

**UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE FARMÁCIA**



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

Infeções Fúngicas no doente HIV/SIDA

Estela de Jesus Guerreiro Batista Pinheiro Correia

Orientadora:

Professora Dr.^a Maria Manuel Lopes

V Mestrado em Análises Clínicas

Lisboa, 2015

RESUMO

As infecções fúngicas são infecções muito frequentes nos doentes HIV/SIDA. A imunodeficiência causada pela infecção crónica por HIV aumenta o risco de co-infecção por patogéneos que são controlados pela resposta imunitária inata e adaptativa. A administração terapêutica HAART nem sempre restaura a resposta imune patogéneo-específica aos níveis normais. As principais infecções fúngicas nos doentes HIV/SIDA são a candidose, a criptococose, a peniciliose, a pneumocistose, a histoplasmose e a coccidioidomicose. As infecções por *Candida* e *Cryptococcus* são as mais comuns. A maioria dos casos de histoplasmose e coccidioidomicose ocorrem em regiões onde os microrganismos são endémicos.

Os objetivos gerais deste trabalho foram, através de uma revisão bibliográfica, que incluiu pesquisa de artigos, livros e documentação importante da OMS e do CDC, realçar a importância das infecções fúngicas nos doentes infetados pelo HIV/SIDA e analisar as características de cada uma delas.

Palavras-chave: HIV, SIDA, Infecções Fúngicas, CD4, candidose, criptococose, peniciliose, pneumocistose, histoplasmose, coccidioidomicose, aspergilose, esporotricose

ABSTRACT

Fungal infections are very common infections in HIV/AIDS patients. The immunodeficiency caused by HIV chronic infection increases the risk of co-infection by pathogens that are controlled by the innate and adaptive immune response. The HAART therapeutical administration does not always restore the pathogen-specific immune response to normal levels. The main fungal infections in HIV/AIDS patients are candidiasis, cryptococcosis, penicilliosis, pneumocystosis, histoplasmosis and coccidioidomycosis. *Candida* and *Cryptococcus* infections are the most common. Most cases of histoplasmosis and coccidioidomycosis occur in areas where microorganisms are endemic.

The aims of this study were, through a literature review, which included the research of articles, books and important documents from the WHO and the CDC, to emphasize the

importance of fungal infection in patients infected by HIV/AIDS and to analyse the characteristics of each one of them.

Keywords: HIV, AIDS, Fungal Infections, CD4, candidiasis, cryptococcosis, penicilliosis, pneumocystosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis, aspergillosis, sporotrichosis

Lista de Abreviaturas

APC: Célula apresentadora de antígeno

ARV: Retrovírus associado à SIDA

BHE: Barreira Hematoencefálica

BHIA: *Brain-Heart Infusion Agar*

cART: Terapêutica Antirretroviral combinada

CD: *Clusters of Differentiation*

CDC: *Centers for Diseases Control and Prevention*

CE: Candidose Esofágica

CMV: Citomegalovírus

CrAg: Antígeno capsular do *Cryptococcus*

DNA: Ácido desoxirribonucleico

dsDNA: Dupla cadeia de DNA

EIA: *Enzyme Immunoassay* (Ensaio Imunoenzimático)

EUA: Estados Unidos da América

GMS: *Grocott's Methenamine Silver Stain*

HAART: *Highly Active Antiretroviral Therapy*

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana (*Human Immunodeficiency Virus*)

HIV-1: Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1

HIV-2: Vírus da Imunodeficiência Humana 2

HPA: *Histoplasma Polysaccharide Antigen*

HSV: *Herpes Simplex Virus*

HTLV-III: Vírus linfotrópico das células T humanas tipo III

IL: Interleucina

INF: Interferão

INF- α : Interferão alfa

INF- β : Interferão beta

INF- γ : Interferão gama

IO: Infecções Oportunistas

LAV: Vírus associado a Linfadenopatia

LCR: Líquido Cefalorraquidiano

LBA: Lavado bronco-alveolar

LFA: Ensaio de Fluxo Lateral
MHC: *Major Histocompatibility Complex*
NNRTI: Não Inibidores da Transcriptase Reversa
NO: Óxido nítrico
NRTI: Inibidores da Transcriptase Reversa
OMS: Organização Mundial de Saúde
PAS: *Periodic Acid Schiff*
PCP: Pneumonia por *Pneumocystis*
PCR: *Polymerase Chain Reaction*
PDA: *Potato Dextrose Agar*
RIA: *Radioimmunoassay*
RNA: Ácido ribonucleico
ROS: Espécies Reativas de Oxigênio
SAP: *Secreted Aspartyl Protease*
SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SIV: *Simian Immunodeficiency Virus*
SNC: Sistema Nervoso Central
Tc: Linfócito T citotóxico
Td: Linfócito T *delayed* (hipersensibilidade retardada)
Th: Linfócito T *helper* (auxiliar)
TMP: Trimetroprime
TMP-SMX: Trimetroprime- Sulfametoxazol
TNF: Fator de Necrose Tumoral
Ts: Linfócito T supressor
UNAIDS: Programa das Nações Unidas para o HIV/SIDA

RESUMO	I
ABSTRACT	I
Lista de Abreviaturas	III
Índice de figuras	VI
PARTE II – Monografia.....	1
1. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida	1
2. Relação dos fungos com o Homem.....	4
2.1. Fatores determinantes das micoses	4
3. Doenças associadas no doente HIV/SIDA	8
4. Infecções Fúngicas no doente HIV/SIDA.....	10
4.1. Infecções Fúngicas mais comuns.....	10
4.1.1. Candidose	10
4.1.2. Criptococose.....	13
4.1.3. Peniciliose	17
4.1.4. Pneumocistose	19
4.1.5. Histoplasmose	22
4.1.6. Coccidioidomicose	25
4.2. Outras infecções Fúngicas	28
4.2.1. Dermatomicoses	28
4.2.2. Aspergilose.....	28
4.2.3. Esporotricose	31
5. Medidas para controlar as Infecções Fúngicas no doente HIV/SIDA	34
6. Considerações Finais.....	35
7. Bibliografia.....	36

Índice de figuras

Figura 1. Associação entre infeções oportunistas e linfócitos CD4+.....	8
Figura 2. Candidose orofaríngea, placas brancas na mucosa oral e língua.....	11
Figura 3. <i>Candida</i> spp., exame direto	12
Figura 4. Número de casos por ano de meningite criptocócica em doentes infetados pelo HIV	14
Figura 5. <i>Cryptococcus neoformans</i> , observação microscópica da cápsula	16
Figura 6. Peniciliose, lesão cutânea - pápulas umbilicadas	18
Figura 7. <i>Penicillium marneffeii</i> , forma leveduriformes com septo único central.....	19
Figura 8. <i>Pneumocystis jirovecii</i> , oocistos em biopsia pulmonar	21
Figura 9. Áreas endémicas de histoplasmose nos EUA	22
Figura 10. <i>H. capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i> , leveduras intracelulares.....	24
Figura 11. Áreas endémicas de coccidioidomicose, onde ocorreu um surto em Utah, 2001..	25
Figura 12. <i>Coccidioides immitis</i> , esférula em biopsia pulmonar	27
Figura 13. <i>Aspergillus fumigatus</i> , observação microscópica	30
Figura 14. <i>Sporothrix schenckii</i> , forma filamentosa	33

PARTE II – Monografia

1. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

O Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) é o nome dado ao estadió terminal da doença causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).

A SIDA foi diagnosticada pela primeira vez nos EUA em 1981 quando alguns homens homossexuais se apresentaram com pneumonia por *Pneumocystis carinii* e sarcoma de Kaposi. Os doentes apresentavam uma contagem diminuída dos linfócitos T CD4+ no sangue periférico.¹ O primeiro indício para a etiologia da SIDA foi em 1983, quando foi isolado um retrovírus de um nódulo linfático de um paciente com linfadenopatia. Na altura, cada laboratório deu nome ao seu isolado: LAV (Vírus associado a Linfadenopatia), HTLV-III (Vírus linfotrópico das células T humanas tipo III) e ARV (Retrovírus associado à SIDA). Foi em 1986 que o Comité Internacional para a Taxonomia de Virose recomendou a denominação atual, HIV.²

O HIV é um vírus da família *Retroviridae* e do género *Lentivirus*. Existem dois tipos, HIV-1 e HIV-2 e são ambos agentes causais da SIDA. Apresentam uma relação estreita com o SIV (*Simian Immunodeficiency Virus*), tendo o HIV-1 como reservatório natural os chimpanzés e o HIV-2 os macacos verde africanos.^{2,3} Estes são vírus com invólucro, dupla cadeia de RNA e estrutura genómica complexa. O genoma do HIV codifica três proteínas estruturais, Gag, Pol e Env, comuns a todos os retrovírus. Para além destas, possui duas proteínas auxiliares, Tat e Rev, com funções regulatórias essenciais à replicação viral.^{1,2}

A adesão e entrada do HIV nas células hospedeiras estão dependentes da interação entre as proteínas virais e os recetores celulares. O mais importante recetor celular para a proteína do envelope viral é a molécula de superfície celular CD4. Durante o seu ciclo replicativo, o HIV infeta células que possuam na sua membrana recetores CD4, sendo o seu tropismo para linfócitos T (T-CD4+), monócitos, macrófagos e células dendríticas. O ciclo replicativo pode ser dividido em duas fases, a integração do genoma pró-viral (já sob a forma de dsDNA) no genoma celular e a produção de novas partículas virais.²

Aproximadamente 35 milhões de pessoas em todo o mundo estão infetadas pelo HIV,^{4,5,6} dos quais 19 milhões desconhece que estão infetadas com a doença⁷ e cerca de 39 milhões já morreram no decurso co-infeções com HIV e SIDA.⁶ A maioria das pessoas contaminadas com HIV ou em risco de contrair a infeção não tem acesso a prevenção e tratamento.⁸

Relativamente a crianças, 15 - 20% progride para o estadió de SIDA ao fim de um ano com a idade média de 6 anos.⁹

Cerca de 40 - 50% de novas infeções entre adultos pode ocorrer em pessoas pertencentes a grupos de risco, isto reflete o comportamento e os problemas legais e sociais da população.¹⁰

Atualmente, a SIDA é a principal causa de morte em África e a quarta causa a nível mundial.¹¹

A transmissão do HIV pode ocorrer por via sexual, via sanguínea e de mãe para filho. A eficiência da transmissão é influenciada pela concentração viral nos fluidos corporais a que cada indivíduo está exposto.²

Estádios da Infeção

A infeção por HIV é uma infeção crónica uma vez que o hospedeiro é incapaz de eliminar o agente infeccioso. Na ausência de tratamento, a imunossupressão resulta em SIDA e é normalmente fatal. O tratamento adequado ajuda na prevenção da progressão da doença.³ São três os estádios da infeção:^{1,2,3}

- Fase aguda - Decorre nas 2 - 4 semanas após a infeção por HIV e pode ser assintomática ou ter sintomatologia semelhante à gripe. Caracteriza-se por elevada replicação viral e ausência de resposta imunológica por parte do hospedeiro. Apresenta contagem de linfócitos CD4+ >500 células/mm³.
- Fase de latência clínica - Este período é, também, denominado de período assintomático ou infeção crónica por HIV. Durante os 3 - 4 meses após a infeção o vírus está ativo, mas dá-se um decréscimo da virémia. Podem aparecer infeções oportunistas indicando diminuição da resposta imunológica. A contagem de linfócitos CD4+ é de 200 - 499 células/mm³.
- Fase sintomática ou SIDA - Fase final da doença com evolução para SIDA. Aparecimento de infeções indicando uma marcada imunodeficiência (CMV, sarcoma de Kaposi, HSV, entre outros). Apresenta contagem de linfócitos CD4+ <200 células/mm³.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser feito por métodos indiretos (testes de rastreio e testes de confirmação como o Western-Blot) e por métodos diretos (isolamento viral, *Polymerase Chain Reaction* - PCR, pesquisa do Antígeno p24 - Agp24).

Os métodos indiretos são os primeiros a ser utilizados para diagnóstico da infecção, detetam a presença ou ausência de anticorpos para o HIV no sangue. A maioria das pessoas tem um “período janela” de 3 a 6 semanas, durante o qual os anticorpos para o HIV estão a ser produzidos e, por isso, não são ainda detetados. Desta forma, uma pessoa com exposição recente ao vírus, deve voltar a realizar testes após 6 semanas de modo a confirmar os resultados.⁶

Prevenção e Tratamento

É possível reduzir o risco de infecção por HIV limitando a exposição a fatores de risco. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS),⁶ a prevenção passa pelo uso de preservativo, realizar testes para o diagnóstico de HIV e outras doenças sexualmente transmissíveis, circuncisão voluntária, uso de terapêutica antirretroviral como prevenção (pré- e pós-exposição ao vírus), gerir o problema do uso de drogas injetáveis e eliminar a transmissão de mãe para filho.⁶

No tratamento usam-se inibidores da transcriptase reversa: Análogos dos nucleósidos (NRTI e NtRTI) e não análogos dos nucleósidos (NNRTI). O tratamento do HIV passa pela combinação de terapêutica antirretroviral utilizando 3 ou mais fármacos antirretrovirais.⁶

A combinação de terapêutica antirretroviral, a *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART), veio revolucionar o tratamento do HIV.¹² O progresso da HAART tem melhorado a qualidade de vida dos doentes infetados com HIV, pois reduz a progressão da doença e diminui a taxa de letalidade.⁸

O número de doentes infetados com HIV e SIDA que estão a fazer terapêutica antirretroviral combinada (cART) tem aumentado no últimos anos.¹³ Em 2013, segundo a OMS, 12,9 milhões de doentes infetados pelo HIV estava a receber terapêutica antirretroviral.⁶ Em 2015, estima-se que cerca de 50% dos doentes infetados com HIV terá acima dos 50 anos de idade.¹³

A urgente necessidade de desenvolver uma vacina para a SIDA levou a que o Programa das Nações Unidas para o HIV/SIDA (UNAIDS) e a OMS se unissem na tentativa de produzir uma vacina para o HIV, a Iniciativa de vacina para o HIV (HVI), ainda em investigação.¹¹

2. Relação dos fungos com o Homem

Estão descritas cerca de 80 mil espécies de fungos, entre as quais cerca de 200 foram reconhecidos como patogénicos para o homem e aproximadamente 50 causam mais de 90% das doenças fúngicas no Homem.¹⁴

Os fungos são os principais microrganismos responsáveis pela decomposição da matéria orgânica, são usados em numerosos processos industriais e exercem o seu maior impacto económico como patogéneos a nível da agricultura.^{14,15}

São organismos eucarióticos, aeróbios obrigatórios ou facultativos. São quimiotróficos e secretam enzimas que degradam uma ampla variedade de substratos orgânicos em nutrientes solúveis, que são absorvidos passivamente ou capturados na célula por transporte ativo.¹⁴

Os fungos podem crescer sob a forma de levedura e sob a forma de filamentos (bolor). As leveduras são células isoladas, geralmente de forma esférica ou elipsoide e a sua reprodução geralmente é por gemulação. Os fungos filamentosos crescem através da produção de colónias filamentosas multicelulares que consistem em túbulos cilíndricos ramificados denominados hifas. Além do seu crescimento vegetativo na forma de levedura ou filamentosa, os fungos podem produzir esporos para aumentar a sua sobrevivência. A produção de esporos pode ser por reprodução assexuada e sexuada, constituindo os estádios anamórfico e telomórfico, respetivamente.¹⁵

De entre as doenças causadas por fungos, as micoses são das mais frequentes e podem ser classificadas de superficiais, subcutâneas e sistémicas. O progressivo acréscimo na incidência de infeções fúngicas resultou de um efeito perverso do progresso científico no âmbito da saúde e do recurso a novas tecnologias médicas, contribuindo para o aumento de uma população imunodeprimida, como é o caso dos doentes com HIV/SIDA e, conseqüentemente, vulnerável à ação de microrganismos até há pouco considerados não patogénicos ou fracamente patogénicos, entre os quais se encontram muitas espécies de fungos.

2.1. Fatores determinantes das micoses

Para provocar infeção, o fungo deve ter acesso ao hospedeiro, aderir aos tecidos do mesmo, penetrar ou escapar às suas defesas, multiplicar-se, colonizar, disseminar e danificar os seus tecidos. As portas de entrada do fungo no hospedeiro humano são as mucosas, a pele e a deposição direta na pele ou membranas. As mucosas de mais frequente acesso dos fungos ao hospedeiro são os tratos respiratório e gastrointestinal.¹⁶

A defesa inespecífica compreende a primeira e segunda linha de defesa, a defesa específica (resposta do sistema imunológico) compreende a terceira linha de defesa. A primeira linha de defesa do hospedeiro inclui a pele, a microbiota comensal, as secreções das mucosas e o complemento. A segunda linha de defesa inclui os fagócitos, a inflamação e o interferão. A terceira linha de defesa inclui os linfócitos especializados (células B e T) e os anticorpos.¹⁶

Defesa Inespecífica

A pele e as mucosas são a primeira linha de defesa, resultado de fatores físicos e químicos. Os fatores físicos incluem os processos que removem os fungos da superfície como as secreções das mucosas e os cílios (mucosa respiratória e gastrointestinal). Os fatores químicos incluem o sebo que forma uma camada protetora da superfície da pele e que contribui para o seu baixo pH; a transpiração que ajuda a manter a temperatura corporal e que contém lisozima (enzima capaz de romper a parede celular, também encontrada na saliva, lágrimas, secreções nasais e líquidos teciduais) e a acidez das secreções.¹⁶

A microbiota comensal previne a colonização do hospedeiro pelos fungos através da competição pelo mesmo espaço e nutrientes, sendo capaz de produzir substâncias prejudiciais e alterando as condições que afetam a sobrevivência dos fungos, como o pH e o oxigênio disponível.¹⁶

O sistema do complemento é um sistema de defesa constituído por mais de 30 proteínas produzidas pelo fígado, encontradas em circulação e nos tecidos. Juntas, estas proteínas destroem os fungos através da lise, da resposta inflamatória e opsonização que facilita a fagocitose.¹⁶

A fagocitose é a ingestão de um microrganismo ou outras partículas por células (fagócitos), como macrófagos, monócitos, neutrófilos e outros granulócitos. A fagocitose ocorre em quatro fases:¹⁶

- a quimiotaxia, em que o fagócito atrai o fungo,
- a aderência, em que a membrana plasmática do fagócito se fixa à superfície do fungo,
- a ingestão, em que a membrana estende os pseudópodes que vão englobar o fungo e se fundem envolvendo o fungo no fagossoma,
- a digestão, em que o fagossoma se funde com o lisossoma, originando o fagolisossoma, que produz enzimas que efetuam a digestão do fungo.

Candida spp. é destruída essencialmente por fagocitose. Para elementos de maior tamanho (pseudohifas de *Candida* spp. ou micélio de *Aspergillus* spp.), os neutrófilos aderem à sua superfície e exercem ação antifúngica. Os macrófagos alveolares são especificamente eficazes na destruição de esporos inalados e na prevenção da germinação. No caso de *Cryptococcus neoformans*, a fagocitose não é eficaz devido a estes possuírem cápsula que inibe a fixação do fagócito à sua superfície.

Em doentes infetados pelo HIV são raros os casos de candidose disseminada e aspergilose invasiva devido à função fagocítica permanecer relativamente bem conservada até a um estadio avançado da doença.

A inflamação é desencadeada pela lesão dos tecidos e caracteriza-se pela presença de rubor, dor, calor, edema e por vezes, perda de função. Durante a inflamação dá-se a ativação de proteínas de fase aguda que induzem resposta localizada e sistémica, como o complemento, citocinas e o fibrinogénio para a coagulação, de forma a eliminar o fungo.¹⁶

O interferão (IFN) é uma proteína produzida pelos leucócitos e fibroblastos. São três os principais INF humanos, interferão alfa (INF- α), interferão beta (INF- β) e interferão gama (INF- γ), sendo o INF- γ o que aumenta a função dos neutrófilos e macrófagos nas infeções fúngicas.^{16,17}

Defesa Específica

A imunidade humoral é efetuada através de anticorpos produzidos pelos linfócitos B. No caso das infeções fúngicas, a resposta humoral é fraca devido à baixa especificidade dos anticorpos para estas infeções, principalmente na candidose e na criptococose.

A imunidade celular é efetuada através de linfócitos T e tem início com a apresentação de antígenos que se encontrem na superfície de células do nosso organismo, ligados a moléculas particulares que são marcadores individuais. Após a apresentação e ligação dos fragmentos antigénicos aos linfócitos T, estes ficam ativos, dá-se a proliferação clonal, a produção e libertação de mediadores químicos e produção de linfócitos T de memória. Existem quatro tipos funcionais de linfócitos T: auxiliar (Th, de *helper*); citotóxico (Tc); de hipersensibilidade retardada (Td, de *delayed*) e regulador (Treg, de *regulatory*),¹⁶ sendo os linfócitos Th e Tc os principais tipos de linfócitos T efetores.¹⁸ Os recetores de superfície CD (*Clusters of Differentiation*) são para os linfócitos Th CD4 e para os linfócitos Tc CD8. Os linfócitos T interagem especificamente com um antígeno presente na superfície de uma célula apresentadora do antígeno (APC), ou de uma célula alvo.¹⁶ Os linfócitos T só reconhecem antígenos processados, apresentados por moléculas de MHC (*Major*

histocompatibility complex). As células alvo (*target cells*) estão associadas ao MHC classe I que reconhecem os linfócitos Tc CD8⁺ e as APC estão associadas ao MHC classe II que reconhecem linfócitos Th células CD4⁺.¹⁹ As APC podem ser macrófagos, células dendríticas, entre outras.¹⁶

Em resposta aos antígenos proteicos dos microrganismos, os linfócitos T CD4⁺ auxiliares podem diferenciar-se em subpopulações de células efetoras, que produzem distintos grupos de citocinas. As subpopulações de células T CD4⁺ auxiliares efetoras são denominadas de Th1, Th2 e Th17, sendo o INF- γ , a IL-2 (Interleucina-2) e o TNF (Fator de Necrose Tumoral) as citocinas características de Th1, e a IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 as citocinas características de Th2. O INF- γ secretado pelas células Th1 promove a diferenciação de Th1 e inibe a proliferação das células Th2. De outro modo, a IL-4 produzida pelas células Th2 promove a diferenciação das próprias células Th2 e, juntamente com IL-10, inibe a ativação das células Th1. A diferenciação para subpopulações de células Th1 e Th2 está relacionada a três fatores: as citocinas presentes no ambiente da estimulação, o tipo de APC e a natureza e quantidade do antígeno.¹⁸

A resistência à infecção está associada à ativação de linfócitos T CD4⁺ Th1 específicas para o fungo, que produzem INF- γ , IL-2 e o TNF- α e, desse modo, ativam os fagócitos para eliminar o fungo via produção de óxido nítrico (NO).¹⁸

A imunossupressão, como nos doentes infetados pelo HIV, constitui um fator predisponente às infecções fúngicas, devido ao déficit na imunidade celular (linfócitos T CD4⁺).¹⁹

3. Doenças associadas no doente HIV/SIDA

As primeiras manifestações clínicas do HIV aparecem de forma autolimitada, podendo culminar com imunodeficiências fulminantes e suas complicações fatais. Ao longo dos anos de infecção o número de linfócitos T CD4⁺ vai diminuindo causando imunodeficiência. A Figura 1 apresenta a associação entre a diminuição dos linfócitos T CD4⁺ e o aparecimento de algumas doenças.¹²

Estas doenças podem ter como agente causal um fungo (ex.: candidose orofaríngea), uma bactéria (ex.: *Mycobacterium avium*), um parasita (ex.: *Cryptosporidium parvum*), ser de origem linfoproliferativa (ex.: linfoma de células B), uma nefropatia e sarcoma de Kaposi.¹²

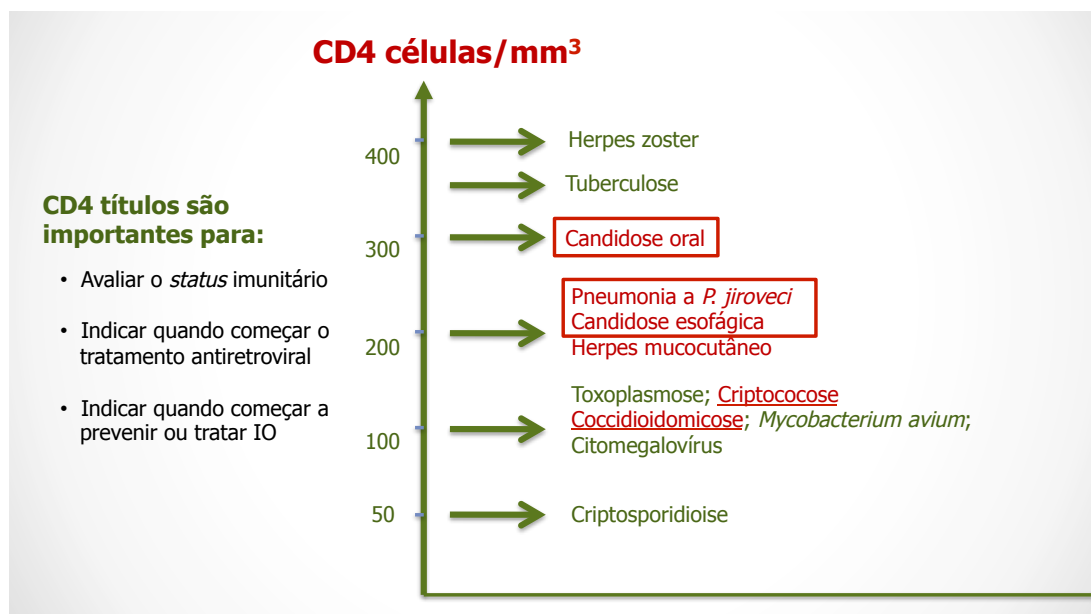


Figura 1. Associação entre infecções oportunistas e linfócitos CD4⁺.

O aparecimento de uma doença associada alerta para um défice imunitário, sendo as manifestações orofaciais as primeiras a ocorrer.

As lesões orofaciais associadas ao HIV são importantes para a sua deteção, como preditores do progresso da infecção e na progressão para SIDA.^{20,21} Nos países em desenvolvimento, as manifestações orofaciais são utilizadas como meio de triagem do processo infeccioso pois são precoces e importantes indicadores de infecção por HIV.²⁰

Cerca de 70 - 90% dos doentes HIV⁺ desenvolvem pelo menos uma manifestação orofacial no decorrer da doença.²⁰ Em crianças infetadas pelo HIV, cerca de 55% apresentam a sua primeira manifestação orofacial antes dos 3 anos de idade e 98% antes dos 9 anos de idade.⁹

São conhecidos cerca de 40 manifestações orofaciais da infecção por HIV segundo a União Europeia.²² As manifestações orofaciais mais comuns resultam de infecções fúngicas, bacterianas e virais,²¹ nomeadamente a candidose oral, leucoplasia pilosa, eritema gengival linear, periodontite ulcerativa necrosante, úlceras aftosas, *Herpes Simplex Virus* (HSV), sarcoma de Kaposi e linfoma não-Hodgkin.^{9,20}

4. Infecções Fúngicas no doente HIV/SIDA

A candidose orofaríngea é a infeção fúngica mais comum em doentes infetados pelo HIV, seguida da criptococose. Apesar da maior disponibilidade de cuidados e tratamento para a infeção pelo HIV, em países em desenvolvimento, as infeções fúngicas, particularmente a criptococose e a histoplasmose, ainda ocorrem com grande frequência. Cerca de 1 milhão de novos casos de meningite criptocócica ocorrem por ano em todo o mundo, resultando em 625.000 mortes, maioritariamente na África Subsariana. Na América Latina, a histoplasmose é uma das infeções mais comuns em doentes infetados pelo HIV/SIDA e aproximadamente 30% destes doentes morre em consequência desta infeção.²³

Os fatores de risco associados às infeções fúngicas nos doentes HIV/SIDA são:²³

- a contagem de células CD4+ inferior a 200 células/mm³,
- doentes que não estão a receber tratamento HAART,
- outras co-infeções,
- exposição ambiental e área geográfica do fungo,
- a má nutrição.

4.1. Infecções Fúngicas mais comuns

As infeções fúngicas mais comuns e importantes nos doentes infetados pelo HIV são a candidose orofaríngea, a meningite criptocócica, a pneumonia por *Pneumocystis*, entre outras.

4.1.1. Candidose

O género *Candida* é constituído por aproximadamente 200 espécies diferentes,²⁴ das quais cerca de 20 destas espécies causam infeção no ser humano.²⁵ É uma levedura comensal que faz parte da microbiota normal do trato gastrointestinal, vaginal e pele.^{14,25,26} Entre as espécies que compõem este género, *Candida albicans* é a que apresenta maior relevância em função da sua taxa de prevalência, 60 - 80% dos casos de candidose.^{14,24} A sua prevalência relaciona-se com os inúmeros fatores de virulência que incluem a adesão a substratos inertes e biológicos, dimorfismo, variabilidade fenotípica (*switching*), variabilidade genotípica, produção de toxinas e enzimas extracelulares hidrolíticas, variabilidade antigénica, imunomodulação dos mecanismos de defesa do hospedeiro e hidrofobicidade de superfície celular.²⁴

A transmissão de *C. albicans* é endógena e a transmissão das outras espécies de *Candida* é exógena.¹⁴

A candidose orofaríngea é uma das características clínicas mais comuns nos doentes infetados pelo HIV, encontrada em mais de 90% dos casos.²⁶ A ocorrência de candidose orofaríngea e esofágica é um indicador de imunossupressão e é observada em doentes com linfócitos T CD4+ inferiores a 300 células/mm³.²⁷

Manifestações Clínicas

No doente HIV/SIDA pode dar origem a candidose orofaríngea, a candidose esofágica e candidose genital (masculina e feminina). A sua disseminação é rara, podendo ocorrer na fase terminal da doença, SIDA.

Candidose orofaríngea e esofágica (“*Thrush*”)

A candidose que se desenvolve na boca e garganta é denominada de “*thrush*” ou candidose orofaríngea, podendo também atingir o esófago e é denominada de esofagite ou candidose esofágica.²⁵

Nos doentes infetados pelo HIV, espécies de *Candida* não *albicans* estão associadas à candidose orofaríngea. Apesar da prevalência de *C. albicans*, já foram descritas outras espécies como *C. glabrata*, *C. dubliniensis*,^{28,29} *C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. parapsilosis*.^{29,30}

A candidose orofaríngea e esofágica podem manifestar-se de várias formas. Os sintomas mais comuns são as placas ou manchas brancas na língua e mucosa oral, como se pode observar na Figura 2. Outros sintomas incluem vermelhidão e dor nas zonas afetadas, dificuldade na deglutição e queilite angular.²⁵

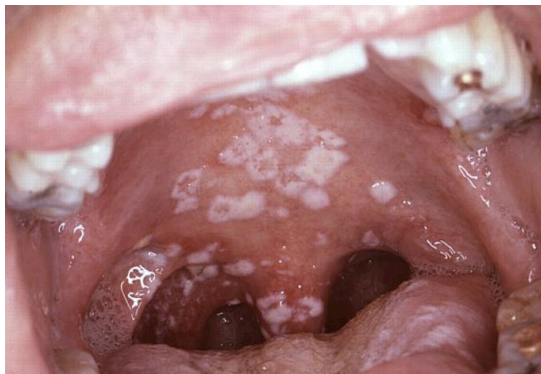


Figura 2. Candidose orofaríngea, placas brancas na mucosa oral e língua.³¹

Candidose genital

A candidose genital é um distúrbio ocasionado pelo crescimento anormal de leveduras na mucosa do trato genital feminino, menos comum no masculino.^{24,25}

As espécies de *Candida* associadas a esta infecção são *C. albicans* (80 - 90%), *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitaniae* (10% a 20%). *C. glabrata* é a segunda causa mais frequente de candidose genital.²⁴

Na mulher, a vulvovaginite, caracteriza-se por prurido, ardor, dispareunia e pela eliminação de um corrimento vaginal branco espesso (inodoro), semelhante à nata de leite. Com frequência, a vulva e a vagina encontram-se edemaciadas e hiperemiadas, algumas vezes acompanhadas de ardor ao urinar e sensação de queimadura.^{24,25} As lesões podem-se estender ao períneo e região inguinal. Os sintomas intensificam no período pré-menstrual, quando a acidez vaginal aumenta.²⁴ No homem, a balanite caracteriza-se por eritema e prurido no pênis, podendo ter sintomas semelhantes a outras infecções genitais.²⁵

Diagnóstico

As amostras clínicas mais comuns na pesquisa de *Candida* em doentes infetados pelo HIV incluem a zaragatoa oral e genital, e amostra esofágica. Todas as amostras devem ser submetidas a exame direto e cultura micológica.^{14,26}

Em exame direto (Figura 3), observam-se células leveduriformes esféricas ou ovaladas, não específicas de gênero e espécie.

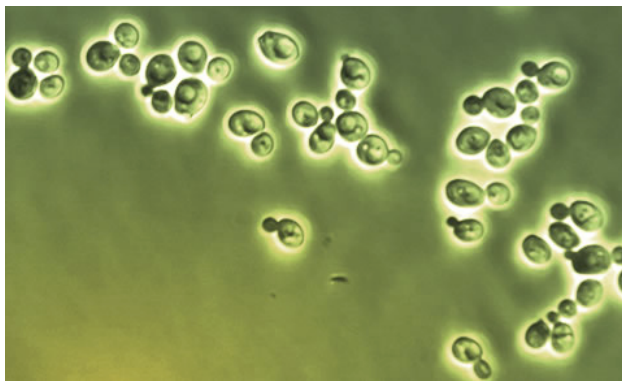


Figura 3. *Candida* spp., exame direto.³²

Em cultura, as espécies de *Candida* crescem na maioria dos meios de rotina. Os meios de cultura mais utilizados são o Sabouraud e os meios cromogêneos.¹⁴

Após o isolamento fúngico, a identificação da espécie é feita através de testes fenotípicos e bioquímicos, como o teste da blastese.^{27,33} Alguns dos testes mais utilizados são a prova

rápida da trealose para *C. glabrata* (ex.: Glabrata RTT Fumouze®, GlabrataQuick™ Kit), testes de aglutinação (ex.: Krusei-color Fumouze®, Bichro-Dubli Fumouze®) e galerias de identificação rápida (ex.: Api® Candida, Auxacolor™).³³

Prevenção e Tratamento

Reduzir a exposição a *Candida* é difícil, visto ser uma levedura comensal. O fluconazol é usado na prevenção da candidose, principalmente em estádios avançados da infecção pelo HIV.²⁷

A terapêutica é efetuada de acordo com a condição clínica do doente e com o local de infecção. A escolha terapêutica antifúngica é influenciada pela efetividade, pela resistência e pela taxa de recidivas.³⁴

O fluconazol oral é a primeira escolha: na candidose orofaríngea administra-se 100 - 200 mg (3 mg/kg) diariamente durante 7 - 14 dias; na candidose esofágica 200 - 400 mg (3 - 6 mg/kg) diariamente durante 14 - 21 dias; na candidose genital uma dose única de 150 mg e antifúngicos tópicos (azóis).^{27,35}

Pode administrar-se também anfotericina B na doença disseminada, outros azóis (triazóis) ou equinocandinas.³⁵ Pode ocorrer resistência aos azóis quando a contagem de células CD4+ é inferior a 200 células/mm³.^{27,35}

4.1.2. Criptococose

Cryptococcus é classificado como complexo *Cryptococcus neoformans* que consiste em duas espécies: *C. neoformans* e *C. gattii*. A espécie *C. neoformans* tem as seguintes variedades: *C. neoformans* var. *grubii* (serotipo A), *C. neoformans* var. *neoformans* (serotipo D), e um híbrido (serotipo AD) que causa normalmente doença em imunocomprometidos. *C.gattii* (serotipo B e C) pode também causar doença em imunocompetentes.^{36,37}

C. neoformans encontra-se amplamente distribuído, tem como reservatório as aves, principalmente os pombos e tem sido isolado nas fezes destes.^{38,39} *C. gattii* tem como fonte ambiental o *Eucalyptus camaldulensis* (uma árvore originária da Austrália que cresce em clima subtropical) e como reservatório animais domésticos e selvagens.^{27,39,40}

A contaminação ocorre através da inalação de esporos, os quais, após penetração nos alvéolos pulmonares dão origem a uma infecção pulmonar inaparente. A partir desta infecção primária pode observar-se disseminação, por via hematogénea, dando origem a lesões no Sistema Nervoso Central (SNC).^{15,38,40}

Globalmente, estima-se que ocorrem cerca de 1 milhão de novos casos de meningite criptocócica por ano,^{41,42,43} resultando em cerca de 624.700 mortes dentro de 3 meses após a infecção.^{37,42} A criptococose é a quarta causa mais frequente de infecção oportunista em doentes HIV/SIDA.⁴¹ A Figura 4 mostra o número de casos de meningite criptocócica em doentes infetados pelo HIV por ano, sendo a África Subsariana a zona mais afetada.^{38,44}



Figura 4. Número de casos por ano de meningite criptocócica em doentes infetados pelo HIV.^{38,44}

Apesar do tratamento com HAART ter diminuído a incidência da criptococose em países desenvolvidos, a incidência e a letalidade da infecção continuam elevados em áreas onde a infecção por HIV está pouco controlada e com pouco acesso a tratamento com HAART.^{43,44}

Fatores de Virulência

Os mais importantes fatores de virulência de *C. neoformans*, para além da capacidade de crescer à temperatura fisiológica (37°C), são a cápsula, a produção de melanina pela lacase e o parasitismo nos macrófagos, que permitem a evasão do patógeno ao sistema imunitário do hospedeiro.^{45,46} A cápsula é composta maioritariamente por polissacáridos, glucoronxilomanano (88%) e galactoxilomanano (10%).³⁷ A cápsula interfere com a fagocitose dos macrófagos, inibe o complemento e dificulta a leucocitose, podendo aumentar de tamanho tornando-se uma célula Titan.^{37,46}

A passagem de *C. neoformans* através da barreira hematoencefálica (BHE) pode ocorrer através da transcitose ou transmigração direta que envolve a perda da integridade da BHE e através da passagem da BHE via “cavalo de Troia” que envolve o sequestro das células fagocitárias de forma a serem utilizadas como veículo para a levedura entrar no SNC. A

transmigração, que é proposta como a forma primária de passagem através da BHE, requer a aderência e internalização pelo endotélio cerebral. Deste modo, as células leveduriformes transmigram através do endotélio citoplasmático e saem no lado abluminal. As células de superfície e proteínas secretadas pelo *C. neoformans* estão envolvidas na invasão do SNC, como a expressão extracelular de fosfolipase B, a urease e a lacase, que aumentam o número de locais de migração. *In vitro*, demonstrou-se que a migração do *C. neoformans* através da BHE e subsequente invasão do SNC também é facilitada por uma metaloproteinase (Mpr1).⁴⁷

Manifestações Clínicas

A infecção por *Cryptococcus* ocorre via pulmonar e daí é disseminada para outras partes do corpo, particularmente para o SNC. A manifestação clínica mais comum da criptococose em doentes infetados pelo HIV é a meningite criptocócica.^{38,40}

A criptococose pode ser uma infecção aguda e é frequentemente devida à reativação da infecção latente. A reativação ocorre, normalmente, no SNC como meningoencefalite ou criptococoma cerebral, sendo a infecção pelo HIV o maior fator de risco.³⁷

Nos doentes infetados pelo HIV, a criptococose apresenta-se como meningite subaguda ou meningoencefalite com febre e dor de cabeça. Os sinais e sintomas clássicos da meningite como a rigidez cervical e a fotofobia, ocorrem em cerca de 25% dos doentes. Alguns doentes têm sintomas de encefalopatia como letargia, alterações da personalidade e perda de memória.^{27,38,40,44}

Podem aparecer lesões cutâneas, pápulas ulceradas semelhantes à lesão provocada pelo *Molluscum contagiosum*. A infecção pulmonar isolada também é possível, originando tosse, dispneia, dor torácica.^{27,38,40}

Diagnóstico

A amostra mais comum é o Líquido Cefalorraquidiano (LCR), mas também podem utilizar-se outras amostras biológicas, como sangue e o LBA. Em exame direto, adiciona-se uma gota do sedimento da amostra centrifugada a uma gota de tinta-da-china para confirmar a presença de cápsula (Figura 5).^{15,27} A partir do sobrenadante pode fazer-se a pesquisa de antigénio capsular (CrAg). Utilizam-se 3 métodos para deteção do CrAg: a aglutinação em látex, o Ensaio Imunoenzimático (EIA) e o Ensaio de Fluxo Lateral (LFA), desenvolvido recentemente através de tiras teste.^{27,38} O LFA utiliza uma pequena amostra de soro e deteta a

infecção em 95% dos casos.⁴⁴ A pesquisa do CrAg é o teste de triagem para doentes infetados pelo HIV.²⁷

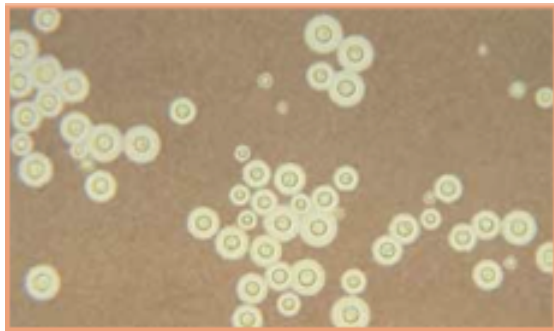


Figura 5. *Cryptococcus neoformans*, observação microscópica da cápsula.⁴⁴

Em doentes infetados pelo HIV com meningite criptocócica observa-se a levedura capsulada no teste com tinta da China em 60 - 80% dos casos.²⁷

A cultura pode ser feita em meios comuns como o Sabouraud, pois *Cryptococcus* cresce facilmente.¹⁵ Doentes infetados pelo HIV com meningite criptocócica apresentam cerca de 55% de cultura de sangue e 95% de culturas de LCR positivas.²⁷

Podem ser efetuados outros testes complementares, como o teste da urease e testes bioquímicos, como galerias de identificação.

Prevenção e Tratamento

Cryptococcus é um fungo ubiqüitário no meio ambiente. Os doentes infetados pelo HIV não conseguem evitar totalmente a exposição a *C. neoformans* ou a *C. gattii*.²⁷ A profilaxia não é recomendada por não reduzir o risco de infeção e ter um custo elevado. A OMS recomenda profilaxia, em países com recursos limitados, com fluconazol ou itraconazol.⁴⁸

O tratamento da criptococose tem 3 fases: indução, consolidação e terapêutica de manutenção. Na fase da indução e consolidação, para a meningite criptocócica e outras formas extrapulmonares, usa-se anfotericina B desoxicolato intravenosa e flucitosina oral (100mg/Kg diariamente dividida em 4 doses); para doentes com disfunção renal usa-se anfotericina B lipossomal (3 - 4 mg/kg diariamente por 2 semanas) em combinação com a flucitosina. Os doentes que tenham completado as primeiras 10 semanas de indução e consolidação, devem fazer terapêutica de manutenção com 200 mg de fluconazol diariamente.^{27,43}

Em doentes com criptococose pulmonar usa-se o fluconazol (400 mg [6 mg/kg] diariamente) por 6 - 12 meses.⁴³

4.1.3. Peniciliose

Num grupo de mais de 270 espécies do género *Penicillium*, a que provoca doença é *Penicillium marneffei*.^{49,50} É um fungo dimórfico intracelular, que cresce a 37°C e a temperaturas inferiores a 30°C.⁴⁹

Foi pela primeira vez identificado em 1988 num doente infetado pelo HIV.⁵¹

P. marneffei é isolado nas fezes dos ratos, mas também pode ser isolado em amostras de solo das suas tocas.^{49,50} As zonas endémicas são o sudeste asiático e o sul da China.^{27,50} Também já foram encontrados casos de peniciliose na Índia.²⁷ A sua transmissão é feita através da inalação de esporos, ingestão de ratos (na China) ou por inoculação direta na pele.⁵² Presume-se que a reativação de um foco silencioso da infeção em zonas não endémicas, que pode ter sido adquirida anos antes, pode ocorrer se a imunidade celular diminuir. A peniciliose parece estar associada à sazonalidade devido a um maior número de casos ser reportado nos meses de chuva.²⁷

Antes da era HAART, a peniciliose era a infeção mais comum na fase final da doença, em cerca de 6,8% dos doentes infetados pelo HIV, na Tailândia.²⁷

A peniciliose é a terceira infeção fúngica mais comum em estadios tardios de SIDA, em que as células CD4+ são inferiores a 100 células/mm³.^{27,49}

Fatores de Virulência

Os fatores de virulência do *P. marneffei* incluem a capacidade para se desenvolver a diferentes temperaturas (termófilo).⁵⁰ Em hospedeiros suscetíveis, o fungo passa por uma fase de transição e reproduz-se na forma de levedura dentro dos macrófagos. As leveduras medem aproximadamente 2 - 7 µm, o que facilita a sua reprodução nos macrófagos.⁵² É também encontrada uma grande variedade de poliketídico-sintases no genoma do *P. marneffei* que são consideradas como fatores de virulência. Estas enzimas são responsáveis pela síntese secundária de metabolitos como pigmentos e micotoxinas, sendo as micotoxinas um fator de virulência.⁵³

Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas mais comum incluem febre, anemia, perda de peso e lesões cutâneas em forma pápulas generalizadas com o centro umbilicado (assemelha-se ao *Molluscum contagiosum*).^{27,49} Estas lesões na pele aparecem maioritariamente na face (Figura 6), ouvidos, extremidades e ocasionalmente na zona genital. Também pode haver

envolvimento de outros órgãos como o SNC, a medula óssea, os nódulos linfáticos, os pulmões, o fígado e o intestino. Os doentes com peniciliose hepática apresentam febre, dor abdominal e os níveis de fosfatase alcalina, no soro, aumentados.²⁷



Figura 6. Peniciliose, lesão cutânea - pápulas umbilicadas.⁵⁴

Diagnóstico

As amostras mais usadas para diagnóstico são pele, sangue, medula óssea, aspirado de nódulo linfático e biopsias.⁴⁹

Em exame direto podem usar-se colorações como Giemsa e Wright, sendo possível, em alguns doentes, identificar *P. marneffe* em amostras de sangue.²⁷

O diagnóstico definitivo é baseado no isolamento do microrganismo em cultura ou por demonstração histopatológica em biopsia. A 25°C o fungo cresce na forma filamentosa e nos meios usuais de cultura, como o Sabouraud e o PDA, observam-se colónias lanosas pigmentadas e com reverso rosa brilhante. A 37°C o fungo cresce na forma de levedura (Figura 7) e os meios usuais de cultura, como o Sabouraud, o BHIA e gelose de sangue, observam-se colónias brancas.²⁷

Estão em desenvolvimento outros testes de diagnóstico, como EIA para amostras de urina.⁴⁹

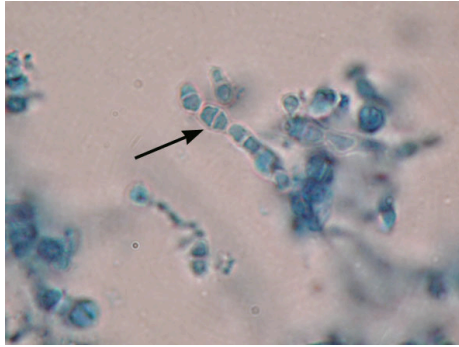


Figura 7. *Penicillium marneffeii*, forma leveduriformes com septo único central.⁵⁵

Prevenção e Tratamento

Em doentes infetados pelo HIV em estadio avançado da doença não se recomenda a visita a zonas endémicas, particularmente zonas rurais.²⁷

Todos os doentes infetados pelo HIV, com contagem de células CD4+ inferior a 100 células/mm³, que residam ou visitem por um longo período como o norte da Tailândia, o Vietname e o sul da China, particularmente zonas rurais, devem fazer profilaxia com itraconazol (200 mg/dia).²⁷

O tratamento recomendado é a anfotericina B lipossomal (3 - 5 mg/kg diariamente intravenoso durante 2 semanas), seguido de itraconazol (400 mg/kg durante 10 semanas), e depois profilaxia secundária. Em alternativa pode ser utilizado o voriconazol.²⁷

4.1.4. Pneumocistose

Pneumocystis jirovecii é um eucariota oportunista classificado como fungo.⁵⁶ A sua taxonomia foi alterada, passou de *Pneumocystis carinii* a *Pneumocystis jirovecii*, usando-se *P. carinii* para a infeção em ratos e o *P. jirovecii* para a infeção em humanos.^{27,56} A abreviatura PCP é muito utilizada para designar a pneumonia por *Pneumocystis*.²⁷

É um fungo ubiqüitário e encontra-se nos pulmões do homem e pequenos animais. A transmissão é feita por via aérea através da inalação de gotículas, devido às pequenas dimensões dos esporos (1µm).¹⁵

A infeção inicial ocorre normalmente na infância, sendo que um terço das crianças saudáveis produz anticorpos para *P. jirovecii* a partir dos 2 - 4 anos de idade. Nos doentes infetados pelo HIV, a doença ocorre, provavelmente, devido a uma reativação da infeção latente.^{27,57}

A pneumocistose define o estadio terminal de doentes com SIDA. Antes do aparecimento da epidemia de HIV/SIDA esta infeção era pouco comum.^{56,57}

Antes do uso de profilaxia para a PCP e da HAART, a PCP ocorria em 70 - 80% dos doentes com SIDA. Aproximadamente 90% dos casos de PCP ocorria em doentes com contagem de células CD4+ inferior a 200 células/mm³.^{27,58}

Com o uso de profilaxia para a PCP e da HAART, a incidência da PCP diminuiu. A maioria dos casos ocorre em doentes não diagnosticados para o HIV e que, por isso, não estão a fazer tratamento e nos doentes com elevada imunossupressão (CD4+ <100 células/mm³).²⁷

Nos EUA, estima-se que a incidência de PCP é cerca de 9% em doentes infetados pelo HIV hospitalizados. Em doentes imunocomprometidos, a receber tratamento, a taxa de letalidade varia de 5 - 40%. A letalidade aproxima-se dos 100% nos doentes que não recebem tratamento.⁵⁷

Fatores de Virulência

Os fatores de virulência de *P. jirovecii* incluem a ligação às células epiteliais do pulmão, os pneumócitos tipo I, que são responsáveis pelas trocas gasosas nos alvéolos pulmonares. Após esta ligação, *P. jirovecii* prolifera e debilita a replicação celular pulmonar através da secreção de enzimas proteolíticas ou de espécies reativas de oxigénio (ROS).⁵⁹

P. jirovecii induz a alteração seletiva na expressão e atividade das proteínas surfactantes pulmonares. Tem efeitos sobre os macrófagos e monócitos alveolares, diminuindo os fatores de transcrição destas células.⁵⁹

P. jirovecii reveste-se de moléculas glicoproteicas derivadas do pulmão do hospedeiro, sendo difícil o seu reconhecimento e destruição, permitindo a sua sobrevivência e proliferação.⁵⁹

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da PCP incluem febre, tosse seca, dispneia e fadiga.⁵⁷ Em doentes infetados pelo HIV com PCP, os sintomas desenvolvem-se mais rapidamente,^{27,57} podendo resultar em pneumonia fulminante. A presença de nódulos, quistos e pneumotorax pode ser comum.²⁷

Outros achados laboratoriais comuns são a hipoxemia e a elevação da lactato desidrogenase, embora esta última não seja específica.²⁷

Aproximadamente 13 - 18% dos casos de doentes com PCP documentada apresenta associação a outra doença que afeta os pulmões, como tuberculose, sarcoma de Kaposi ou pneumonia bacteriana.²⁷

Diagnóstico

Para o diagnóstico definitivo, as amostras utilizadas são LBA, aspirados nasofaríngeos e biopsia pulmonar.^{27,57,60} A expetoração induzida tem baixa sensibilidade e não deve ser usada como meio de diagnóstico,²⁷ sendo a biopsia pulmonar a amostra que tem maior sensibilidade e especificidade, embora seja mais invasiva.⁵⁷

P. jirovecii não pode ser cultivado. Com o estudo histopatológico ou citopatológico de *P. jirovecii* com coloração Giemsa, Diff-Quick e Wright observam-se oocistos, embora a parede do oocisto não core.^{15,27,56} As colorações com Gomori-Grocott (Figura 8), Gram-Weigert e azul de toluidina coram a parede do oocisto. Encontram-se disponíveis anticorpos monoclonais específicos para oocistos de *P. jirovecii*, os quais permitem a utilização da técnica de imunofluorescência direta, sendo esta a mais utilizada em meio laboratorial.²⁷

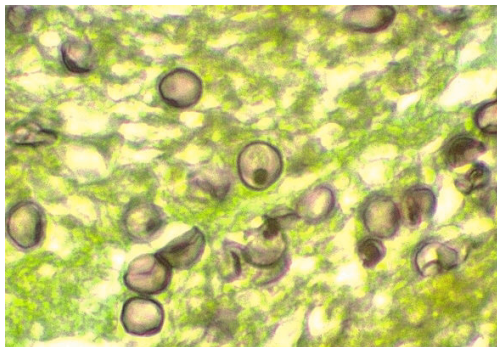


Figura 8. *Pneumocystis jirovecii*, oocistos em biopsia pulmonar.⁶¹

A PCR é um método de diagnóstico em desenvolvimento para a PCP.^{27,60} A sensibilidade da PCR para amostras de LBA parece ser elevada.²⁷ É importante no diagnóstico de *P. jirovecii* latente em doentes infetados pelo HIV.⁵⁷

Prevenção e Tratamento

Em doentes infetados pelo HIV a utilizar HAART deve ser feita profilaxia para a PCP se tiverem contagem de células CD4+ inferior a 200 células/mm³.²⁷ Na profilaxia utiliza-se o trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). A profilaxia neste doentes é muito importante devido à gravidade da doença.^{27,56,58}

Como terapêutica de escolha utiliza-se também o TMP-SMX durante 3 semanas, ajustado em casos de disfunção renal.^{27,56,57,58} Em alternativa pode usar-se pentamidina intravenosa, clindamicina com primaquina e TMP com dapsona. Na doença moderada a severa também podem ser administrados corticosteróides.^{56,58}

4.1.5. Histoplasmose

A histoplasmose é uma infeção causada por um fungo dimórfico que apresenta afinidade para o sistema reticuloendotelial e sobrevive numa ampla gama de temperaturas ambientais (18 - 37°C).⁶²

Existem duas variedades: *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* que provoca a doença de Darling ou doença das cavernas; e *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* associado à histoplasmose africana.^{39,62}

A infeção por *H. capsulatum* var. *capsulatum* é endémica no sul e centro dos EUA, especialmente Ohio e vales do rio Mississippi (Figura 9) e na América Latina^{27,62,63} enquanto *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* é endémico em África (maioritariamente na África subsariana e Madagáscar).

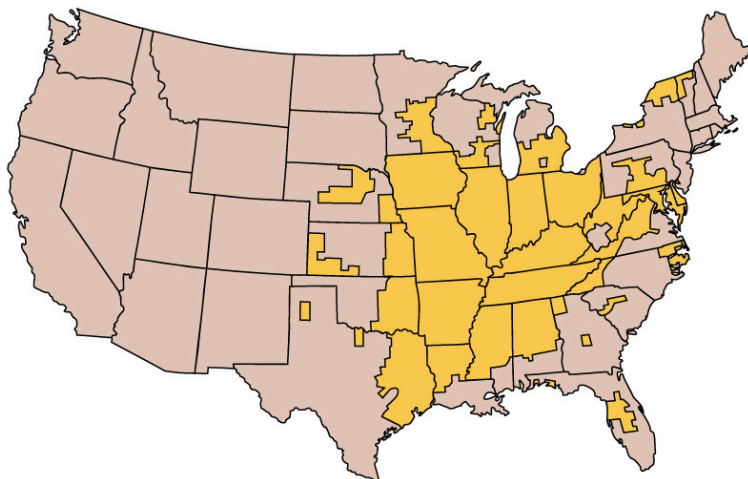


Figura 9. Áreas endémicas de histoplasmose nos EUA.⁶⁴

A histoplasmose é considerada uma zoonose (morcegos e aves). Os excrementos destes animais melhoram as condições de crescimento do microrganismo no solo acelerando a esporulação. *Histoplasma* tem preferência por solo húmido enriquecido com nitrogénio proveniente de matéria orgânica em decomposição.^{27,62,63}

A contaminação é feita por inalação de esporos que passam aos pulmões e a temperatura do hospedeiro permite a passagem à forma leveduriforme. As leveduras podem transitar pelos nódulos linfáticos e propagar-se a outros órgãos através da circulação sanguínea.⁶² A disseminação assintomática da doença para além dos pulmões é comum. Quando a imunidade celular diminui, pode ocorrer reativação do foco silencioso da infeção adquirida anos antes,

sendo este um dos mecanismos propostos para justificar a ocorrência da infecção em zonas não endémicas.²⁷

Depois da era HAART, as manifestações clínicas associadas à histoplasmose têm vindo a diminuir ocorrendo em 25 - 61% dos doentes infetados pelo HIV.²⁷

Em zona endémicas, a incidência anual é cerca de 5% em doentes infetados pelo HIV e a contagem de células CD4+ inferior a 150 células/mm³ está associada ao risco de doença sintomática.²⁷

Na América Latina, a histoplasmose é uma das infeções mais comuns em doentes infetados pelo HIV e aproximadamente 30% morre desta doença.⁶²

Fatores de Virulência

Os fatores de virulência de *Histoplasma* incluem o tamanho dos esporos (2 - 4µm), que por serem de tamanho reduzido passam facilmente para os alvéolos pulmonares, e o facto de ser um fungo dimórfico, adaptando-se do meio ambiente ao hospedeiro por alteração da morfologia, passando da forma filamentosa à forma leveduriforme. Estas células leveduriformes infetam os macrófagos do hospedeiro, onde se replicam, levando à lise celular.^{65,66}

Manifestações Clínicas

A histoplasmose manifesta-se na forma pulmonar ou disseminada. A maioria das pessoas expostas a *Histoplasma* apresenta sintomas. Os sintomas da histoplasmose pulmonar incluem febre, tosse, fadiga, arrepios, dor de cabeça, dor torácica e dores generalizadas. Em casos mais graves os sintomas podem incluir pericardite, broncolitase, nódulos pulmonares, granuloma ou fibrose do mediastino. Os sintomas da histoplasmose disseminada estão associados ao órgão afetado (SNC, pele, doença gastrointestinal) e em doentes infetados pelo HIV a histoplasmose disseminada apresenta elevada taxa de letalidade.^{27,62}

Diagnóstico

A deteção do antígeno de *Histoplasma* na urina, soro, LCR e/ou LBA é o método mais usado e mais sensível de diagnóstico de histoplasmose aguda.^{39,58,62} Tem maior sensibilidade na urina do que no soro, particularmente em doentes infetados pelo HIV. Outros métodos incluem a deteção de anticorpos, o exame direto e o exame cultural.⁶² A deteção de anticorpos não é útil no diagnóstico de histoplasmose aguda pois os anticorpos levam 2 - 6 semanas a ser produzidos pelo hospedeiro.^{27,62} O exame direto de *H. Capsulatum* var. *capsulatum* mostra

leveduras intracelulares ovais e pequenas (2 - 5 μm), encontrando-se no interior dos macrófagos e monócitos; no caso do *H. capsulatum* var. *duboisii*, as leveduras são redondas ou ovaladas, bastante largas (7 - 15 μm), podendo ser intra ou extracelulares. Na Figura 10 podem observar-se leveduras intracelulares na infecção por *Histoplasma* var. *capsulatum*. O exame cultural tem sido abandonado em virtude da virulência do fungo, tornando-se muito perigosa a sua manipulação.¹⁵

Pode utilizar-se a PCR na deteção direta a partir de colónia de *Histoplasma*, embora não seja uma técnica muito difundida.^{27,62}

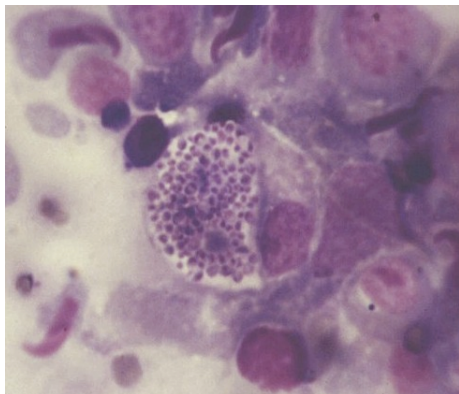


Figura 10. *H. capsulatum* var. *capsulatum*, leveduras intracelulares.⁶⁷

Prevenção e Tratamento

A exposição em áreas endémicas é difícil de evitar. Nestas áreas, os doentes infetados pelo HIV devem evitar atividades associadas ao risco de infeção.⁶²

A profilaxia com itraconazol (200 mg/dia) faz-se em doentes com contagem de células CD4+ <150 células/mm³ que estão em risco de exposição ocupacional.^{27,63,68}

O tratamento recomendado para a histoplasmose pulmonar aguda é feito com uma formulação lipídica de anfotericina B (3 - 5 mg/kg diariamente durante 1 - 2 semanas), seguida de itraconazol (200 mg 3 vezes ao dia durante 3 dias; depois 200 mg 2 vezes ao dia durante 12 semanas).⁶³

Na histoplasmose disseminada administra-se anfotericina B lipossomal (3 mg/kg diariamente durante 1 - 2 semanas), seguida de itraconazol (200 mg 3 vezes ao dia durante 3 dias; depois 200 mg 2 vezes ao dia durante pelo menos 12 semanas).⁶³

As equinocandinas não têm atividade na eliminação de *H. Capsulatum*, por isso, não devem ser utilizadas no tratamento da histoplasmose.²⁷

4.1.6. Coccidioidomicose

A coccidioidomicose é também conhecida por doença de Posada-Wernicke, febre do vale de San Joaquin, reumatismo do deserto ou granuloma coccidioidal.

Esta doença é causada por um fungo dimórfico e estão descritas duas espécies, *Coccidioides immitis* (espécie “Califórnia”) e *Coccidioides posadasii* (espécie “não Califórnia”). Estas espécies são morfológicamente indistinguíveis, mas apresentam diferenças nos níveis de tolerância a condições adversas.^{58,69}

C. immitis e *C. posadasii* habitam o solo, sendo a coccidioidomicose endêmica no continente americano, em zonas quentes e semiáridas.^{27,58,69} É um fungo saprófita de solos alcalinos, regiões muito quentes no verão e moderadas no inverno. A sua forma filamentosa é capaz de resistir a altas temperaturas, voltando a desenvolver-se na época das chuvas.^{15,69}

A infecção é causada pela inalação de esporos, não havendo transmissão entre humanos.^{15,58,70}

Em casos muito raros pode haver transmissão via transplante de órgão, através da inalação de esporos de uma ferida contaminada ou por contacto com objetos contaminados.⁵⁹

No continente Americano, a maioria dos casos de coccidioidomicose ocorre nas regiões mais endêmicas dos EUA, como o sul do Arizona, o centro da Califórnia, sul do Novo México, oeste do Texas e também no México (Figura 11).^{27,69,70,71} Foram reportados alguns casos fora destas regiões, como na região de Washington, provavelmente devido a reativação da infecção latente adquirida anteriormente nestas regiões.^{27,69,71}

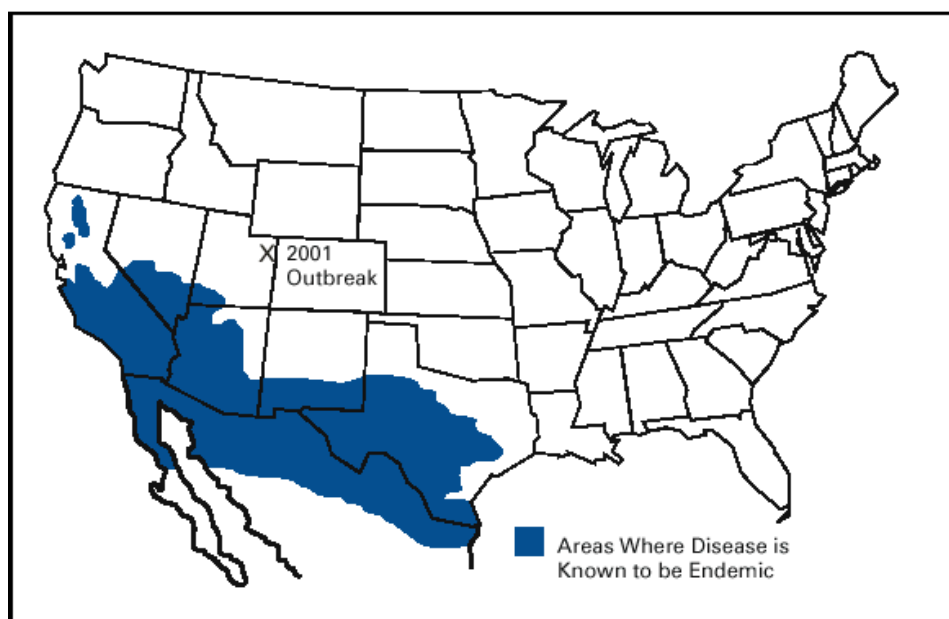


Figura 11. Áreas endêmicas de coccidioidomicose, onde ocorreu um surto em Utah, 2001.⁷²

Estima-se que ocorrem cerca de 150.000 infecções por ano como resultado do aumento da densidade populacional em algumas regiões endêmicas. Destas infecções, pouco mais de metade é subclínica.⁷⁰

A maioria dos casos de coccidioomicose em doentes infetados pelo HIV observa-se nas regiões endêmicas.²⁷

O risco de desenvolver doença sintomática aumenta nos doentes infetados pelo HIV, a viver nas regiões endêmicas, com contagem de células CD4+ inferior a 250 células/mm³ ou em estadio de SIDA.^{27,39} Devido à sua rápida disseminação e possível fatalidade destes doentes, a coccidioomicose é considerada pelo *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) condição clínica que define a SIDA.⁷¹ A incidência e a severidade da coccidioomicose associada ao HIV tem diminuído com a introdução da HAART.²⁷

Fatores de Virulência

Os fatores de virulência de *Coccidioides* incluem o tamanho reduzido dos esporos (2 -5 µm), que circulam no ar após agitação de solo contaminado, permitindo a fácil entrada no pulmão. O facto de ser um fungo dimórfico permite a sua alteração e adaptação ao hospedeiro. Após a formação das esférulas (20 - 100 µm) dá-se a sua lise celular libertando os endósporos que se propagam pelos pulmões e potencialmente a outros órgãos.^{69,73} Cada endósporo (3 - 4 µm) tem a capacidade de desenvolver uma nova esférula com novos endósporos, o que contribui para a virulência do fungo.⁷³

As proteinases extracelulares do fungo permitem a sua extensiva disseminação a partir do pulmão e o dano celular no pulmão e outros órgãos.⁷³

As proteínas de ligação ao estrogénio no citosol de *C. immitis* representam um fator de virulência, tendo os homens maior probabilidade de infeção que as mulheres.⁷³

Manifestações Clínicas

Aproximadamente 60% das pessoas expostas a *Coccidioides* não apresentam sintomas.⁶⁹

Foram descritos 6 Síndromes da coccidioomicose em doentes infetados pelo HIV: pneumonia focal, pneumonia difusa, doença cutânea, meningite, envolvimento hepático ou dos nódulos linfáticos, com serologia positiva e sem evidências de infeção localizada.²⁷

A pneumonia focal é comum em doentes com a contagem de células CD4+ ≥ 250 células/mm³, em que os sintomas incluem tosse, febre e pleurisia, sendo difícil de distinguir de infeção bacteriana. Os outros síndromes ocorrem, geralmente, em doentes com elevada

imunossupressão. A pneumonia difusa inclui febre e dispneia, difícil de distinguir da PCP.^{27,70} Aproximadamente 5 - 10% destas infeções resultam em sequelas pulmonares residuais, nódulos ou cavitações periféricas.^{69,70} A meningite inclui dor de cabeça persistente e letargia progressiva.^{27,70,71}

Diagnóstico

O método de diagnóstico de coccidioidomicose mais utilizado é a pesquisa serológica de anticorpos IgM e IgG. Outros métodos incluem o exame direto e o exame cultural.⁶⁹ As amostras utilizadas são o LBA, expetoração, LCR e biopsia.¹⁵

A pesquisa de anticorpos pode ser feita por EIA, imunodifusão e fixação do complemento.^{27,69} O exame direto permite detetar as esférulas (Figura 12), mas tem baixa sensibilidade.⁶⁹ O exame cultural usa meios como Sabouraud a 25°C para observar a forma filamentosa, BHIA e gelose de sangue a 37°C para observar a forma leveduriforme. Só cerca de 15% das culturas de sangue são positivas, normalmente em casos avançados de HIV/SIDA.^{27,58} A deteção do antigénio na urina não é um método muito utilizado, mas pode ter utilidade em doentes com elevada imunossupressão. A PCR para detetar *Coccidioides* diretamente de amostras clínicas ainda é experimental.⁶⁹

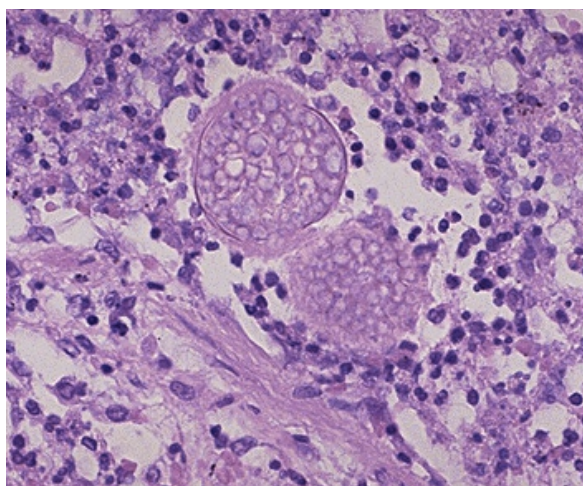


Figura 12. *Coccidioides immitis*, esférula em biopsia pulmonar.⁷⁴

Prevenção e Tratamento

É difícil evitar exposição nas zonas endémicas, mas pode ser reduzida evitando atividades que predispõem à inalação de esporos, não perturbar o solo contaminado, não permanecer ao ar livre durante tempestades com poeira e humedecer o solo seco.^{27,58,70} Doentes infetados pelo HIV devem evitar regiões endémicas e fazer profilaxia com fluconazol ou itraconazol.^{58,70}

Na pneumonia focal e meningite recomenda-se fluconazol ou itraconazol (400 mg/dia durante 3 - 6 meses).^{27,69,70} Na pneumonia difusa ou doença extrapulmonar disseminada recomenda-se anfotericina B desoxicolato (0,7 - 1 mg/dg intravenosa diariamente) ou fluconazol em doses elevadas.^{27,70}

4.2. Outras infecções Fúngicas

Infeções fúngicas menos comuns podem ocorrer nos doentes infetados pelo HIV, como algumas dermatomicoses, a aspergilose e a esporotricose.

4.2.1. Dermatomicoses

Os principais agentes causadores de dermatomicoses nos pacientes HIV positivos são os dermatófitos e leveduras do género *Candida* e *Malassezia*.

Os pacientes infetados pelo HIV apresentam lesões mais severas, mais atípicas quanto à manifestação clínica, à localização e ao agente causador e com mais frequência em relação aos pacientes com sorologia negativa para HIV.

4.2.2. Aspergilose

Existem cerca de 180 espécies de *Aspergillus*, mas menos de 40 causam infeção no ser humano. *Aspergillus fumigatus* é a causa mais comum de Aspergilose (90 - 95% dos casos). Outras espécies incluem *A. flavus*, *A. terreus* e *A. niger*.^{15,75,76}

Aspergillus é um fungo filamentosos com características para resistir a condições adversas. É tipicamente exógeno não fazendo parte da microbiota normal humana.¹⁵

Aspergillus é um fungo ubiqüitário e pode ser encontrado no solo, em matéria em decomposição, no pó da casa, em materiais de construção, em plantas, em comida e na água.^{15,76,77}

A via primária de infeção por *A. fumigatus* é através de inalação. O pequeno tamanho dos conídios (2,5 - 3 µm) permite que alcancem os alvéolos pulmonares. O primeiro ponto de contacto são as células epiteliais brônquicas. Estas células têm recetores que reconhecem o β-1,3-glucano na superfície dos conídios, ativando a produção de ROS, de péptidos antimicrobianos e de citocinas como parte da resposta imunológica inicial.⁷⁸ As infeções adquiridas em meio hospitalar são esporádicas e estão normalmente associadas à exposição ao

pó durante a renovação ou construção do edifício. As infecções cutâneas são muito raras e devem-se a contaminação de equipamento médico.⁷⁶

Os seus esporos não sofrem alteração, e a sua passagem aos alvéolos pulmonares e sua posterior germinação contribuem para que o fungo, em imunodeprimidos, invada os pulmões. Em pessoas imunocompetentes, raramente ocorrem efeitos adversos.^{15,77}

A aspergilose invasiva ocorre em doentes em estadio avançado da infeção pelo HIV, situação mais comum antes da era HAART.²⁷ Uma vez estabelecida a infeção, a aspergilose invasiva tem uma taxa de letalidade de 40 - 90% nestes doentes.⁷⁸

Fatores de Virulência

A. fumigatus possui vários fatores de virulência. Um deles é o tamanho reduzido dos esporos, que desta forma, facilmente, alcançam os alvéolos pulmonares.⁷⁸

A. fumigatus tem a capacidade de produzir um grande número de metabolitos secundários, denominados produtos naturais. Alguns destes metabolitos secundários são fatores de virulência durante a infeção. O mais bem conhecido é a glicotoxina, que inibe a fagocitose pelos macrófagos e elimina os neutrófilos.⁷⁸

Outro fator de virulência conhecido é a termotolerância, isto é, a capacidade de *A. fumigatus* crescer a 37 - 50°C e, portanto, ser mais resistente.⁷⁷

O principal antigénio libertado pelo fungo durante a infeção é o galactomanano, que pode ativar a resposta inata longe do foco de infeção.^{77,79}

As proteínas que participam na transdução do sinal como proteínas-G, as adenil ciclases e proteínas quinases também têm sido associadas à virulência e ao desenvolvimento dos patogéneos fúngicos.⁷⁷

No fungo, os mecanismos de sinalização dependentes de cálcio têm sido associados à regulação de várias respostas ao stress, incluindo a sobrevivência no ambiente hospedeiro e a resistência a antifúngicos.⁷⁷

Os macrófagos e células polimorfonucleares, como os neutrófilos, produzem ROS como mecanismo de defesa. Por outro lado, o fungo produz enzimas específicas para a desintoxicação pelas ROS, entre elas a catalase peroxidase.⁷⁷

Manifestações Clínicas

Segundo o CDC,⁷⁷ existem 6 tipos de aspergilose: aspergilose broncopulmonar alérgica, sinusite alérgica por *Aspergillus*, aspergiloma, aspergilose pulmonar crónica, aspergilose

invasiva e aspergilose cutânea. A aspergilose mais comum em doentes infetados pelo HIV é a aspergilose invasiva.

A aspergilose invasiva é uma infeção grave e afeta maioritariamente doentes imunocomprometidos, como doentes infetados pelo HIV. Normalmente, afeta os pulmões mas pode propagar-se a outros órgãos. Os sintomas incluem febre, dor torácica, tosse, hemoptise, dispneia e outros sintomas associados a outros órgãos afetados.^{27,76}

Diagnóstico

As amostras mais utilizadas são o LBA, o aspirado brônquico e o soro.^{15,75} Segundo o CDC,⁷⁶ um diagnóstico definitivo de aspergilose requer uma cultura positiva de uma amostra estéril e evidências histopatológicas da infeção. Outras formas de diagnóstico incluem a pesquisa do antígeno galactomanano, a deteção do β -D-glucano e a PCR.⁷⁶

No exame direto avaliam-se as amostras respiratórias após coloração de modo a observar os elementos aspergiliares. Estes elementos aparecem como hifas septadas e ramificadas. A identificação apenas por este método é difícil.^{15,75,76}

O exame histopatológico é importante na aspergilose invasiva e procuram encontrar-se os elementos aspergiliares.⁷⁶

No exame cultural usam-se meios como o Sabouraud com cloranfenicol, meio de Malt Agar e Czarpeck (meio de referência para *Aspergillus*). A temperatura de incubação varia entre os 28 - 37°C, sendo a esporulação favorecida pela primeira e o período de incubação é de 1 a 3 dias. Amostras de doentes com aspergilose invasiva podem ter culturas negativas.^{15,76} Na Figura 13 observa-se *Aspergillus fumigatus* após cultura.

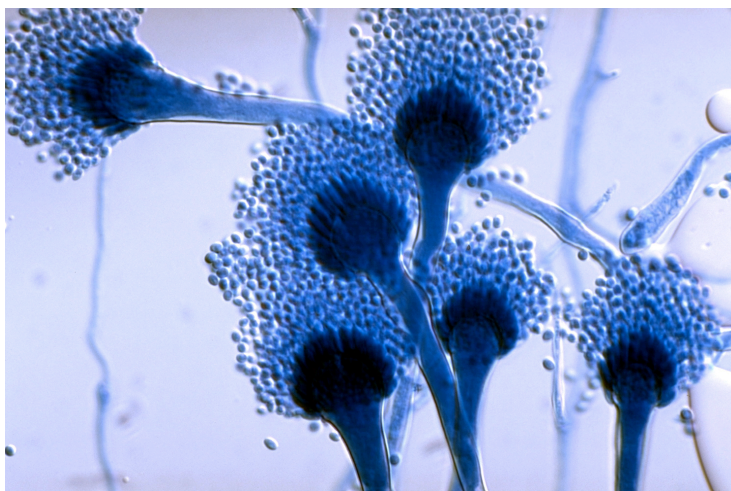


Figura 13. *Aspergillus fumigatus*, observação microscópica.⁸⁰

O teste do antígeno galactomanano e a detecção do β -d-glucano são ensaios que detetam um componente da parede celular do *Aspergillus* spp. e outros fungos. Os falsos positivos estão associados à administração de antibióticos e reatividade cruzada com outras infecções fúngicas.^{75,76} O EIA para o galactomanano permite um diagnóstico mais rápido de aspergilose invasiva, principalmente em doentes infetados pelo HIV.^{27,75} O teste do antígeno galactomanano para amostras de LBA é mais sensível do que para amostras de soro, sendo um teste altamente específico.²⁷

O diagnóstico por PCR amplifica genes específicos de *Aspergillus* (normalmente genes do DNA). Este método não está padronizado, encontrando-se apenas disponível para estudos de investigação.^{75,76}

Prevenção e Tratamento

O facto do *Aspergillus* spp. ser um fungo ubiqüitário no meio ambiente torna difícil evitar a exposição ao mesmo.^{27,76}

Devem ser evitados ambientes como áreas de construção, alimentos que possam conter micotoxinas (nozes, especiarias), excluir dos quartos plantas e flores, especialmente por doentes com elevada imunossupressão.^{27,76}

Não é recomendada profilaxia em doentes infetados pelo HIV, devido a ser rara a infecção.²⁷

Nos doentes infetados pelo HIV com aspergilose pulmonar invasiva recomenda-se a administração de voriconazol (6 mg intravenoso a cada 12h por 1 dia, seguido de 4mg/kg intravenoso a cada 12h ou 200mg orais a cada 12h).²⁷

Em alternativa pode ser usada a formulação lipídica de anfotericina B ou a anfotericina B desoxicolato.^{27,75}

A. terreus é clinicamente resistente à anfotericina B, mas espécies como *A. flavus*, *A. lentulus*, *A. nidulans*, *A. ustus*, *A. glaucus*, entre outros, podem também demonstrar resistência.⁷⁵

4.2.3. Esporotricose

A esporotricose, conhecida também como a doença do jardineiro, é uma infecção subaguda ou crónica que afeta o homem, outros mamíferos e aves.^{15,73} O agente responsável pela infecção é o fungo dimórfico *Sporothrix schenckii*.^{15,73,81}

S. schenckii encontra-se no solo, em plantas e vegetais em decomposição, com distribuição global. A transmissão é feita através de trauma na pele ou tecido subcutâneo por meio de espinhos, arranhões, lascas, sendo a inalação de esporos muito rara. Não há transmissão entre

humanos, mas já ocorreram alguns casos de transmissão por mordida ou arranhão de animais infetados, como o gato.^{15,73,81,82} A infecção por *S. schenckii* inicia-se através da introdução traumática na pele dos micélios ou conídios provenientes do solo. À temperatura corporal, os conídios passam à forma leveduriforme e a infecção resulta em nódulos cutâneos granulomatosos ao longo da circulação linfática. A esporotricose extracutânea e disseminação hematogénea são raras.⁷³

É comum em climas tropicais (Brasil, México) e é endêmica em África, na Índia, no Japão e na Austrália. Em Portugal é a micose subcutânea mais comum.^{15,81}

Fatores de Virulência

Os fatores de virulência de *S. schenckii* incluem a termotolerância e a atividade enzimática extracelular. A termotolerância permite o crescimento e o desenvolvimento da forma leveduriforme no hospedeiro humano.⁷³ A maioria dos casos de esporotricose permanece circunscrita à pele ou aos tecidos subcutâneos, sendo que a propagação ocorre através da circulação linfática. As estirpes de *S. schenckii* que causam lesão cutânea são por norma intolerantes à temperatura de 37°C, ao contrário das estirpes que se propagam através da circulação linfática.⁸² A atividade enzimática extracelular, como as fosfatases ácidas, tem um papel importante na interação com os macrófagos.⁷³

Manifestações Clínicas

Os primeiros sintomas são pequenos nódulos indolores semelhantes a uma picada de inseto. O primeiro nódulo pode aparecer 1 - 12 semanas após exposição ao fungo. O nódulo pode ser avermelhado ou mais escuro e aparece num dedo, mão ou braço, no local de inoculação. Eventualmente, o nódulo cresce e assemelha-se a uma úlcera com dificuldade de cicatrização, podendo aparecer nódulos adicionais perto da lesão original.⁸¹

A maioria das infecções por *Sporothrix* é cutânea. Contudo, a infecção pode propagar-se a outros órgãos, incluindo ossos, articulações e SNC.⁸¹ Na infecção osteoarticular podem estar afetadas uma ou mais articulações, podendo provocar bursite e tenosinovite.⁸² Estas infecções são mais comuns nos doentes infetados pelo HIV devido à imunossupressão. Em casos raros, pode ocorrer doença semelhante a pneumonia após inalação de esporos, causando sintomas que incluem dispneia, tosse e febre.⁸¹ A esporotricose disseminada é rara e é mais comum em doentes infetados pelo HIV com baixa contagem de células CD4+. Nestes doentes, a esporotricose, pode apresentar formas clínicas variadas incluindo doença cutânea e extracutânea disseminada.⁸²

Diagnóstico

As amostras utilizadas são esfregaços ou biopsias das zonas afetadas. O diagnóstico da esporotricose baseia-se no exame cultural. Quando o fungo é semeado em meios ricos, como a gelose sangue, e incubado a 35 - 37°C, desenvolve-se sob a forma de levedura; quando o fungo é semeado em meios usuais, como o Sabouraud, e incubado a 25°C, desenvolve-se sob a forma filamentosa.^{15,81}

A observação microscópica da cultura a 35 - 37°C é incharacterística, mostra a forma leveduriforme. A observação microscópica da cultura a 25°C mostra simpodiolósporos característicos deste género, dispostos em *bouquet* na extremidade de finos e longos conidióforos (Figura 14).¹⁵

Os testes serológicos nem sempre são úteis para o diagnóstico de esporotricose devido à falta de sensibilidade e especificidade.⁸¹



Figura 14. *Sporothrix schenckii*, forma filamentosa.⁸³

Prevenção e Tratamento

É difícil prevenir a exposição a *S. schenckii*, embora se possam evitar atividades ocupacionais como a jardinagem, agricultura e horticultura.⁸¹

Não costuma ser realizada profilaxia, por ser rara a infecção em doentes infetados pelo HIV.⁸¹

Na esporotricose linfocutânea e cutânea administra-se itraconazol (200 mg/dia até 2 - 4 semanas após as lesões estarem resolvidas, num total de 3 - 6 meses). Na esporotricose osteoarticular administra-se itraconazol (200 mg 2 vezes ao dia pelo menos durante 12 meses). Na esporotricose pulmonar e na disseminada administra-se uma formulação lipídica de anfotericina B (3 - 5 mg/kg diariamente) ou anfotericina B desoxicolato (0,7 - 1 mg/kg diariamente). Na esporotricose meníngea administra-se uma formulação lipídica de anfotericina B (5 mg/kg diariamente durante 4 - 6 semanas).^{81,82}

5. Medidas para controlar as Infecções Fúngicas no doente HIV/SIDA

O controlo das infeções fúngicas é uma parte importante do plano de monitorização da infeção pelo HIV. É difícil evitar a exposição a fungos pois eles são parte natural do ambiente. A maioria vive no solo, plantas e outro tipo de vegetação.²³

Antes da era HAART, as infeções fúngicas, sendo mais frequentes e mais severas nos doentes infetados pelo HIV, eram a principal causa de morbilidade e mortalidade nestes doentes. No início da década de 90, o uso de profilaxia, a imunização e melhores estratégias de controlo das infeções contribuíram para melhorar a qualidade de vida e sobrevivência. Consequentemente, o uso da HAART teve grande influência na redução das infeções associadas à letalidade nos doentes infetados pelo HIV.²⁷

Apesar da disponibilidade da HAART ter diminuído dramaticamente a hospitalização e letalidade nos doentes infetados pelo HIV, as infeções fúngicas continuam a ser causa de morbilidade e mortalidade entre estes doentes devido a 3 razões principais: muitas das pessoas que estão infetadas pelo HIV não tem conhecimento da infeção e apresentam uma infeção orofacial como marcador inicial da doença; doentes com conhecimento da infeção pelo HIV que não estão a tomar HAART devido, principalmente, a fatores económicos; e doentes que estão a tomar HAART mas não têm resposta imune adequada por não conseguir controlar a imunossupressão devido a baixa adesão à HAART, farmacocinética desfavorável ou outros fatores biológicos.²⁷

É importante reconhecer que a relação entre infeções fúngicas e HIV é bidirecional. O HIV causa imunossupressão que permite que o patógeno oportunista cause infeção. As infeções fúngicas e outras co-infeções podem afetar o percurso natural da infeção pelo HIV levando ao aumento da carga viral em circulação, podendo acelerar a progressão da doença e aumento da transmissão do HIV.²⁷

Segundo o CDC,²⁴ a estratégia para controlar as infeções fúngicas nos doentes infetados pelo HIV é a seguinte: compreender o que são as infeções fúngicas, saber reconhecer os sintomas e forma de prevenção; administrar a HAART é importante, ajuda a prevenir a evolução da infeção pelo HIV e com isso previne infeções fúngicas; conhecer o risco de contrair a infeção dependendo da localização e contagem de células CD4+; quando ocorre infeção fúngica tratar com terapêutica antifúngica adequada e evitar a exposição a fungos sempre que possível.²³

6. Considerações Finais

O HIV é uma pandemia global que afeta milhões de adultos e crianças em países desenvolvidos e em desenvolvimento.

No decorrer da infecção por HIV são frequentes as manifestações orofaciais, sendo a candidose orofaríngea uma das mais comuns. São estas manifestações que sugerem muitas vezes a infecção pelo HIV em doentes não diagnosticados.

A meningite criptocócica continua a ser uma importante causa de morbidade e mortalidade entre os doentes infectados pelo HIV, principalmente em países em desenvolvimento e com poucos recursos.

A pneumocistose define o estadio terminal de doentes com SIDA, sendo importante a profilaxia devido à gravidade da doença.

A candidose é a infecção mais frequente, a criptococose é a micose mais frequentemente fatal e a pneumocistose é a causa de pneumonia mais comum em estadios tardios da doença.

Outras micoses importantes nestes doentes são a histoplasmose, a coccidioidomicose e a peniciliose. São mais comuns em zonas endémicas e ainda podem ser causa de morte.

A aspergilose e a esporotricose são infecções fúngicas raras no doente infetado pelo HIV.

Os novos antifúngicos efetivos para tratar infecções fúngicas e a restauração do sistema imunitário com a terapêutica antirretroviral (HAART) permitem a prevenção de futuras recorrências e a melhor monitorização do doente. A HAART além de evitar o decréscimo de células CD4+ e com isso a evolução da infecção por HIV, tem também evitado outras co-infecções.

Os países em desenvolvimento são os que têm mais dificuldade em tratar as infecções fúngicas, devido à escassez de recursos e terapêutica.

A vacina para o HIV embora em fase de estudo, continua a ser um objetivo futuro.

7. Bibliografia

- 1) Zuckerman, A.J., Banatvala, J.E., Schoub, B.D., Griffiths, P.D. e Mortimer, P. (2009). *Principles & Practice of Clinical Virology*. 6ª Edição, Wiley-Blackwell. West Sussex.
- 2) Flint, S.J., Enquist, L.W., Racaniello, V.R. e Skalka, A.M. (2009). *Principles of Virology – Volume I Molecular Biology*. 3ª Edição, ASM Press. Washington DC.
- 3) HIV Stages CDC [Internet]. [Consulta 12 de Maio de 2015 às 14h26] Disponível em: <http://www.cdc.gov/hiv/basics/whatIshiv.html>
- 4) HIV CDC [Internet]. [Consulta 9 de Maio de 2015 às 12h09] Disponível em: <http://www.cdc.gov/globalaids/>
- 5) Shahrin, Lubaba, [et al.] (2014). Characteristics and Predictors of Death among Hospitalized HIV-Infected Patients in a Low HIV Prevalence Country: Bangladesh. *PLoS ONE*. 9(12): e113095.
- 6) HIV Stages WHO [Internet]. [Consulta 12 de Maio de 2015 às 19h47] Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>
- 7) HIV UNAIDS [Internet]. [Consulta 12 de Maio de 2015 às 15h37] Disponível em: <http://www.unaids.org/en/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2014/july/20140716prgapreport>
- 8) Bam, Kiran, [et al.] (2015). Strengthening adherence to Anti Retroviral Therapy (ART) monitoring and support: operation research to identify barriers and facilitators in Nepal. *BMC Health Services Research*. **15**: 188.
- 9) Khan, Saad A., [et al.] (2012). People living with HIV /AIDS (PLWHA) and HIV/ AIDS associated oral lesions - a study in Malaysia. *BMC Public Health*. **12**: 850.
- 10) World Health Organization. (2014). Consolidated guidelines, *HIV Prevention, Diagnosis, Treatment and Care for key Populations*. WHO.
- 11) HIV vaccine WHO [Internet]. [Consulta 9 de Maio de 2015 às 11h58] Disponível em: http://www.who.int/immunization/research/forums_and_initiatives/HIV_vaccine_initiative/en/
- 12) Rubin, E., Gorstein, F., Rubin, R., Schwarting, R. e Strayer, D. (2006). *Patologia – Bases Clinicopatológicas da Medicina*. 4ª Edição, Guanabara Koogan. Rio de Janeiro.
- 13) Chiampas, Thomas D., [et al.] (2015). Evaluation of the occurrence and type of antiretroviral and opportunistic infection medication errors within the inpatient setting.

Pharmacy Practice. **13(1)**: 512.

14) Brooks, G.F., Carroll, K.C., Butel, J.S., Morse, S.A. e Mietzner, T.A. (2009). *Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick e Adelberg*. 24ª Edição, McGraw-Hill. Porto Alegre.

15) Ferreira, W.F.C. e Sousa, J.C.F. (2000). *Microbiologia volume 2*. 1ª Edição, Lidel. Lisboa.

16) Tortora, G.J., Funke, B.R. e Case, C.L. (2005). *Microbiologia*. 8ª Edição, Artmed. Porto Alegre.

17) Machado, Paulo R.L., [et al.] (2004). Mecanismos de resposta imune às infeções. *An. Bras. Dermatol.* Rio de Janeiro. Volume 79. Nº6.

18) Júnior, Danilo M., [et al.] (2010). Sistema Imunitário – Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. *Rev Bras Reumatol*. **50(5)**: 552-80.

19) Shoham, S. e Levitz, S.M. (2005). The immune response to fungal infections. *Br J Haematol*. **129**: 569-82.

20) Pakfetrat, Atessa, [et al.] (2015). Oral Manifestations of Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*. Volume 27(1). Serial Nº78.

21) Menezes, Tatiany O.A., [et al.] (2015). Oral and systemic manifestations in HIV-1 patients. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. **48(1)**: 83-86.

22) Berberi, Antoine, [et al.] (2015). AIDS: An Epidemiologic and Correlation Between HIV- Related Oral Lesions and plasma levels of CD4, CD8 T Lymphocytes Counts and Ratio Among 50 Patients. *Br J Med Med Res*. **6(9)**: 859-866.

23) HIV fungal infections CDC [Internet]. [Consulta 9 de Maio de 2015 às 12h12] Disponível em: <http://www.cdc.gov/fungal/infections/hiv-aids.html>

24) Álvares, Cassiana A., [et al.] (2007). Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. *J Bras Patol Med Lab*. Volume 43. Nº5. pp. 319-327.

25) Candidose CDC [Internet]. [Consulta 9 de Maio de 2015 às 12h36] Disponível em: <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/>

26) Cuesta, Carla G., [et al.] (2014). Current treatment of oral candidiasis: A literature review. *J Clin Exp Dent*. **6(5)**: e576-82.

27) Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents [Internet]. [Consulta 5 de Julho de 2013] Disponível em: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

28) Lacovou, Emily, [et al.] (2012). Diagnosis and treatment of HIV-associated manifestations in otolaryngology. *Infectious Disease Reports*. Volume 4: e9.

- 29) Maurya, Vijeta, [et al.] (2013). Oropharyngeal candidiasis and Candida colonization in HIV positive patients in northern India. *J Infect Dev Ctries.* **7(8)**: 608-613.
- 30) Kwamin, Francis, [et al.] (2013). Distribution of Candida species among HIV-positive patients with oropharyngeal candidiasis in Accra, Ghana. *J Infect Dev Ctries.* **7(1)**: 041-045.
- 31) Thrush Candidose [Internet]. [Consulta 14 de Maio de 2015 às 10h46] Disponível em: http://www.exodontia.info/sitebuilder/images/Acute_Pseudo-Membranous_Oral_Candidiasis_Thrush_-732x493.jpg
- 32) Candida [Internet]. [Consulta 5 de Junho de 2015 às 10h09]. Disponível em: <http://www.candidasupport.org/wp-content/uploads/2013/07/Candida-Int-about-candida.jpg>
- 33) Soares, J.L.M.F., Rosa, D.D., Leite, V.R.S. e Pasqualotto, A.C. (2012). *Métodos Diagnósticos – Consulta Rápida*. 2ª Edição, Artmed. Porto Alegre.
- 34) Pereira, J.M., [et al.] (2010). Tratamento da Candidíase Invasiva no Doente Crítico. *Rev Port Med Int.* **17(1)**.
- 35) Pappas, Peter G., [et al.] (2009). Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *ISDA.* 48: 503-35.
- 36) Antinori, Spinello. (2013). New Insights into HIV/AIDS – Associated Cryptococcosis, review article. *Hindawi Publishing Corporation*. Volume 2013. ID 471363.
- 37) Chang, Christina C., (2013). HIV and co-infections. *Immunol Rev.* **254(1)**: 114-142.
- 38) C. neoformans CDC [Internet]. [Consulta 9 de Maio de 2015 às 12h56] Disponível em: <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/cryptococcosis-neoformans/index.html>
- 39) Ampel, Neil M. (1996). Emerging Disease Issues and Fungal Pathogens Associated with HIV Infection. *Emerging Infectious Diseases*. Volume 2. Nº2.
- 40) C. gatti CDC [Internet]. [Consulta 9 de Maio de 2015 às 13h08] Disponível em: <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/cryptococcosis-gattii/>
- 41) Warkentien, Tyler, [et al.] (2010). An Update on Cryptococcosis Among HIV-Infected Persons. *Int J STD AIDS.* **21(10)**: 679-684.
- 42) Mckenny, Jennie, [et al.]. (2014). Prevalence and Correlates of Cryptococcal Antigen Positivity Among AIDS Patients – United States 1986 – 2012. *Clin Infect Dis.* **63(27)**: 585-587.
- 43) Perfect, John R., [et al.]. (2010). Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, *ISDA.* **50**: 291-322.
- 44) Cryptococcal meningitis CDC [Internet]. [Consulta 24 de Maio de 2015 às 14h32] Disponível em: <http://www.cdc.gov/fungal/pdf/at-a-glance-508c.pdf>

- 45) Sabiti, Wilber, [et al.] (2014). Efficient phagocytosis and laccase activity affect the outcome of HIV-associated cryptococcosis. *J Clin Invest.* **124(5)**: 2000-2008.
- 46) Rodas, Rocío G., [et al.] (2014). Capsule Growth in *Cryptococcus neoformans* is Coordinated with Cell Cycle Progression. *mBio.* **5(3)**: e00945-14.
- 47) Vu, Kiem, [et al.]. (2014). Invasion of the Central Nervous System by *Cryptococcus neoformans* Requires a Secreted Fungal Metalloprotease. *mBio.* **5(3)**: e01101-14.
- 48) World Health Organization. (2008). *Essential Prevention and care interventions for adults and adolescents living with HIV in resource-limited settings*. WHO.
- 49) Karp, Christopher L., [et al.] (2007). Coinfection with HIV and Tropical Infectious Diseases. II. Helminthic, Fungal, Bacterial, and Viral Pathogens. *Clinical Infectious Diseases.* **45**: 1214-20.
- 50) Cao, Cunwei, [et al.] (2011). Common Reservoirs for *Penicillium marneffei* Infection in Humans and Rodents – China. *CDC.* Volume 17. N°2.
- 51) Sirisanthana, Thira. (2001). *Penicillium marneffei* Infection in Patients with AIDS. *CDC.* Volume 7. N°3.
- 52) Rongrungruang, Yong, [et al.] (1999). Interactions of *Penicillium marneffei* with Human Leukocytes In Vitro, Infection and Immunity. Volume 67. N°9. pp. 4732–4736.
- 53) Woo, Patrick C.Y., [et al.] (2012). First Discovery of Two Polyketide Synthase Genes for Mitorubrinic Acid and Mitorubrinol Yellow Pigment Biosynthesis and Implications in Virulence of *Penicillium marneffei*. *PLoS Negl Trop Dis.* **6(10)**: e1871.
- 54) Umbilicated papules *P. Marneffei* [Internet]. [Consulta 15 de Maio de 2015 às 18h05] Disponível em: http://itg.content-eu/Generated/pubx/173/mm_files/do_3559/co_69109/cd_1020_077c.jpg
- 55) *Penicillium marneffei* [Internet]. [Consulta 15 de Maio de 2015 às 17h58] Disponível em: http://labmed.ucsf.edu/education/residency/fung_morph/fungal_site/graphics/pmarneffei18ofw10.jpg
- 56) Huang, Laurence, [et al.] (2011). HIV-Associated Pneumocystis Pneumonia. *Proc Am Thorac Soc.* Volume 8. pp. 294-300.
- 57) Pneumocystis CDC [Internet]. [Consulta a 10 Maio 2015 às 11h59] Disponível em: <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/pneumocystis-pneumonia/index.html>
- 58) Huang, Laurence, [et al.] (2009). HIV – associated Opportunistic Pneumonias. *Respirology.* **14(4)**: 474-485.
- 59) Patel, N., [et al.] (2004). Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Adult Patients with AIDS: Treatment Strategies and Emerging Challenges to Antimicrobial Therapy. *Treatments in*

Respiratory Medicine. **3(6)**: 381-397.

60) Nowaseb, Vicent, [et al.] (2014). Frequency of *Pneumocystis jirovecii* in sputum from HIV and TB patients in Namibia. *J Infect Dev Ctries*. **8(3)**: 349-357.

61) *P. jirovecii* [Internet]. [Consulta 16 de Maio de 2015 às 12h14] Disponível em: <http://www.microbiologybook.org/lecture/images/pneuomcyst.jpg>

62) Histoplasmose CDC [Internet]. [Consulta a 9 de Maio de 2015 às 12h18] Disponível em: <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/histoplasmosis/>

63) Wheat, L. Joseph, [et al.] (2007). Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *ISDA*. **45**: 807-25.

64) Endemic areas for Histoplasmosis [Internet]. [Consulta 10 de Junho de 2015 às 18h19] Disponível em: http://classes.midlandstech.edu/carterp/Courses/bio225/chap24/24-18_Histoplasmosis.jpg

65) Edwards, Jessica A., [et al.] (2011). Discovery of a Role for Hsp82 in *Histoplasma* Virulence through a Quantitative Screen for Macrophage Lethality. *Infection and Immunity*. Volume 79. N°8. pp. 3348-3357.

66) Edwards, Jessica A., [et al.] (2011). *Histoplasma* mechanisms of pathogenesis – one portfolio doesn't fit at all. *FEMS Microbiol Lett*. **324(1)**: 1-9.

67) *Histoplasma capsulatum* [Internet]. [Consulta 15 de Maio de 2015 às 20h57] Disponível em: http://www.moldremoval.com/images/ddmk39xs_185gnwb53dx_b.jpeg

68) Adenis, Antoine A., [et al.] (2014). Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A Review of New Developments and Remaining Gaps. *Curr Trop Med Rep*. **1**: 119-128.

69) Coccidioidomycosis CDC [Internet]. [Consulta 12 Maio 2015 às 13h47] Disponível em: <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/coccidioidomycosis/>

70) Galgiani, John N., [et al.] (2005). Coccidioidomycosis. *ISDA*. **41**: 1217-23.

71) Jehangir, Waqas, [et al.] (2015). Coccidioidomycosis and Blastomycosis: Endemic Mycotic Co-Infections in the HIV Patient. *J Clin Med Res*. **7(3)**: 196-198.

72) Endemic areas for Coccidioidomycosis [Internet]. [Consulta 10 de Junho de 2015 às 18h02] Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/figures/m045a1f1.gif>

73) Hogan, Laura H., [et al.] (1996). Virulence Factors of Medically Important Fungi. *American Society for Microbiology*. Volume 9. N°4. pp. 469-488.

74) *Coccidioides immitis* [Internet]. [Consulta 16 de Maio de 2015 às 18h24] Disponível em: <http://library.med.utah.edu/WebPath/TUTORIAL/AIDS/AIDS044.html>

75) Walsh, Thomas J., [et al.] (2008). Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice

Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *ISDA*. **46**: 327-60.

76) Aspergillosis CDC [Internet]. [Consulta 9 de Maio de 2015 às 13h17] Disponível em: <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/aspergillosis/index.html>

77) Campos, Helioswilton S., [et al.] (2013). The Immune Interplay between the Host and the Pathogen in *Aspergillus fumigatus* Lung Infection. *Hindawi Publishing Corporation*. ID 693023.

78) Smith, Timothy D., [et al.] (2014). The mtfA Transcription Factor Gene Controls Morphogenesis, Gliotoxin Production, and Virulence in the Opportunistic Human Pathogen *Aspergillus fumigatus*. *JASM*. Volume 13. Nº6. pp. 766-775.

79) Gresnigt, Mark S., [et al.] (2014). A Polysaccharide Virulence Factor from *Aspergillus fumigatus* Elicits Anti-inflammatory Effects through Induction of Interleukin-1 Receptor Antagonist. *PLoS Pathog*. **10(3)**: e1003936.

80) *Aspergillus fumigatus* [Internet]. [Consulta 17 de Junho de 2015 às 19h45] Disponível em: http://www.pfdb.net/photo/mirhendi_h/box020909/standard/a_fumigatus_s.jpg

81) Sporothrix CDC [Internet]. [Consulta 12 de Maio de 2015 às 14h03] Disponível em: <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/sporotrichosis/index.html>

82) Kauffman, Carol A., [et al.] (2007). Clinical Practice Guidelines for the Management of Sporotrichosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *ISDA*. **45**: 1255-65.

83) Sporothrix [Internet]. [Consulta 16 de Maio de 2015 às 23h58] Disponível em: <http://images.medicinenet.com/images/government/sporothrix-schenckii.jpg>