590/0037-8682-0225-2013.

[36] WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision - ICD10**. 2016.