

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PROGRAMA MULTICÊNTRICO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOQUÍMICA E
BIOLOGIA MOLECULAR**

Ronaldo Aquino Dusi de Nazareth

**Influência de fatores climáticos na
morbidade/mortalidade de micoses em Minas Gerais e avaliação de plantas
nativas para tratamento de micoses**

Governador Valadares – MG

2021

Ronaldo Aquino Dusi de Nazareth

**Influência de fatores climáticos na
morbidade/mortalidade de micoses em Minas Gerais e avaliação de
plantas nativas para tratamento de micoses**

**Dissertação de mestrado apresentada
ao Programa Multicêntrico de Pós-
graduação em Bioquímica e Biologia
Molecular da Universidade Federal de
Juiz de Fora – *campus* Governador
Valadares como requisito parcial à
obtenção do título de Mestre em
Bioquímica e Biologia Molecular. Área
de concentração: Bioquímica e
Biologia Molecular.**

Orientadora: Gabriella Freitas Ferreira

Governador Valadares – MG

2021

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Nazareth, Ronaldo Aquino Dusi de.

Influência de fatores climáticos na morbidade/mortalidade de micoses em Minas Gerais e avaliação de plantas nativas para tratamento de micoses / Ronaldo Aquino Dusi de Nazareth. -- 2021. 106 f. : il.

Orientadora: Gabriella Freitas Ferreira

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Avançado de Governador Valadares, Instituto de Ciências da Vida - ICV. Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Biologia Molecular, 2021.

1. Hospitalizações por micoses. 2. Mortalidades por micoses. 3. Clima. I. Ferreira, Gabriella Freitas, orient. II. Título.

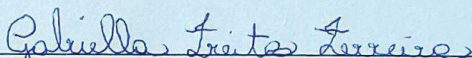
Ronaldo Aquino Dusi de Nazareth

**Influência de fatores climáticos na morbidade/mortalidade de micoses em Minas Gerais
e avaliação de plantas nativas para tratamento de micoses**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa Multicêntrico de Pós-graduação em Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal de Juiz de Fora - *campus* Governador Valadares como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Bioquímica e Biologia Molecular. Área de concentração: Bioquímica e Biologia Molecular.

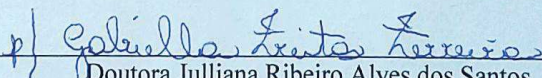
Aprovada em 6 de abril de 2021.

BANCA EXAMINADORA



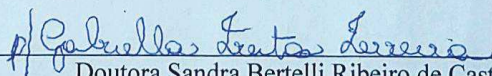
Doutora Gabriella Freitas Ferreira - Orientadora

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) – *campus* Governador Valadares

p/ 

Doutora Julliana Ribeiro Alves dos Santos

Universidade CEUMA (Uniceuma)

p/ 

Doutora Sandra Bertelli Ribeiro de Castro

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) – *campus* Governador Valadares

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que guiou minha jornada e me manteve forte para alcançar meus objetivos.

Esta dissertação representa o fim de um ciclo de muito trabalho, estudo e dedicação. Só foi possível realizá-la através da contribuição de muitas pessoas, sendo que, é a estas que aqui deixo o meu agradecimento.

À minha orientadora Profa. Dra. Gabriella F. Ferreira por acreditar no meu trabalho, pelo apoio e ajuda, pela confiança depositada, pelos ensinamentos fornecidos ao longo do mestrado e pela preocupação com meu futuro profissional.

Aos membros da Banca, por aceitarem participar e doar parte do seu tempo para apreciar este trabalho.

Aos professores do mestrado, que contribuíram muito, sendo também responsáveis pela conclusão dessa etapa em minha vida.

Aos secretários do Programa de Pós-graduação, Joicy e Oyama, pela atenção e boa vontade em solucionar os nossos problemas relacionados ao programa.

Aos professores, colegas e amigos da Universidade Federal de Juiz de Fora/GV e do Programa de Pós-Graduação Multicêntrico de Bioquímica e Biologia Molecular. Vocês são especiais e foram importantes ao tornarem os meus dias mais gratificantes. Vocês estarão sempre em minhas melhores lembranças.

À Universidade Federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares e ao Programa Multicêntrico de Bioquímica e Biologia Molecular, na pessoa da Prof.^a Dr.^a Cibele Velloso Rodrigues, coordenadora, pela oportunidade de crescimento acadêmico e profissional.

À CAPES, ao CNPq e a UFJF, pelo auxílio financeiro.

A todos aqueles que, de alguma forma, estiveram e estão próximos de mim, fazendo esta etapa valer cada vez mais a pena.

Especialmente aos meus pais, irmãs, sobrinhas, familiares e amigos, que sempre me apoiaram e confiaram em mim. Obrigada por cada palavra de incentivo, por toda vibração a cada conquista. Essa vitória também é de vocês!

RESUMO

Micoses sistêmicas são um importante problema de saúde pública em todo o mundo, por serem negligenciadas, relacionadas a regiões com baixo desenvolvimento humano e sob influência de condições climáticas. Nesse sentido, o desenvolvimento de novos agentes antifúngicos, como advindos de plantas nativas, é essencial para essas populações. Assim, este estudo teve como objetivo analisar a influência do clima e de variáveis sociodemográficas na prevalência de micoses sistêmicas em Minas Gerais durante o período de 1998 a 2018 e avaliar atividade antifúngica *in vitro* de plantas nativas do Brasil. Foram determinadas as correlações entre Hospitalização por Micoses (HM) / Mortalidade por Micoses (MM) e dados sociodemográficos (densidade demográfica, facilidade de acesso ao SUS, IDH e esgotamento sanitário), ambientais (velocidade máxima do vento, velocidade média do vento, precipitação total, número de dias de precipitação, umidade relativa, temperatura máxima e temperatura mínima) e cobertura vegetal através do coeficiente de correlação de postos de Spearman. Os dados foram obtidos em bancos de dados nacionais durante o período selecionado. Já a atividade antifúngica dos extratos etanólicos das folhas de *Euphorbia prostrata* e *Garcinia gardneriana* foi avaliada através do teste de microdiluição em caldo utilizando linhagens de *C. albicans*, *C. neoformans* e *C. gattii*. Os resultados mostraram que cidades com densidade demográfica elevada e maior número de estabelecimentos do SUS possuem menor % de frequência de HM / MM. Já municípios com maior IDH possuem menor % de frequência de mortalidade por paracoccidiodomicose. Observou-se que a maioria das cidades mineiras com maior % de frequência relativa anual de HM e maior % de frequência relativa anual de MM por aspergilose e candidíase são de clima temperado. Os dados mostraram que a velocidade do vento é um fator climático que influenciou de maneira significativa na HM. Em relação as plantas, os extratos etanólicos não apresentaram atividade antifúngica promissora, com CIM > 100mg/L. Nossos dados mostraram que o clima exerce importante influência sobre a HM e MM, sendo necessários mais estudos para entender melhor a relação clima e micoses.

Palavras-chave: Hospitalizações por micoses; Mortalidades por micoses; Clima.

ABSTRACT

Systemic mycoses are an important public health problem because they are neglected. It's related to regions with low human development and under the influence of climatic conditions. In this way, the development of new antifungal agents from native plants is essential for these populations. This study aimed to analyze the influence of climate and sociodemographic variables on the prevalence of systemic mycoses in Minas Gerais during the period from 1998 to 2018 and to evaluate in vitro antifungal activity of plants native to Brazil. The correlation between Mycosis Hospitalizations (MH) and Mortality by Mycosis (MM), sociodemographic and climatic data obtained in national databases during the selected period using Spearman's rank correlation coefficient. The minimum inhibitory concentration (MIC) of the ethanolic extracts of the *Euphorbia prostrata* and *Garcinia gardneriana* leaves was determined for *C. albicans*, *C. neoformans* and *C. gattii* by broth microdilution test. Cities with high demographic density and larger amounts of SUS establishments have a lower % of MH / MM frequency. On the other hand, municipalities with higher HDI have a lower % of frequency of mortality by paracoccidioidomycosis. It was observed that most cities in Minas Gerais with the highest % of relative annual frequency of MH and MM due to aspergillosis and candidiasis have temperate climate. The data showed that wind speed is a climatic factor that significantly influenced MH. In relation to plants, ethanolic extracts did not show promising antifungal activity, with MIC > 100mg / L. Our data showed that climate has an important influence on MH and MM, and further studies are needed to better understand the relationship between climate and mycoses.

Keywords: Hospitalizations for mycosis; Mortality for mycosis; Climate.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1-Letras usadas na classificação climática de Köppen-Geiger no Brasil.....	33
Figura 1 -Mapa de classificação climática de Koppen-Geiger para o Brasil.....	34
Figura 2-Mapa do estado de Minas Gerais com os tipos de climas segundo a Classificação Climática de Köppen-Geiger.....	35
Figura 3 -As 23 Estações climáticas de Minas Gerais utilizadas para dados climáticos e suas relações com HM e % de frequência de HM	45
Figura 4 -As 26 Estações climáticas de Minas Gerais utilizadas para dados climáticos e suas relações com MM e % de frequência de MM	46
Figura 5-As 50 cidades de Minas Gerais com maior número de casos de hospitalizações por micoses (HM)	51
Quadro 2-% de frequências de casos de micoses e dados sociodemográficos.....	52
Figura 6- Correlação entre % de frequência de hospitalização por micoses (HM) e dados sociodemográficos.....	53
Figura 7-Cidades que apresentaram dois casos ou mais de mortalidade por micoses.....	55
Figura 8 -Cidades de Minas Gerais com maiores % de frequência de MM e seus respectivos climas.....	56
Figura 9-Correlação entre % de frequência de mortes por paracoccidomicose e dados sociodemográficos.....	58
Figura 10-Correlação entre % de frequência de mortes por criptococose e dados sociodemográficos.....	59
Figura 11-Correlação entre % de frequência de mortes por candidíase e dados sociodemográficos.....	60
Figura12-Dez cidades de Minas Gerais com maiores % de frequência de hospitalizações por micoses.....	62
Figura 13-Correlação de % de frequência de hospitalizações por micoses e a média anual para variáveis climáticas e cobertura vegetal.....	63
Quadro 3-Cidades que apresentaram correlação significativa com cobertura vegetal e/ou variáveis climáticas	66

Figura 14-Correlação de % de frequência de mortalidade por paracoccidiodomicose e a média anual para variáveis climáticas e cobertura vegetal	68
Figura 15-Correlação de % de frequência de mortalidade por criptococose e a média anual para variáveis climáticas e cobertura vegetal.....	70
Figura 16-Correlação de % de frequência de mortalidade por candidíase e a média anual para variáveis climáticas e cobertura vegetal.....	72
Figura 17-Correlação de % de frequência de mortalidade por aspergilose e a média anual para variáveis climáticas e cobertura vegetal.....	74
Figura 18 -Correlação de % de frequência de mortalidade por histoplasmosse e a média anual para variáveis climáticas e cobertura vegetal.....	76
Quadro 4-Concentração Inibitória Mínima dos extratos etanólicos das plantas <i>Euphorbia prostrata</i> e <i>Garcinia gardneriana</i> frente a linhagens de <i>Cryptococcus</i> e <i>C. albicans</i>	77
Figura 19 - Potencial eólico no Estado de Minas Gerais (região Sudeste).....	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Af	Clima equatorial úmido
Am	Clima tropical de monção – chuvas no verão
Aw	Clima tropical de savana com estação seca de inverno
BSh	Clima semiárido seco e quente
BWh	Clima árido desértico seco e quente
Cfa	Clima temperado úmido com verão quente
Cfb	Clima temperado úmido com verão temperado
CIM	Concentração Inibitória Mínima
Cwa	Clima temperado úmido com inverno seco e verão quente
Cwb	Clima temperado úmido com inverno seco e verão morno
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DTN	Doenças Tropicais Negligenciadas
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
HM	Hospitalizações por Micoses
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
INMET	Instituto Nacional de Meteorologia
IVDN	Índice de Vegetação por Diferença Normalizada
MM	Mortalidades por Micoses
OMS	Organização Mundial da Saúde
PIB	Produto Interno Bruto
PPT	Precipitação
RPMI	Meio <i>Roswell Park Memorial Institute</i>
SHI/SUS	Sistema de Internação Hospitalar-SUS no Brasil
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
UBS	Unidade Básica de Saúde
UFC	Unidade Formadora de Colônia

UFJF/GV	Universidade Federal de Juiz de Fora – Campus GV
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva de Neonatos
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1	MICOSES SISTÊMICAS PRIMÁRIAS E MICOSES SISTÊMICAS OPORTUNISTAS	14
2.2.1	CONCEITO	14
2.1.2	HISTOPLASMOSE	14
2.1.3	PARACOCCIDIOIDOMICOSE	16
2.1.4	CRÍPTOCOCOSE	18
2.1.5	CANDIDÍASE	20
2.1.6	ASPERGILOSE	22
2.2	ASPECTOS SOCIAIS E EPIDEMIOLÓGICOS DAS MICOSES SISTÊMICAS PRIMÁRIAS E MICOSES SISTÊMICAS OPORTUNISTAS	24
2.2.1	MICOSES COMO DOENÇAS NEGLIGENCIADAS	24
2.2.2	EPIDEMIOLOGIA DAS MICOSES SISTÊMICAS PRIMÁRIAS E OPORTUNISTAS	27
2.3	ASPECTOS CLIMÁTICOS DAS MICOSES SISTÊMICAS PRIMÁRIAS E MICOSES SISTÊMICAS OPORTUNISTAS	30
2.3.1	CONCEITO DE CLIMA	30
2.3.2	VARIÁVEIS CLIMÁTICAS	31
2.3.3	TIPOS CLIMÁTICOS	32
2.3.4	INTERFERÊNCIA DO CLIMA NA PREVALÊNCIA/INCIDÊNCIA DE MICOSES SISTÊMICAS PRIMÁRIAS E MICOSES SISTÊMICAS OPORTUNISTAS	35
2.4	PLANTAS NATIVAS	37
2.4.1	<i>EUPHORBIA PROSTRATA</i>	38
2.4.2	<i>GARCINIA GARDNERIANA</i>	39
3	OBJETIVOS	41
3.1	GERAL	41
3.2	ESPECÍFICOS	41
4	METODOLOGIA	42
4.1	ANÁLISE DE DADOS SANITÁRIOS, SOCIODEMOGRÁFICOS E CLIMÁTICOS	42
4.1.1	ÁREA DE ESTUDO	42
4.1.2	COLETA DE DADOS SECUNDÁRIOS	43

4.1.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA	47
4.2	ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DAS PLANTAS	47
4.2.1	OBTENÇÃO DO EXTRATO ETANÓLICO	48
4.2.2	TESTE DE SUSCETIBILIDADE AOS EXTRATOS <i>IN VITRO</i>	48
5	RESULTADOS	50
5.1	CORRELAÇÃO DOS DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS COM A % DE FREQUÊNCIA DE HOSPITALIZAÇÃO POR MICOSES (HM)	50
5.2	CORRELAÇÃO DOS DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS COM A % DE FREQUÊNCIA DE MORTALIDADE POR MICOSES (MM)	53
5.3	CORRELAÇÃO DOS DADOS CLIMÁTICOS E COBERTURA VEGETAL COM A HOSPITALIZAÇÃO POR MICOSES (HM)	60
5.4	CORRELAÇÃO DOS DADOS CLIMÁTICOS E COBERTURA VEGETAL COM A MORTALIDADE POR MICOSES (MM)	67
5.5	ATIVIDADE ANTIFÚNGICA <i>IN VITRO</i> DAS PLANTAS <i>EUPHORBIA PROSTRATA</i> E <i>GARCINIA GARDNERIANA</i>	77
6	DISCUSSÃO	78
7	CONCLUSÃO	88
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89

1 INTRODUÇÃO

As doenças fúngicas estão entre as principais preocupações de saúde pública. Estimativas apontam que as micoses afetam mais de um bilhão de pessoas em todo o mundo e matam aproximadamente 1,5 milhão de pessoas anualmente. Esta taxa de mortalidade é semelhante à taxa de tuberculose e três vezes maior do que a mortalidade por malária (BONGOMIN et al., 2017).

A incidência das infecções sofre influência de variáveis climáticas, socioeconômicas, culturais, além de fatores relacionados com a suscetibilidade de cada indivíduo (DA SILVA et al., 2018). As condições climáticas, como chuvas, inundações, umidade e ondas de calor, têm efeitos bem documentados em doenças infecciosas. A maioria das investigações sobre mudanças no clima e o risco de doenças infecciosas envolve mudanças ambientais que facilitam a disseminação de microrganismos em novas regiões, colocando em risco populações antes não atingidas (POLGREEN, P.; POLGREEN, E., 2018). Estudos que avaliam o impacto do clima sobre a incidência de micoses no Brasil são raros. É importante concentrar esforços na descoberta dos mecanismos pelos quais o clima afeta as doenças fúngicas, a fim de ajudar a antecipar e até prever surtos, projetar soluções e concentrar recursos limitados (POLGREEN, P.; POLGREEN, E., 2018).

A pobreza cria um ambiente favorável para manutenção da transmissão de muitas doenças infecciosas, entre elas algumas micoses. Micetoma e cromoblastomicose são exemplos de micoses classificadas como doenças tropicais negligenciadas (DTN) (WHO, 2016), portanto são um flagelo persistente no histórico das populações excluídas. DTN são um grupo de doenças infecciosas que estão fortemente associadas às condições de pobreza verificadas, em sua grande maioria, nos países de baixa e média renda (ANDRADE, 2015). Por exemplo, Minas Gerais é um estado brasileiro marcado por profundas desigualdades econômicas regionais: regiões ricas, localizadas no eixo centro-sul, e as regiões pobres, localizadas no eixo norte-leste do estado. A renda média mensal em 2018 foi de apenas R\$ 1322,00, com rendimentos mais baixos no eixo norte-leste, que também possuem menor acesso a esgoto sanitário adequado e apresentaram as maiores taxas de desnutrição (IBGE, 2018).

No Brasil não há vacinas aprovadas para as micoses, as opções de fármacos antifúngicos são restritas e o tratamento terapêutico das micoses pode custar até

R\$400 mil por paciente dependendo da doença. Esse cenário mostra que é imperativa a busca por novas substâncias químicas para o tratamento de infecções fúngicas (RODRIGUES, 2019).

É importante lembrar que aproximadamente 25% dos medicamentos disponíveis foram desenvolvidos direta ou indiretamente a partir das plantas (CALIXTO, 2001). O Brasil tem papel de destaque nesse contexto, visto que detém 24% da biodiversidade mundial das plantas superiores (BRASIL, 2006). Esse fato, adicionado a informação de que a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece que 85% da população dos países em desenvolvimento utilizam plantas medicinais ou seus derivados para seus cuidados básicos de saúde (BRASIL, 2006), é urgente a realização de estudos que visem identificar a atividade antifúngica de plantas nativas do Brasil.

Dado o exposto, o objetivo desse trabalho foi avaliar se as hospitalizações por micoses em Minas Gerais são influenciadas por questões sociodemográficas e climáticas durante o período de 1998 a 2018 e mensurar a atividade antifúngica *in vitro* de plantas nativas do Brasil para essas micoses.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 MICOSES SISTÊMICAS PRIMÁRIAS E MICOSES SISTÊMICAS OPORTUNISTAS

2.2.1 Conceito

Micoses sistêmicas primárias e micoses sistêmicas oportunistas são doenças causadas pelo desenvolvimento e multiplicação, respectivamente, de fungos oportunistas e patogênicos primários, em diferentes órgãos (FERREIRA, 2013). As micoses sistêmicas primárias possuem como principais agentes etiológicos fungos dimórficos, capazes de causar infecção em hospedeiros imunocompetentes (PALMEIRA, 2014). Os principais fungos causadores de micoses sistêmicas primárias no Brasil e de relevância médica são *Histoplasma capsulatum* (histoplasmose), *Paracoccidioides brasiliensis* (paracoccidioidomicose) e *Cryptococcus gattii* (criptococose) (CAPONE et al, 2010).

Já as micoses oportunistas são infecções causadas por fungos de baixa patogenicidade, que convivem pacificamente com o hospedeiro, mas que, ao encontrar condições favoráveis, como distúrbios do sistema imunológico, podem invadir os tecidos e causar infecções (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004). O surgimento deve-se a fatores como a imunossupressão causada pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) ou induzida por transplantes ou, ainda, resultante da quimioterapia com antitumorais (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004). Os principais fungos causadores das infecções oportunistas no Brasil mais prevalentes são *Candida albicans* (candidíase), *Aspergillus fumigatus* (aspergilose) e *Cryptococcus neoformans* (criptococose) (NAKAMURA; CALDEIRA; AVILA, 2013).

2.1.2 Histoplasmose

Histoplasmose é uma micose causada por um fungo dimórfico, o *Histoplasma capsulatum*, que pode apresentar desde uma infecção assintomática até uma forma disseminada progressiva. Duas variedades do fungo são patogênicas em

humanos: *H. capsulatum* var. *capsulatum* e *H. capsulatum* var. *duboisii* (ANTINORI et al., 2006).

O habitat deste patógeno é o solo contendo fezes de aves e morcegos, que servem como um bom meio de crescimento para o organismo, podendo persistir no ambiente, após a contaminação, por longos períodos de tempo. As aves não albergam o fungo devido à alta temperatura corporal, mas os morcegos podem ser portadores crônicos, excretando formas viáveis em suas fezes. O homem adquire a infecção através da inalação de conídios presentes na natureza (exemplo: cavernas com morcegos, galinheiros, etc) (FERREIRA, 2009).

O fungo *Histoplasma capsulatum* é encontrado principalmente em cavernas, um local que, por suas condições de clima, temperatura, deposição de matéria orgânica, entre outros fatores favorece o seu desenvolvimento, podendo ser encontrado em diferentes substratos e locais dentro do ambiente subterrâneo. Possui uma fácil dispersão, aumentando a chance de contaminação principalmente de profissionais da área. A doença causada por esse fungo é descrita na literatura como a doença do espeleólogo. Casos descritos em espeleólogos ou turistas são bastante relatados na literatura (MOREIRA, 2015).

O diagnóstico de histoplasmose deve ser pautado na presença do fungo por cultura, exame histológico ou testes sorológicos, além dos achados clínicos e radiológicos. O isolamento do fungo em meios de cultura específicos é demorado e atualmente carece de sensibilidade (MATOS; FELIPE-SILVA; OTOCH, 2018). Algumas técnicas de biologia molecular podem melhorar ainda mais o diagnóstico da histoplasmose, particularmente para a detecção de doença em um estágio inicial e para melhorar a especificidade, no entanto ainda não são usados na clínica médica (GUIMARÃES; NOSANCHUK; ZANCOPE-OLIVEIRA, 2006).

As manifestações clínicas da histoplasmose dependem da intensidade da exposição e do sistema imunológico do hospedeiro. Em uma exposição de pequena intensidade, cerca de 90% das pessoas têm uma infecção assintomática. A maioria das pessoas saudáveis infectadas com *H. capsulatum* desenvolvem infecções subclínicas ou doenças respiratórias autolimitadas, com sintomas semelhantes aos de uma gripe, como febre, calafrios, dor de garganta, tosse, mialgias e dor torácica (CALZA et al., 2003, MURRAY; ROSENTHAL; PFEALLER, 2006).

Formas graves ou disseminadas de histoplasmose geralmente ocorrem em indivíduos imunocomprometidos, os quais podem apresentar uma infecção adquirida

ou uma reativação de fungos latentes de granulomas calcificados persistentes (geralmente em regiões não endêmicas). As complicações da histoplasmose consistem em insuficiência respiratória aguda, inflamações, como linfadenopatia com obstrução brônquica, artrite, artralguas ou pericardite (CALZA et al., 2003, MURRAY; ROSENTHAL; PFEALLER, 2006).

A anfotericina B ainda é a terapia de escolha para essa micose disseminada. Por outro lado, o itraconazol é uma terapia alternativa eficaz para pacientes que não necessitam de hospitalização ou que não toleram a anfotericina B, e pode ser usada também como profilaxia para pacientes com infecção avançada pelo VIH (CALZA et al., 2003).

2.1.3 Paracoccidioidomicose

A paracoccidioidomicose é uma doença com amplo espectro de apresentações clínicas e que afeta pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos (MACEDO et al., 2019). *Paracoccidioides spp.* é um complexo de fungos termodimórficos, composto por cinco espécies do gênero: *Paracoccidioides brasiliensis*, *P. lutzii*, *P. americana*, *P. restrepiensis* e *P. venezuelensis* (TOMAZETT et al., 2019). Essa doença, em contraste com outras micoses sistêmicas, não é uma doença oportunista, não ocorrendo somente em imunossuprimidos (DIÓGENES, 2013). Em Minas Gerais, a paracoccidioidomicose foi a micose que causou maior número de óbitos entre 1998 a 2017 (DATASUS, 2019).

As condições adequadas ao crescimento do fungo são a alta umidade, muita vegetação, temperaturas moderadas e solo ácido. Estas condições são predominantes nas zonas junto aos rios. Apesar destas condições serem favoráveis ao desenvolvimento de *P. brasiliensis*, este não tem o seu habitat ainda bem definido. A porta de entrada é a inalação ou inoculação traumática (MURRAY; ROSENTHAL; PFEALLER, 2006).

Esta doença ocorre mais em pessoas que habitam em zonas rurais, uma vez que têm maior contato com o solo (MURRAY; ROSENTHAL; PFEALLER, 2006). Os maiores fatores de risco para a aquisição da infecção de paracoccidioidomicose são atividades humanas relacionadas a manipulação do solo contaminado pelo fungo, como: atividades agrícolas, movimentação de terra, jardinagem e transporte de

produtos vegetais. A transmissão do fungo de pessoa para pessoa ainda não foi relatada (RAMOS-E-SILVA; SARAIVA, 2008).

A infecção afeta principalmente os pulmões e é adquirida pela inalação de conídios ou fragmentos miceliais de *Paracoccidioides spp.*, que se tornam aerossolizados após a movimentação do solo. Uma vez dentro do hospedeiro, o fungo se diferencia em células leveduriformes e esse processo dimórfico pode levar à patogênese (MACEDO et al., 2019).

O diagnóstico de paracoccidioidomicose é feito pelo isolamento e identificação do fungo, por exame micológico direto, ou por exame histopatológico, citopatológico ou citológico após punção-biópsia ou cultura, e também por meio de técnicas sorológicas, achados radiológicos e exames neurológicos (RAMOS-E-SILVA; SARAIVA, 2008).

A infecção de paracoccidioidomicose pode ser controlada e/ou eliminada pelo sistema imune inato após a inalação, e acredita-se que seja a principal razão pela qual a maioria das infecções é assintomática. No entanto, pode progredir para uma forma disseminada aguda/subaguda que pode afetar linfonodos, fígado, baço, intestino, articulações dos ossos e meninges ou a uma doença pulmonar crônica (MACEDO et al., 2019).

A forma pulmonar crônica da doença pode ser incapacitante devido ao desenvolvimento de fibrose pulmonar (MACEDO et al., 2019). A infecção primária é quase sempre subclínica em indivíduos que apresentam um sistema imunológico competente. Se o hospedeiro se tornar imunocomprometido, ocorrerá uma reativação tardia, resultando em infecção crônica (RAMOS-E-SILVA; SARAIVA, 2008). A forma pulmonar crônica da doença afeta, majoritariamente, os adultos. Os problemas respiratórios, muitas vezes são a única manifestação clínica. A doença vai avançando lentamente durante meses ou até mesmo anos, com sintomas de tosse persistente, expectoração purulenta, dor torácica, perda de peso, dispneia e febre (MURRAY; ROSENTHAL; PFEALLER, 2006).

As drogas clássicas utilizadas na paracoccidioidomicose são sulfonamidas, anfotericina B e derivados imidazólicos, como cetoconazol, itraconazol e fluconazol. O voriconazol, um antifúngico triazólico de segunda geração, disponível na forma oral e intravenosa, constitui uma importante alternativa terapêutica, principalmente nos casos de envolvimento do sistema nervoso central (RAMOS-E-SILVA; SARAIVA, 2008).

2.1.4 Criptococose

A criptococose é uma importante infecção fúngica, afetando globalmente pessoas imunocomprometidas e imunocompetentes (HAGEN et al., 2017). É causada por fungos leveduriformes capsulados do gênero *Cryptococcus spp.* (LIMA, 2019). Esse fungo apresenta, na sua estrutura celular, cápsula de polissacarídeos que lhe confere antigenicidade (REOLON; PEREZ; MEZZARI, 2004).

A maioria dos casos de criptococose é causada por membros dos complexos *Cryptococcus gattii* e *Cryptococcus neoformans*, enquanto infecções com outras espécies raramente são relatadas, mas consideradas emergentes em pacientes imunodeprimidos: *Cryptococcus laurentii*, *Cryptococcus albidus*, *Cryptococcus humicola* e *Cryptococcus curvatus* (ARAUJO JUNIOR et al., 2015). *C. neoformans var. neoformans* e *C. neoformans var. grubii* são patógenos oportunistas e *C. gattii* é um patógeno primário. Cinco sorotipos são reconhecidos atualmente por *Cryptococcus neoformans/gattii*: A, B, C, D, e AD. (ARAUJO JUNIOR et al., 2015). A distinção entre esses diferentes sorotipos baseia-se na reação imunológica ao antissoro produzida contra o polissacarídeo e diferentes componentes da cápsula da levedura (RAMOS et al., 2015). A taxonomia dos complexos de espécies de *C. gattii* e *C. neoformans* mostra diferenças entre as duas espécies em termos de genética, fisiologia, patogenicidade e ecologia (HAGEN et al., 2016). Através de informações moleculares e de estudos evolucionários, cada uma das duas espécies compreende ainda quatro tipos moleculares: *C. neoformans* (VNI a VNIV) e *C. gattii* (VGI a VGIV) (SEVERO, C.; GAZZONI; SEVERO, L, 2009).

A espécie *C. gattii* encontra-se com maior frequência nas zonas tropicais ou subtropicais, tendo sido isolada primariamente em eucaliptos (MURRAY; ROSENTHAL; PFEALLER, 2006). Enquanto, que a *C. neoformans var neoformans* habita em pombos e aves, e no solo contaminado por excrementos destes, ricas em fontes de nitrogênio, como uréia e creatinina (RAMOS et al., 2015).

A infecção criptocócica ocorre principalmente pela inalação de propágulos infecciosos (células de levedura ou basidiósporos pouco encapsulados) de reservatórios ambientais com deposição em alvéolos pulmonares (MAZIARZ; PERFECT, 2016).

Há uma predileção de *C. neoformans* por infecção do sistema nervoso central (SNC) e *C. gattii* por infecção pulmonar (BIELSKA; MAY, 2015). Acredita-se que o patógeno *C. gattii* seja clinicamente mais virulento que *C. neoformans*, uma vez que *C. gattii* causa mais lesões nos pulmões e nos cérebros de pacientes afetados do que *C. neoformans* (CHATURVEDI; CHATURVEDI, 2011). Vários fatores de virulência são listados para *C. neoformans* e *C. gattii*: diâmetro de cápsula polissacarídica, produção de melanina, capacidade de crescimento a 37 °C, produção das enzimas fosfolipase, proteinase e urease (PEDROSO, 2008).

O diagnóstico definitivo de criptococose é feito pelo isolamento de *Cryptococcus spp.* de uma amostra clínica ou detecção direta do fungo por meio de coloração de fluidos corporais com tinta da Índia. Existem vários outros métodos utilizados para o diagnóstico de criptococose, incluindo histopatologia de tecidos infectados e métodos sorológicos. Os métodos moleculares, embora disponíveis e amplamente utilizados para fins de pesquisa, não são usados atualmente na prática clínica de rotina (MAZIARZ; PERFECT, 2016). A imagem dos pulmões, cérebro e outros locais clinicamente apropriados é essencial para a criptococose, porque o tipo e a duração da indução e a terapia antifúngica total são dependentes do local (MCMULLAN; SORRELL; CHEN, 2013).

As formas clínicas mais comuns são a neurocriptococose, a criptococose pulmonar e a infecção disseminada (LOURENÇO, 2008). Além de *C. neoformans* e *C. gattii* terem uma grande predileção por estabelecer doença clínica nos pulmões e no SNC, outros locais de infecção menos frequentes incluem pele, próstata, olhos e ossos/articulações. No entanto, deve ser enfatizado que esta levedura pode disseminar amplamente e infectar a maioria dos órgãos em pacientes gravemente imunossuprimidos e, portanto, tem a capacidade de aparecer em qualquer local do corpo humano (MAZIARZ; PERFECT, 2016).

A infecção pulmonar pode ser assintomática ou pode progredir para uma pneumonia com insuficiência respiratória, colocando o doente em risco de vida, principalmente o que tem o vírus da imunodeficiência humana (VIH). Ao atingir o SNC, *C. neoformans* causa meningite e meningoencefalite, podendo apresentar-se como subaguda ou crônica, mas também pode ser fulminante. Os sinais e os sintomas variam de pessoa para pessoa e dependem do estado do sistema imunológico do paciente (MURRAY; ROSENTHAL; PFEALLER, 2006). Classicamente, os pacientes com criptococose meníngea apresentam um quadro clínico composto por dor de

cabeça e febre, com duração de aproximadamente duas semanas. Muitos desses pacientes também apresentam náusea, vômito, envolvimento do nervo craniano e diminuição da acuidade visual devido à hipertensão intracraniana. Se a doença progride sem tratamento, são observadas alterações mentais, convulsões e uma diminuição do estado de consciência levando ao coma (FIRACATIVE et al., 2018).

De maneira geral, utiliza-se anfotericina B em combinação com 5-flucitosina e / ou fluconazol para o tratamento da criptococose (BIELSKA; MAY, 2015). A profilaxia com fluconazol demonstrou ser eficaz na prevenção da criptococose em pacientes com SIDA avançada em áreas endêmicas (MAZIARZ; PERFECT, 2016).

2.1.5 Candidíase

Candidíase é uma infecção relacionada a alta morbidade e mortalidade (KULLBERG; ARENDRUP, 2015). As infecções fúngicas causadas por leveduras do gênero *Candida spp.* aumentaram nos últimos anos em razão de diferentes fatores, dentre eles o aumento de indivíduos imunocomprometidos e a utilização indiscriminada de antibióticos de amplo espectro. Essas leveduras são normalmente encontradas em diversos sítios anatômicos, incluindo o trato gastrointestinal, de 20% a 80% dos adultos saudáveis e a mucosa vaginal de 20% a 30% das mulheres. As leveduras do gênero *Candida spp.*, como *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* e *C. guilliermondii* são as principais causadoras desta patologia, podendo ser identificadas por métodos fenotípicos e moleculares (SANTOS, 2018).

As espécies de *Candida spp.* são residentes da microbiota humana normal e são tipicamente encontradas no trato gastrointestinal, no trato geniturinário e na pele (KULLBERG; ARENDRUP, 2015). *C. albicans* (o representante mais abundante e clinicamente significativo do gênero *Candida*) possui uma variedade de características microbiológicas que a equipam com adaptabilidade para colonizar a mucosa ao lado das bactérias e existir em um estado mutualístico, ou se tornar patogênico e invasivo (PENDLETON; HUFFNAGLE; DICKSON, 2017). Além de colonizar o homem, podem ser encontradas no solo, água, vegetais, alimentos e em diversos ambientes, inclusive hospitalares (GIOLO; SVIDZINSKI, 2010).

A patogênese geralmente resulta de uma combinação de aumento da carga fúngica com uma alteração da pele e membranas mucosas, como meio de manter os

patógenos externos (KULLBERG; ARENDRUP, 2015). A severidade e cronicidade da candidíase oral em pacientes com SIDA são atribuídas, principalmente, à imunodeficiência induzida pelo VIH nos indivíduos afetados, a saber, perda de funções de célula T auxiliar e redução do número de linfócitos T CD4 (COSTA; FELIPE; GAZIRI, 2008).

Infecções graves devido a estes organismos são geralmente referidas como candidíase invasiva. *Candida spp.* causa infecções em mucosas, incluindo aquelas que envolvem a orofaringe, esôfago e vagina (KULLBERG; ARENDRUP, 2015).

A candidíase invasiva é uma manifestação clínica mais difícil de diagnosticar, pois está associada a várias síndromes envolvendo órgãos como o fígado, baço, coração, olhos, peritônio, rins, ossos, meninges e pulmões, com ou sem candidemia concomitante. Tradicionalmente, os doentes mais frequentemente afetados são os pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI), aqueles submetidos à cirurgia abdominal e pacientes neutropênicos (ANTINORI et al., 2016).

O padrão ouro tradicional para o diagnóstico são culturas de sangue ou outros fluidos estéreis, ou a demonstração histopatológica de doença invasiva dos tecidos (ANTINORI et al., 2016). É imprescindível a confirmação laboratorial da candidemia por meio da técnica da hemocultura. O desenvolvimento e o aperfeiçoamento das técnicas de biologia molecular utilizando o ácido desoxirribonucleico (DNA) de agentes infecciosos têm-se mostrado uma estratégia clinicamente viável para diagnóstico (GIOLO; SVIDZINSKI, 2010).

As formas clínicas podem ser divididas em cutaneomucosas, sistêmicas e alérgicas. Na candidíase mucosa, os tecidos mais atingidos são os do trato digestório e as genitálias. Na cutânea, as áreas intertriginosas da pele como virilhas, axilas e dobras da pele em geral, interdigitais das mãos e dos pés e as unhas. Na sistêmica, a infecção pode atingir diversos órgãos, causando candidíase pulmonar, candidemia, endocardite, nefrite e outros. Já a alérgica se caracteriza por diversos quadros, onde se observam lesões cutâneas do tipo vesiculosas a lesões eczematóides. (BARBEDO; SGARBI, 2010).

As equinocandinas (caspofungina, anidulafungina e micafungina) demonstram atividade fungicida significativa contra a maioria das espécies de *Candida spp.* Para pacientes que foram previamente expostos a equinocandinas por períodos

prolongados, os triazóis podem ser o agente preferencial em tais casos (KULLBERG; ARENDRUP, 2015).

2.1.6 Aspergilose

A aspergilose é uma doença causada por fungos filamentosos do gênero *Aspergillus spp.* (SILVA et al., 2009). Estes são os fungos mais comuns do planeta (PIANETTI FILHO et al., 2005). A principal espécie causadora de aspergilose é *A. fumigatus*, seguida de *A. flavus*, *A. niger* e *A. terreus* (REICHERT LIMA, 2018). A espécie *A. fumigatus* é o agente etiológico responsável por quase todos os casos de aspergilose (SÁ, 2018). As espécies de *Aspergillus spp.* continuam sendo importantes causa de infecção com risco de vida em pacientes imunocomprometidos (PATTERSON et al., 2016).

O gênero *Aspergillus spp.* é composto por espécies saprobióticas que habitam o solo e matéria orgânica morta (BRANDÃO, 2012). Podem estar presentes em adubo, feno, cereais, vegetais e até em ambiente hospitalar (PIANETTI FILHO et al, 2005). A reprodução assexuada origina conidióforos, estruturas especializadas que dão origem aos conídios, propágulos infectantes das espécies de *Aspergillus spp.*, que quando produzidos são liberados no ar. A principal função dos conídios é a dispersão do fungo e preservação do genoma fúngico em condições ambientais adversas (BRANDÃO, 2012). *A. fumigatus* é mais presente em clima temperado e *A. niger* e *A. flavus* em clima tropical. Dão origem a grande quantidade de conídios pequenos, lisos ou rugosos que são circulados facilmente pelo ar (HELOISE, 2019).

A inalação de esporos de *Aspergillus spp.* é o modo habitual do homem desenvolver a infecção, sendo o período de incubação ainda desconhecido. Nos pulmões os esporos originam hifas que podem invadir os tecidos próximos ou mesmo outros órgãos. Contudo, as consequências da inalação destes esporos dependem essencialmente do estado imunológico dos indivíduos (SÁ, 2018).

Uma comparação do crescimento de *A. fumigatus*, *A. flavus* e *A. niger* mostra uma correlação entre a taxa de germinação e prevalência de patógenos. As taxas de germinação dessas espécies foram semelhantes em temperaturas até 30°C, mas diferiu a 37°C e 41°C. Especula-se que o crescimento em altas temperaturas pode

induzir a expressão de genes de virulência que conferem benefícios adicionais, embora faltem evidências para esta teoria (BRANDÃO, 2012).

O padrão ouro para diagnosticar a aspergilose invasiva é o exame histopatológico ou citopatológico pulmonar obtido por toracoscopia ou biópsia do pulmão. Outro método comumente utilizado na identificação da aspergilose pulmonar invasiva é a tomografia computadorizada do tórax do paciente. Outra possibilidade de diagnóstico é a detecção de antígenos de *Aspergillus spp.* nos fluídos corporais (GAVRONSKI; BOTELHO; CORDOVA, 2016).

O espectro de aspergilose abrange uma vasta gama de entidades clínicas, a partir de formas não invasivas, tais como aspergilose broncopulmonar alérgica e aspergilose pulmonar crônica, e aspergilose pulmonar invasiva com possível difusão generalizada (CADENA; THOMPSON; PATTERSON, 2016).

Embora afetando mais frequentemente os pulmões, a aspergilose pode se desenvolver em qualquer sistema orgânico e a doença disseminada é particularmente comum entre os pacientes com granulocitopenia prolongada após a quimioterapia (CADENA; THOMPSON; PATTERSON, 2016).

Alguns doentes são assintomáticos, enquanto outros desenvolvem sintomatologia. As manifestações clínicas podem ser várias. Como principais, pode-se considerar as seguintes: hemoptises como sintoma mais comum, ocorrendo em cerca de 50 % a 80 % dos casos, tosse crônica, expectoração, febre, dispneia, astenia e emagrecimento. A aspergilose alérgica, observada nos doentes afetados por asma brônquica ou por fibrose cística com colonização brônquica por *Aspergillus spp.*, é caracterizada por asma com dispneia contínua, febre, infiltrados pulmonares duráveis resultando numa dilatação crônica das vias aéreas, hipereosinofilia tanto no sangue como na expectoração (REAL, 2009). Algumas formas de aspergilose pulmonar crônica possuem natureza recidivante e como principais manifestações clínicas emagrecimento, tosse e hemoptise (SANTOS, 2017). Os sinais e sintomas clínicos associados à aspergilose invasiva podem ter apresentação não específica, como febre, tosse, dor pleurítica e hemoptise (BATISTA, 2015).

O tratamento para aspergilose normalmente é a administração de anfotericina B ou voriconazol. Estudos clínicos mostram que o uso de voriconazol apresenta melhores resultados terapêuticos, de sobre vida e de segurança. Devido a esses fatores é usado como tratamento de primeira escolha, mas em casos de hepatopatia

ou contraindicação de voriconazol a anfotericina B é a primeira escolha (HERBRECH et al., 2009).

2.2 ASPECTOS SOCIAIS E EPIDEMIOLÓGICOS DAS MICOSES SISTÊMICAS PRIMÁRIAS E MICOSES SISTÊMICAS OPORTUNISTAS

2.2.1 Micoses como doenças negligenciadas

As DTN são aquelas causadas por agentes infecciosos ou parasitas e são consideradas endêmicas em populações de baixa renda. Essas enfermidades também apresentam indicadores inaceitáveis e investimentos reduzidos em pesquisas, produção de medicamentos e em seu controle. As DTN incapacitam ou matam milhões de pessoas e representam uma necessidade médica importante que permanece não atendida. As DTN acometem especialmente as populações pobres da África, Ásia e América Latina (FIOCRUZ, 2013).

Atualmente, a OMS classifica as seguintes doenças como DTN: Úlcera de Buruli; Doença de Chagas; Dengue e Chikungunya; Dracunculíase (doença do verme-da-índia); Equinococose; Trematodíases de origem alimentar; Tripanossomíase humana africana (doença do sono); Leishmaniose; Hanseníase; Filariose linfática; Micetoma, Cromoblastomicose e outras micoses profundas; Oncocercose (cegueira do rio); Raiva; Sarna e outros ectoparasitas; Esquistossomose; Helmintíases transmitidas pelo solo; Ambiente de picada de cobra; Taeníase / Cisticercose; Tracoma; Mandíbulas (treponematoses endêmicas) (WHO, 2020).

A OMS incluiu micetoma, cromoblastomicose e outras micoses profundas na lista de DTN, mas ainda não há clareza sobre quais serão as doenças especificamente incluídas e quais serão as ações adotadas (WHO, 2018). Embora esta lista não inclua tipos cutâneos e outros tipos de micoses, deve ser dada mais atenção à prevenção e controle de doenças fúngicas em todo o mundo. Apesar da alta letalidade, a maioria das doenças fúngicas não exigem notificação compulsória na maioria dos países, incluindo o Brasil (RODRIGUES, 2019). A Portaria Nº 264, de 17 de fevereiro de 2020, inclui, na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública, a criptococose, a esporotricose humana e a paracoccidiodomicose (MS, 2020).

Micoses endêmicas negligenciadas são um importante problema de saúde pública em todo o mundo, mas a área de pesquisa e desenvolvimento das indústrias farmacêuticas é orientada quase sempre pelo lucro, estando o setor industrial privado focado nas doenças globais para as quais medicamentos podem ser produzidos e comercializados com geração de lucros. Com baixo poder aquisitivo e sem influência política, os pacientes e sistemas de saúde mais pobres não conseguem gerar o retorno financeiro exigido pela maior parte das empresas voltadas ao lucro (VALVERDE, 2013). Uma falta geral de conscientização da saúde pública sobre a importância dessas doenças está tornando-as uma prioridade em áreas onde o diagnóstico e o tratamento são necessários (QUEIROZ-TELLES et al., 2017).

Estudos do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS/Fiocruz), publicados em março de 2016 e em junho de 2018, demonstram um quadro inquestionável de negligência no que se refere a investimentos em pesquisa e inovação na área de micoses humanas. Não há na maior parte dos países, incluindo o Brasil, programas específicos de financiamento de pesquisa e inovação para doenças fúngicas (FIOCRUZ, 2019).

Mesmo sendo a oitava causa de mortalidade entre as doenças infecciosas e parasitárias no país, a paracoccidiodomicose é também, entre as chamadas doenças negligenciadas, uma das mais negligenciadas, causadas por agentes infecciosos ou parasitas que, por afetarem sobretudo populações mais pobres, não são prioridade da pesquisa dos laboratórios farmacêuticos (RBA, 2013).

O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) é uma medida comparativa de riqueza, alfabetização, educação, esperança de vida, natalidade e outros fatores para os diversos países do mundo. É uma maneira padronizada de avaliação e medida do bem-estar de uma população, especialmente o bem-estar infantil (PNUD, 2013). O IDH é um índice composto por três dimensões básicas do desenvolvimento humano que são: a expectativa de vida ao nascer, anos médios de escolaridade e rendimento bruto per capita (DE PAULA SILVA, 2019).

Os principais países com os menores IDH e maiores casos de DTN estão nas regiões tropicais e subtropicais do globo terrestre. O Brasil é o 70º país no ranking do IDH e concentra 9 das 10 principais doenças tropicais consideradas negligenciadas pela OMS. Leishmanioses, tuberculose, dengue e hanseníase ocorrem em quase todo o território do Brasil (LINDOSO, J.; LINDOSO, A., 2009).

Minas Gerais, como um retrato da desigualdade do Brasil, apresenta áreas muito ricas e áreas muito pobres. Dos 853 municípios mineiros, 2 deles apresentam IDH muito alto (valor igual ou superior a 0,800), 226 apresentam IDH alto (valor entre 0,700 e 0,799), 552 apresentam IDH médio (valor entre 0,600 e 0,699), 73 deles apresentam desenvolvimento baixo (valor entre 0,500 e 0,599), e nenhum apresenta IDH muito baixo (valor inferior a 0,500) (PNUD BRASIL, 2010). Dessa forma, Minas Gerais convive com doenças negligenciadas, e suas implicações com os determinantes sociais. Algumas DTN, entre elas, a tuberculose, a esquistossomose e a hanseníase, são prevalentes no estado de Minas Gerais (DE PAULA SILVA, 2019).

O acesso à saúde também pode ser considerado um dos determinantes fundamentais da qualidade de vida e do desenvolvimento socioeconômico. É uma das dimensões sugeridas pelo Banco Mundial para a mensuração da pobreza multidimensional (ARRUDA; MAIA; ALVES, 2018). Aproximadamente 145 milhões de brasileiros, o que corresponde a 70% da população do país, não possuem seguro privado de saúde e dependem do Sistema Único de Saúde (SUS) para sobreviver em caso de adoecimento ou para manter-se saudável através de atividades de prevenção (COSTA, 2018).

A análise das distribuições de rendimento evidencia desigualdade vertical no consumo dos serviços de saúde, uma vez que os indivíduos menos privilegiados necessitam mais e consomem menos serviços. Os resultados sugerem problemas no acesso aos cuidados médicos, apesar da Constituição garantir acesso universal aos brasileiros. É possível diagnosticar que um importante determinante do consumo estaria ligado a componentes da oferta dos serviços de saúde, uma vez que a probabilidade de consumo dos serviços diminui para áreas de menor densidade populacional (menor diversificação de serviços médicos) e para pessoas que não detêm seguro saúde (NERI; SOARES, 2002).

A escassez de medidas sanitárias adequadas, como serviços de água potável, coleta e de tratamento de esgoto, também acarreta sérios problemas de saúde pública, como as patologias infectocontagiosas. Estima-se que 88% dessas doenças sejam atribuídos ao precário abastecimento de água, a ausência do esgotamento sanitário adequado e aos hábitos de higiene inadequados. A maior concentração dessa carga de doenças é observada em países em desenvolvimento, cuja situação do saneamento básico encontra-se extremamente vulnerável, com baixas condições de salubridade ambiental (ARRUDA, 2019).

2.2.2 Epidemiologia das micoses sistêmicas primárias e oportunistas

Em relação as micoses sistêmicas no Brasil, de 1996 a 2006, a paracoccidiodomicose foi responsável por aproximadamente metade do total de mortes por micoses sistêmicas, com São Paulo e Paraná tendo as maiores taxas de mortalidade. O sexo masculino foi responsável por mais de 70% das mortes e a maioria ocorre na faixa etária de 30 a 59 anos, seguida pela faixa etária de 60 anos ou mais (PRADO et al., 2009).

A paracoccidiodomicose, atualmente, é limitada ao continente americano, especialmente à América do Sul (Brasil, Colômbia, Venezuela, Paraguai), bem como algumas regiões da América Central e México. Na América Latina, a paracoccidiodomicose é a segunda micose endêmica mais prevalente (BONIFAZ; VÁZQUEZ-GONZÁLEZ; PERUSQUÍA-ORTIZ, 2011). A paracoccidiodomicose é endêmica especialmente no Brasil, onde aproximadamente 80% dos casos mundiais foram relatados (MOLINA-MORANT et al., 2018). A incidência anual de paracoccidiodomicose varia de 1 a 3,7 casos novos a cada 100.000 habitantes, com mortalidade de 1 a 65 por milhão de habitantes no Brasil (QUEIROZ-TELLES et al., 2017). Os homens são acometidos preferencialmente, e mais frequentemente na terceira e quarta década de vida, enquanto as crianças raramente são afetadas (BONIFAZ; VÁZQUEZ-GONZÁLEZ; PERUSQUÍA-ORTIZ, 2011).

A histoplasmose em todo o mundo é a infecção pulmonar fúngica mais comum, ocorrendo em quase todos os lugares; existem relatos de mais de 60 países. Todas as faixas etárias são afetadas, especialmente as pessoas na 3ª e 4ª década de vida, e homens um pouco mais frequentemente do que as mulheres (BONIFAZ; VÁZQUEZ-GONZÁLEZ; PERUSQUÍA-ORTIZ, 2011).

A histoplasmose é endêmica nas Américas, tendo relato de casos também na África e Sudeste Asiático. Na América Latina, ocorre com maior frequência na Venezuela, Equador, Brasil, Uruguai e Argentina. No Brasil, apresenta ampla distribuição em todas as regiões, com áreas endêmicas relatadas nas regiões Sul e Sudeste. A maior participação do sexo masculino em todas as faixas etárias pode ser explicada pelo fato de representarem o principal gênero acometido pelo vírus VIH (SILVA, 2013). Nos Estados Unidos, em um estudo realizado em Minnesota, de 1991

a 2005, mais de 95% dos pacientes eram brancos, diferentemente de estudos realizados no Brasil, onde a maioria da população é constituída por pardos (SILVA, 2013).

Em relação a candidíase, pacientes com VIH / SIDA recrutados no Obafemi Complexo do Hospital Universitário Awolowo, Nigéria, entre julho de 2013 e setembro de 2013, a faixa etária de 29 a 39 anos foi a faixa etária mais comumente afetada. Observou-se uma prevalência significativamente maior de candidíase entre aquelas que eram do sexo feminino (AWOYENI et al., 2017).

Candida spp., durante 2010 e 2011, representou a grande maioria das infecções fúngicas invasivas, variando de 88,0% (América Latina) a 95,3% (Ásia-Pacífico). *C. albicans* foi mais comum na Europa (50,3%) e menos comum na América do Norte (41,5%), enquanto *C. glabrata* foi mais comum na América do Norte (25,3%) e menos comum na América Latina (8,8%) (PFALLER et al., 2013).

Ainda sobre candidíase, no Brasil estudos mostraram a frequência de candidíase em neonatos, relacionados com alta taxa de mortalidade e fatores de riscos como candidemia e sepse. Pesquisas sobre vigilância epidemiológica em unidade de terapia intensiva de neonatos (UTIN) no Hospital de Uberlândia, nos anos de 2007 a 2008, em 114 neonatos demonstraram 45 amostras positivas para *Candida spp.* (COUTO; CARLOS; MACHADO, 2011).

Sobre aspergilose, em uma análise de dados de pacientes de UTIs em banco de dados de mais de mais de 600 hospitais dos Estados Unidos da América (EUA), entre 2005 e 2008, de pacientes com aspergilose no banco de dados, 6,4% pacientes com aspergilose invasiva em UTI foram identificados. A média de idade na admissão na UTI foi de 63,9 anos; 52,9% eram homens e 67,7% brancos. As condições de base frequentes foram insuficiência respiratória aguda (76,0%), insuficiência renal aguda (41,3%), doença pulmonar obstrutiva crônica (36,9%) e septicemia / choque séptico (35,9%). 72,3% dos pacientes receberam ventilação mecânica por pelo menos um dia. O tempo médio de permanência no hospital foi de 26,9 dias e o tempo médio de permanência na UTI foi de 15,8 dias. A mortalidade hospitalar foi de 45,6%, com 33,1% mortos antes de 30 dias de internação (BADDLEY et al., 2013).

A aspergilose invasiva em receptores de transplante de fígado está associada a desfechos graves. Revisou-se casos individuais relatados na literatura de 1985 a 2013, com base nas definições do Grupo de Estudos da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer / Micose. No geral, 67% dos pacientes eram do

sexo masculino. A idade média foi de 46 anos. Em 53% dos casos o diagnóstico foi comprovado, enquanto em 47% foi provável. Aspergilose invasiva foi diagnosticada após uma média de 25 dias após o transplante. Fatores genéticos / hereditários e cirrose autoimune foram as causas mais comuns em pacientes sem hepatite viral. Aspergilose invasiva envolveu um único órgão em 51% dos casos, enquanto nos restantes 49% dos casos, vários locais foram envolvidos. Os locais de infecção incluíram os pulmões (66%), SNC (39%), locais osteoarticulares (25%) e outros locais (48%, ou seja, olhos, coração, rins, músculos, tireóide, pâncreas e fígado). As espécies de *Aspergillus spp.* infectantes mais comuns foram *A. fumigatus* (73%), *A. flavus* (14%) e *A. terreus* (8%) (BARCHIESI et al., 2015).

Em relação à criptococose, um estudo coletou dados na Colômbia entre 1997 a 2016. Foi encontrada uma incidência geral de 0,23 casos por 100.000 pessoas. Essa incidência aumentou para 1,1 casos por 1000 pessoas na população com SIDA. A criptococose foi mais comum em adultos jovens do sexo masculino (26 a 40 anos), com uma proporção homem para mulher de 3,9 para 1 na população geral e de 5,4 para 1 para pacientes com VIH. A cultura foi a forma de diagnóstico mais comum em 96,3% dos casos, recuperando *C. neoformans* em 87,5% das amostras e *C. gattii* em 3,1% das amostras. A variante VNI foi o tipo molecular mais prevalente (96,1%), enquanto o VGII predominou nos isolados de *C. gattii* (54,3%). A mortalidade precoce foi relatada como desfecho em 47,5% dos pacientes (ESCANDÓN et al., 2018).

Para infecção por *C. gattii*, foram notificados 218 casos durante 1999 a 2007, na Columbia Britânica, Canadá. Uma média de 24,2 casos a cada ano (incidência média anual de 5,8 por milhão de pessoas). Quase três quartos (73,9%) de todos os pacientes-casos viviam na Ilha de Vancouver (taxa de incidência anual média de 25,1 por milhão). A maioria das pessoas que procuraram tratamento apresentava doença respiratória (76,6%) ou criptococoma pulmonar (75,4%). Pessoas sem SIDA hospitalizadas com criptococose eram mais propensas do que aquelas com SIDA por serem mais velhas e internadas por criptococose pulmonar. Pouco mais da metade (55,5%) de todos os casos-pacientes eram do sexo masculino. A média de idade foi de 58,7 anos. A taxa de incidência aumentou com a idade, com a maior taxa específica por idade em pessoas com 70 a 79 anos de idade. As 19 (8,7%) pessoas que morreram eram mais propensas a serem mais velhas e ter doenças do SNC. Noventa e oito (60,9%) casos-pacientes foram internados. Setenta (38,0%) casos-pacientes

foram considerados imunocomprometidos; 81,4% tinham síndrome respiratória e 5,7% sinais no SNC. A taxa de mortalidade média anual específica de *C. gattii*, com base em todas as mortes, foi de 0,5 por milhão. Treze (68,4%) casos-pacientes que morreram eram do sexo masculino, mas esse percentual não diferiu significativamente dos casos-pacientes que sobreviveram. A média de idade na morte foi de 67,6 anos (GALANIS et al., 2010).

Também em relação à criptococose, um estudo analisou a mortalidade por criptococose no Brasil de janeiro de 2000 a dezembro de 2012, com base em dados secundários (Sistema de Informações sobre Mortalidade / SIM-DATASUS e IBGE). Dos óbitos registrados em que a criptococose foi mencionada como um dos estados mórbidos que contribuíram para a morte, surgiram dois grupos distintos: 19,5% criptococose registrada como causa básica de morte e 80,5% criptococose registrada associada a fatores de risco, principalmente SIDA (75%), seguido por outros riscos (5,5%). A mortalidade por criptococose como causa básica foi de 6,19 / milhão de habitantes, enquanto a mortalidade por criptococose como causa associada foi de 25,19 / milhão de habitantes. Meningite foi a forma clínica predominante (80%), o sexo masculino foi o mais acometido (69%) e a média de idade foi de 39,5 anos. A maior taxa de mortalidade por criptococose como causa básica ocorreu no estado de Mato Grosso (10,96 / milhão de habitantes). As taxas de mortalidade por criptococose como causa associada foram maiores nos estados de Santa Catarina (70,41 / milhão de habitantes) e do Rio Grande do Sul (64,40 / milhão de habitantes), ambos na Região Sul. Sudeste, Nordeste e Sul apresentaram tendências temporais significativas nas taxas de mortalidade (SOARES et al., 2019).

2.3 ASPECTOS CLIMÁTICOS DAS MICOSES SISTÊMICAS PRIMÁRIAS E MICOSES SISTÊMICAS OPORTUNISTAS

2.3.1 Conceito de Clima

O clima é definido pelo conjunto de fenômenos meteorológicos, como a chuva, a temperatura, a pressão atmosférica, a umidade do ar e os ventos, que caracterizam uma região. O clima de um local só é definido após vários anos de observações (VAREJÃO-SILVA, 2006). Segundo Sette; Ribeiro (2011), o(s) clima(s) é (são) uma

composição da totalidade dos ritmos dos estados da atmosfera sobre um lugar na superfície da Terra, para uma determinada relação espaço-tempo.

Já o tempo é a combinação passageira dos elementos do clima, ou seja, é o conjunto de condições atmosféricas que atua em um dado instante sobre um determinado local. O tempo pode variar de acordo com o dia e as influências que a atmosfera está sofrendo (VAREJÃO-SILVA, 2006).

2.3.2 Variáveis Climáticas

O conjunto de dados das variáveis climáticas é fundamental aos estudos que tratem sobre o clima e seus atributos, não só na geografia, mas nas diversas áreas do conhecimento, como a medicina, a agronomia, a arquitetura, entre outras (DE OLIVEIRA, 2009). As principais variáveis climáticas relacionadas a este estudo são: temperatura mínima, temperatura máxima, umidade relativa, vento, precipitação total. Abaixo, segue uma breve descrição sobre cada uma delas.

A temperatura do ar representa a temperatura da massa de ar existente no entorno do corpo humano e influencia na sensação de conforto térmico à medida que quanto menor essa for em relação à temperatura da pele, maior será a remoção de calor por convecção (DA SILVA; DE ALVAREZ, 2015). A temperatura máxima absoluta é a temperatura mais alta registrada em uma determinada localização. Idêntica à temperatura máxima absoluta, a temperatura mínima absoluta registra a menor temperatura que atinge uma região (LAMBERTS, 2016).

Já a variável climática vento significa diferenças nas temperaturas das massas de ar e geram o seu deslocamento da área de maior pressão (ar mais frio e pesado) para a área de menor pressão (ar quente e leve). A velocidade média do vento é a velocidade do vento média registrada em uma determinada localização. Idêntica à velocidade média do vento, a velocidade máxima média do vento registra a maior velocidade valor médio do vento que atinge uma região (LAMBERTS, 2016).

A umidade do ar é descrita pela quantidade de vapor d'água contido na atmosfera. Para as medições microclimáticas utilizam-se os valores de umidade relativa do ar (DA SILVA, DE ALVAREZ, 2015). A umidade relativa do ar é a relação entre a quantidade de água existente no ar (umidade absoluta) e a quantidade máxima que poderia haver na mesma temperatura (ponto de saturação) (PROJETEEE, 2020).

A água da atmosfera que atinge a superfície na forma de chuva, granizo, neve, orvalho, neblina ou geada é denominada precipitação. A variável climática precipitação total registra a maior quantidade de precipitação em volume de água que atinge uma região. Idêntica à precipitação total, o número de dias de precipitação registra a quantidade de dias de chuva que atinge uma região (COLLISCHONN, TASSI, 2008).

A variável ambiental cobertura vegetal são tipos ou formas de vegetação de origem natural ou plantada que recobrem uma determinada área ou terreno (OLIVEIRA et al, 2013). Os valores de cobertura vegetal podem ser determinados pelo Índice de Vegetação por Diferença Normalizada (IVDN). O IVDN é um índice que faz análises da condição da vegetação coletada por meio do sensoriamento remoto. O índice é obtido por um cálculo realizado através de diversas bandas espectrais, que são obtidas pela energia captada e absorvida pelas plantas. Esses espectros são captados por sensores, que na maioria das vezes estão instalados em drones ou satélites. O IVDN pode variar entre -1 e +1, e na prática este valor representa a presença de vegetação, ou seja, quanto maior ele é, maior é quantidade vegetativa do local. O índice é muito utilizado não somente na agricultura, mas também em diversos estudos ambientais. Um dos usos mais frequentes do IVDN é a utilização para a medição da intensidade da atividade de clorofila nas plantas, podendo inclusive realizar comparações com períodos anteriores (MELO; SALES; DE OLIVEIRA, 2011; DE ALBUQUERQUE, 2019).

2.3.3 Tipos Climáticos

A classificação climática visa identificar em uma grande área ou região, zonas com características climáticas e biogeográficas relativamente homogêneas fornecendo indicações valiosas sobre as condições ecológicas, suas potencialidades agrícolas e o meio ambiente da região. A classificação climática de Köppen-Geiger é o sistema mais utilizado em geografia, climatologia e ecologia. Este método baseia-se na temperatura média do ar e na precipitação pluvial. Ele parte dos critérios térmico, estacional e pelo adicional de temperatura, ou seja, as “três chaves (letras)” da classificação (FRANCISCO et al, 2015). Portanto, no esquema da classificação climática de Köppen-Geiger, a “primeira letra” divide os climas em cinco grupos

climáticos principais: A (tropical), B (seco), C (temperado), D (continental) e E (polar) (ARNFIELD, 2019). A “segunda letra” indica o tipo de precipitação sazonal, enquanto a “terceira letra” indica o nível de calor (CHEN, 2019). No Quadro 1, estão os três tipos de letras utilizadas na classificação climática de Köppen-Geiger no Brasil.

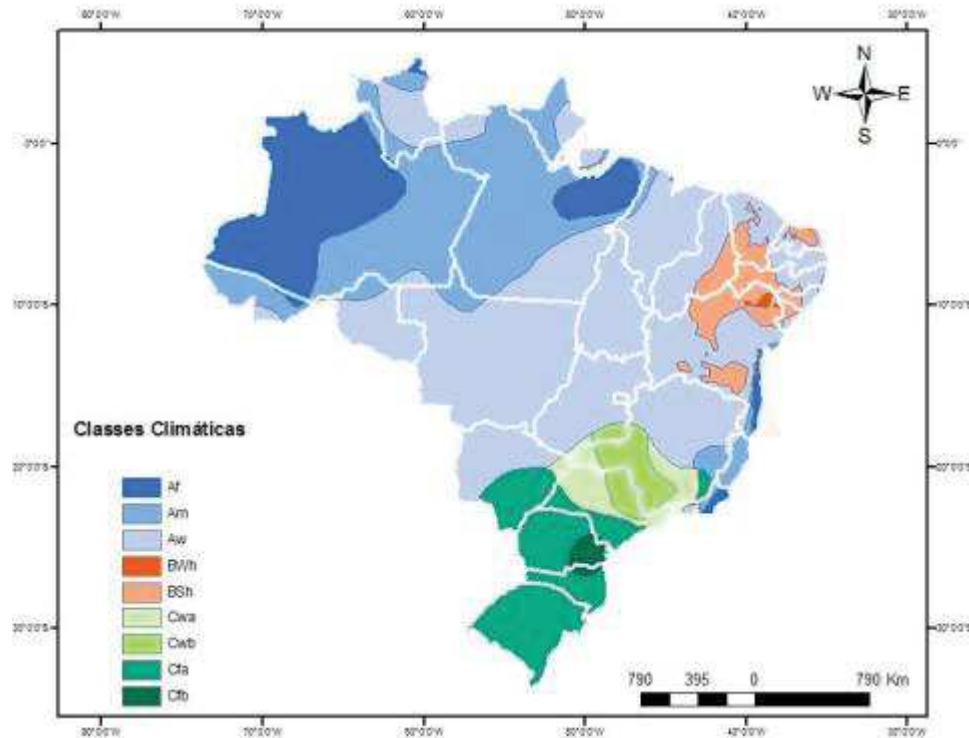
Quadro 1 - Letras usadas na classificação climática de Köppen-Geiger no Brasil

1ª Letra	2ª Letra	3ª Letra
A = clima quente e úmido	f = sempre úmido	h = quente
B = clima árido ou semiárido	m = monçônico (com pequena estação seca)	a = verões quentes
C = clima subtropical ou temperado	s = chuvas de inverno	b = verões brandos
	w = chuvas de verão	

A classificação climática de Köppen-Geiger no Brasil é feita com a união das 3 letras descritas acima. Fonte: Marcello, (2019).

Pela classificação climática de Köppen-Geiger para o Brasil, há 9 tipos de climas: quatro temperados (Cwa, Cwb, Cfa, Cfb), dois tropicais (Am e Aw), um equatorial (Af), um semiárido (BSh) e um árido (BWh). Na Figura 1 estão os tipos de climas da classificação climática de Köppen-Geiger para o Brasil.

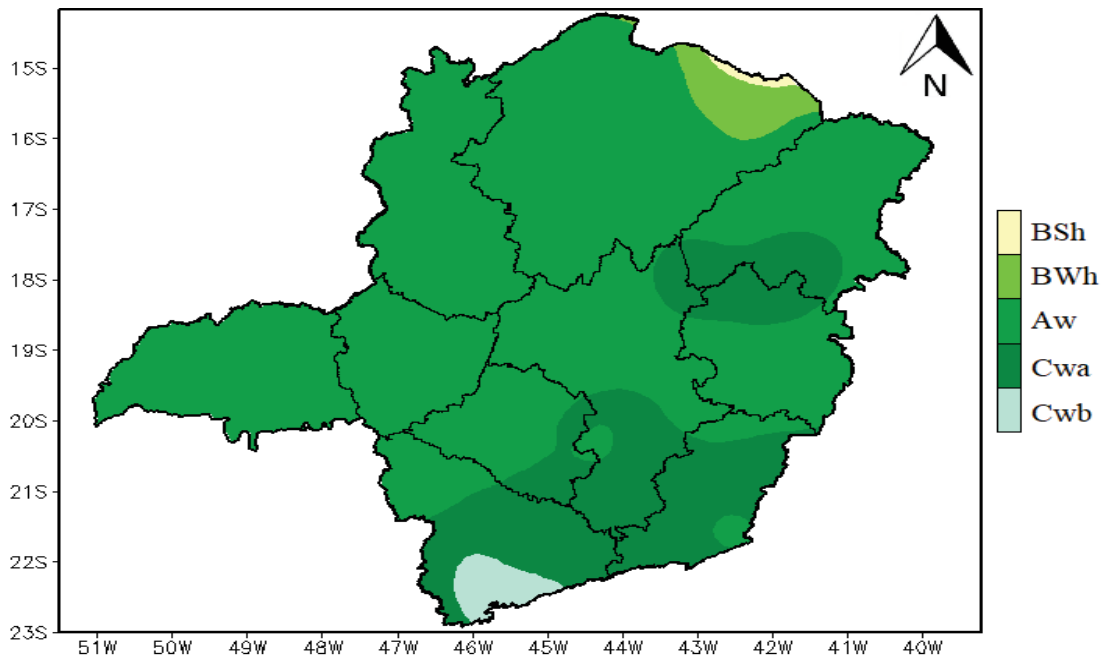
Figura 1 - Mapa de classificação climática de Köppen-Geiger para o Brasil



Os 9 tipos climáticos no Brasil segundo classificação climática de Köppen-Geiger: Af (Equatorial úmido), Am (Tropical de monção – chuvas no verão), Aw (Tropical de savana com estação seca de inverno), BWh (Árido desértico seco e quente), BSh (Semiárido seco e quente), Cfa (Temperado úmido com verão quente), Cfb (Temperado úmido com verão temperado), Cwa (Temperado úmido com inverno seco e verão quente), Cwb (Temperado úmido com inverno seco e verão morno). Fonte: Da Silva Sampaio et al., (2011).

Pelo sistema de classificação climática de Köppen-Geiger, há cinco tipos climáticos em Minas Gerais: dois temperados quentes (Cwb, Cwa), um tropical (Aw) e dois semiáridos (BSh e BWh) (Figura 2) (REBOITA et al, 2015). Minas Gerais apresenta considerável complexidade climatológica, levando-se em conta a diversidade de fatores presentes em todo o seu território. O extremo norte de Minas Gerais, parte integrante do Polígono das Secas, seco e quente, contrasta com o sul, de topografia acidentada e chuvas mais ou menos bem distribuídas ao longo do ano e temperaturas amenas; grandes formações montanhosas contrastam com vales extensos, com variações de altitude de 250 m a 2.700 m, ora intensificando, ora inibindo as formações pluviais; a porção leste, sujeita à influência oceânica, contrasta com a continentalidade do Triângulo Mineiro e do noroeste do Estado. Contrastantes também são suas paisagens vegetais, desde a caatinga no extremo norte, passando por vastas áreas ocupadas pelo cerrado de diferentes densidades, aos campos de montanhas e às formações florestais remanescentes da floresta Atlântica (VIANELLO, 1986).

Figura 2 - Mapa do estado de Minas Gerais com os tipos de climas segundo a Classificação Climática de Köppen-Geiger



Os 5 tipos climáticos em Minas Gerais segundo classificação climática de Köppen-Geiger: Aw (Tropical de savana com estação seca de inverno), BWh (Árido desértico seco e quente), BSh (Semiárido seco e quente), Cwa (Temperado úmido com inverno seco e verão quente), Cwb (Temperado úmido com inverno seco e verão morno). Fonte: SANTOS, 2018

2.3.4 Interferência do clima na prevalência/incidência de micoses sistêmicas primárias e micoses sistêmicas oportunistas

El Niño e La Niña são padrões climáticos naturais que influenciam nos climas do Brasil e de Minas Gerais e nas HM. Esses resultam em interações entre o oceano e a atmosfera. Ambos envolvem anomalias das temperaturas da superfície do oceano e da circulação atmosférica, resultando em extremos climáticos em todo o mundo. Enquanto o El Niño consiste no aquecimento anormal do Oceano Pacífico Equatorial, a La Niña é o inverso, provocando o resfriamento do Pacífico Equatorial. Em anos de El Niño os ventos de superfície na região equatorial, chamados de alísios, se enfraquecem e com isso todo o Oceano Pacífico Equatorial se torna mais quente, gerando evaporação e formação de nuvens de chuva. Esse fenômeno faz com que a circulação atmosférica mude, alterando os padrões de chuva e temperatura em várias partes do globo. A umidade em excesso ainda aumenta o risco de doenças causadas por fungos. Em episódios de La Niña os ventos de superfície em todo Pacífico Equatorial são mais fortes que o normal causando o resfriamento da maior parte dessa

região do oceano. Esse fenômeno, assim como o El Niño, perturba os padrões de circulação atmosférica, modificando a temperatura e a precipitação em várias regiões do mundo e reduzindo o risco de doenças causadas por fungos. Temperaturas mais elevadas proporciona condições essenciais ao desenvolvimento de alguns fungos (DOS SANTOS, 2018).

Os fungos *Aspergillus spp.*, causadores de micoses oportunistas, podem ser encontrados na água, na comida, no ar e no solo e, portanto, têm um nicho ambiental claro. Diferenças regionais na precipitação, umidade e temperatura desempenham um papel na carga ambiental de *Aspergillus spp.* e há uma correlação entre a incidência de infecção e padrões geoclimáticos (CADENA; THOMPSON; PATTERSON, 2016).

Guiné e cols. encontraram, na Espanha, um padrão semelhante a Seattle, nos EUA, em que os níveis de conídios de *Aspergillus spp.* aumentaram quando a temperatura aumentou, diminuiu com a precipitação. Mas, como Houston, nos EUA, as espécies de *Aspergillus spp.* (as mais comuns sendo *A. fumigatus* seguido de *A. niger* e *A. flavus*) não variaram significativamente por estação, mas, ao contrário, a maioria dos isolados foi identificada durante o outono, embora apenas amostras ambientais (PANACKAL, 2011).

Candida spp. é um microrganismo oportunista existente em todo o mundo, no solo, em animais e vegetais (BORBA, 2009), apresentando maior incidência nas regiões de clima quente e úmido (PIER, 2008).

C. gattii era geralmente limitado a ambientes tropicais, enquanto *C. neoformans* tinha uma distribuição geográfica muito mais ampla. As infecções por *C. gattii* podem ocorrer fora dos locais tradicionais sugerindo um nicho ambiental mais amplo para esta espécie, mas ela ainda permanece incomum na maioria das regiões temperadas (PAPPAS, 2014). *Cryptocococcus gattii* tem adaptado aos climas historicamente desérticos e tropicais de Austrália e África do Sul, respectivamente, para um novo tipo climático, o clima temperado do noroeste do Pacífico dos EUA, que foi atribuído aos efeitos do aquecimento global, com temperaturas cada vez mais quentes e secas verões e invernos suaves e úmidos (PANACKAL, 2011).

O fungo que causa a histoplasmose é geralmente encontrado em regiões com solo ácido rico em nitrogênio e com umidade relativa entre 60% e 87% e temperatura valor médio de 27 °C (COSTA et al., 2019).

A paracoccidiodomicose está presente em regiões tropicais (BONIFAZ; VÁZQUEZ-GONZÁLEZ; PERUSQUÍA-ORTIZ, 2011). O fungo da paracoccidiodomicose foi isolado do solo e do tecido vegetal em decomposição, especialmente em solo ácido (área de cultivo de café e cana-de-açúcar) (BONIFAZ; VÁZQUEZ-GONZÁLEZ; PERUSQUÍA-ORTIZ, 2011). O fungo da paracoccidiodomicose reside a uma profundidade de 2 cm a 20 cm no solo, que ocorre em locais com vegetação que sofreu alteração natural e / ou antrópica perto de fontes de água, e que umidade, precipitação e armazenamento de água no solo são fatores que levam a o crescimento e esporulação do fungo (COSTA et al., 2019).

2.4 PLANTAS NATIVAS

A importância dos produtos naturais no desenvolvimento de fármacos se dá pela elevada diversidade estrutural e especificidade bioquímica encontradas. Vegetais e micro-organismos produzem diversas substâncias que não têm relação direta com a manutenção da vida do organismo, mas de alguma forma garantem vantagens para sobrevivência e perpetuação da espécie. Essas substâncias são conhecidas como metabólitos secundários e sua síntese é proveniente da energia e matéria prima obtidas através dos metabólitos primários (FOLLY, 2018).

Existem diversas estratégias e metodologias disponíveis para a descoberta de novos fármacos, sendo que os produtos naturais representam uma das alternativas de maior sucesso (BARREIRO; BOLZANI, 2009). Alguns metabólitos secundários se mostram como valiosas matérias-primas na produção de diversos medicamentos, comprovando que a química de produtos naturais é uma importante ferramenta para a descoberta de novos fármacos (BURGOS, 2010).

Esse grupo de substâncias podem ser considerados como um conjunto de estruturas selecionadas pela evolução que interagem de forma específica com um grande número de alvos biológicos possibilitando uma multiplicidade de indicações terapêuticas (KOENH; CARTER, 2005; HARVEY, 2008).

Newman e Cragg (2016) em um estudo avaliando a origem dos fármacos aprovados pelo FDA (*Food and Drugs Administration*) nos últimos 34 anos, apontam que dentre os novos antimicrobianos aprovados nesse período, cerca de 67% (148) tem relação com produtos naturais. Esses fármacos foram obtidos diretamente,

através de semissíntese ou ainda por síntese total, com grupo farmacofórico baseado em substâncias naturais, comprovando a importância dessa fonte para o desenvolvimento de fármacos.

Uma vez que os antifúngicos disponíveis atualmente não atendem às necessidades clínicas por completo, seja pelo desenvolvimento de resistência ou pela elevada toxicidade, faz-se necessária a busca contínua por novas substâncias químicas para o tratamento de infecções. Nesse contexto, os produtos naturais e derivados constituem uma fonte inestimável de substâncias com potencial biológico (FOLLY, 2018).

2.4.1 *Euphorbia prostrata*

O nome científico desta planta é *Euphorbia prostrata* Aiton, e pertence à família Euphorbiaceae. Esta espécie pode ser encontrada sob a sinonímia botânica de *Chamaesyce prostrata* (Aiton) Small, *Euphorbia chamaesyce* L., *Euphorbia callitrichoides* H.B.K., *Euphorbia perforata* Guss. Alguns nomes populares desta planta são: quebra-pedras, quebra-pedras-roxo, erva-pombinha, saxifraga, burra-leiteira, erva-de-santa-luzia, caá-cambui (CEMIONATO, 2020). Ela é nativa do Brasil, presente nas regiões Sudeste (incluindo Minas Gerais), Sul, Centro Oeste e Nordeste e também está presente em todos os tipos de biomas (Amazônia, Caatinga, Cerrado, Mata Atlântica, Pampa, Pantanal) (SILVA, 2014). Ela é encontrada também na América Central, no Caribe e de certas partes da América do Sul, mas amplamente encontrada também em muitas outras partes do mundo. Além de ser encontrada em vários tipos de habitat, em muitas áreas cresce como uma erva daninha de beira de estrada (BAKHSHI; LANGADE; DESAI, 2008).

Ela é mais encontrada onde o clima é tropical. De forma mais específica, esta planta está mais presente em regiões mais quentes, com boa ventilação e pouca umidade (GUIA DAS SUCULENTAS, 2020).

As características botânicas desta planta são: é uma erva rasteira, latescente, pilosa, de talos rosados ou arroxeados, folhas de 0,2 cm a 1,1 cm de comprimento e 0,5 cm de largura, simples, largo-elípticas até obovadas ou ovadas, assimétricas na base, membranosas, alternas. Inflorescência tipo ciátio isolado, saindo do caule e

ramos laterais, de até 0,1 cm de diâmetro. Fruto tipo cápsula, de cerca de 0,1 cm de diâmetro (CEMIONATO, 2020).

Em relação aos constituintes químicos desta planta, foram isolados ácido gálico, corilagina, trigaloilglicose, geraniina, tellimagradina I, II e rugosina A, E, D e G (CEMIONATO, 2020). O extrato de *Euphorbia prostrata* tem basicamente conteúdo de flavonóides, fenólicos e ácidos fenólicos (BAKHSI; LANGADE; DESAI, 2008).

Em relação a ações farmacológicas, um creme feito com extrato seco de quebra-pedra-rasteiro (*Euphorbia prostrata*) mostrou-se efetivo na melhoria do sangramento retal em pacientes com hemorroidas. Mostrou também atividade anti-inflamatória. Em coelhos mostrou atividade em diminuir picos hiperglicêmicos. É planta considerada tóxica na literatura, apesar de ser uma espécie pouco estudada. Sabe-se que o suco da planta é irritante das mucosas e o óleo das sementes, um purgante drástico. As partes mais usadas desta planta são as partes aéreas (CEMIONATO, 2020). Segundo Vendruscolo, (2004), toda a planta pode ser usada como diurética e as folhas e parte aérea serem usadas em cistites, infecções renais e de ovários.

2.4.2 *Garcinia gardneriana*

Esta planta é da família Cluseaceae e seu nome científico é *Garcinia gardneriana* (Planchon & Triana) Zappi. Pode ser encontrada sob a sinonímia botânica de *Rhedia gardneriana*, da família Guttiferae. Popularmente, é conhecida como “bacupari”, “bacopari”, “bacupary miúdo” ou “mangostão amarelo” (BERNARDI, 2009).

Espécie nativa do Brasil, de ocorrência natural em todas as regiões, especialmente na Mata Atlântica. Está presente também em outros países tropicais da América latina (CAMILLO, 2016). O bacupari pode ser encontrado facilmente na beira de rios e córregos (BERNARDI, 2009).

A descrição botânica da planta é: árvore com 5 m a 10 m de altura, tronco com casca rugosa; folhas simples, pecioladas, opostas, bordos inteiros, com 6 cm a 15 cm de comprimento; flores esbranquiçadas, pequenas, reunidas em conjunto na axila das folhas, flores masculinas e femininas em números semelhantes no mesmo conjunto; frutos com casca macia, amarelo-alaranjada, polpa succulenta e doce; sementes grandes e de cor castanha (CAMILLO, 2016). Floresce nos meses de agosto a

setembro, sendo seu fruto amarelo com polpa mucilaginosa, branca, comestível (BERNARDI, 2009).

Estudos fitoquímicos realizados com a *G. gardneriana* revelaram a presença de diversas xantonas, os triterpenos lupeol e betulina, e o esteróide β -sitosterol, nas cascas e madeira da planta. Ainda foram identificados flavonóides como os biflavonóides volkensiflavona, 13- naringenina-118-eriodictiol (GB-2a), GB-1a, fukugetina (moreloflavona), presentes principalmente nas suas folhas, onde também existem fukugesida e 13-naringenina-118-4'-Ome-eriodictiol (GB-2a-11-4'-OMe) implicados como os principais constituintes químicos responsáveis pelas propriedades analgésicas desta planta (BERNARDI, 2009).

Com sua constituição rica em metabólitos farmacologicamente ativos, a *G. gardneriana* é usada na medicina popular para o tratamento de inflamações, infecções urinárias, processos dolorosos e afecções do trato urinário (ROCHA, 2015). Na folha e no fruto de bacupari encontram-se flavonóides com ação anti-inflamatória e a resina é utilizada para o tratamento de feridas, inflamação, neuralgia, reumatismo e úlcera gástrica, podendo ressaltar ainda que esta espécie vem garantindo seu espaço no âmbito científico, o que poderá ser reconhecida como importante anti-inflamatório (ROCHA, 2015).

Segundo Burgos (2010), depois de alguns bioensaios realizados *in vitro*, foi avaliado o potencial antioxidante, inibidor de β -hematina, antifúngico contra fitopatógenos e antifúngico contra patógenos humanos, tripanocida e citotóxico.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Analisar a influência do clima e de variáveis sociodemográficas na prevalência de micoses sistêmicas em Minas Gerais durante o período de 1998 a 2018 e avaliar atividade antifúngica *in vitro* de plantas nativas do Brasil.

3.2 ESPECÍFICOS

- Estimar a prevalência das hospitalizações por micoses das cidades de Minas Gerais durante o período de 1998 a 2018;
- Determinar o perfil sociodemográfico das cidades de Minas Gerais com maior prevalência de hospitalizações por micoses e correlacionar com os dados epidemiológicos de hospitalizações por micoses;
- Estimar a prevalência das mortalidades por micoses das cidades de Minas Gerais durante o período de 1998 a 2017 e correlacionar com as variáveis sociodemográficas dos municípios;
- Quantificar as variáveis cobertura vegetal, velocidade média do vento, velocidade máxima média do vento, número de dias de precipitação, precipitação total, umidade relativa média, temperatura máxima média e temperatura mínima média das cidades do estado de Minas Gerais e correlacioná-las com os dados epidemiológicos de hospitalizações por micoses e de mortalidade por micoses;
- Avaliar a atividade antifúngica de extratos etanólicos de *Euphorbia prostrata* e *Garcinia gardneriana* frente a linhagens de *C. albicans*, *C. neoformans* e *C. gattii*.

4 METODOLOGIA

4.1 ANÁLISE DE DADOS SANITÁRIOS, SOCIODEMOGRÁFICOS E CLIMÁTICOS

4.1.1 Área de estudo

O estado de Minas Gerais é composto por 853 municípios. Está localizado na região Sudeste do Brasil, fazendo divisa com outras sete unidades federativas: Bahia, ao norte; Goiás, a oeste (com uma pequena divisa também com o Distrito Federal); Mato Grosso do Sul, a sudoeste; São Paulo, ao sul; Rio de Janeiro, a sudeste; e Espírito Santo, a leste. Localiza-se entre os paralelos de 14°13'58" e 22°54'00" de latitude sul e os meridianos de 39°51'32" e 51°02'35" a oeste de Greenwich. Minas Gerais possui uma extensão territorial de 586.521,121 km² (4º maior do país) e tem uma população de 21.040.662 habitantes e uma densidade populacional de 33,41 habitantes / km². Aproximadamente 16.715.216 de pessoas vivem em áreas urbanas, ou seja, 79,4% da população.

No estado de Minas Gerais, 43,73% de municípios possuem forma adequada de esgotamento sanitário (ANA, 2013) (AGENCIA BRASIL, 2017). Número de unidades que fazem atendimentos pelo SUS são 8.869 unidades (IBGE, 2018). Possui uma precipitação média anual de 1.394,04 mm (ALVARES et al, 2013) e existe um gradiente de temperatura sul-noroeste, onde no sul a média anual apresenta valores mínimos de 14 °C, a média 21 °C e a máxima 27 °C, enquanto que no noroeste do estado os valores são de 19 °C, 25 °C e 31 °C, respectivamente. Apresenta altitudes variando de 76 m, na cidade de Aimorés, no leste do estado e tem o seu ponto culminante no Pico da Bandeira com, aproximadamente, 2.891,9 m de altitude, localizado na divisa com o estado do Espírito Santo. A cobertura vegetal de Minas Gerais é constituída, principalmente, por três biomas principais: Cerrado, localizado na porção centro-ocidental, ocupando cerca de 57% da extensão territorial do estado; a Mata Atlântica, localizada na porção oriental, é de cerca de 41% da área do estado e a Caatinga, restrita ao norte do estado, ocupando cerca de 2% do território mineiro (DRUMMOND et al., 2005).

4.1.2 Coleta de dados secundários

Tratou-se de um estudo ecológico descritivo, em que se utilizou bancos de dados de abrangência nacional para a obtenção dos dados secundários. Os dados sanitários referentes às HM e às MM por residência foram obtidos a partir do banco de dados do Departamento de Informática do SUS (DATASUS) e Sistema de Internação Hospitalar-SUS no Brasil (SIH/SUS) do DATASUS. Os dados sociodemográficos municipais foram coletados no banco de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Os dados climáticos e de cobertura vegetal foram obtidos do Instituto Nacional de Meteorologia (INMET).

Foram tabulados todos os casos de internação por micoses, registrados no SIH/SUS, das 853 cidades de Minas Gerais por mês durante o período de 1998 a 2018. Foram escolhidas cinquenta cidades com maior prevalência de HM e utilizadas para as análises subsequentes. O critério de inclusão das cidades foi escolher aquelas que juntas representaram aproximadamente 50% dos casos de HM no período estudado.

Os dados secundários de MM foram coletados dos anos 1998 a 2017. Para tal, usamos o critério de seleção de todas as cidades com 2 casos ou mais de mortalidade pelas micoses paracoccidiodomicose, criptococose, candidíase, aspergilose e histoplasmose. Foram escolhidas destas micoses, respectivamente, 26, 18, 8, 8 e 4 cidades com MM, após análises no site DATASUS, e utilizadas para as análises subsequentes. Para coccidiodomicose não houve cidades com 2 ou mais MM, por isso essa micose não foi escolhida por não ter representatividade de MM para obter correlações significativas.

Os dados sobre HM e população total obtidos pelo IBGE dos 50 municípios com maior número de casos foram utilizados para calcular a frequência relativa média anual de HM para cada cidade, utilizando a seguinte fórmula:

$$\% \text{ frequência relativa média anual de HM} = \frac{\text{média do número anual de HM}}{\text{população total}} \times 100$$

onde HM é o número de internações por micoses, população é a população do município e a média do número anual de HM foi calculada somando o total de casos de HM durante o período de 1998 a 2018 e dividindo por 20 anos.

Os dados sobre MM e população total obtidos pelo IBGE dos municípios selecionados foram utilizados para calcular a frequência relativa média anual de MM para cada cidade, utilizando a seguinte fórmula:

$$\% \text{ frequência relativa média anual de MM} = \frac{\text{média do número anual de MM}}{\text{população total}} \times 100$$

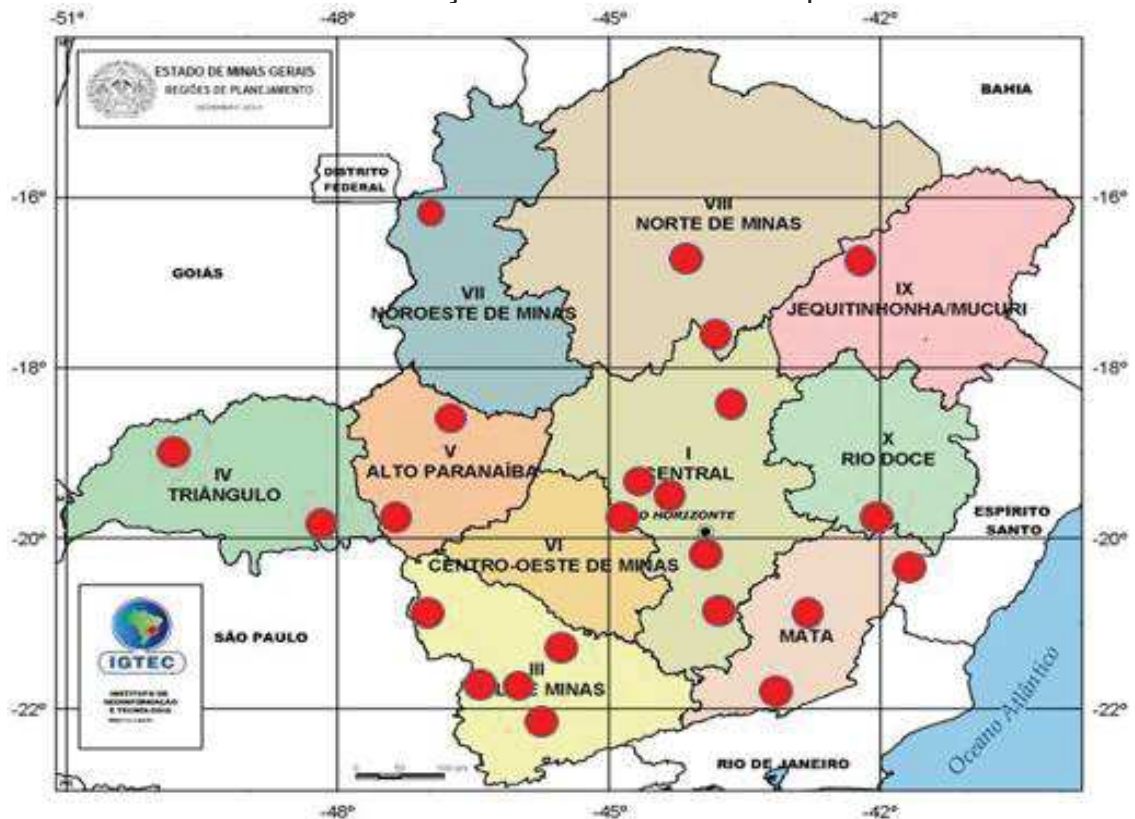
onde MM é o número de mortalidades por micoses, população é a população do município e a média do número anual de MM foi calculada somando o total de casos de MM durante o período de 1998 a 2017 e dividindo por 19 anos.

Os dados sociodemográficos municipais coletados do IBGE foram utilizados para identificar as seguintes variáveis sociodemográficas: população (2010), densidade demográfica (habitantes / Km²) (2010), IDH (2010), número de estabelecimentos do SUS (2009) e esgotamento sanitário (2010).

Foram obtidos registros mensais de sete variáveis climáticas no período de 1998 a 2018, para análises com HM; e para análises com MM obteve-se dados anuais destas sete variáveis, no período de 1998 a 2017. As variáveis climáticas analisadas foram: número de dias de precipitação, precipitação total, umidade relativa média, velocidade média do vento, velocidade máxima média do vento, temperatura máxima média e temperatura mínima média. Os dados foram coletados de estações meteorológicas, sendo que o critério de escolha das estações foram as mais próximas das cidades em questão localizadas a uma distância máxima de 100 km da cidade em questão em linha reta.

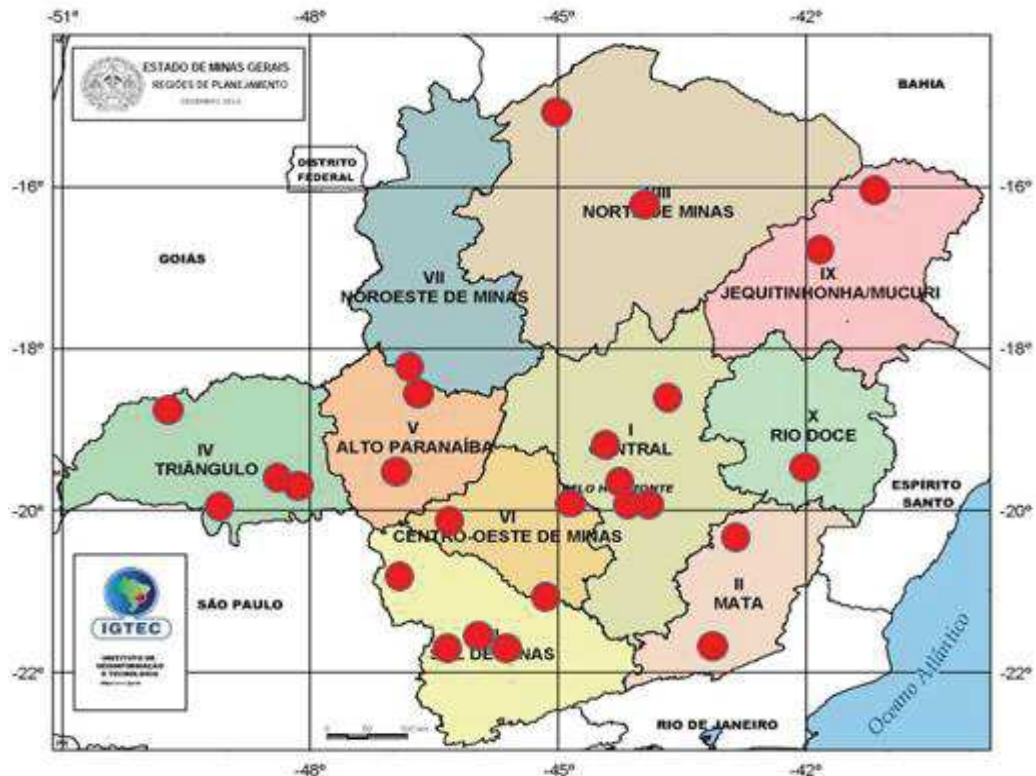
Os dados climáticos das cidades onde ocorrem maiores HM foram obtidos de 23 estações em Minas Gerais e três estações de outros estados brasileiros: Catalão - GO, Itaperuna - RJ, Campos de Jordão - SP (Figura 3). Já os dados climáticos das cidades onde aconteceram maiores MM foram obtidos de 26 estações meteorológicas em Minas Gerais e três estações de outros estados brasileiros: Catalão - GO, Itaperuna - RJ, Campos de Jordão - SP (Figura 4).

Figura 3 - As 23 Estações climáticas de Minas Gerais utilizadas para dados climáticos e suas relações com HM e % de frequência de HM



Estações climáticas (em vermelho) de Minas Gerais utilizadas nesse trabalho: 1) Belo Horizonte 2) Juiz de Fora 3) Uberaba 4) Montes Claros 5) Caratinga 6) Caldas 7) Caparaó 8) Machado 9) Lambari 10) Viçosa 11) Ituiutaba 12) Araxá 13) Sete Lagoas 14) São Sebastião do Paraíso 15) Lavras 16) Divinópolis 17) Unai 18) Ibirité 19) Araçuaí 20) Patos de Minas 21) Conceição do Mato Dentro 22) Barbacena 23) Diamantina. Fonte: Adaptada de MG.GOV.BR, (2019)

Figura 4 - As 26 Estações climáticas de Minas Gerais utilizadas para dados climáticos e suas relações com MM e % de frequência de MM



Estações climáticas (em vermelho) de Minas Gerais utilizadas nesse trabalho: 1) Belo Horizonte 2) Juiz de Fora 3) Lambari 4) Caldas 5) Caratinga 6) Patos de Minas 7) Uberaba 8) Araçuaí 9) Uberaba 10) Bambuí 11) São Sebastião do Paraíso 12) Montes Claros 13) Viçosa 14) Januária 15) Araxá 16) Lavras 17) Pedra Azul 18) Florestal 19) Ituiutaba 20) Patos de Minas 21) Conceição do Mato Dentro 22) Sete Lagoas 23) Frutal 24) Machado 25) Divinópolis 26) Ibirité. Fonte: Adaptada de MG.GOV.BR, (2019)

Além dos dados mensais das variáveis climáticas, foram obtidos também a média anual de cada variável climática estudada para cada cidade usando as seguintes fórmulas:

$$\text{Média anual de cada variável climática usada nas análises com \% frequência de HM} \rightarrow \frac{\text{dados climáticos obtidos nos anos de 1998 a 2018}}{20 \text{ anos}}$$

$$\text{Média anual de cada variável climática usada nas análises com \% frequência de MM} \rightarrow \frac{\text{dados climáticos obtidos nos anos de 1998 a 2017}}{19 \text{ anos}}$$

Para determinar a variável cobertura vegetal, obteve-se dados mensais, para análises de HM, e dados anuais, para análises de MM, do período de 2005 a 2016

(INMET, 2018), visto que o banco de dados não possui dados anteriores nem posteriores a esse período.

A média anual da cobertura vegetal foi obtida através da seguinte fórmula:

$$\text{Media anual de CV} \rightarrow \frac{\text{dados de CV obtidos nos anos de 2005 a 2016}}{12 \text{ anos}}$$

Este estudo utilizou dados secundários, disponíveis no ambiente virtual de domínio público, não apresentando risco ao sigilo e anonimato dos indivíduos envolvidos no trabalho, sendo, portanto, dispensada de registro e avaliação pelo sistema CEP/CONEP, conforme Resoluções 466/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde, documento "Perguntas e Respostas" elaborado pelo CONEP que pode ser encontrado no sítio http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/index.html e ofício N° 004 - 2019/CEP/UFJF.

4.1.3 Análise estatística

As análises dos dados foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism versão 6.0 (GraphPad Software, San Diego, Califórnia, EUA). Foram utilizadas análises de correlação de Spearman para avaliar o grau pelo qual a prevalência de HM e MM tendia a mudar em relação aos dados sociodemográficos e aos dados climáticos. A correlação de Spearman foi escolhida, pois avalia a relação monotônica entre duas variáveis contínuas ou ordinais (deve ter pelo menos uma variável qualitativa ordinal), ou seja, avalia se as variáveis tendem a variar juntas, mas não necessariamente a uma taxa constante. Valores de r próximo de +1 ou -1 então variáveis fortemente relacionadas. Valores de r afastando de +1 ou -1 então variáveis fracamente relacionadas. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

4.2 ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DAS PLANTAS

A metodologia descrita a seguir foi realizada de forma semelhante para as duas espécies testadas nesse trabalho: de *Euphorbia prostrata* e *Garcinia gardneriana*. As

utilizações dessas plantas foram registradas no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado – SisGen, sob o número de registro A58097B e A97C7A9

4.2.1 Obtenção do extrato etanólico

O extrato etanólico das plantas foi gentilmente cedido pela professora Dra. Karen Luise Lang, do Departamento de Farmácia da UFJF/GV. As folhas das plantas foram coletadas no município de Governador Valadares, Minas Gerais, às 8:00hs em janeiro de 2018. As folhas foram submetidas a secagem em estufa de ar circulante e posteriormente trituradas em moinho de facas. O material seco foi submetido à extração com etanol 96 °GL, por 5 dias. Após extração exaustiva o extrato foi concentrado em evaporador rotatório sob temperatura inferior a 60 °C e pressão reduzida, para obtenção do extrato etanólico.

4.2.2 Teste de suscetibilidade aos extratos *in vitro*

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos dois extratos foram avaliadas frente a linhagens de *C. gattii* ATCCR265, *C. neoformans* ATCCH99 e *C. albicans* ATCC 10231, conforme proposto pelo documento M27-A3 do Clinical and Laboratory Standards Institute, com modificações (CLSI, 2008). O inóculo fúngico foi preparado a partir de culturas dos fungos e incubados a 35 °C, por 48 h em tubos inclinados contendo Ágar Sabouraud Dextrose.

A suspensão fúngica foi preparada em um tubo de ensaio contendo 5 mL de solução salina esterilizada. As suspensões foram homogeneizadas em vórtex, lidas no espectrofotômetro a 530 nm e ajustadas à transmitância de 77 %, que corresponde à concentração de 1×10^6 a 5×10^6 UFC/mL. Em seguida, as amostras foram diluídas em meio RPMI (*Roswell Park Memorial Institut*) – 1640 de modo a alcançar a concentração de 1×10^3 a 5×10^3 UFC/mL (CLSI, 2008). A cada orifício teste e de controle de crescimento foram acrescentados 100 µL de inóculo fúngico.

Para avaliar a CIM dos extratos, uma solução inicial de cada amostra foi solubilizada em dimetilsulfóxido (DMSO) e diluída em meio RPMI de modo a alcançar a concentração de 10 mg/mL. Em seguida foram feitas diluições seriadas e

acrescentado 100uL de cada diluição no poço. No final do experimento, as concentrações finais nos poços variaram de 100 mg/L a 0,02 mg/L. Foram realizados controles de crescimento e esterilidade para todos os experimentos.

As placas foram incubadas por 72 horas, a 35 °C. A leitura foi realizada visualmente (CLSI, 2008). A CIM foi considerada a menor concentração que inibiu 100% do crescimento fúngico. Os resultados foram expressos em mg/L e o experimento foi realizado em duplicata.

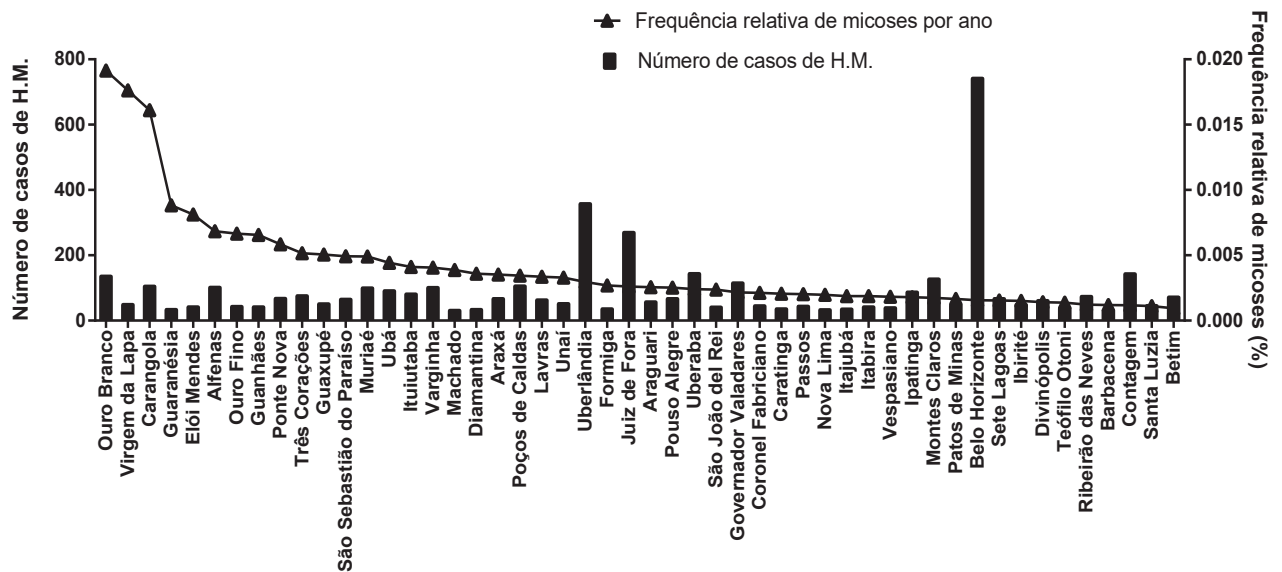
5 RESULTADOS

5.1 CORRELAÇÃO DOS DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS COM A % DE FREQUÊNCIA DE HOSPITALIZAÇÃO POR MICOSES (HM)

As 50 cidades de MG com maior número de HM de 1998 a 2018 foram as seguintes na respectiva ordem: Belo Horizonte, Uberlândia, Juiz de Fora, Uberaba, Contagem, Ouro Branco, Montes Claros, Governador Valadares, Poços de Caldas, Carangola, Alfenas, Varginha, Muriaé, Ubá, Ipatinga, Ituiutaba, Três Corações, Ribeirão das Neves, Betim, Ponte Nova, Araxá, Pouso Alegre, Sete Lagoas, São Sebastião do Paraíso, Lavras, Divinópolis, Araguari, Unaí, Guaxupé, Ibirité, Virgem da Lapa, Patos de Minas, Santa Luzia, Coronel Fabriciano, Passos, Ouro Fino, Elói Mendes, Guanhões, Itabira, São João del Rei, Vespasiano, Teófilo Otoni, Caratinga, Formiga, Itajubá, Diamantina, Guaranésia, Nova Lima, Barbacena e Machado.

Para essas cidades, foi calculada a % de frequência relativa média anual de HM, conforme pode-se observar no Quadro 2. O cálculo da frequência relativa foi realizado com o objetivo de verificar a real magnitude da frequência de micoses em cada cidade, visto que algumas cidades poderiam ter um maior número de HM pelo simples fato de terem uma população maior residente. Quando se calcula a frequência relativa, observa-se uma alteração na classificação das cidades quando comparada a frequência em número absoluto (prevalência de HM), como pode-se observar na Figura 5. As 10 cidades com maiores % de frequência relativa de HM são: Ouro Branco (0,019%), Virgem da Lapa (0,018%), Carangola (0,016%), Guaranésia (0,009%), Elói Mendes (0,008%), Alfenas (0,007%), Ouro Fino (0,007%), Guanhões (0,007%), Ponte Nova (0,006%), Muriaé (0,005%). Destas 10 cidades, 8 delas estão em região centro-sul do estado de Minas Gerais, que é região mais desenvolvida economicamente (Figura 12).

Figura 5 - As 50 cidades de Minas Gerais com maior número de casos de hospitalizações por micoses (HM)



As barras representam o número de casos de HM e os triângulos representam a % de frequência relativa anual de HM. As 50 cidades estão em ordem decrescente de maior % de frequência relativa de micoses. Fonte: Próprio autor

Os valores médios e desvio padrão das 50 cidades selecionadas foram: densidade demográfica: valor médio = 497,5 hab/Km² e \pm 1147,08 hab/Km²; IDH: valor médio = 0,743 e \pm 0,038; número de estabelecimentos do SUS: valor médio = 55,16 e \pm 52,89; % de esgotamento sanitário: 87,92 % e \pm 10,32 %.

Já os 10 municípios com maiores valores de % de frequência relativa anual de HM tiveram valores médios e desvio padrão de: densidade demográfica: valor médio = 74,213 hab/Km² e \pm 38,21 hab/Km²; IDH: valor médio = 0,708 e \pm 0,045; número de estabelecimentos do SUS: valor médio = 21 e \pm 9,88; esgotamento sanitário: valor médio = 80,4 % e \pm 16,98 %.

O Quadro 2 mostra, além dos dados de % de frequência relativa anual de HM, também os dados referentes a população total, densidade demográfica, IDH, número de estabelecimentos do SUS e % de esgotamento sanitário para as 50 cidades escolhidas. As cidades no Quadro 2 estão dispostas em classificação em ordem decrescente de % de frequência relativa anual de HM.

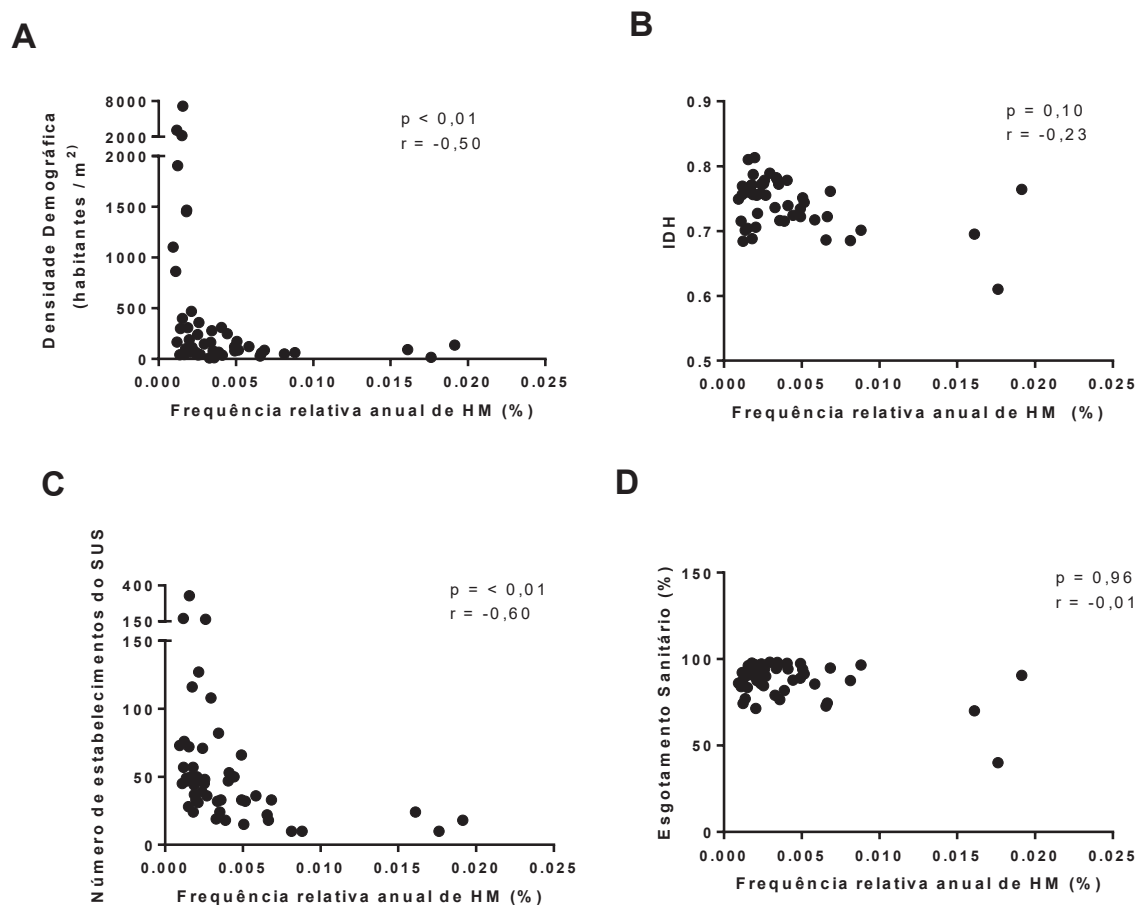
Quadro 2 – % de frequências de casos de micoses e dados sociodemográficos

Municípios	Frequência anual relativa de HM	População	Densidade Demográfica (habitantes /km ²)	IDH	Número de estabelecimento SUS	% Esgotamento Sanitário
Ouro Branco	0,019	35268	136,31	0,76	18	90,50
Virgem da Lapa	0,018	13619	15,67	0,61	10	40,10
Carangola	0,016	32296	91,39	0,70	24	70,10
Guaranésia	0,009	18714	63,47	0,70	10	96,60
Elói Mendes	0,008	25220	50,49	0,69	10	87,60
Alfenas	0,007	73774	86,75	0,76	33	94,80
Ouro Fino	0,007	31568	59,15	0,72	18	74,50
Guanhães	0,007	31262	29,08	0,69	22	72,80
Ponte Nova	0,006	57390	121,94	0,72	36	85,60
Muriae	0,005	100765	119,72	0,73	66	88,90
Três Corações	0,005	72765	87,88	0,74	32	91,40
São Sebastião do Paraíso	0,005	64980	79,74	0,72	33	97,40
Guaxupé	0,005	49430	172,59	0,75	15	94,00
Varginha	0,004	123081	311,29	0,78	47	97,60
Ubá	0,004	101519	249,16	0,72	50	87,80
Ituiutaba	0,004	97171	37,40	0,74	53	94,30
Araxá	0,004	93672	80,45	0,77	24	96,90
Diamantina	0,004	45880	11,79	0,72	33	76,50
Machado	0,004	38688	66,03	0,72	18	81,80
Uberlândia	0,003	604013	146,78	0,79	108	98,20
Juiz de Fora	0,003	516247	359,59	0,78	165	94,10
Poços de Caldas	0,003	152435	278,54	0,78	82	98,00
Pouso Alegre	0,003	130615	240,51	0,77	45	92,00
Lavras	0,003	92200	163,26	0,78	32	94,60
Araguari	0,003	109801	40,23	0,77	48	84,50
Unaí	0,003	77565	9,18	0,74	19	79,00
Formiga	0,003	65128	43,36	0,76	36	90,00
Belo Horizonte	0,002	2375151	7167,00	0,81	328	96,20
Uberaba	0,002	295988	65,43	0,77	71	97,20
Montes Claros	0,002	361915	101,41	0,77	116	93,40
Governador Valadares	0,002	263689	112,58	0,73	127	92,80
Ipatinga	0,002	239468	1452,34	0,77	57	97,70
Sete Lagoas	0,002	214152	398,32	0,76	72	93,90
Ibirité	0,002	158954	2190,26	0,70	28	83,60
Patos de Minas	0,002	138710	43,49	0,77	50	91,60
Coronel Fabriciano	0,002	103694	468,67	0,76	31	87,50
Passos	0,002	106290	79,44	0,76	47	96,70
Itabira	0,002	109783	87,57	0,76	44	92,00
São João del Rei	0,002	84469	57,68	0,76	39	85,80
Vespasiano	0,002	104527	1467,62	0,69	24	91,00
Caratinga	0,002	85239	67,72	0,71	50	71,40
Itajubá	0,002	90658	307,49	0,79	37	90,50
Nova Lima	0,002	80998	188,73	0,81	33	94,00
Contagem	0,001	603442	3090,33	0,76	170	92,20
Ribeirão das Neves	0,001	296317	1905,07	0,68	76	74,30
Betim	0,001	378089	1102,80	0,75	73	86,00
Divinópolis	0,001	213016	300,82	0,76	47	90,10
Santa Luzia	0,001	202942	862,38	0,72	45	84,00
Teófilo Otoni	0,001	134745	41,56	0,70	49	77,10
Barbacena	0,001	126284	166,34	0,77	57	87,30
Media	0,004	192472	497,54	0,74	55	87,92
Desvio Padrão	0,004	344066	1147,09	0,04	53	10,32

Fonte: Próprio autor

Foram realizadas análises de correlação entre os dados de % de frequência relativa anual de HM e os dados sociodemográficos, conforme pode-se observar na Figura 6. As variáveis população total ($p < 0,01$; $r = -0,78$), densidade demográfica ($p < 0,01$; $r = -0,50$) (Figura 6A) e número de estabelecimentos do SUS ($p < 0,01$; $r = -0,60$) (Figura 6C) apresentaram uma correlação negativa significativa. Já as demais variáveis sociodemográficas não apresentaram correlação significativa.

Figura 6 - Correlação entre % de frequência de hospitalização por micoses (HM) e dados sociodemográficos.



Nesta figura estão as correlações entre a % de frequência relativa anual de HM e Densidade Demográfica (A), Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) (B), Número de estabelecimentos do SUS (C), e % de esgotamento sanitário (D). Os valores de p e r nos gráficos se referem a correlação de Spearman, sendo p significativo quando $<0,05$. Fonte: Próprio autor

5.2 CORRELAÇÃO DOS DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS COM A % DE FREQUÊNCIA DE MORTALIDADE POR MICOSES (MM)

Para entender a interferência dos fatores sociodemográficos e climáticos na prevalência de HM, buscou-se saber quais eram as micoses sistêmicas que tiveram maior mortalidade em Minas Gerais de 1998 a 2017. Observou-se que foram 197 óbitos por paracoccidiodomicose, 171 óbitos por criptococose, 72 óbitos por candidíase, 52 óbitos por aspergilose e 31 óbitos por histoplasnose (DATASUS, 2019).

Em relação à paracoccidiodomicose, foram 26 cidades de Minas Gerais com 2 ou mais casos de MM entre 1998 a 2017 (Figura 7A). As 10 cidades com maiores % de frequência relativa média anual de MM foram: Conceição das Alagoas (0,0006%), Guaranésia (0,0005%), Varzelândia (0,0005%), Carmo do Paranaíba (0,0005%), Monte Santo de Minas (0,0004%), Bambuí (0,0004%), Três Corações (0,0002%), Visconde do Rio Branco (0,0002%), Varginha (0,0002%), Vespasiano (0,0002%) (Figura 8A).

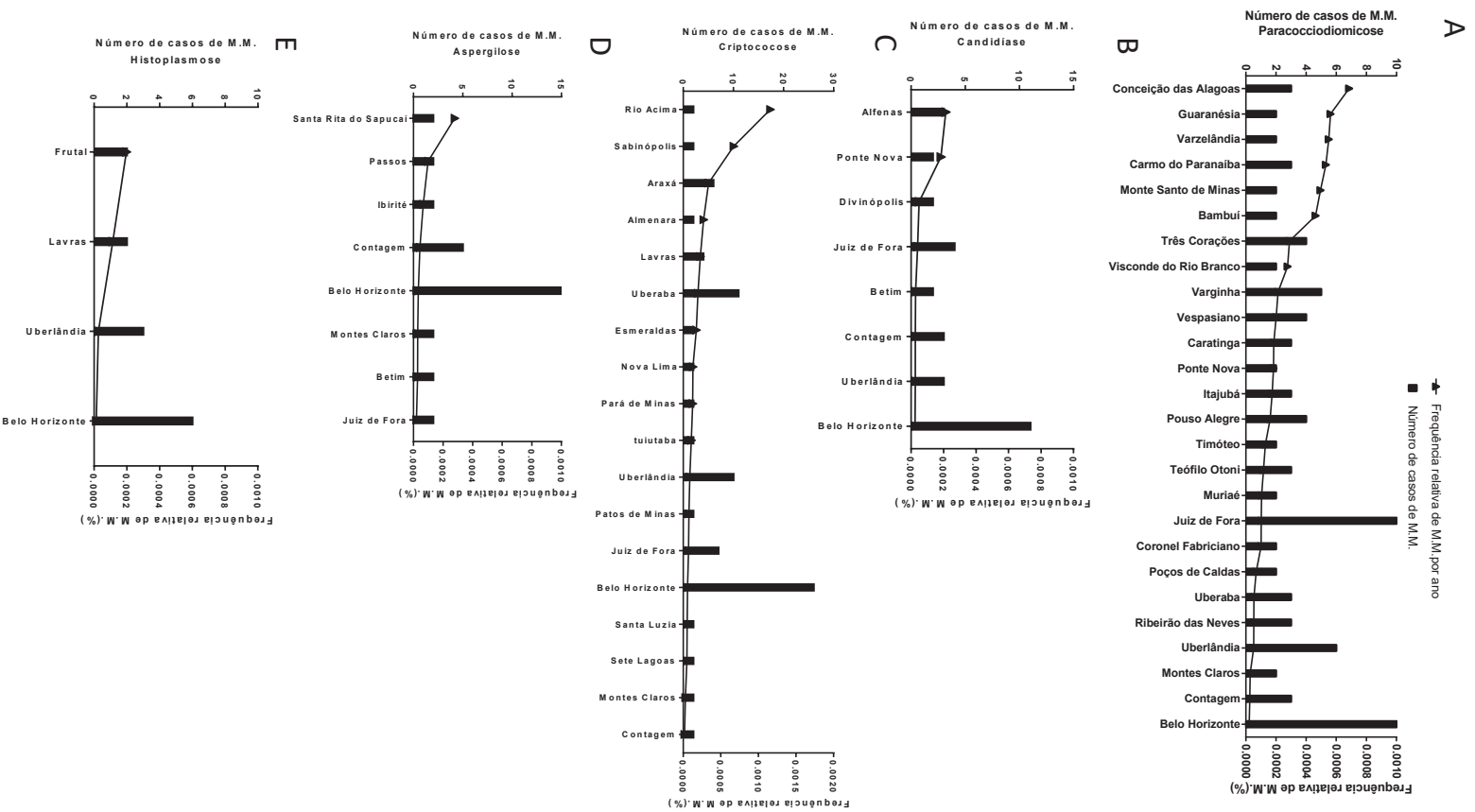
Para a criptococose, foram 18 cidades de Minas Gerais com 2 ou mais casos de MM entre 1998 a 2017 (Figura 7C). As 10 cidades com maiores % de frequência relativa média anual de MM foram: Rio Acima (0,0011%), Sabinópolis (0,006%), Araxá (0,0003%), Almenara (0,0002%), Lavras (0,0002%), Uberaba (0,0001%), Esmeraldas (0,0001%), Nova Lima (0,0001%), Pará de Minas (0,0001%), Ituiutaba (0,0001%) (Figura 8B).

Sobre a candidíase, foram 8 cidades de Minas Gerais com 2 ou mais casos de MM entre 1998 a 2017 (Figura 7B). As 5 cidades com % de frequência relativa média anual de MM foram: Alfenas (0,0002%), Ponte Nova (0,0001%), Divinópolis (0,00004%), Juiz de Fora (0,00004%), Betim (0,00002) (Figura 8C).

Para a aspergilose, foram 8 cidades de Minas Gerais com 2 ou mais casos de MM entre 1998 a 2017 (Figura 7D). As 5 cidades com % de frequência relativa média anual de MM foram: Santa Rita do Sapucaí (0,0002%), Passos (0,00009%), Ibirité (0,00006%), Contagem (0,00004%), Belo Horizonte (0,00003%) (Figura 8D).

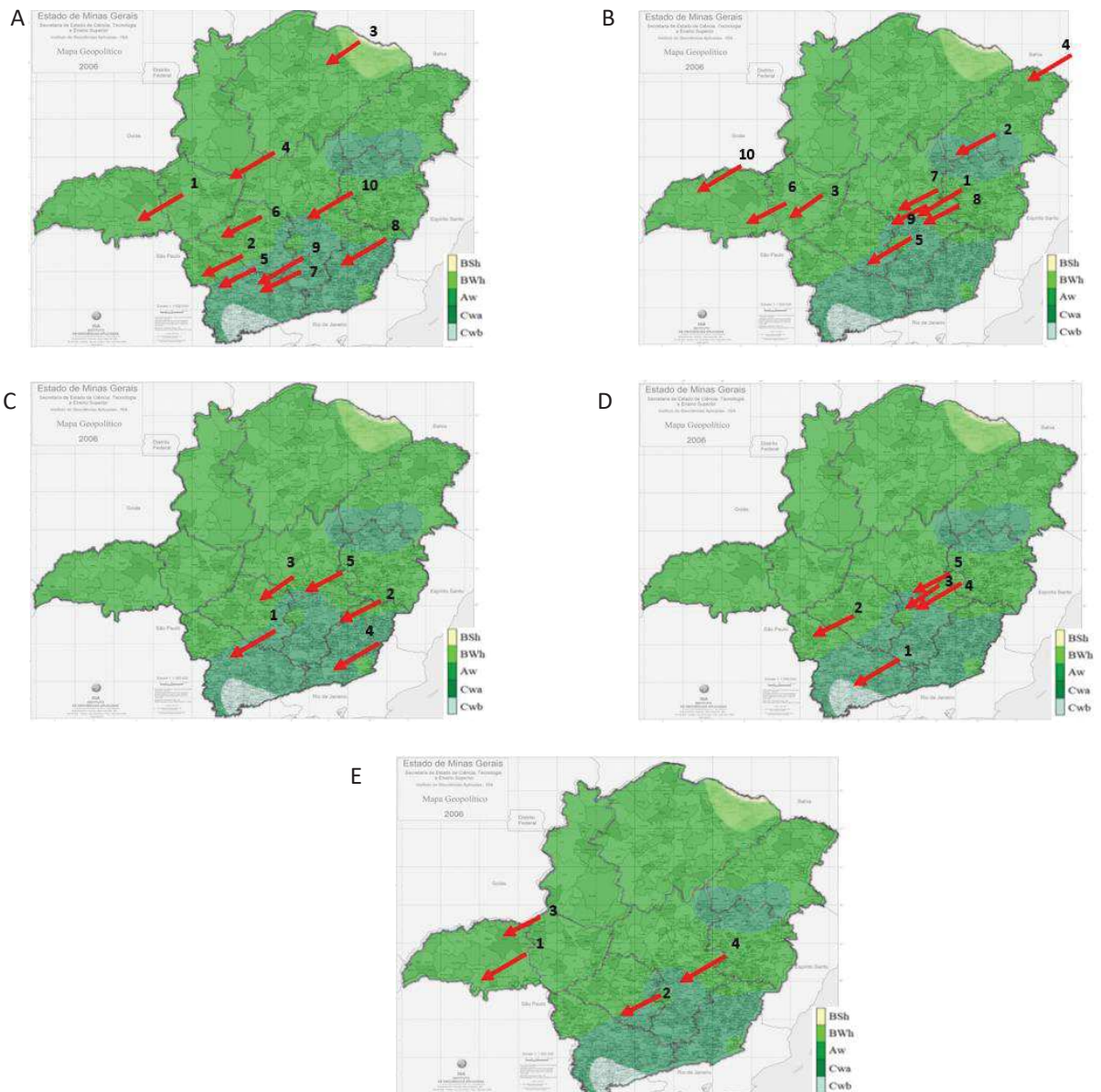
Sobre histoplasnose, foram 4 cidades de Minas Gerais com 2 ou mais casos de MM entre 1998 a 2017 (Figura 7E). As 4 cidades com % de frequência relativa média anual de MM foram: Frutal (0,0001%), Lavras (0,0001%), Uberlândia (0,00002%), Belo Horizonte (0,00001%) (Figura 8E).

Figura 7 - Cidades que apresentaram dois casos ou mais de mortalidade por micoses



As barras representam o número de casos de MM e os triângulos representam a % de frequência relativa anual de MM por paracoccidioidomicose (A), candidíase (B), criptococose (C), aspergilose (D) e histoplasmose (E). Fonte: Próprio autor

Figura 8 - Cidades de Minas Gerais com maiores % de frequência de MM e seus respectivos climas



Cidades com maior % de frequência relativa anual de MM estão apontadas em setas vermelhas no mapa. **(A)** para paracoccidioidomycose: 1) Conceição das Alagoas 2) Guaranésia 3) Varzelândia 4) Carmo do Paranaíba 5) Monte Santo de Minas 6) Bambuí 7) Três Corações 8) Visconde do Rio Branco 9) Varginha 10) Vespasiano **(B)** para criptococose: 1) Rio Acima 2) Sabinópolis 3) Araxá 4) Almenara 5) Lavras 6) Uberaba 7) Esmeraldas 8) Nova Lima 9) Pará de Minas 10) Ituiutaba. **(C)** para candidíase: 1) Alfenas 2) Ponte Nova 3) Divinópolis 4) Juiz de Fora 5) Betim. **(D)** para aspergilose: 1) Santa Rita do Sapucaí 2) Passos 3) Ibrité 4) Contagem 5) Belo Horizonte. **(E)** para histoplasmose: 1) Frutal 2) Lavras 3) Uberlândia 4) Belo Horizonte. As cores indicam os climas que coexistem em Minas Gerais: BSh (clima semiárido de baixa latitude e altitude); BWh (clima árido); Aw (clima tropical úmido); Cwa (clima temperado quente); Cwb (clima temperado chuvoso). Fonte: Adaptada de Escola Educação (2020) e Santos (2018).

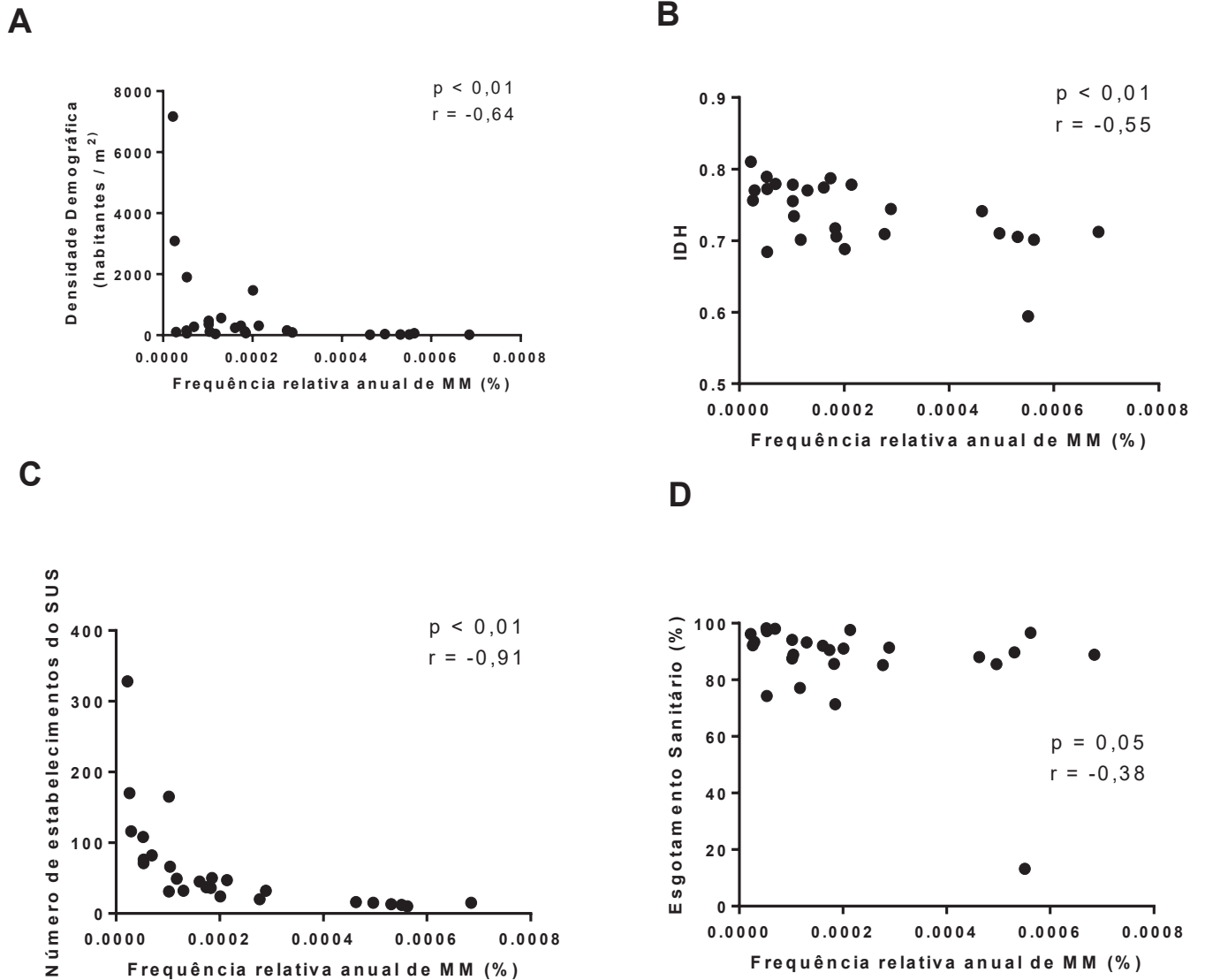
Quando se realizou análises para correlacionar a % de frequência relativa anual de MM de paracoccidiodomicose com os dados sociodemográficos obtidos para as 26 cidades, obteve-se uma correlação negativa significativa para população total, densidade demográfica ($p < 0,01$; $r = - 0,65$), IDH ($p < 0,01$; $r = -0,55$) e número de estabelecimentos do SUS ($p < 0,01$; $r = - 0,90$). Já a correlação negativa entre a % de frequência de micoses e a % de esgotamento sanitário não foi significativa (Figura 9).

De acordo com análises para correlacionar a % de frequência relativa anual de MM de criptococose com os dados sociodemográficos obtidos para as 18 cidades, obteve-se uma correlação negativa significativa para densidade demográfica ($p < 0,01$; $r = - 0,68$) e número de estabelecimentos do SUS ($p < 0,01$; $r = - 0,85$). Já as demais variáveis tiveram correlações negativas não significativas (Figura 10).

Sobre as análises para correlacionar a % de frequência relativa anual de MM de candidíase com os dados sociodemográficos, obteve-se uma correlação negativa significativa para densidade demográfica ($p = 0,04$; $r = - 0,76$) e número de estabelecimentos do SUS ($p < 0,01$; $r = - 0,88$). Já as demais variáveis tiveram correlações negativas não significativas (Figura 11).

De acordo com as análises para correlacionar a % de frequência relativa anual de MM de aspergilose e histoplasnose com os dados sociodemográficos obteve-se apenas correlações negativas não significativas. Os valores encontrados foram respectivamente para as suas micoses: densidade demográfica ($p = 0,66$; $r = - 0,19$; $p = 0,33$; $r = - 0,80$), IDH ($p = 0,15$; $r = -0,55$; $p = 0,08$; $r = -1$), número de estabelecimentos do SUS ($p = 0,13$; $r = - 0,60$; $p = 0,08$; $r = -1$) e a % de esgotamento sanitário ($p = 0,88$; $r = -0,07$; $p = 0,33$; $r = - 0,80$).

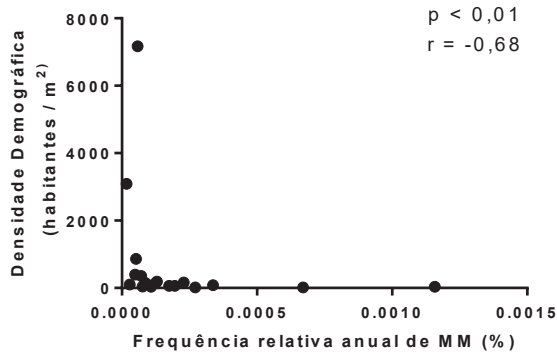
Figura 9 - Correlação entre % de frequência de mortes por paracoccidiodomicose e dados sociodemográficos



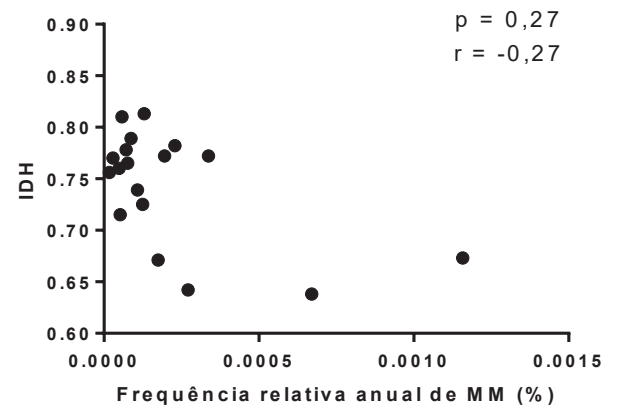
Nesta figura estão as correlações entre a % de frequência relativa anual de MM por paracoccidiodomicose e Densidade Demográfica (A), Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) (B), Número de estabelecimentos do SUS (C), e % de esgotamento sanitário (D). Os valores de p e r nos gráficos se referem a correlação de Spearman, sendo p significativo quando $< 0,05$. Fonte: Próprio autor

Figura 10 - Correlação entre % de frequência de mortes por criptococose e dados sociodemográficos

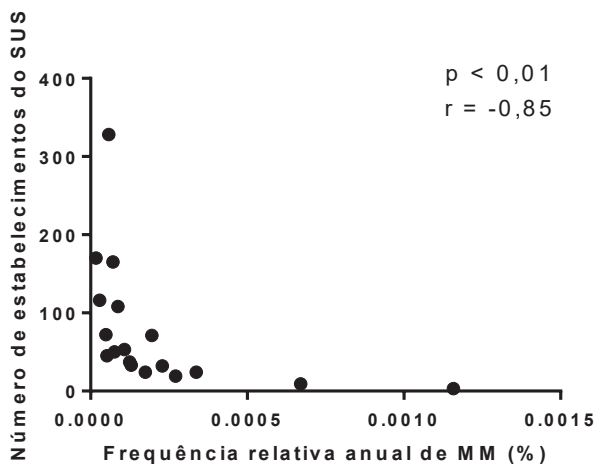
A



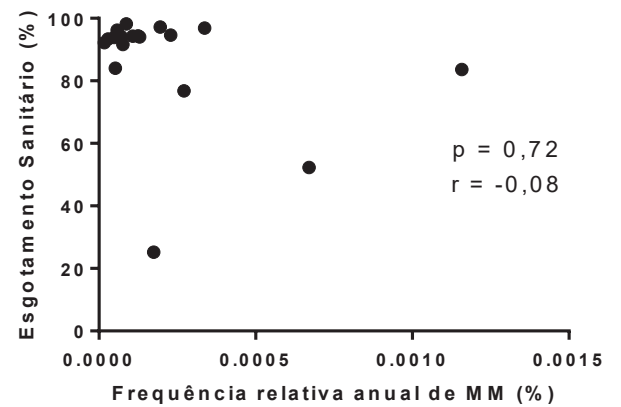
B



C

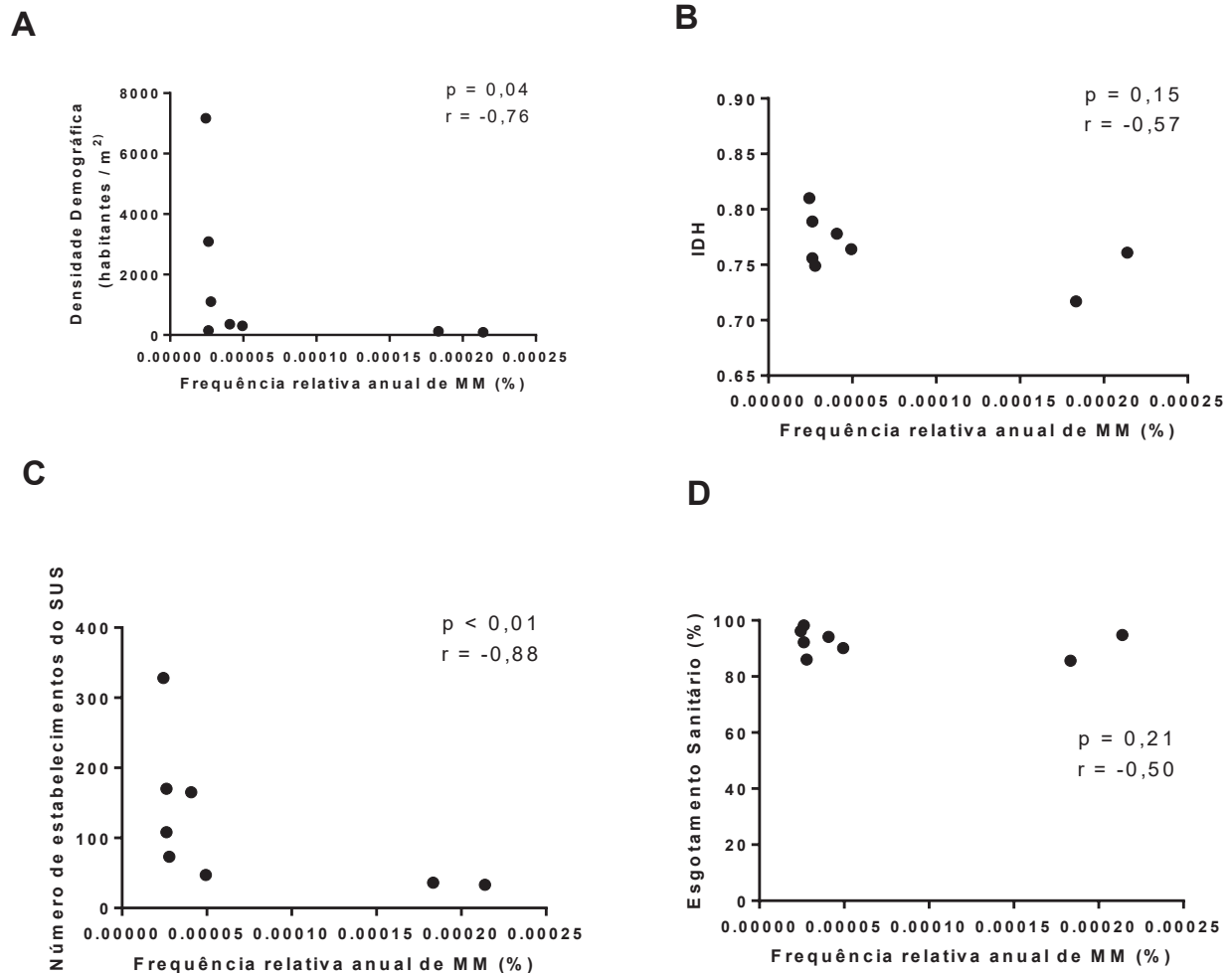


D



Nesta figura estão as correlações entre a % de frequência relativa anual de MM por criptococose e Densidade Demográfica (A), Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) (B), Número de estabelecimentos do SUS (C), e % de esgotamento sanitário (D). Os valores de p e r nos gráficos se referem a correlação de Spearman, sendo p significativo quando $< 0,05$.
Fonte: Próprio autor

Figura 11 - Correlação entre % de frequência de mortes por candidíase e dados sociodemográficos



Nesta figura estão as correlações entre a % de frequência relativa anual de MM por candidíase e Densidade Demográfica (A), Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) (B), Número de estabelecimentos do SUS (C), e % de esgotamento sanitário (D). Os valores de p e r nos gráficos se referem a correlação de Spearman, sendo p significativo quando $<0,05$. Fonte: Próprio autor

5.3 CORRELAÇÃO DOS DADOS CLIMÁTICOS E COBERTURA VEGETAL COM A HOSPITALIZAÇÃO POR MICOSES (HM)

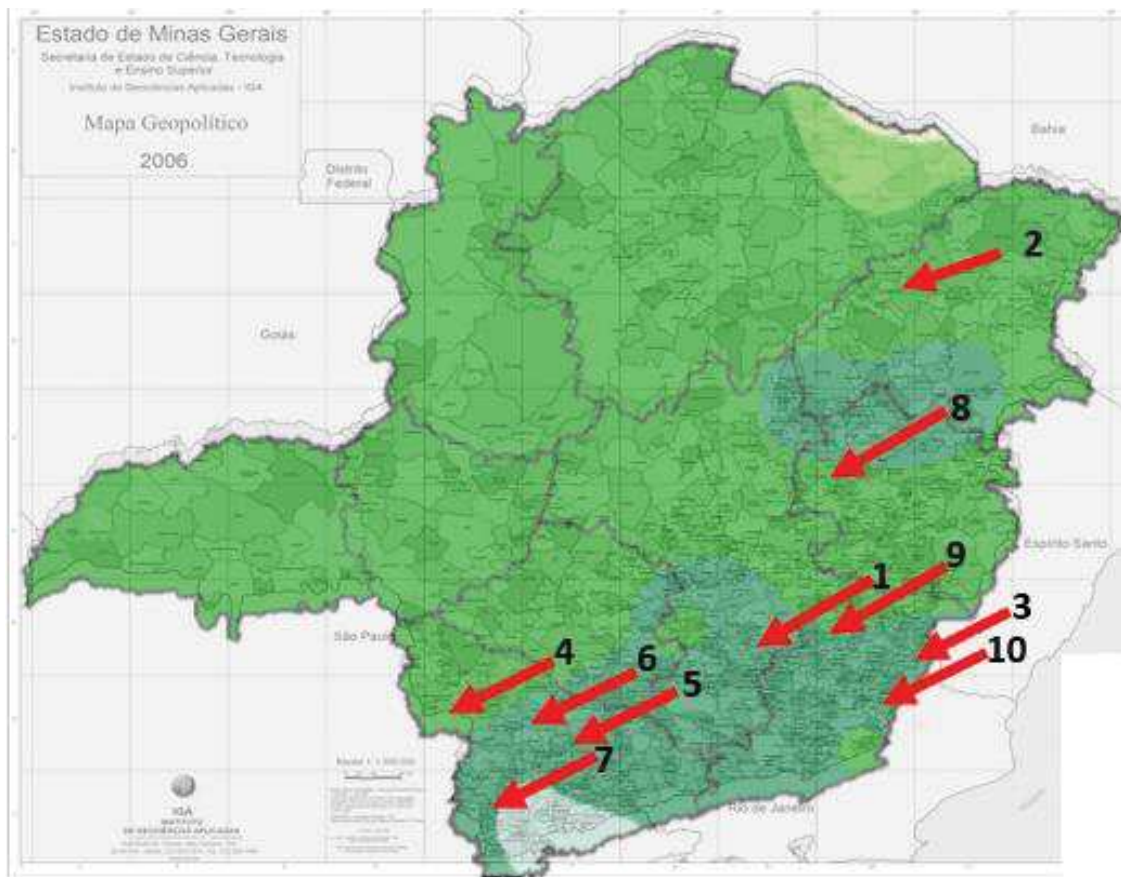
As 50 cidades analisadas tiveram os seguintes valores médios e desvios padrão: cobertura vegetal (média= 0,58; $\pm 0,10$); velocidade vento média (média= 1,28 m/s; $\pm 0,57$ m/s); velocidade máxima média do vento (média= 4,28 m/s; $\pm 1,29$ m/s); número de dias de precipitação (média= 10,36 dias; $\pm 1,43$ dias); precipitação total

(média= 116,70 mm; \pm 18,52 mm); umidade relativa média (média= 71,33 %; \pm 6,73 %); temperatura máxima média (média= 28,04 °C; \pm 2,06 °C); temperatura mínima média (média= 16,25 °C; \pm 2,10 °C).

Sobre os 10 municípios com maior % de frequência relativa anual de HM, observamos que 7 municípios tem o clima CWb ou Cwa (Subtropical úmido) e 3 municípios Aw (Tropical de savana), que são climas úmidos. Observa-se também que, com exceção de Virgem da Lapa e Guanhães, as cidades pertencem ao eixo centro-sul (Figura 12).

Os 10 municípios com maiores valores de % de frequência relativa anual de HM tiveram os valores médios e desvios padrão de dados climáticos de: cobertura vegetal (média= 0,63; \pm 0,08); velocidade vento média (média= 0,91 m/s; \pm 0,42 m/s); velocidade máxima média do vento (média= 3,57 m/s; \pm 1,29 m/s); número de dias de precipitação (média= 10,54 dias; \pm 1,57 dias); precipitação total (média= 111,7 mm; \pm 22,36 mm); umidade relativa média (média= 73,03 %; \pm 5,89 %); temperatura máxima média (média= 28,28 °C; \pm 1,94 °C); temperatura mínima média (média= 16,25 °C; \pm 2,34 °C).

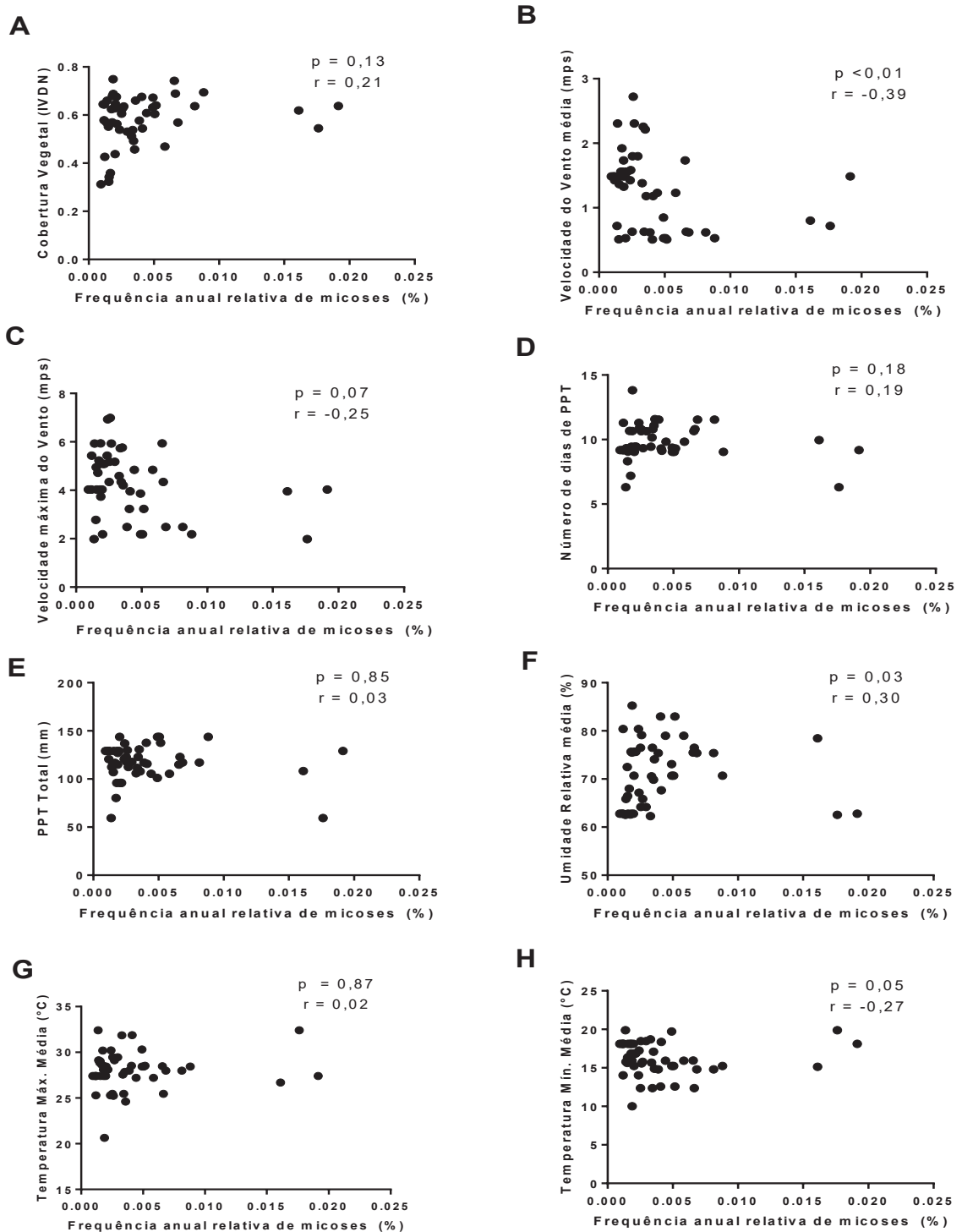
Figura 12 - Dez cidades de Minas Gerais com maiores % de frequência de hospitalizações por micoses



As dez cidades com maior % frequência relativa anual de HM estão apontadas em setas vermelhas no mapa. Em ordem decrescente no mapa: 1) Ouro Branco 2) Virgem da Lapa 3) Carangola 4) Guaranésia 5) Elói Mendes 6) Alfenas 7) Ouro Fino 8) Guanhães 9) Ponte Nova 10) Muriaé. As cores indicam os climas que coexistem em Minas Gerais: BSh (clima semiárido de baixa latitude e altitude); BWh (clima árido); Aw (clima tropical úmido); Cwa (clima temperado quente); Cwb (clima temperado chuvoso). Fonte: Adaptada de Escola Educação (2020) e Santos (2018)

Correlações entre média anual de cada variável climática / cobertura vegetal e os dados de % de frequência relativa anual de HM das 50 cidades selecionadas foram realizadas. Encontrou-se correlação negativa significativa para velocidade do vento média ($p < 0,01$; $r = -0,38$) e correlação positiva significativa para umidade relativa ($p = 0,03$; $r = 0,30$) e número de dias de precipitação ($p = 0,02$; $r = 0,32$) (Figura 13). As demais correlações não foram significativas, conforme pode-se ver na Figura 13.

Figura 13 - Correlação de % de frequência de hospitalizações por micoses e a média anual para variáveis climáticas e cobertura vegetal



Nesta figura estão as correlações entre a % de frequência relativa anual de HM e a média anual das variáveis cobertura vegetal (A), velocidade de vento média (B), velocidade máxima do vento (C), número de dias de precipitação (PPT) (D), PPT total (E), umidade relativa (F), temperatura máxima média (G), temperatura mínima média (H). Os valores de p e r nos gráficos se referem a correlação de Spearman, sendo p significativo quando $< 0,05$. Fonte: Próprio autor

Os dados obtidos no INMET das sete variáveis climáticas e cobertura vegetal foram correlacionados com os dados mensais de HM das 50 cidades selecionadas. Após realizar as correlações para cada variável, destacou-se no Quadro 3 aquelas cidades que tiveram uma correlação significativa.

Segundo a classificação climática de Köppen e Geiger, o clima Cwa indica clima temperado e quente, com chuvas concentradas no verão (o verão é quente); o clima Aw indica clima tropical, no inverno existe muito menos pluviosidade que no verão; e o clima Cwb indica clima quente e temperado, chove muito mais no verão que no inverno (o verão é morno) (CLIMATE-DATA.ORG, 2020).

Para os dados de cobertura vegetal (dados mensais) com dados brutos de HM, obteve-se 3 cidades com correlações significativas, sendo que Guanhães ($r = 0,17$) e Montes Claros ($r = 0,20$) foram correlações positivas; e Pouso Alegre teve correlação negativa ($r = -0,22$) (Quadro 3). Guanhães e Pouso Alegre possuem a mesma classificação de clima temperado (Cwa). Já Montes Claros tem a classificação do clima tropical (Aw) (CLIMATE-DATA.ORG, 2020). Guanhães e Pouso Alegre estão localizados no bioma Mata Atlântica; já Montes Claros está localizada no bioma Cerrado (INFOSANBAS, 2020; PORTAL MEIO AMBIENTE, 2017).

As análises de velocidade média do vento mostraram 9 cidades com correlação positiva: Carangola ($r = 0,16$), Divinópolis ($r = 0,13$), Passos ($r = 0,27$), Poços de Caldas ($r = 0,33$), Pouso Alegre ($r = 0,24$), São S. Paraíso ($r = 0,23$), Ubá ($r = 0,14$), Uberlândia ($r = 0,16$) e Virgem da Lapa ($r = 0,24$); e apenas 3 cidades com correlação negativa: Nova Lima ($r = -0,15$), Ouro Branco ($r = -0,32$) e Unaí ($r = -0,21$) (Quadro 3). Observa-se que para as correlações positivas, cinco cidades tinham o clima temperado (Cwa e Cwb) e quatro cidades o clima tropical (Aw). Já para a correlação negativa duas tinham o clima temperado (Cwa e Cwb) e uma tropical (Aw) (Quadro 3).

Já para a velocidade máxima do vento foram 7 cidades com correlação positiva: Caratinga ($r = 0,14$), Governador Valadares ($r = 0,15$), Divinópolis ($r = 0,16$), Poços de Caldas ($r = 0,20$), Pouso Alegre ($r = 0,18$), São S. Paraíso ($r = 0,19$) e Ubá ($r = 0,14$) e 1 com correlação negativa: Ouro Branco ($r = -0,33$) (Quadro 3). Observa-se que para as correlações positivas, três cidades tinham o clima temperado (Cwa e Cwb) e quatro cidades o clima tropical (Aw). Já para a correlação negativa a cidade tinha clima temperado (Cwb) (Quadro 3).

As análises com os dados de número de dias de precipitação mostraram 2 cidades com correlação positiva: Ubá ($r = 0,16$) e Caratinga ($r = 0,19$), todas de clima tropical (Aw); e nenhuma cidade com correlação negativa significativa (Quadro 3).

Já para as análises com os dados de precipitação total, Caratinga ($r = 0,16$), Poços de Caldas ($r = 0,14$) e Ubá ($r = 0,15$) tiveram correlação positiva, com duas de clima tropical (Aw) e uma clima temperado (Cwb). Já Itajubá ($r = -0,12$) e Nova Lima ($r = -0,14$) tiveram correlação negativa, ambas de clima temperado (Cwa) (Quadro 3).

Para umidade relativa média, apenas Ouro Fino ($r = -0,19$) apresentou correlação negativa significativa, também com clima temperado (Cwb) (Quadro 3).

As análises com os dados de temperatura, seja mínima ou máxima, tiveram 6 correlações negativas e apenas uma positiva. Divinópolis ($r = 0,15$) teve correlação positiva, e Diamantina ($r = -0,13$), Guaranésia ($r = -0,26$), Ipatinga ($r = -0,16$) e Itajubá ($r = -0,20$) tiveram correlação negativa quando se analisou os dados de temperatura máxima média, todas de climas temperado (Cwa e Cwb) com exceção de Ipatinga e Divinópolis que tem clima tropical (Aw). Já Guaranésia ($r = -0,17$) e Itajubá ($r = -0,23$) apresentaram correlação negativa para temperatura mínima média, todas de clima temperado (Cwa) (Quadro 3).

Quadro 3 - Cidades que apresentaram correlação significativa com cobertura vegetal e/ou variáveis climáticas

Variável Ambiental / Climática	Cidades Correlação Positiva	Clima	Cidades Correlação Negativa	Clima
Cobertura Vegetal	Guanhães (r = 0,17)	Cwa	Pouso Alegre (r = -0,22)	Cwa
	Montes Claros (r = 0,20)	Aw		
Velocidade do Vento média	Carangola (r = 0,16)	Cwa	Nova Lima (r = -0,15)	Cwa
	Divinópolis (r = 0,13)	Aw	Ouro Branco (r = -0,32)	Cwb
	Passos (r = 0,27)	Cwa	Unaí (r = -0,21)	Aw
	Poços de Caldas (r = 0,33)	Cwb		
	Pouso Alegre (r = 0,24)	Cwa		
	São S. Paraíso (r = 0,23)	Cwb		
	Ubá (r = 0,14)	Aw		
	Uberlândia (r = 0,16)	Aw		
	Virgem da Lapa (r = 0,24)	Aw		
Velocidade Máxima do Vento média	Caratinga (r = 0,14)	Aw	Ouro Branco (r = -0,33)	Cwb
	Divinópolis (r = 0,16)	Aw		
	Gov. Valadares (r = 0,15)	Aw		
	Poços de Caldas (r = 0,20)	Cwb		
	Pouso Alegre (r = 0,18)	Cwa		
	São S. Paraíso (r = 0,19)	Cwb		
	Ubá (r = 0,14)	Aw		
Número de dias de PPT	Caratinga (r = 0,19)	Aw		
	Ubá (r = 0,16)	Aw		
PPT total	Caratinga (r = 0,16)	Aw	Itajubá (r = -0,13)	Cwa
	Poços de Caldas (r = 0,14)	Cwb	Nova Lima (r = -0,14)	Cwa
	Ubá (r = 0,15)	Aw		
Umidade relativa			Ouro Fino (r = -0,19)	Cwb
Temperatura Máxima média	Divinópolis (r = 0,15)	Aw	Diamantina (r = -0,13)	Cwb
			Guaranésia (r = -0,26)	Cwa
			Ipatinga (r = -0,16)	Aw
			Itajubá (r = -0,20)	Cwa
Temperatura Mínima média			Guaranésia (r = -0,17)	Cwa
			Itajubá (r = -0,23)	Cwa

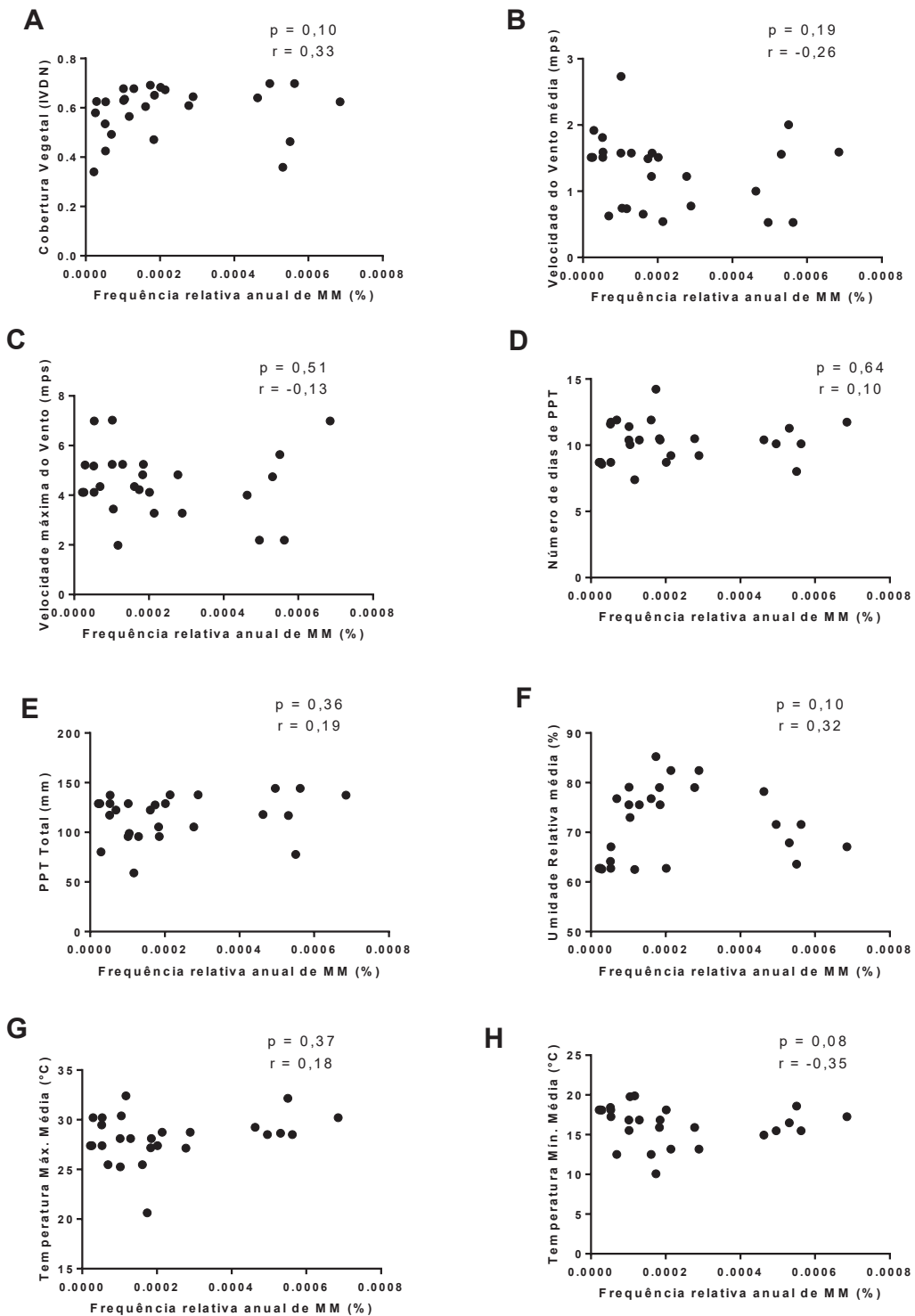
As cidades com correlações positivas e negativas significativas para as 7 variáveis climáticas e a variável cobertura vegetal e os climas respectivos das cidades analisadas. Fonte: Próprio autor.

5.4 CORRELAÇÃO DOS DADOS CLIMÁTICOS E COBERTURA VEGETAL COM A MORTALIDADE POR MICOSES (MM)

Em relação as 26 cidades selecionadas para MM por paracoccidioidomicose, os valores médios e desvios padrão de dados climáticos médios anuais foram: cobertura vegetal (média= 0,59; \pm 0,11); velocidade vento média (média= 1,31 m/s; \pm 0,55 m/s); velocidade máxima média do vento (média= 4,50 m/s; \pm 1,34 m/s); número de dias de precipitação (média= 10,23 dias; \pm 1,52 dias); precipitação total (média= 116,20 mm; \pm 22,12 mm); umidade relativa média (média= 71,84 %; \pm 7,44 %); temperatura máxima média (média= 28,17 °C; \pm 2,36 °C); temperatura mínima média (média= 16,29 °C; \pm 2,41 °C). Não foram encontradas correlações significativas entre as médias anuais das variáveis climáticas analisadas e cobertura vegetal e a % frequência anual de mortalidade por paracoccidioidomicose (Figura 14).

As 10 cidades com maiores % de frequência relativa média anual de MM de paracoccidioidomicose e os respectivos climas foram: Conceição das Alagoas (Aw), Guaranésia (Cwa), Varzelândia (Aw), Carmo do Paranaíba (Aw), Monte Santo de Minas (Aw), Bambuí (Aw), Três Corações (Cwa), Visconde do Rio Branco (Aw), Varginha (Cwa), Vespasiano (Aw) (Figura 8A). Foram 7 cidades com clima tropical e 3 com clima temperado.

Figura 14 - Correlação de % de frequência de mortalidade por paracoccidioomicose e a média anual para variáveis climáticas e cobertura vegetal

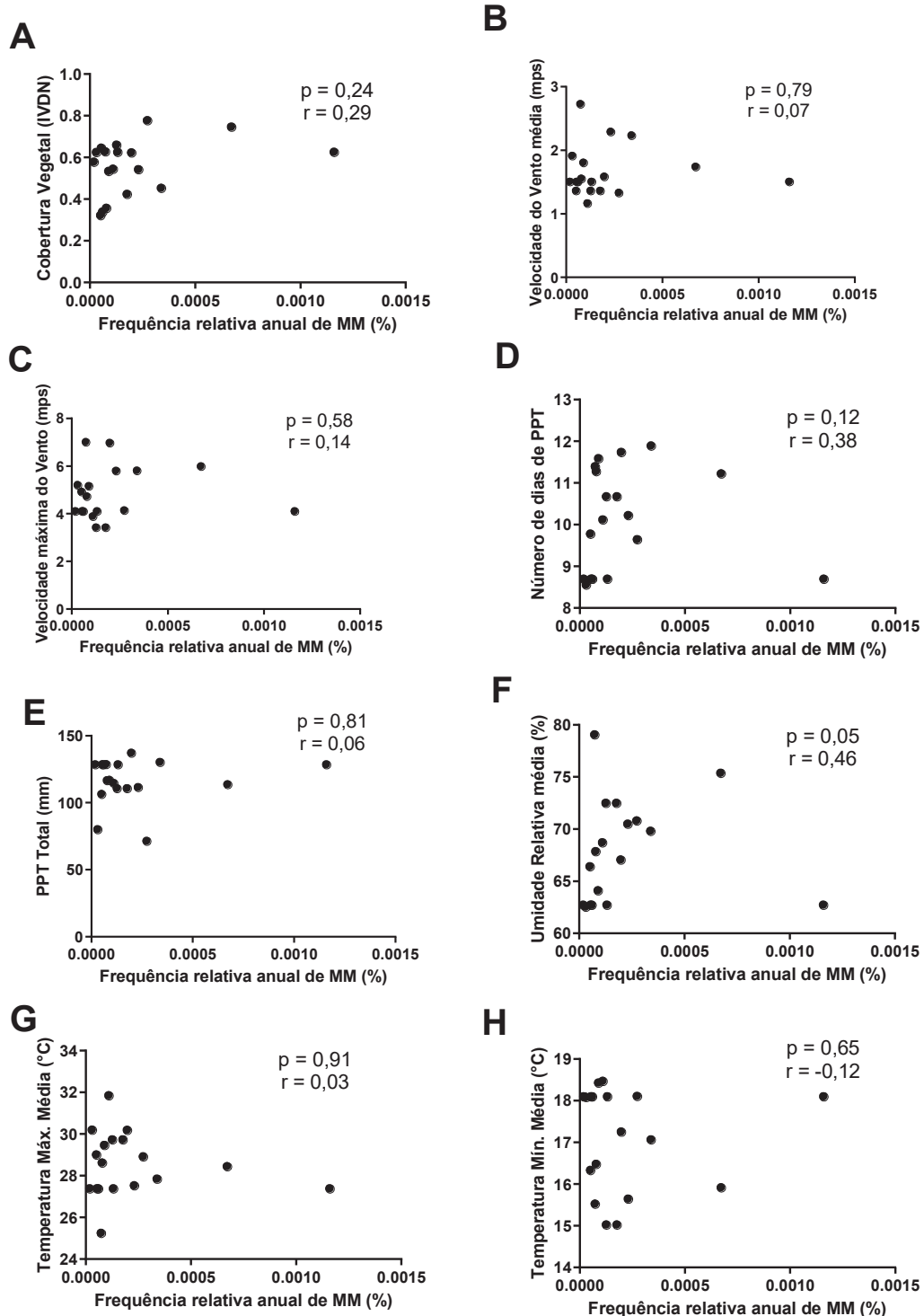


Nesta figura estão as correlações entre a % de frequência relativa anual de MM por paracoccidioomicose e a média anual das variáveis cobertura vegetal (A), velocidade de vento média (B), velocidade máxima do vento (C), número de dias de precipitação (PPT) (D), PPT total (E), umidade relativa (F), temperatura máxima média (G), temperatura mínima média (H). Os valores de p e r nos gráficos se referem a correlação de Spearman, sendo p significativo quando $<0,05$. Fonte: Próprio autor

Sobre as 18 cidades selecionadas para MM por criptococose, os valores médios e desvios padrão dos dados climáticos médios anuais foram: cobertura vegetal (média= 0,56; \pm 0,13); velocidade vento média (média= 1,67 m/s; \pm 0,40 m/s); velocidade máxima média do vento (média= 4,84 m/s; \pm 1,11 m/s); número de dias de precipitação (média= 10,13 dias; \pm 1,23 dias); precipitação total (média= 116,50 mm; \pm 17,26 mm); umidade relativa média (média= 67,86 %; \pm 4,98 %); temperatura máxima média (média= 28,55 °C; \pm 1,53 °C); temperatura mínima média (média= 17,11 °C; \pm 1,24 °C). Não foram encontradas correlações significativas entre as médias anuais das variáveis climáticas analisadas e cobertura vegetal e a % frequência anual de mortalidade por criptococose (Figura 15).

Para criptococose, as 10 cidades com maiores % de frequência relativa média anual de MM e os respectivos climas foram: Rio Acima (Cwb), Sabinópolis (Cwa), Araxá (Cwa), Almenara (Aw), Lavras (Cwa), Uberaba (Aw), Esmeraldas (Aw), Nova Lima (Cwa), Pará de Minas (Aw), Ituiutaba (Cwa) (Figura 8B). Foram 6 cidades com clima temperado e 4 com clima tropical.

Figura 15 - Correlação de % de frequência de mortalidade por criptococose e a média anual para variáveis climáticas e cobertura vegetal

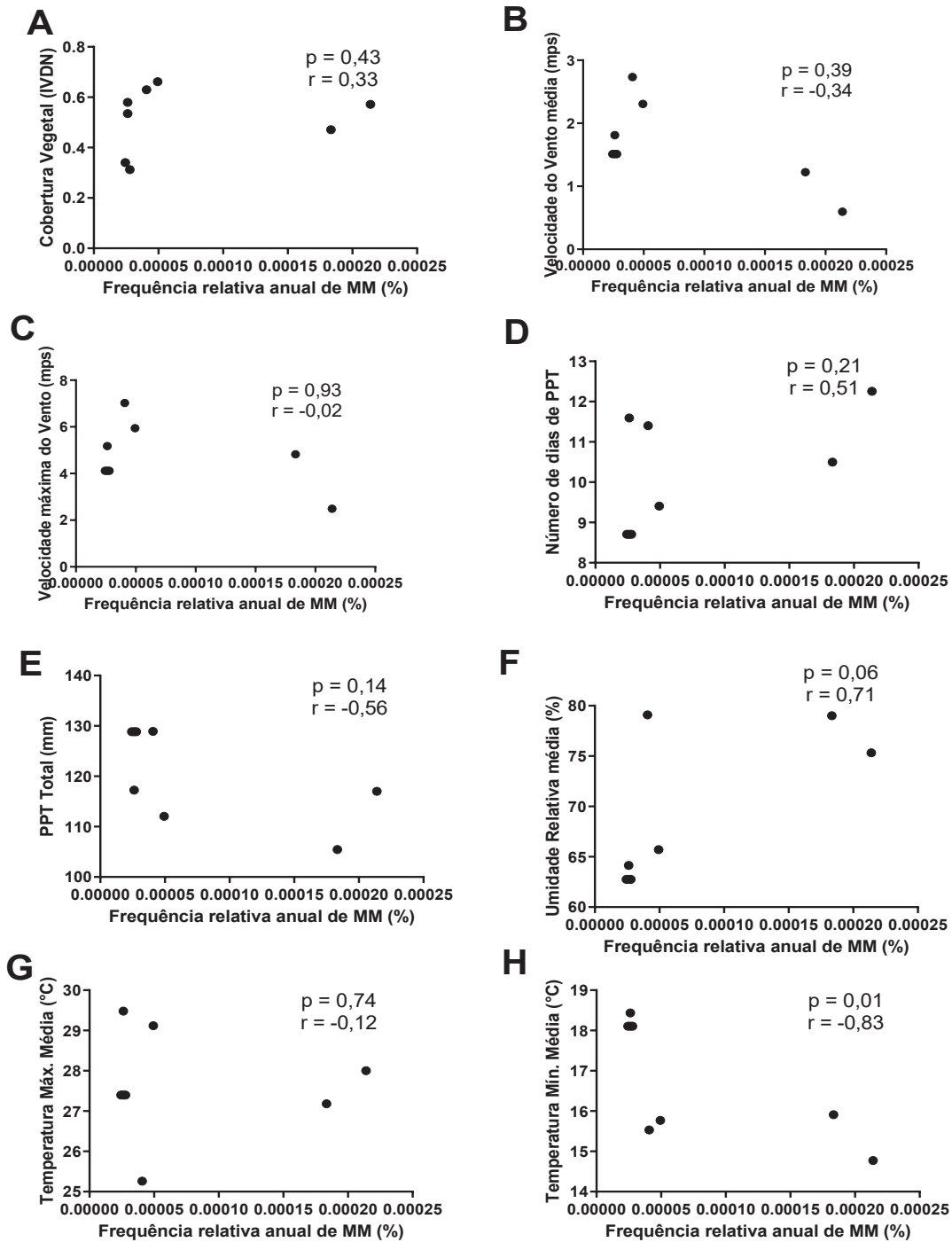


Nesta figura estão as correlações entre a % de frequência relativa anual de MM por criptococose e a média anual das variáveis cobertura vegetal (A), velocidade de vento média (B), velocidade máxima do vento (C), número de dias de precipitação (PPT) (D), PPT total (E), umidade relativa (F), temperatura máxima média (G), temperatura mínima média (H). Os valores de p e r nos gráficos se referem a correlação de Spearman, sendo p significativo quando $<0,05$. Fonte: Próprio autor

Em relação as 8 cidades selecionadas para MM por candidíase, os valores médios e desvios padrão dos dados climáticos médios anuais foram: cobertura vegetal (média= 0,51; \pm 0,13); velocidade vento média (média= 1,65 m/s; \pm 0,65 m/s); velocidade máxima média do vento (média= 4,73 m/s; \pm 1,37 m/s); número de dias de precipitação (média= 10,16 dias; \pm 1,46 dias); precipitação total (média= 120,90 mm; \pm 9,25 mm); umidade relativa média (média= 68,95 %; \pm 7,50 %); temperatura máxima média (média= 27,66 °C; \pm 1,30 °C); temperatura mínima média (média= 16,84 °C; \pm 1,48 °C). Não foram encontradas correlações significativas entre as médias anuais das variáveis climáticas analisadas e cobertura vegetal e a % frequência anual de mortalidade por candidíase, com exceção da temperatura mínima média ($p = 0,01$, $r = -0,82$) (Figura 16).

As 5 cidades com % de frequência relativa média anual de MM para candidíase e os respectivos climas foram: Alfenas (Cwa), Ponte Nova (Aw), Divinópolis (Aw), Juiz de Fora (Cwa), Betim (Cwa) (Figura 8C). Foram 3 cidades com clima temperado e 2 com clima tropical.

Figura 16 - Correlação de % de frequência de mortalidade por candidíase e a média anual para variáveis climáticas e cobertura vegetal

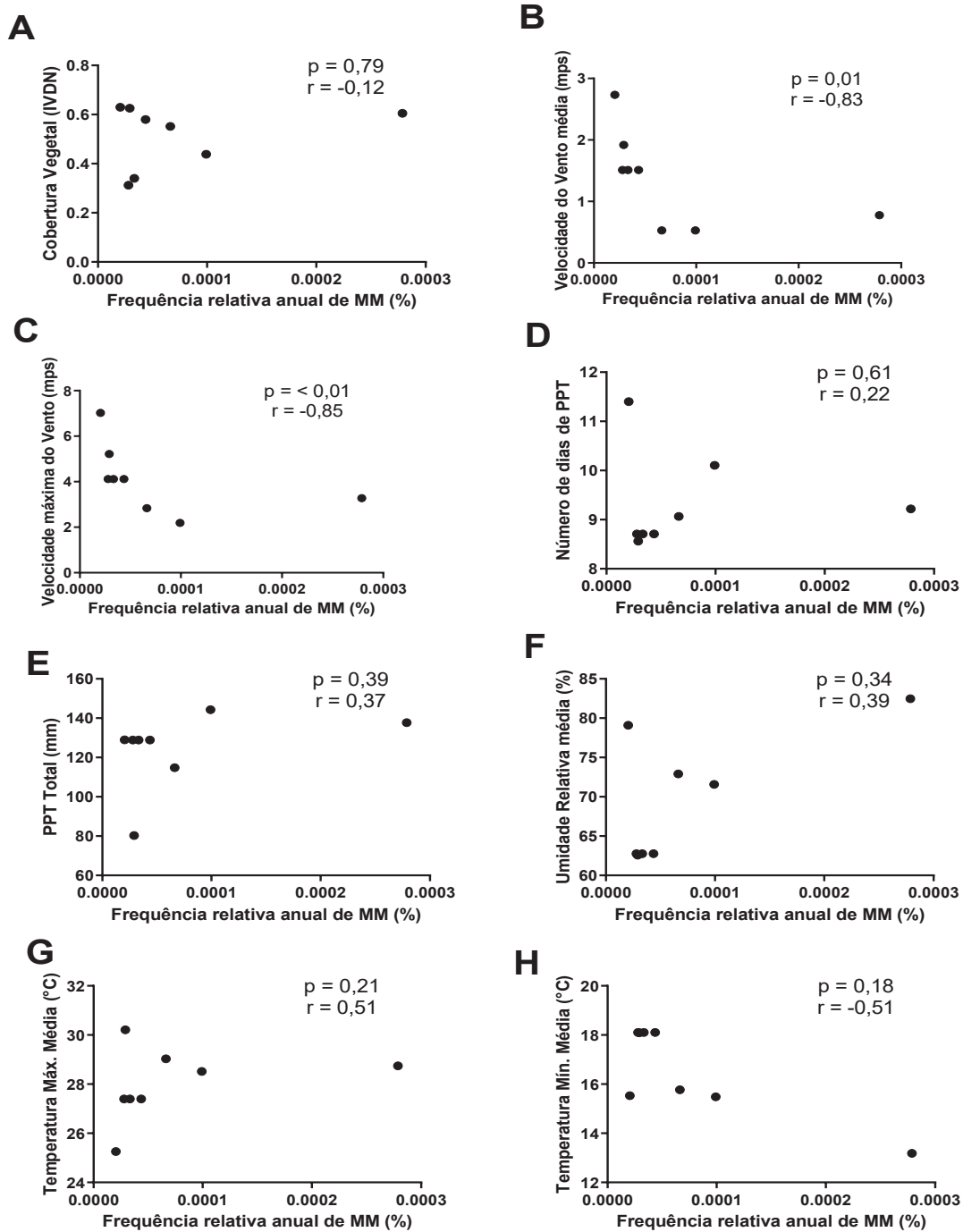


Nesta figura estão as correlações entre a % de frequência relativa anual de MM por candidíase e a média anual das variáveis cobertura vegetal (A), velocidade de vento média (B), velocidade máxima do vento (C), número de dias de precipitação (PPT) (D), PPT total (E), umidade relativa (F), temperatura máxima média (G), temperatura mínima média (H). Os valores de p e r nos gráficos se referem a correlação de Spearman, sendo p significativo quando $<0,05$. Fonte: Próprio autor

Sobre as 8 cidades selecionadas para MM por aspergilose, os valores médios e desvios padrão dos dados climáticos médios anuais foram: cobertura vegetal (média= 0,51; \pm 0,13); velocidade vento média (média= 1,38 m/s; \pm 0,75 m/s); velocidade máxima média do vento (média= 4,11 m/s; \pm 1,50 m/s); número de dias de precipitação (média= 9,31 dias; \pm 0,98 dias); precipitação total (média= 124,10 mm; \pm 19,59 mm); umidade relativa média (média= 69,61 %; \pm 8,11 %); temperatura máxima média (média= 27,99 °C; \pm 1,48 °C); temperatura mínima média (média= 16,55 °C; \pm 1,84 °C). Para aspergilose, foram encontradas correlações negativas significativas para a velocidade média do vento ($p = 0,01$, $r = -0,83$) e velocidade máxima do vento ($p < 0,01$, $r = -0,85$). As demais correlações entre variáveis climáticas e cobertura vegetal com a % de frequência de mortalidade por aspergilose não foram significativas (Figura 17).

As 5 cidades com % de frequência relativa média anual de MM aspergilose foram: Santa Rita do Sapucaí (Cfb), Passos (Aw), Ibitité (Cwa), Contagem (Cwa), Belo Horizonte (Cwa) (Figura 8D). Foram 4 cidades com clima temperado e 1 com clima tropical.

Figura 17 - Correlação de % de frequência de mortalidade por aspergilose e a média anual para variáveis climáticas e cobertura vegetal

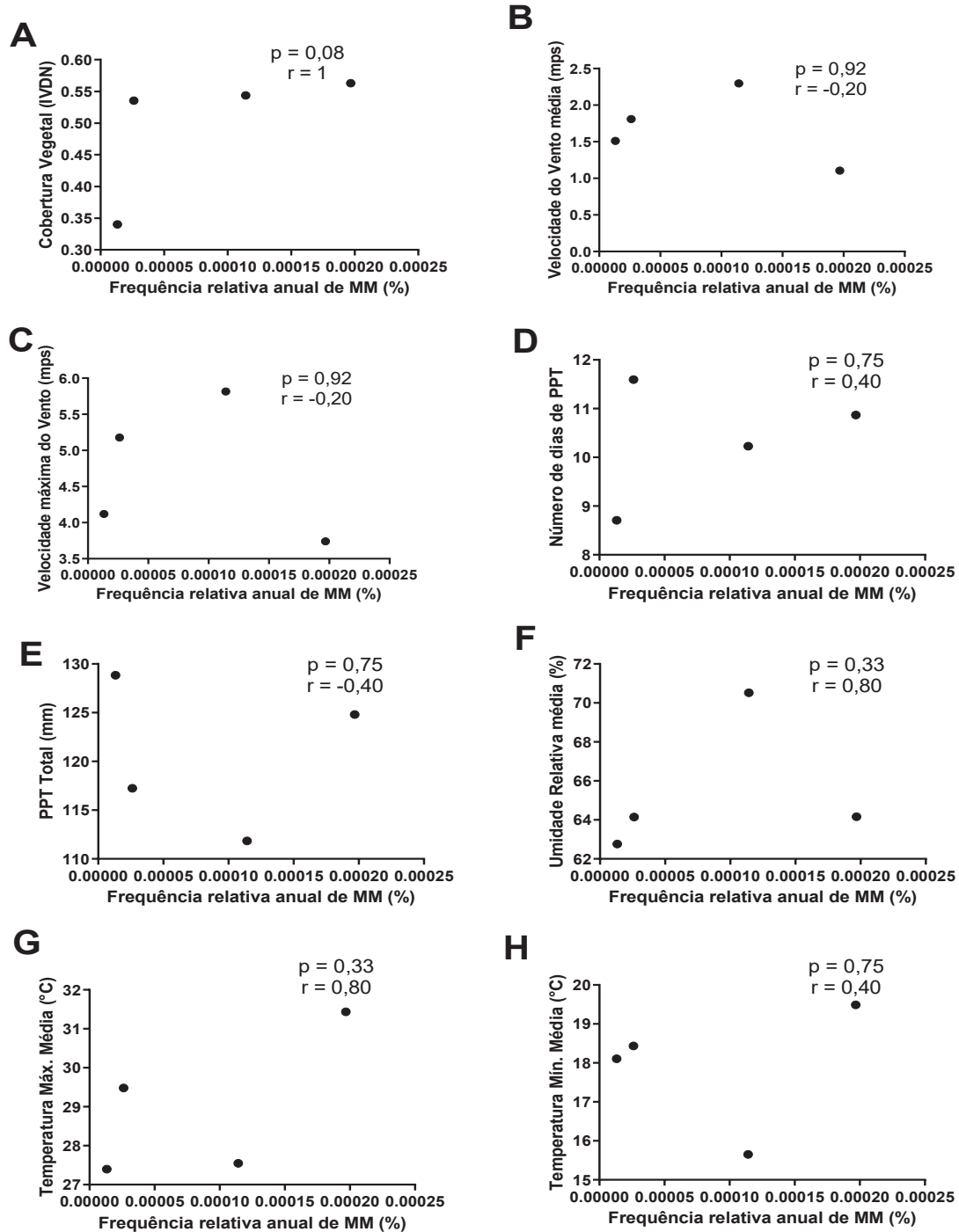


Nesta figura estão as correlações entre a % de frequência relativa anual de MM por aspergilose e a média anual das variáveis cobertura vegetal (A), velocidade de vento média (B), velocidade máxima do vento (C), número de dias de precipitação (PPT) (D), PPT total (E), umidade relativa (F), temperatura máxima média (G), temperatura mínima média (H). Os valores de p e r nos gráficos se referem a correlação de Spearman, sendo p significativo quando $<0,05$. Fonte: Próprio autor

Em relação as 4 cidades selecionadas para MM por histoplasnose, os valores médios e desvios padrão dos dados climáticos médios anuais foram: cobertura vegetal (média= 0,49; \pm 0,10); velocidade vento média (média= 1,68 m/s; \pm 0,50 m/s); velocidade máxima média do vento (média= 4,71 m/s; \pm 0,95 m/s); número de dias de precipitação (média= 10,35 dias; \pm 1,23 dias); precipitação total (média= 120,70 mm; \pm 7,60 mm); umidade relativa média (média= 65,40 %; \pm 3,48 %); temperatura máxima média (média= 28,97 °C; \pm 1,90 °C); temperatura mínima média (média= 17,92 °C; \pm 1,62 °C). Não foram encontradas correlações significativas entre as médias anuais das variáveis climáticas analisadas e cobertura vegetal e a % frequência anual de mortalidade por histoplasnose (Figura 18).

As 4 cidades com % de frequência relativa média anual de MM por histoplasnose foram: Frutal (Aw), Lavras (Cwa), Uberlândia (Aw), Belo Horizonte (Cwa) (Figura 8E). Foram 2 cidades com clima temperado e 2 com clima tropical.

Figura 18 - Correlação de % de frequência de mortalidade por histoplasmose e a média anual para variáveis climáticas e cobertura vegetal



Nesta figura estão as correlações entre a % de frequência relativa anual de MM por histoplasmose e a média anual das variáveis cobertura vegetal (A), velocidade de vento média (B), velocidade máxima do vento (C), número de dias de precipitação (PPT) (D), PPT total (E), umidade relativa (F), temperatura máxima média (G), temperatura mínima média (H). Os valores de p e r nos gráficos se referem a correlação de Spearman, sendo p significativo quando $<0,05$. Fonte: Próprio autor

5.5 ATIVIDADE ANTIFÚNGICA IN VITRO DAS PLANTAS *EUPHORBIA PROSTRATA* E *GARCINIA GARDNERIANA*

Foram determinadas as CIM dos extratos etanólicos das plantas *Euphorbia prostrata* e *Garcinia gardneriana* frente as linhagens *C. gattii* ATCC R265, *C. neoformans* ATCCH99 e *C. albicans* 10231. Todos os dois extratos etanólicos das duas plantas apresentaram CIM > 100mg/L para as três linhagens testadas (Quadro 4).

Quadro 4 – Concentração Inibitória Mínima dos extratos etanólicos das plantas *Euphorbia prostrata* e *Garcinia gardneriana* frente a linhagens de *Cryptococcus* e *C. albicans*

Linhagens	Concentração Inibitória Mínima (mg/L)	
	<i>Euphorbia prostrata</i>	<i>Garcinia gardneriana</i>
<i>C. gattii</i> ATCCR265	>100	>100
<i>C. neoformans</i> ATCCH99	>100	>100
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	>100	>100

Fonte: Próprio autor

6 DISCUSSÃO

Existem milhares de espécies de fungos conhecidas em todo o meio ambiente. Mais de 300 espécies de fungos foram relatadas como patógenos humanos, causando uma ampla gama de doenças que variam de doenças mucocutâneas assintomáticas a infecções disseminadas graves e potencialmente fatais (JERMY, 2017). Esses fungos variam de maneira significativa em relação a sua morfologia, ecologia, modo de transmissão, e resposta aos estresses ambientais.

Os resultados do presente trabalho mostraram uma correlação significativa negativa entre a % da frequência anual de HM das cidades mineiras e a densidade demográfica e o número de estabelecimentos de saúde do SUS do município, mas não mostraram correlação significativa para IDH e esgotamento sanitário. As mesmas correlações significativas foram encontradas para criptococose e candidíase. Já para paracoccidiodomicose, obteve-se correlação negativa significativa para IDH, densidade demográfica e número de estabelecimentos de saúde do SUS. Para aspergilose e histoplasmose, não foram encontradas correlações significativas.

Em Minas Gerais foram 8.148 internações pelo SUS causadas por micoses durante os anos de 1998 a 2018 (DATASUS, 2019). É importante lembrar que os dados de HM usados nesse trabalho referem a qualquer micose que levou a morbidade hospitalar de um indivíduo, pois no sistema DATASUS não há como especificar por doença que causou a internação. No entanto, sabe-se que entre os diferentes gêneros de fungos, *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.* e *Pneumocystis spp.*, causam a maioria da morbidade e mortalidade global atribuível à infecção fúngica (JERMY, 2017). Com exceção do *Cryptococcus spp.*, que pode infectar também imunocompetentes, os demais gêneros são fungos oportunistas cuja patogenicidade está muito relacionada a imunodepressão do hospedeiro. Esses dados podem explicar porque não encontramos correlação entre a % da frequência anual de HM e pobreza, representada nesse estudo pelo IDH. Essa hipótese é corroborada pela não correlação significativa encontrada entre IDH e a % da frequência anual de mortalidade por candidíase e criptococose. A mortalidade de criptococose, por exemplo, está muito relacionada ao não acesso ao tratamento medicamentoso, visto que pode ser muito caro, demorado e dependendo do caso, disponível apenas em hospitais (no caso de uso de anfotericina intravenosa) (MOLLOY et al., 2017). Como Minas Gerais possui um IDH de 0,800, que é

considerado alto (PNUD, 2010), pode-se hipotetizar que a pobreza não foi um fator de risco para a mortalidade por candidíase e criptococose em Minas Gerais.

Já o estado do Maranhão, localizado na região de transição Amazônia-Savana no Brasil, tem o segundo pior IDH (IDH = 0,576) no Brasil (IBGE, 2011), que foi comparável a alguns países africanos. De acordo com estudos de Silva et al. (2019), os resultados demonstraram estatisticamente a correlação entre os municípios com alta incidência de HM e baixas condições socioeconômicas, evidenciando um perfil socioeconômico de vulnerabilidade. Obteve-se uma significativa ($p < 0,05$) correlação negativa entre a % de frequência relativa de HM e a população, densidade demográfica, IDH, estabelecimentos de saúde e esgotamento sanitário.

No entanto, vale lembrar que Minas Gerais apresenta-se como um estado desigual, com áreas ricas e regiões pobres. Apesar de ter um IDH na média alto, possui 552 cidades com IDH médio (entre 0,600 e 0,699) e 73 com IDH baixo (entre 0,500 e 0,599) (ADHB, 2013). Dentre desse contexto, é importante ressaltar que a paracoccidiodomicose, apesar de não se encontrar dentro do portfólio das DTN da OMS, preenchem todos os critérios para ser considerada como tal (GRIFFITHS; LOPES COLOMBO; DENNING, 2019). Dependendo dos contextos climáticos, culturais e econômicos, ela possui uma repercussão grave para saúde pública, mas é frequentemente pouco visada pelos sistemas de saúde nacionais e internacionais (NARGESI; BONGOMIN; HEDAYATI, 2021). A paracoccidiodomicose foi a oitava maior causa de morte por doenças infecciosas e parasitárias predominantemente crônicas ou repetitivas no Brasil, superada apenas por SIDA, doença de Chagas, tuberculose, malária, esquistossomose, sífilis e hanseníase (MENDES, 2010). Dessa forma, acredita-se que a pobreza foi um fator determinante para mortalidade por paracoccidiodomicose em Minas Gerais, pois a correlação entre IDH e % de frequência de MM por paracoccidiodomicose obteve um valor de $r = -0,55$.

Dos 853 municípios de Minas Gerais, 50 deles foram responsáveis por 54% das HM. Quando se calculou a % de frequência anual de HM de cada município, observou-se que cidades que estavam nos primeiros lugares no número absoluto de HM ficaram nos últimos lugares (ex: Belo Horizonte passou de primeiro para quadragésimo lugar). Esse resultado ficou evidenciado mais ainda pela correlação negativa significativa entre a % de frequência anual de HM e a densidade demográfica.

Veiga et al. (2001) utiliza a densidade demográfica como critério de classificação entre as cidades, sendo que municípios com densidades demográficas

inferiores 80 hab/Km² seriam considerados de pequeno porte e municípios com densidade maior que 80 hab/Km² seriam considerados de médio porte, desde que tenham populações situadas no intervalo de 50 mil a 100 mil habitantes, mesmo que algumas cidades tenham populações inferiores a 50 mil habitantes. Dessa forma, observa-se que as 10 cidades com maiores valores de % de frequência relativa anual de HM seriam classificadas como municípios de pequeno porte, demonstrando que a maior % de frequência anual de HM não está situada nos grandes conglomerados urbanos. É importante lembrar que a % da frequência anual de mortalidade para paracoccidiodomicose, criptococose e candidíase também correlacionaram negativamente com densidade demográfica.

Fatores demográficos podem afetar a prevalência de algumas doenças fúngicas. A paracoccidiodomicose, por exemplo, acomete principalmente trabalhadores rurais, de baixa escolaridade e renda, com dificuldade de acesso a serviço de saúde. Assim, a paracoccidiodomicose pode ser caracterizada como uma enfermidade que é tipicamente ocupacional, e grande prevalência em cidades com menor população. A maioria dos trabalhadores acometidos pela doença exerce ou exerceu alguma atividade rural (COUTINHO, 2011).

Outro ponto importante a se considerar é a hierarquização dos serviços de saúde públicos no Brasil. A atenção primária, representada principalmente pelas unidades básicas de saúde (UBS), é o alicerce do SUS. Esse nível de atenção, responsável por 80% dos atendimentos do SUS, possui baixo aporte tecnológico e se baseia em práticas de promoção e prevenção em saúde, além de práticas assistenciais. Todos os municípios brasileiros contam com as UBS, com profissionais qualificados para tratar a saúde do indivíduo, da família e da comunidade. Quando os usuários precisam de tratamento mais especializado, com maior densidade tecnológica, eles são encaminhados para os níveis de atenção secundários e terciários. Os níveis de atenção secundária do SUS são presentes em municípios polos de microrregiões de Minas Gerais e com população em torno de 150.000 habitantes ou mais conforme densidade demográfica. A atenção terciária é feita em municípios polos de macrorregiões de Minas Gerais e dá cobertura para cerca de 1 a 1,5 milhões de habitantes, variando conforme densidade demográfica. As macrorregiões de MG são: Belo Horizonte/Sete Lagoas, Barbacena, Diamantina, Governador Valadares/Ipatinga, Ponte Nova, Teófilo Otoni, Patos de Minas, Montes

Claros, Divinópolis, Juiz de Fora, Alfenas/Pouso Alegre/ Poços de Caldas/ Passos/ Varginha, Uberlândia (SES-MG, 2016).

Quando se analisa as 10 cidades com maior % de frequência anual de HM, verifica-se que o valor médio de estabelecimentos de saúde foi 21, bem menor que o valor médio das 50 cidades com maior número de HM, que foi 55. Vale ressaltar que dessas 10 cidades, nenhuma tem postos de atenção à saúde da atenção terciária e cinco apenas possuem serviços de atenção secundária em seu território: Guanhães, Ponte Nova, Carangola, Muriaé e Alfenas (SES-MG, 2016).

O diagnóstico das micoses, de modo geral, necessita de exames realizados por pessoas capacitadas, muitas vezes presentes apenas nos grandes centros urbanos (COUTINHO, 2011). Histoplasmose e paracoccidiodomicose são frequentemente diagnosticadas erroneamente como tuberculose, o que leva a um atraso substancial no tratamento (QUEIROZ-TELLES et al., 2017). Como o estado de Minas Gerais é muito extenso em território (586.521 km²) (IBGE, 2020), tamanho comparado à Espanha (504.645 km²), existem cidades mineiras que se localizam a mais de 300 km da sua macrorregião, o que dificulta significativamente o acesso. Assim, quando o paciente chega a tratar a micose, às vezes a doença já está em estágio avançado, necessitando, portanto, de hospitalização para o tratamento desta micose (SILVA et al, 2019). Essa configuração de acesso aos níveis secundários e terciários pode ter contribuído para que as cidades menores, que contam com número reduzido de estabelecimentos de saúde, tenham maior % de frequência anual de HM e também de MM para paracoccidiodomicose, criptococose e candidíase.

Os resultados demonstraram que as 50 cidades com maior número de HM tinham um esgotamento sanitário maior que 80 % (87,92 % \pm 10,32 %). Quando se compara a outros estados do Brasil, a situação é boa, pois tem áreas do Norte do país com menos de 20 % de esgotamento sanitário (LANDAU E MOURA, 2016). Talvez por essa razão, não foi encontrada uma correlação significativa entre esgotamento sanitário e % de frequência de HM / MM. Além do mais, nenhuma das cinco doenças selecionadas para estudo possuem transmissão fecal-oral significativa.

É importante frisar que as correlações entre a % de frequência anual de mortalidade por histoplasmose e por aspergilose e as variáveis sociodemográficas foram todas não significativas. Acredita-se que esse resultado pode ter sido consequência do número baixo de casos de mortalidade para ambas as doenças durante o período estudado.

Sabe-se que a prevalência das DTN está relacionada à falta de saneamento básico, à precariedade das habitações e à rusticidade do modo de vida, envolvendo as más condições do espaço habitado e a exposição aos agentes etiológicos devido à pobreza. No entanto, algumas dessas doenças tem sua incidência aumentada por fatores relacionado ao clima, como temperatura e umidade (FERREIRA, 2015).

Seis das dez cidades com maiores valores de % de frequência relativa anual de HM apresentam valores de IDH elevados, maiores que 0,700 (IBGE, 2011) e que oito das dez cidades estão localizadas na região centro-sul de Minas Gerais, área mais desenvolvida do estado: a região central de Minas Gerais trata-se da região mais próspera de Minas Gerais, responsável por 46,6 % do produto interno bruto (PIB), 60 % das exportações e 52,1 % dos empregos formais; a distribuição setorial do PIB da Zona da Mata revela a predominância dos serviços (68,4 %) em comparação à participação relativa da indústria (22,6 %) e da agropecuária (9,0 %); a região Sul de Minas, com 12,2 % de participação no PIB estadual, mantém participação relevante no total dos empregos formais gerados no estado (12,5 %), em função do perfil trabalho-intensivo das atividades econômicas desenvolvidas na região (ASSOCIAÇÃO MINEIRA DE MUNICÍPIOS, 2014). Portanto, outros fatores, como os climáticos, podem estar interferindo na prevalência da morbidade e mortalidade por estas micoses.

A influência do clima na prevalência das micoses já foi descrita para diferentes fungos (COSTA; SÁ; JOHANN; SANTOS, 2019). Para que uma doença infecciosa aconteça, precisa haver uma conjuntura de eventos, os quais podem ser divididos em três classes: aqueles relacionados com o patógeno, como fatores de virulência e tamanho do inóculo; aqueles relacionados com o hospedeiro, como fatores relacionados a suscetibilidade individual e modulação imunológica; e aqueles relacionados com o clima, como fatores ambientais externos que contribuem para o microrganismo causar infecção (PANACKAL, 2011).

Nesse trabalho foram realizados dois tipos de análises para as variáveis climáticas e cobertura vegetal: 1) correlação entre a média anual de cada variável climática / cobertura vegetal para cada cidade e a % de frequência relativa anual de HM / MM e 2) correlação entre os dados brutos mensais de HM e entre os dados brutos anuais de MM. É importante ressaltar que cada análise responde uma pergunta diferente: na primeira análise verifica-se se cidades com maior ou menor média anual de cada variável tem menos ou mais % de frequência relativa anual de HM / MM; já a

segunda análise verifica-se se surtos de HM / MM foram relacionados com alterações de clima ou cobertura vegetal durante o período do tempo estudado.

Seis dos sete municípios com correlação significativa entre temperatura (máxima ou mínima) e número de HM foram negativas. O clima dessas cidades, com exceção de Ipatinga, é temperado, o qual apresenta as quatro estações bem definidas (SILVA et al., 2019). O clima temperado apresenta as menores temperaturas no inverno. O sistema imune e outras funções fisiológicas sofrem influência sazonal, devido à mudança de temperatura, ao fotoperiodismo, entre outros fatores (PANACKAL, 2011). Sabe-se que algumas pessoas, por exemplo, desenvolvem doenças relacionadas ao ambiente externo, como o transtorno afetivo sazonal, uma depressão bem caracterizada associada a dias curtos e defeitos genéticos específicos (AGUSTINI et al., 2019). Variações sazonais na imunidade são comuns na natureza, e mudanças na duração do dia são suficientes para desencadear o aumento e a supressão da função imunológica em muitos vertebrados (STEVENSON; PRENDERGAST, 2015). Com base na premissa de que a função imunológica está comprometida pelos fatores estressores do inverno (NELSON, 2004), acredita-se que as baixas temperaturas podem ter contribuído para aumentar a suscetibilidade do hospedeiro a infecções fúngicas. Essa hipótese poderia explicar, pelo menos parcialmente, o aumento da HM e relação com maior valor % de frequência de MM por candidíase encontradas nesse estudo.

Além do mais, a correlação negativa entre a % da frequência anual de HM e a temperatura mínima teve um $p = 0,05$ (acredita-se que a correlação não significativa foi devido ao número de variáveis analisadas). A temperatura mínima é relacionada à temperatura noturna e é influenciada por fatores intraanuais sazonais climáticos. No Brasil, El Niño promove períodos de seca e La Niña períodos chuvosos e de alta umidade (SILVA et al., 2019). No trabalho de Silva et al. (2019) foi observado que, nos anos que aconteceram a La Niña (2008 a 2012), teve um maior número de HM nas capitais brasileiras, período que também ocorreram menores temperaturas mínimas (SILVA et al., 2019). Resultados semelhantes foram encontrados por pesquisadores que avaliaram a relação entre temperatura mínima e HM no estado do Maranhão, onde também observaram uma correlação negativa para a maioria das cidades (DA SILVA et al., 2020).

Para criptococose, autores observaram, em um estudo realizado na Colômbia, que meses chuvosos, caracterizados por grandes quantidades de chuvas e alta

umidade, poucas horas de luz solar, temperaturas menos extremas, favoreceram a ocorrência e propagação de *C. neoformans* (GRANADOS; CASTAÑEDA, 2005). Foi observado que há mudanças sazonais na presença de *C. gattii* no ambiente, embora as relações variem por localização e sorotipo ou genótipo de *C. gattii* (UEJIO et al., 2015). Em um estudo realizado em Vancouver, no Canadá, verificou-se que o clima influenciou sistematicamente as concentrações de *C. gattii* em todos os meios ambientais testados: no solo e nas árvores as concentrações diminuíram quando as temperaturas foram mais altas (UEJIO et al., 2015). Em São Paulo, a estação chuvosa com moderadas temperaturas coincidiu com o isolamento de *C. gattii* em *Eucalyptus spp.* (MONTENEGRO, 2000).

Já as condições adequadas ao crescimento do fungo da paracoccidioidomicose são a alta umidade, muita vegetação, temperaturas moderadas e solo ácido. Estas condições são predominantes nas zonas junto aos rios. Apesar destas condições serem favoráveis ao desenvolvimento de *P. brasiliensis*, este não tem o seu habitat ainda bem definido (PALMEIRA, 2014).

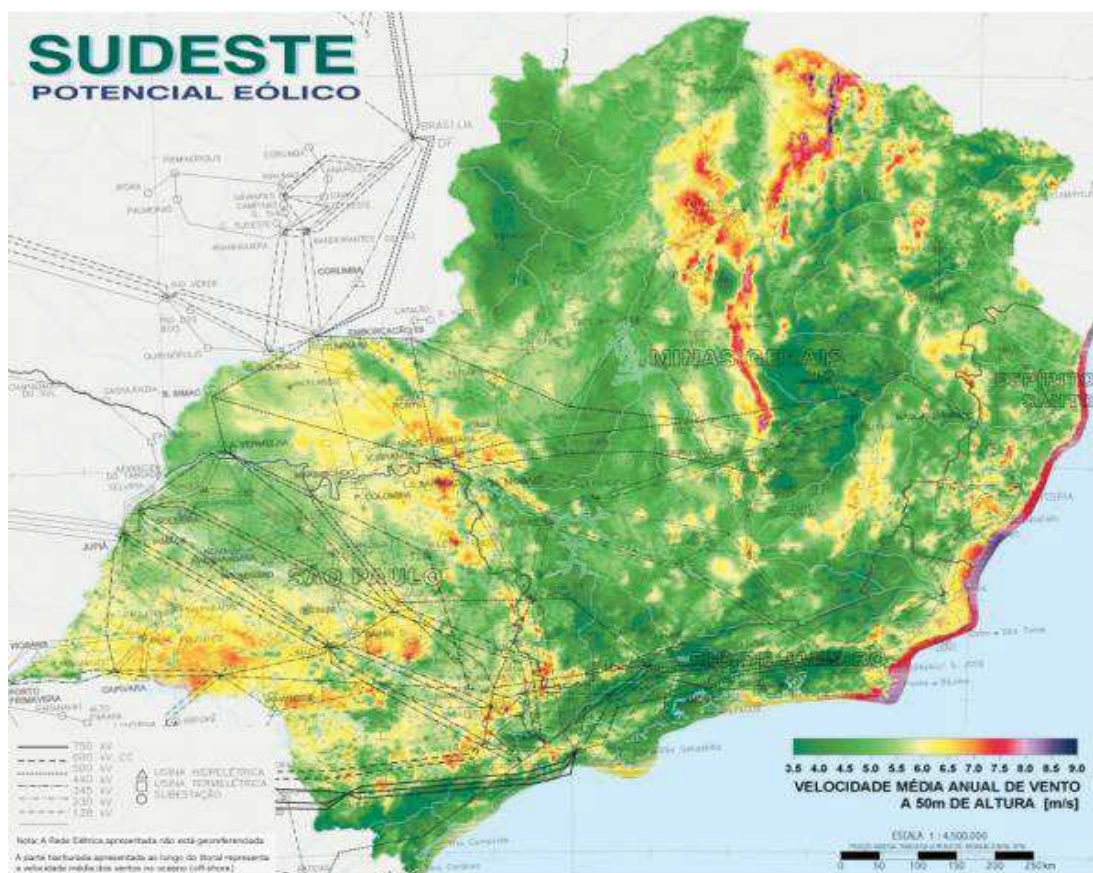
Sabe-se que o vento é um importante fator para a dispersão dos agentes etiológicos da maioria das micoses sistêmicas (SOMENZI; RIBEIRO; MENEZES, 2006). Nove cidades mineiras apresentaram correlação positiva significativa entre a velocidade média do vento e o número de HM e três correlação negativa. Quando se avalia a velocidade máxima média do vento, sete cidades apresentaram correlação significativa positiva e uma apresentou correlação negativa. Foram 11 cidades das 50 analisadas (22%) com correlação positiva entre HM e velocidade do vento.

Para ser capaz de infectar seres humanos e animais, *P. brasiliensis* deve necessariamente ser liberado dos seus reservatórios (ex: tatu-galinha) e sobreviver por períodos variáveis de tempo no ambiente natural (solo, vegetais, etc.) em sua fase de esporulação micelial (SHIKANAI-YASUDA, et al, 2018). Os ventos provavelmente favorecem não apenas a disseminação de clamidósporos, aumentando as chances de infecção de hospedeiros acidentais, mas também induzem a reinfecção dos próprios reservatórios de animais (DIAS; ISMAEL, 2007).

Em um estudo realizado em Vancouver foram avaliados os fatores biofísicos que modulam as concentrações ambientais de *C. gattii* no ar, solo e árvores, constatando que o clima influencia as concentrações deste fungo no ambiente, com predomínio de disseminação em períodos com moderada intensidade de ventos e maior risco de exposição durante o verão (DA SILVA, 2018).

Apesar do vento ser um fator importante na disseminação dos fungos, encontramos uma correlação negativa entre a média anual da velocidade média do vento e a % de frequência relativa anual de HM. Ou seja, cidades com menor média anual de velocidade do vento possuem maior % de frequência relativa anual de HM. Ao analisar o clima das 10 cidades com maior % de frequência relativa anual de HM, observou-se que a maioria (8 de 10) localizam-se em regiões de clima temperado úmido com inverno seco e verão quente. Quando se verifica o clima das cidades que apresentaram correlação significativa negativa de HM com o vento, três das quatro tem clima temperado. Climas mais tropicais e equatoriais possuem maior intensidade de vento do que climas mais temperados, como observa-se na Figura 19 (BRASIL BRASILEIRO, 2012). Dessa forma, pode-se pensar que o fato das cidades com maior frequência de HM estarem no clima temperado e mais, onde venta menos, pode ter influenciado nessa correlação negativa significativa para velocidade média do vento.

Figura 19 - Potencial eólico no Estado de Minas Gerais (região Sudeste)



Mapa eólico do Estado de Minas Gerais, indicando maior intensidade de velocidade do vento para cidades no Centro e Norte de Minas Gerais. Fonte: (BRASIL BRASILEIRO, 2012).

Houve correlação positiva significativa entre % frequência de HM e a média anual do número de dias com precipitação e da umidade relativa média. Isto pode ter acontecido pois, 8 das 10 cidades com maior frequência de HM estão no clima temperado e mais úmido. Esta influência positiva dessas duas variáveis climáticas na % da frequência relativa anual de HM corrobora fortemente com vários trabalhos da literatura. Publicações anteriores que trataram de questões ecológicas sobre *P. brasilienses* na natureza observaram que locais que tinham as seguintes características tinham maior disseminação desse agente etiológico: temperaturas entre 17 °C e 24 ° C, taxa anual de precipitação oscilando entre 500 mm e 2500 mm, altitude entre 400 m a 1200 m acima do nível do mar, umidade relativa alta (60 % a 70 %), presença de umidade oriunda de florestas tropicais, subtropicais ou montanhosas, pH do solo geralmente ácido (3,9 a 6,0), presença de cursos de água e existência de certas culturas como café e cana-de-açúcar (BAUMGARDNER, 2009; BORELLI, 1971; CADAVID; RESTREPO, 1993; MARQUES; FRANCO; MENDES, 1983; SIMÕES; MARQUES; BAGAGLI, 2004). Na literatura, o clima quente e úmido constitui fator importante para elevada prevalência da candidíase (JIMENEZ, 2015), apesar de, para candidíase, a correlação de % de frequência de MM para temperatura não ter sido positiva. O baixo número de cidades analisadas (apenas 8 cidades) pode de corroborado para este resultado.

O fato de *C. neoformans* e *C. gattii* serem encontrados em árvores existentes em Floresta de Mata Atlântica indica que esse pode ser um ambiente propício para seu desenvolvimento, com a presença de árvores antigas, elevada umidade e sombreamento e podem ser fontes de propagação do fungo para cidades próximas destas áreas. Perturbações deste ambiente por vento, animais e/ou desmatamentos podem dispersar propágulos do fungo no ar e causar infecções humanas (BALTAZAR, 2009).

Aspergillus fumigatus cresce a temperaturas ótimas de 37 °C, mas que podem variar entre extremos térmicos entre 10 °C a 55 °C. Necessita ainda de pH ótimo de 5,5 a 6,5, que podem variar entre extremos entre 3,0 a 8,0 e umidade relativa ótima de 98 % a 99 %, podendo alcançar mínimos de 85 %. Com estas características, que se tornam similares às condições atmosféricas, o desenvolvimento e existência de *A. fumigatus* no ambiente torna-se muito corrente (VALENTE, 2014).

Clima tropical e temperado fornece condições ideais para o crescimento do *Histoplasma capsulatum*, que incluem temperatura de 22 °C a 29 °C, precipitação

anual de 35 mm a 50 mm, umidade relativa de 60 % a 87 %. *Histoplasma capsulatum* está presente no meio ambiente associado a solos úmidos que contenham elevados teores de nitrogênio (SILVA, 2013).

Em relação as correlações entre cobertura vegetal e HM, algumas cidades tiveram correlação positiva significativa e uma teve correlação negativa significativa. Montes Claros teve a prevalência de duas infecções oportunistas, criptococose e aspergilose, que podem estar relacionadas com maior presença de cobertura vegetal. Árvores antigas, com umidade elevada e sombreamento, indica ser esse o ambiente propício para crescimento de *Cryptococcus gattii* (PEREIRA; BARROS, 2012). E solo, ar, água, alimentos, material orgânico em decomposição, entre outros, são fontes saprofíticas de espécies de *Aspergillus spp.* em ambientes rurais e urbanos (REICHERT LIMA, 2018). Em Montes Claros e Guanhães, os anos de maior cobertura vegetal foram os de maiores HM, o que mostra a relação entre estas duas variáveis climáticas. Ainda sobre as correlações negativas significativas entre cobertura vegetal e HM, em Pouso Alegre, a paracoccidiodomicose foi a causa mais comum de óbito por fungo; tem sido relatada a ocorrência dessa doença em áreas de colonização mais recente, submetidas a desmatamento (SUVISA, 2012).

Os resultados de atividade antifúngica dos extratos etanólicos das folhas das plantas testadas não mostraram uma atividade promissora. De acordo com Rios e Recio (2005), extratos com CIM superiores a 100 mg/L não são considerados fontes promissoras de substâncias com atividade antimicrobiana, devido ao potencial efeito tóxico no organismo humano. Nossos resultados não corroboraram os achados encontrados por outros estudos para *E. prostrata*. Em um estudo conduzido no México, o extrato hidroalcólico das partes aéreas da *E. prostrata* obteve CIM de 63 mg/L frente a duas linhagens de *C. albicans* (ALANÍS-GARZA et. al., 2007). Outro estudo que usou toda a planta para a realização do extrato e metanol como solvente, obteve a CIM de 64 mg/L para duas linhagens de *C. albicans*, a CIM de 32 mg/L para *C. parapsilosis* e a CIM de 256 mg/L para *C. krusei* (TCHUENQUEM; KUIATE; DZOYEM, 2017). Em relação a *G. gardneriana*, Verdi et al. (2004) mostraram atividade antibacteriana para alguns de seus constituintes, mas não para o extrato etanólico.

7 CONCLUSÃO

A prevalência das micoses sistêmicas mais comuns no Brasil normalmente está relacionada a fatores sociais. O presente trabalho não mostrou correlação significativa entre % da frequência relativa anual de HM / MM das cidades mineiras e IDH, com exceção para paracoccidiodomicose. No entanto, observou-se que o clima pode influenciar na prevalência das HM e MM em Minas Gerais. A maioria das cidades de Minas Gerais com maior % de frequência relativa anual de HM e maior % de frequência relativa anual de MM por aspergilose e candidíase possuem dois pontos em comum: estão localizadas na região centro-sul, que é a mais rica do estado e são de clima temperado. Os dados também mostraram que a velocidade do vento é um fator climático que influenciou de maneira significativa na HM de várias cidades mineiras. Épocas do ano com maiores valores de velocidade do vento foram que apresentaram os maiores surtos de HM nessas cidades. Desse modo, os resultados apontam a necessidade de as autoridades de saúde pública ficarem atentas as oscilações climáticas, de modo a tentar mitigar os surtos de micoses.

Em relação as plantas nativas *Euphorbia prostrata* e *Garcinia gardneriana* não se obteve resultados promissores para atividade antifúngica contra as linhagens testadas. No entanto, é imperativo a busca por novas entidades químicas para o tratamento de infecções fúngicas através das plantas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADHB. **Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil**. 2013. Disponível em: <<http://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/rankings/idhm-municipios-2010.html>> Acesso em: 11 nov. 2020.

AGENCIA BRASIL. **No Brasil, 45% da população ainda não têm acesso a serviço adequado de esgoto**. 2017. Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2017-09/no-brasil-45-da-populacao-ainda-nao-tem-acesso-servico-adequado-de-esgoto>> Acesso em: 03 nov. 2020.

ANA. AGÊNCIA NACIONAL DE ÁGUAS – ANA. **Informações sobre recursos hídricos**. 2013. Disponível em: <<http://www.snirh.gov.br/portal/snirh/snirh-1/atlas-esgotos#wrapper>> Acesso em: 03 nov. 2020.

AGUIAR, Paula Augusta Dias Fogaça de et al. The epidemiology of cryptococcosis and the characterization of *Cryptococcus neoformans* isolated in a Brazilian University Hospital. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [s. l.], v. 59, 2017.

AGUSTINI, Bruno. et al. Has the sun set for seasonal affective disorder and HPA axis studies? A systematic review and future prospects. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 256, p. 584-593, 2019.

ALANÍS-GARZA, B.A. et al. Screening of antifungal activity of plants from the northeast of Mexico. **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 114, n. 3, p. 468-471, 2007.

ALVARES, C.A. et al. Köppen's climate classification map for Brazil. **Meteorologische Zeitschrift**, [s. l.], v. 22, n. 6, p. 711–728, 2013.

ANDRADE, Bruno Leonardo Alves de. **A produção do conhecimento em doenças negligenciadas no Brasil: uma análise bioética dos dispositivos normativos e da atuação dos pesquisadores brasileiros**. 2015. Tese de doutorado, (Programa de Pós-Graduação em Bioética da Universidade de Brasília) - Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

ANTINORI, Spinello et al. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. **European Journal of Internal Medicine**, [s. l.], v. 34, p. 21-28, 2016.

ANTINORI, Spinello et al. Histoplasmosis Among Human Immunodeficiency Virus-Infected People in Europe. **Medicine**, [s. l.], v. 85, n. 1, p. 22-36, 2006.

ARAÚJO JÚNIOR, Erikelto Corrêa de et al. *Cryptococcus*: isolamento ambiental e caracterização bioquímica. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, [s. l.], v. 67, n. 4, p. 1003-1008, 2015.

ARNFIELD, A. John, **Koppen climate classification | climatology**. Encyclopædia Britannica (em inglês). 2019. Disponível em:

<<https://www.britannica.com/science/Koppen-climate-classification>> Acesso em: 04 ago. 2017.

ARRUDA, Luanna Pryscilla Simões. **Pernambuco: agravos à saúde relacionados a falta de saneamento**. 2019. Conclusão do bacharelado em Saúde Coletiva (Curso de Saúde Coletiva da Universidade Federal de Pernambuco) - Universidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão, 2019.

ARRUDA, Natália Martins; MAIA, Alexandre Gori; ALVES, Luciana Correia. Desigualdade no acesso à saúde entre as áreas urbanas e rurais do Brasil: uma decomposição de fatores entre 1998 a 2008. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 34, 2018.

ASSOCIAÇÃO MINEIRA DE MUNICÍPIOS. **Caracterização econômica das regiões de planejamento**. 2014. Disponível em:<<https://portalamm.org.br/caracterizacao-economica-das-regioes-de-planejamento/>> Acesso em: 21 jan. 2020.

AWOYENI, Ayobami et al. Isolation and evaluation of *Candida* species and their association with CD4+ T cells counts in HIV patients with diarrhoea. **African Health Sciences**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 322-322, 2017.

BADDLEY, John W. et al. Aspergilose em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva (UTI): epidemiologia e resultados econômicos. **BMC Infect Dis**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 1-8, 2013.

BAKHSI, Girish D.; LANGADE, Deepak G.; DESAI, Vidyadhar S. "Prospectivo, estudo aberto do extrato de *Euphorbia Prostrata* 100 mg no tratamento de hemorróidas hemorrágicas" . **Bombay Hospital Journal**, [s. l.], v. 50, n. 4, p. 577–583, 2008.

BALTAZAR, Ludimila de Matos. **FATORES DE VIRULÊNCIA E SUSCETIBILIDADE A DROGAS ANTIFÚNGICAS DE CEPAS CLÍNICAS E AMBIENTAIS DE *Cryptococcus spp.*** 2009. Dissertação de pós-graduação (Programa de Pós-graduação em Doenças Infecciosas) – Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2009.

BARBEDO, Leonardo S.; SGARBI, Diana BG. Candidíase - DST. **J Bras Doenças Sex Transm**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 22-38, 2010.

BARCHIESI, Francesco, et al. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients: epidemiology, clinical characteristics, treatment, and outcomes in 116 cases. **Liver Transplantation**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 204-212, 2015.

BARREIRO, E. J; BOLSANI, V. S. Biodiversidade: fonte potencial para descoberta de fármacos. **Química Nova**, [s. l.], v. 32, n. 3, p. 679-688, 2009.

BATISTA, MV. **Aspergilose invasiva em pacientes imunodeprimidos: comparação entre as provas de Galactomanana, 1,3BD-glucana, dados tomográficos e desfecho clínico, 2015**. Tese de Doutorado - (Programa de

Doenças Infecciosas e Parasitárias), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

BAUMGARDNER, Dennis J. Commentary: Environmental determinants of dimorphic systemic mycoses—the macro and the micro. **International journal of epidemiology**, [s. l.], v. 38, n. 6, p. 1649-1650, 2009.

BERGOLD, Ana Maria; GEORGIADIS, Sofia. Novidades em fármacos antifúngicos: uma revisão. **Visão Acadêmica**, [s. l.], v. 5, n. 2, 2004.

BERNARDI, Camila Andreia. **Garcinia Gardneriana (Planchon e Triana) Zappi como alternativa de anti-inflamatório tópico para o tratamento de doenças da pele**. Dissertação de mestrado – (Curso de pós-graduação em Farmacologia), Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2009.

BIELSKA, Ewa; MAY, Robin C. What makes *Cryptococcus gattii* a pathogen? **Fems Yeast Research**, [s. l.], v. 16, n. 1, 2015.

BONGOMIN F.; et al. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. **J Fungi**, [s. l.], v. 3, p. 57, 2017.

BONIFAZ, Alexandro; VÁZQUEZ-GONZÁLEZ, Denisse; PERUSQUÍA-ORTIZ, Ana María. Endemic systemic mycoses: coccidioidomycosis, histoplasmosis, paracoccidioidomycosis and blastomycosis. **JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, [s. l.], v. 9, n. 9, p. 705-715, 2011.

BORBA, Cintia. **Evite micoses e mofo no verão: entenda um pouco mais sobre os fungos**. Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz), 2009. Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=735&sid=32&tpl=printer view>> Acesso em: 01 mar. 2021.

BORELLI, DANTE. Algunos aspectos ecologicos de la paracoccidioidosis. **Dermatología Venezolana**, [s. l.], v. 10, n. 2, 1971.

BRANDÃO, Ildnay de Souza Lima. **Análise comparativa entre métodos laboratoriais para diagnóstico da aspergilose pulmonar**. Dissertação de mestrado – (Programa de Pós-graduação em Biologia de Fungos), Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2012.

BRASIL BRASILEIRO. **Potencial eólico no Sudeste**. 2012. Disponível em: <<https://brasilbrasileiro1001.wordpress.com/2012/10/18/potencial-eolico-no-sudeste/>> Acesso em: 19 jan. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica**. – Brasília: Ministério da Saúde, 60 p., 2006.

BURGOS, R. C. R. **Detecção in silico, isolamento e caracterização estrutural dos constituintes micromoleculares antimaláricos e antioxidantes em galhos e folhas de *Garcinia gardneriana* (Clusiaceae)**. Dissertação de Mestrado – (Instituto de Química), Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2010.

CADAVID, D.; RESTREPO, A. Factors associated with *Paracoccidioides brasiliensis* infection among permanent residents of three endemic areas in Colombia. **Epidemiology & Infection**, [s. l.], v. 111, n. 1, p. 121-133, 1993.

CADENA, Jose; THOMPSON, George R.; PATTERSON, Thomas F. Invasive Aspergillosis. **Infectious Disease Clinics of North America**, [s. l.], v. 30, n. 1, p.125-142, 2016.

CALIXTO, J. B. et. al. Biological activity of plant extracts: novem analgesic drugs. **Expert Opinion Emerging Drugs**, [s. l.], v. 2, p. 261-279, 2001.

CALZA, L et al. Disseminated histoplasmosis with atypical cutaneous lesions in an Italian HIV-infected patient: another autochthonous case. **Hiv Medicine**, [s. l.], v. 4, n. 2, p.145-148, 2003.

CAMILLO, Julceia. **Bacupari (*Garcinia gardneriana* (Planch. & Triana) Zappi)**. 2016. Disponível em: <<https://www.aplantadavez.com.br/2016/12/bacupari-garcinia-gardneriana-planch.html>> Acesso em: 15 fev. 2020.

CAPONE D, et al. Micoses pulmonares. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 9, n. 2, p. 72-80, 2010.

CEMIONATO, Cesar. **QUEBRA-PEDRAS- RASTEIRO. Horto didático de plantas medicinais do HU/CCS - Campus Universitário - Trindade - Florianópolis - Santa Catarina – Brasil**. 2020. Disponível em: <<https://hortodidatico.ufsc.br/quebra-pedras-rasteiro/>> Acesso em: 15 fev. 2020.

CHATURVEDI, Vishnu; CHATURVEDI, Sudha. *Cryptococcus gattii*: a resurgent fungal pathogen. **Trends in Microbiology**, [s. l.], v. 19, n. 11, p. 564-571, 2011.

CHEN, Deliang. Chen. «**Köppen climate classification**» 2019. Disponível em: <<http://hanschen.org/koppen/>> Acesso em: 4 ago.2020.

CLIMATE-DATA.ORG. **DADOS CLIMÁTICOS PARA CIDADES MUNDIAIS**. 2020. Disponível em: < <https://pt.climate-data.org/>> Acesso em: 12 jan. 2020.

CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard M27-A3, 3rd ed. **Clinical and Laboratory Standards Institute**, Wayne, PA, 2008.

COLLISCHONN, Walter; TASSI, Rutinéia. **Introduzindo hidrologia**. 2008.Disponível em: <http://www.ctec.ufal.br/professor/crfj/Pos/Hidrologia/apostila_Completa_2008.pdf> Acesso em: 12 jan. 2020.

COSTA, Filipe Anibal Carvalho. As doenças negligenciadas e o Sistema Único de Saúde. **Revista Ciência & Saberes-Facema**, [s. l.], p. 902-903, 2018.

COSTA, Ivete Conchon; FELIPE, Ionice; GAZIRI, Luis Carlos Jabur. Resposta imune a *Candida albicans*. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 27-40, 2008.

COSTA, M.C. et al. Social, environmental and microbiologic aspects of endemic mycoses in Brazil. **New Microbes and New Infections**, [s. l.], v. 29, 2019.

COUTINHO, Ziadir Francisco. **Morbimortalidade por paracoccidioidomicose no Brasil: 1998-2006**. 2011. Tese de Doutorado – (Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública), Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2011.

COUTO, Evanice Maria Pereira; CARLOS, Daniela; MACHADO, Eleuza Rodrigues. Candidíase em neonatos: uma revisão epidemiológica. **Ensaio e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde**, [s. l.], v. 15, n. 4, 2011.

DA SILVA SAMPAIO, Marcellly, et al. Uso de Sistema de Informação Geográfica para comparar a classificação climática de Koppen-Geiger e de Thornthwaite. **Anais XV Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto - SBSR, INPE, Curitiba**, p. 8857, 2011.

DA SILVA, Fabiana Trindade; DE ALVAREZ, Cristina Engel. A correlação entre variáveis climáticas em diferentes configurações urbanas. **Proceedings of EURO ELECS 2015**, Guimarães, Portugal, p. 237-246, 2015.

DA SILVA, Letícia Chagas et al. Hospitalisations for mycoses as an indicator of socio-environmental vulnerability in the Brazilian Amazon-Savanna transition region. **Mycoses**, [s. l.], v. 63, n. 2, p. 151-161, 2020.

DA SILVA, Letícia. **Influência das condições climáticas nas internações por micoses no estado do Maranhão**. Dissertação de Mestrado – (Programa de Pós-graduação em Meio Ambiente da Universidade CEUMA), Universidade CEUMA, São Luiz, 2018.

DATASUS. **Informações de saúde – TABNET**. 2019. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6937>>. Acesso em: jan. 2020.

DE ALBUQUERQUE, Amanda Menezes; SILVA, Suiane Braz; SALES, Marta Celina Linhares. Aplicação do Índice de Vegetação por Diferença Normalizada (NDVI) para Análise da Degradação Ambiental da Área de Influência Direta do Açude Castanhão. **CADERNOS DE CIÊNCIAS & TECNOLOGIA DA UECÉ**, [s. l.], v. 1, n. especial, p. 170-183, 2019.

DE OLIVEIRA, Aristeu Geovani. A Importância dos dados das variáveis climáticas nas pesquisas em Geografia: um estudo de caso empregando a precipitação pluviométrica. **Caminhos de Geografia**, [s. l.], v. 10, n. 32, 2009.

DE PAULA SILVA, Jose, et al. Doenças negligenciadas em Minas Gerais e determinantes sociais. **Revista Atenas Higéia**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 1-6, 2019.

DÍAS, Conti; ISMAEL, A. On the unknown ecological niche of *Paracoccidioides brasiliensis*: our hypothesis of 1989: present status and perspectives. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [s. l.], v. 49, n. 2, p. 131-134, 2007.

DIÓGENES, Sarah Gomes. **Paracoccidioidomicose. 2013**. Disponível em: <http://petdocs.ufc.br/index_artigo_id_338> Acesso em: 13 fev. 2021.

DOS SANTOS, Marco Antônio. **Teremos El Niño ou La Niña no segundo semestre?** 2018. Disponível em:< <https://www.portaldbo.com.br/teremos-el-nino-ou-la-nina-no-segundo-semester/>> Acesso em: 12 jan. 2020.

DRUMMOND, G. M. et al. **Biodiversidade em Minas Gerais**. 2. ed. Belo Horizonte: Fundação Biodiversitas, 2005. Disponível em: <<http://www.biodiversitas.org.br/atlas/flora.pdf>>. Acesso em: 15 abr. 2009.

ESCANDÓN, Patricia. et al. Cryptococcosis in Colombia: compilation and analysis of data from laboratory-based surveillance. **Journal of Fungi**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 32-0, 2018.

ESCOLA EDUCAÇÃO. **Mapa de Minas Gerais – Cidades**. 2020. Disponível em:< <https://escolaeducacao.com.br/mapa-de-minas-gerais/>> Acesso em: 21 jan. 2020.

FERREIRA, M. P, S. **Atividade antifúngica de novas naftoquinonas semissintéticas frente a fungos oportunistas e dermatófitos e ensaios preliminares de seus mecanismos de ação**. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2013.

FERREIRA, Marcelo Simão; BORGES, Aécio Sebastião. Histoplasmose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 192-198, 2009.

FERREIRA, Maria Eugenia M. Costa. “Doenças tropicais”: o clima e a saúde coletiva. Alterações climáticas e a ocorrência de malária na área de influência do reservatório de Itaipu, PR. **Terra Livre**, [s. l.], v. 1, n. 20, p. 179-192, 2015.

FIOCRUZ. **Doenças causadas por fungos: um problema brasileiro de saúde pública**. 2019. Disponível em: <<http://www.cdts.fiocruz.br/opiniao-de-especialistas/doencas-causadas-por-fungos-um-problema-brasileiro-de-saude-publica>> Acesso em: 12 jan. 2020.

FIOCRUZ. **Doenças Negligenciadas**. 2013. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/doen%C3%A7as-negligenciadas>> Acesso em: 12 jan. 2020.

FIRACATIVE, Carolina, et al. The status of cryptococcosis in Latin America. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 113, n. 7, 2018.

FOLLY, Mariany L. **Avaliação da atividade antifúngica in vitro das folhas de *Xylosma ciliatifolia* (Clos) Eichler (Salicaceae) frente a linhagens de *Cryptococcus gattii* e *Cryptococcus neoformans***. Dissertação de Mestrado – (Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Bioquímica e Biologia Molecular), Universidade Federal de Juiz de Fora, Governador Valadares, 2018.

FRANCISCO, Paulo Roberto Megna, et al. Classificação climática de Köppen e Thornthwaite para o estado da Paraíba. **Revista Brasileira de Geografia Física**, [s. l.], v. 8, n. 4, p. 1006-1016, 2015.

GALANIS, Eleni, et al. Epidemiology of *Cryptococcus gattii*, British Columbia, Canada, 1999–2007. **Emerging infectious diseases**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 251, 2010.

GAVRONSKI, Suellen; BOTELHO, TKR; CORDOVA, CMM. Diagnóstico laboratorial de aspergilose invasiva: avaliação de métodos moleculares e detecção de antígenos. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [s. l.], v. 48, p. 96-109, 2016.

GIOLO, Muriel Padovani; SVIDZINSKI, Terezinha Inez Estivalet. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s. l.], v. 46, n. 3, p. 225-234, 2010.

GRANADOS, D. P.; CASTAÑEDA, E. Isolation and characterization of *Cryptococcus neoformans* varieties recovered from natural sources in Bogotá, Colombia, and study of ecological conditions in the area. **Microbial ecology**, [s. l.], v. 49, n. 2, p. 282-290, 2005.

GRIFFITHS, Joshua; LOPES COLOMBO, Arnaldo; DENNING, David W. The case for paracoccidioidomycosis to be accepted as a neglected tropical (fungal) disease. **PLoS neglected tropical diseases**, [s. l.], v. 13, n. 5, 2019.

GUIA DAS SUCULENTAS. **Quebra Pedra Rasteira, um guia para esta planta**. 2020. Disponível em: <https://guiadassuculentas.com/quebra-pedra-rasteira-um-guia-desta-planta/> Acesso em: 15 fev. 2020.

GUIMARÃES, Allan Jefferson; NOSANCHUK, Joshua D.; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, Rosely Maria. Diagnosis of histoplasmosis. **Brazilian Journal of Microbiology**, [s. l.], v. 37, n. 1, p. 1-13, 2006.

HAGEN, Ferry et al. Importance of Resolving Fungal Nomenclature: The Case of Multiple Pathogenic Species in the *Cryptococcus* Genus. **Msphere**, [s. l.], v. 2, n. 4, 2017.

HAGEN, Ferry et al. Molecular epidemiology and in vitro antifungal susceptibility testing of 108 clinical *Cryptococcus neoformans* sensu lato and *Cryptococcus gattii* sensu lato isolates from Denmark. **Mycoses**, [s. l.], v. 59, n. 9, p. 576-584, 2016.

HARVEY, A. L. Natural products in drug Discovery. **Drug Discovery Today**, [s. l.], v. 13, n. 19, 2008.

HELOISE, Jaminny. **Resumo de Micologia**. UFPB. 2019. Disponível em: <<https://www.passeidireto.com/arquivo/56497282/resumo-micologia>> Acesso em: 16 jan. 2020.

HERBRECHT, Raoul et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 347, n. 6, p. 5075-5082, 2002.

IBGE. **Censo 2018**. 2018. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/>> Acesso em: 24 abr. 2019.

IBGE. **Censo demográfico 2010: características da população e dos domicílios: resultados do universo**. Rio de Janeiro, 270 p., 2011.

IBGE. **Cidades e Estados**. 2020. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/mg.html>> Acesso em: 22 fev. 2021.

IBGE. **Pesquisa nacional de saneamento básico 2008**. Rio de Janeiro, 2010.

INFOSANBAS. **Portal em desenvolvimento para visualização de dados abertos sobre Saneamento**. 2020. Disponível em: <<https://infosanbas.org.br/municipios/>> Acesso em: 21 jan. 2020.

INMET. **Instituto Nacional de Meteorologia**. 2018. Disponível em: <<http://www.inmet.gov.br/portal/index.php?r=avisoMeteorologico/listarAvisos&offset=0>> Acesso em: 12 jan. 2020.

JERMY, A. Pare de negligenciar fungos. **Nat. Microbiol**, [s. l.], v. 2, n. 8, 2017.

JIMENEZ, Karoline Lô. **CARACTERÍSTICAS MOLECULARES E PERFIL DE SENSIBILIDADE A ANTIFÚNGICOS DE LEVEDURAS DO GÊNERO *Candida spp.* ISOLADAS DE PACIENTE COM CANDIDÍASE VULVOVAGINAL**. 2015. Dissertação de Mestrado – (Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical), Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2015.

KOEHN, F. E.; CARTER, G. T. The evolving role of natural products in drug discovery. **Nat Rev Drug Discov**, [s. l.], v. 4, p. 206–220, 2005.

KULLBERG, Bart Jan; ARENDRUP, Maiken C. Invasive Candidiasis. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 373, n. 15, p. 1445-1456, 2015.

LAMBERTS, Roberto. **Desempenho térmico de edificações**. 2016. Disponível em: <http://www.labee.ufsc.br/sites/default/files/disciplinas/Aula-arquitetura%20e%20Clima_0.pdf> Acesso em: 12 jan. 2020.

LANDAU, Elena Charlotte; MOURA, Larissa. Variação geográfica do saneamento básico no Brasil em 2010: domicílios urbanos e rurais. **Embrapa Milho e Sorgo- Livro técnico (INFOTECA-E)**, [s. l.], 2016.

LEAL, Ana Lusía. **Diferenciação das espécies *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* utilizando a metodologia de PCR multiplex e determinação do perfil epidemiológico de pacientes com meningite criptocócica.** 2006. Dissertação de Mestrado – (Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

LIMA, Hugo Maistrolo Torres. ***Cryptococcus gattii* como agente etiológico das infecções humanas.** 2019. Trabalho de Conclusão de Curso de Especialização – (Vigilância Epidemiológica em Laboratório de Saúde Pública), Instituto Adolfo Lutz, Ribeirão Preto, 2019.

LINDOSO, José Angelo L.; LINDOSO, Ana Angélica B. P. Doenças tropicais negligenciadas no Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 51, n. 5, p. 247-253, 2009.

LOURENÇO, Manoel Gionovaldo Freire. **Alterações histopatológicas iniciais pulmonares na infecção aguda experimental de camundongos Swiss webster imunocompetentes por *Cryptococcus neoformans* e *C. gattii*.** 2008. Tese de Doutorado – (Doutorado em Ciências com ênfase em Biologia Parasitária), Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2008.

MACEDO, Priscila Marques de. et al. Clinical features and genetic background of the sympatric species *Paracoccidioides brasiliensis* and *Paracoccidioides americana*. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 7309-7309, 2019.

MARCELLO, Raquel P. **Clima.** 2019. Disponível em: <<https://ambientes.ambientebrasil.com.br/natural/clima/>> Acesso em: 14 jan. 2020.

MARQUES, S. A.; FRANCO, M. F.; MENDES, R. P. Aspectos epidemiológicos da paracoccidioidomicose na área endêmica de Botucatu (São Paulo-Brasil). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [s. l.], p. 87-92, 1983.

MASCHMEYER, Georg; HAAS, Antje; A CORNELLY, Oliver. Invasive Aspergillosis. **Drugs**, [s. l.], v. 67, n. 11, p. 1567-1601, 2007.

MATOS, Paulo Marcelo Pontes Gomes de; FELIPE-SILVA, Aloisio; OTOCH, José Pinhata. Pulmonary histoplasmosis: a disguised malady. **Autopsy and Case Reports**, [s. l.], v. 8, n. 4, 2018.

MAZIARZ, Eileen K.; PERFECT, John R. Cryptococcosis. **Infectious Disease Clinics of North America**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 179-206, 2016.

MCMULLAN, Brendan Joseph; SORRELL, Tania Christine; CHEN, Sharon Chih-ann. *Cryptococcus gattii* infections: contemporary aspects of epidemiology, clinical manifestations and management of infection. **Future Microbiology**, [s. l.], v. 8, n. 12, p. 1613-1631, 2013.

MELO, Ewerton Torres; SALES, Marta Celina Linhares; DE OLIVEIRA, José Gerardo Bezerra. Aplicação do Índice de Vegetação por Diferença Normalizada (NDVI) para

análise da degradação ambiental da microbacia hidrográfica do Riacho dos Cavalos, Crateús-CE. **Raega- O Espaço Geográfico em Análise**, [s. l.], v. 23, 2011.

MENDES, R P. Paracoccidioidomycosis surveillance and control. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 194-197, 2010.

MG.GOV.BR, **REGIÕES DE PLANEJAMENTO**. 2019. Disponível em: <<https://www.mg.gov.br/conteudo/conheca-minas/geografia/regioes-de-planejamento>> Acesso em: 14 jan. 2020.

MOLINA-MORANT, Daniel. et al. Imported endemic mycoses in Spain: Evolution of hospitalized cases, clinical characteristics and correlation with migratory movements, 1997-2014. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 6245-6245, 2018.

MOLLOY, Síle. et al. Cryptococcal meningitis: a neglected NTD? **Plos Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 11, n. 6, 2017.

MONTENEGRO, H.; PAULA, C. R. Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* and *C. neoformans* var. *neoformans* in the city of Sao Paulo, Brazil. **Medical mycology**, [s. l.], v. 38, n. 5, p. 385-390, 2000.

MOREIRA, Mariana Araujo. **Ocorrência de histoplasma capsulatum em ambientes subterrâneos, uma revisão na literatura**. 2015. Monografia de Especialização – (Programa de Pós-graduação em Microbiologia), Universidade Federal de Minas Gerais, 2015.

MS 2020 Portaria N° - 264, de 17 de fevereiro de 2020. **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**. Ministério da Saúde. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-264-de-17-de-fevereiro-de-2020-244043656>> Acesso em: 14 fev. 2021.

MURRAY, P., ROSENTHAL, K. PFEALLER, M. **Microbiologia Médica**. 5ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

NAKAMURA, Helayne Mika; CALDEIRA, Sílvia Maria; AVILA, Marla Andréia Garcia de. Incidência de infecções fúngicas em pacientes cirúrgicos: uma abordagem retrospectiva. **Revista SOBECC**, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 49-58, 2013.

NARGESI, Sanaz; BONGOMIN, Felix; HEDAYATI, Mohammad T. The impact of COVID-19 pandemic on AIDS-related mycoses and fungal neglected tropical diseases: why should we worry? **Plos Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 15, n. 2, 2021.

NELSON, Randy J. Seasonal immune function and sickness responses. **Trends in Immunology**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 187-192, 2004.

NERI, Marcelo; SOARES, Wagner. Desigualdade social e saúde no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 18, 2002.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. **Journal Nature Productis**, [s. l.], v. 79, n. 3, p. 629–661, 2016.

OLIVEIRA, Angela Santana, et al. Variáveis meteorológicas e cobertura vegetal de espécies arbóreas em praças urbanas em Cuiabá, Brasil. **Revista Brasileira de Meteorologia**, [s. l.], v. 28, n. 4, 2013.

PALMEIRA, Sara J. G. **Micoses sistêmicas**. 2014. Defesa de mestrado – (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2014

PANACKAL, Anil A. Global climate change and infectious diseases: invasive mycoses. **Journal of Earth Science & Climatic Change**, [s. l.], v. 2, n. 2, 2011.

PAPPAS, P. G. Antifungal Clinical Trials and Guidelines: What We Know and Do Not Know. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [s. l.], v. 4, n. 11, 2014.

PATTERSON, Thomas F. et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 63, n. 4, p. 01-60, 2016.

PEDROSO, Reginaldo dos Santos. **Caracterização molecular, virulência e suscetibilidade ao fluconazol de espécies ambientais de 'Cryptococcus', antes e após inoculação em modelo murino**. 2008. Tese de Doutorado – (Biociência aplicada à farmácia), Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

PENDLETON, Kathryn M.; HUFFNAGLE, Gary B.; DICKSON, Robert P. The significance of Candida in the human respiratory tract: our evolving understanding. **Pathogens and Disease**, [s. l.], v. 75, n. 3, 2017.

PEREIRA, Tatiana Caroline Dias; BARROS, Rosângela Abreu Monteiro de. *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*: Perspectivas sobre a eco-epidemiologia e novos nichos ecológicos. **FACIDER- Revista Científica**, [s. l.], v. 1, n. 1, 2012.

PFALLER, M. A. et al. Echinocandin and Triazole Antifungal Susceptibility Profiles for Clinical Opportunistic Yeast and Mold Isolates Collected from 2010 to 2011: Application of New CLSI Clinical Breakpoints and Epidemiological Cutoff Values for Characterization of Geographic and Temporal Trends of Antifungal Resistance. **Journal of Clinical Microbiology**, [s. l.], v. 51, n. 8, p. 2571-2581, 2013.

PIANETTI FILHO, Geraldo, et al. Aspergilose cerebral em paciente imunocompetente. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 63, n. 4, p. 1094-1098, 2005.

PIER, Marcelo Gustavo. Candidíase. **Anais da Academia de Ciências e Tecnologia de São Jose Do Rio Preto**, São José do Rio Preto, p. 01-06, 2008.

PNUD BRASIL. **Índice de Desenvolvimento Humano Municipal, 2010 - Todos os Estados do Brasil**. 2010. Disponível em: <<https://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/rankings/idhm-municipios-2010.html>> Acesso em: 12 jan. 2020.

PNUD. **Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. Ranking Todo Brasil (2010)**. 2010. Disponível em: <<http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/ranking>> Acesso em: 23 jan. 2020.

PNUD. **História do Relatório do Desenvolvimento Humano. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento**. 2013. Acesso em: 12 jan. 2020.

POLGREEN, Philip M.; POLGREEN, Evelyn L. Doenças infecciosas, clima e clima. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 66, n. 6, p. 815-817, 2018.

PORTAL MEIO AMBIENTE. **Melhoria em viveiros de mudas colabora para conservação das florestas**. 2017. Disponível em: <<http://www.ief.mg.gov.br/noticias/2215-melhoria-em-viveiros-de-mudas-colabora-para-conservacao-das-florestas>> Acesso em: 21 jan. 2020.

PRADO, Marli et al. 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**, [s. l.], v. 104, n. 3, p. 513-521, 2009.

PROJETEEE. **Gráfico de Umidade Relativa**. 2020. Disponível em: <<http://projeteee.mma.gov.br/grafico/grafico-de-umidade-relativa/>> Acesso em: 17 jan. 2020.

QUEIROZ-TELLES, Flavio. et al. Neglected endemic mycoses. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 17, n. 11, p. 367-377, 2017.

RAMOS, Karine Benitez. **Variação fenotípica e genotípica de isolados do complexo de espécies *Cryptococcus neoformans/gattii*: revisão de literatura**. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso – (Centro de Ciências Biológicas), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2015.

RAMOS-E-SILVA, Marcia; SARAIVA, Luciana do Espírito Santo. Paracoccidioidomycosis. **Dermatologic Clinics**, [s. l.], v. 26, n. 2, p. 257-269, 2008.

RBA – Rede Brasil Atual. **Fiocruz lança documentário sobre uma das doenças mais negligenciadas no Brasil**. 2013. Disponível em: <<https://www.redebrasilatual.com.br/saude-e-ciencia/2013/10/fiocruz-lanca-documentario-sobre-uma-das-doencas-mais-negligenciadas-247/>> Acesso em: 12 jan. 2020.

REAL, Maria Fernanda Beirão Fernandes Neto. **Determinação de antigenemia para *Aspergillus spp.* em doentes a submeter a alotransplante e seu follow-up**. 2009. Dissertação de Mestrado – (Curso de Mestrado em Oncologia), Universidade do Porto, Porto, 2007.

REBOITA, M. S. et al. Aspectos climáticos de Minas Gerais. **Revista Brasileira de Climatologia**, [s. l.], v. 17, p. 206-226, 2015.

REICHERT LIMA, Franqueline. **Avaliação de isolados clínicos e ambientais de *Aspergillus spp.*: caracterização morfológica e molecular de espécies, perfil de suscetibilidade e busca por mutações relacionadas à resistência aos antifúngicos azólicos**. 2018. Tese de Doutorado – (Área de concentração Ciências Biomédicas), Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2018.

REOLON, Aline; PEREZ, Leandro Reus Rodrigues; MEZZARI, Adelina. Prevalência de *Cryptococcus neoformans* nos pombos urbanos da cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 5, p. 293-298, 2004.

RÍOS, J. L.; RECIO, M. C. Medicinal plants and antimicrobial activity. **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 100, n. 1-2, p. 80-84, 2005.

ROCHA, A. P. **Tecnologia de sementes e mudas de *Garcinia gardneriana* (PLANCH. & TRIANA) ZAPPI**. 2015. Tese de Doutorado - (Doutorado em Ciências Florestais), Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2015.

RODRIGUES, Marcio L. **Negligenciadas entre as negligenciadas: perspectiva de prevenção, controle e diagnóstico de doenças causadas por fungos**. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2019, 22 p.

SÁ, Mariana Morais. **Aspergilose invasiva: diagnóstico clínico, laboratorial e terapêutica preconizada**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso – (Centro de Ciências da Saúde), Universidade Federal da Paraíba, Joao Pessoa, 2018.

SANTOS, Andressa Santana. **Caracterização de espécies de *Cândida* provenientes de infecção da mucosa vulvovaginal de mulheres atendidas no Hospital das Clínicas em Goiânia-GO**. 2018. Dissertação de Mestrado - (Mestrado em Medicina Tropical e Saúde Pública), Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2018.

SANTOS, Diego. **Classificação climática de Köppen para Minas Gerais considerando o clima presente (1981-2010)**. 2018. Disponível em: <https://www.researchgate.net/figure/Figura-2-Classificacao-climatica-de-Koeppen-para-Minas-Gerais-considerando-o-clima_fig1_328913917> Acesso em: 21 jan. 2020.

SANTOS, Ramon Moura Dos. **Aspergilose Pulmonar Crônica: Padrões De Imagem**. 2017. Dissertação de Mestrado – (Área de Ciências da Saúde), Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2017.

SES-MG. **Adscrição e população dos municípios por microrregião e macrorregião de saúde**. 2016. Disponível em: <<https://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/ADSCRICaO%20MUNICIPIOS->

MICROS%20E%20MACRORREGIOES%20POP%20TCU%202011.pdf> Acesso em: 13 nov. 2020.

SETTE, Denise Maria; RIBEIRO, Helena. Interações entre o clima, o tempo e a saúde humana. **Interfac EHS - Revista de Saúde, Meio Ambiente e Sustentabilidade**, [s. l.], 2011, v. 6, n. 2, 2011.

SEVERO, Cecília Bittencourt; GAZZONI, Alexandra Flávia; SEVERO, Luiz Carlos. Capítulo 3: criptococose pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 35, n. 11, p. 1136-1144, 2009.

SHIKANAI-YASUDA, Maria Aparecida et al. II Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose - 2017. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 27, n. spe, 2018.

SILVA, Eduardo Felipe Barbosa, et al. Aspergilose pulmonar necrotizante crônica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 35, n. 1, p. 95-98, 2009.

SILVA, Fabrício Brito. et al. Climate drivers of hospitalizations for mycoses in Brazil. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 1-12, 2019.

SILVA, O.L.S. **Lista de espécies da flora do Brasil**. 2014. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/FichaPublicaTaxonUC/FichaPublicaTaxonUC.do?id=FB25520>> Acesso em: 01 mar. 2021.

SILVA, Thaísa C. et al. Prevalence and lethality among patients with histoplasmosis and AIDS in the Midwest Region of Brazil. **Mycoses**, [s. l.], v. 60, n. 1, p. 59-65, 2016.

SILVA, Thaísa Cristina. **Perfil epidemiológico dos pacientes com histoplasmosse disseminada associada à AIDS em Goiânia-GO**. 2013. Dissertação de Mestrado - (Mestrado em Medicina Tropical e Saúde Pública), Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2013.

SIMÕES, Ligia Barrozo; MARQUES, Sílvio Alencar; BAGAGLI, Eduardo. Distribution of paracoccidioidomycosis: determination of ecologic correlates through spatial analyses. **Medical mycology**, [s. l.], v. 42, n. 6, p. 517-523, 2004.

SOARES, Emmanuel Alves. et al. Mortality by cryptococcosis in Brazil from 2000 to 2012: a descriptive epidemiological study. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 13, n. 7, 2019.

SOMENZI, Carlos César; RIBEIRO, Tatyana Sampaio; MENEZES, A. Características particulares da micologia clínica e o diagnóstico laboratorial de micoses superficiais. **NewsLab**, [s. l.], v. 06, n. 77, p. 106-118, 2006.

SOUZA, Wanderley. **Doenças negligenciadas**. Academia Brasileira de Ciências. Rio de Janeiro, 56 p., 2010. Disponível em: <<http://www.abc.org.br/IMG/pdf/doc-199.pdf>> Acesso em: 29 jan. 2021.

STEVENSON, Tyler J.; PRENDERGAST, Brian J. Photoperiodic time measurement and seasonal immunological plasticity. **Frontiers In Neuroendocrinology**, [s. l.], v. 37, p. 76-88, 2015.

SUVISA. Superintendência em Vigilância em Saúde de GO. **Micoses Sistêmicas**. 2012. Disponível em: < <http://www.visa.goias.gov.br/post/ver/133934/micoses-sist>> Acesso em: 12 jan. 2020.

TCHUENGUEM, Roland Tchuenteu; KUIATE, Jules-Roger; DZOYEM, Jean Paul. In vivo Anticandidal Activity of *Euphorbia prostrata*. **Journal of Complementary and Alternative Medical Research**, [s. l.], p. 1-10, 2017.

TOMAZETT, Mariana Vieira et al. Identification and characterization of *Paracoccidioides lutzii* proteins interacting with macrophages. **Microbes and Infection**, [s. l.], v. 21, n. 8-9, p. 401-411, 2019.

UEJIO, Christopher K. et al. Climatic influences on *Cryptococcus gattii* populations, Vancouver Island, Canada, 2002–2004. **Emerging infectious diseases**, [s. l.], v. 21, n. 11, p. 1989-1996, 2015.

VALENTE, Joana Rita dos Santos. **Estudo molecular de estirpes de *Aspergillus fumigatus* isolados em aviários e em aves diagnosticadas com aspergilose. Possíveis implicações na Saúde Pública**. 2014. Tese de Doutorado – (Mestre em Tecnologia e Segurança Alimentar), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2014.

VALVERDE, Ricardo. **Doenças negligenciadas**. 2013. Disponível em: < <https://agencia.fiocruz.br/doen%C3%A7as-negligenciadas>> Acesso em: 18 nov. 2020.

VAREJÃO-SILVA, M. A. **Meteorologia e climatologia**. Versão Digital 2. Recife: INMET, 2006.

VEIGA, Jose Eli da. et al. O Brasil rural precisa de uma estratégia de desenvolvimento. **Série textos para discussão**, [s. l.], v. 1, 107 p., 2001.

VENDRUSCOLO, Giovana Secretti. **Estudo etnobotânico das plantas utilizadas como medicinais por moradores do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul**. 2004. Dissertação de Mestrado – (Programa de Pós-graduação em Botânica), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2004.

VERDI, Luiz G. et al. Antibacterial and brine shrimp lethality tests of biflavonoids and derivatives of *Rheedia gardneriana*. **Fitoterapia**, [s. l.], v. 75, n. 3-4, p. 360-363, 2004.

VIANELLO, R. L. Estudo preliminar da climatologia dinâmica do estado de Minas Gerais. **Informe Agropecuário, Belo Horizonte**, [s. l.], v. 12, n. 138, p. 6-8, 1986.

WHO. World Health Organization. **Doenças tropicais negligenciadas**. 2020
Disponível em: <https://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/> Acesso em:
12 jan. 2020.

WHO. World Health Organization. **Mycetoma, chromoblastomycosis and other deep mycoses**. 2018. Disponível em:
<http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/mycetoma-chromoblastomycosis-deep-mycoses/en/> Acesso em: 29 abr. 2019.

WHO. World Health Organization. **WHO Executive Board recommends mycetoma resolution to World Health Assembly**. 2016. Disponível em:
<https://www.who.int/neglected_diseases/news/EB_recommends_mycetoma_to_WHA/en/> Acesso em: 27 jun. 2019.