
INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES HIV POSITIVOS: REVISÃO DA LITERATURA SOBRE CRIPTOCOCOSE E HISTOPLASMOSE*

CLÁUDIA RACHID COSTA, FERNANDA BEATRIZ DUARTE LULI,
JOSÉ ROBERTO CARNEIRO, ALESSANDRA MARQUES CARDOSO

Resumo: *a criptococose, causada pelo Cryptococcus spp., é a micose sistêmica mais frequente em pacientes com AIDS, e a terceira causa de doença oportunista do sistema nervoso central. Já a histoplasmose, causada pelo Histoplasma capsulatum, apresenta amplo espectro de manifestações clínicas, desde infecção assintomática até doença grave disseminada. A imunodepressão em decorrência da AIDS predispõe a essas infecções fúngicas.*

Palavras-chave: *Imunodepressão. HIV/AIDS. Cryptococcus neoformans. Histoplasma capsulatum.*

Infecções fúngicas oportunistas são observadas com grande frequência em indivíduos imunocomprometidos. A criptococose, causada por *Cryptococcus neoformans*, vem assumindo papel relevante por ser considerada uma das micoses mais comuns em pacientes com síndrome da imunodeficiência humana adquirida (AIDS), produzindo lesões principalmente no sistema nervoso central (SNC), em particular nas meninges (FERNANDES et al., 2000).

A criptococose é uma micose sistêmica oportunista causada pelo fungo basideomiceto do gênero *Cryptococcus* spp., o qual corresponde a um fungo leveduriforme, usualmente esférico, com 2µm a 10µm de diâmetro, envolvido por espessa cápsula polissacarídea. Apesar de existirem mais de 30 espécies do gênero *Cryptococcus*, as duas espécies principais, responsáveis pela grande maioria das infecções em humanos, são *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* (SILVA, 2009).

O *C. neoformans* é um fungo ubíquo, sendo que isolados clínicos já foram relatados em todo o mundo, tendo como habitat o solo, as fezes de pássaros, principalmente pombos e podendo também ser encontrado em madeira em decomposição e ocos de árvores (SILVA, 2009).

Segundo SOARES et al., (2011), a infecção ocorre por via inalatória e pode se manifestar desde colonização assintomática, pulmonar à criptococemia e meningite fatal. Segundo o Sistema de Vigilância Epidemiológica da criptococose (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012), a criptococose é transmitida por duas espécies distintas: *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*, ocorrendo mais frequentemente em indivíduos com depressão celular; e a outra espécie, *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*, relacionada à forma primária da infecção, ocorre com menor frequência que a anterior, sendo de caráter endêmico em áreas tropicais e subtropicais, atingindo principalmente indivíduos aparentemente saudáveis. De acordo com SOARES et al., (2011), ambas as espécies comprometem seriamente o SNC, causando quadro de meningoencefalite de base e evolução grave, fatal. A infecção pode ocasionar lesão pulmonar por via hematogênica e evolução com sinais de irritação meníngea, sequelas neurológicas e altas taxas de mortalidade (SOARES et al., 2011).

A maior parte dos casos de criptococose é diagnosticada como meningoencefalite de caráter insidioso, tendo febre como sintoma mais frequente, ao lado das manifestações relacionadas ao acometimento do SNC, como cefaleia, vômitos e queda do estado de consciência, presentes em cerca da metade dos casos. A inespecificidade das manifestações clínicas acarreta muitas vezes em atraso no diagnóstico e contribui para a gravidade da doença (JUNIOR et al., 2006). A doença tem sido descrita em pacientes de todas as idades. Contudo, ocorre com maior frequência em adultos jovens e pessoas de meia idade, especialmente do sexo masculino. No grupo pediátrico, a micose basicamente ocorre em imunodeprimidos (COSTA et al., 1999)

Antes do surgimento da AIDS, a criptococose era uma doença de ocorrência rara, geralmente associada ao uso de corticoides, *diabetes mellitus*, doença de Hodgkin e ao lúpus eritematoso sistêmico. Em casos de indivíduos com AIDS, vários fungos tornam-se extremamente “agressivos ao hospedeiro”, segundo LACAZ (2002).

A criptococose é uma das micoses de mais fácil diagnóstico por apresentar marcado tropismo neurológico, abundância de estruturas fúngicas no líquido e nas lesões, presença de cápsula característica, diagnóstico imunológico e coloração tecidual específica (CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE, 2008).

O diagnóstico laboratorial da criptococose pode ser realizado a partir de uma grande variedade de materiais clínicos como líquido, urina, fragmentos de tecido, aspirados de lesões cutâneas, escarro e demais amostras do trato respiratório. São realizados exames diretos, culturas, exames histopatológicos e sorologia. Técnicas moleculares também podem ser utilizadas, porém ainda apresentam aplicação restrita no diagnóstico clínico. O exame direto revela leveduras arredondadas ou ovais, geralmente apresentando brotamento único, envoltas por cápsula polissacarídica, que é evidente quando analisadas em preparações com tinta da china ou nigrosina. Na cultura, amostras clínicas são semeadas em ágar sabouraud e em outro meio diferencial que pode ser ágar semente de niger (alpiste), semente de girassol, ágar dopamina, ágar L-dopa ou ágar batata-cenoura, nestes meios, a enzima fenoloxidase produzida pelo microrganismo age sobre os substratos ácidos caféico ou compostos di ou polifenólicos, produzindo melanina, através de uma reação de oxidação, resultando numa coloração amarronzada ou preta das colônias. As amostras de escarro, secreção purulenta, urina

e raspados de pele devem ser inoculadas em meios contendo antimicrobianos, porém sem cicloheximida, pois a maioria dos isolados de *C. neoformans* é sensível a este antifúngico. Isolados da variedade *neoformans* desenvolvem-se bem à temperatura de 37°C, e as colônias tornam-se visíveis no período de dois a três dias de incubação (PEDROSO; CANDIDO, 2006).

A cultura é o exame comprobatório da doença. As cepas de *Cryptococcus* spp. desenvolvem-se bem em vários meios de cultura que não contenham cicloheximida, como ágar sangue, ágar sabouraud e ágar infusão de cérebro e coração (BHI). Pode crescer em temperaturas entre 25°C e 37°C, porém cresce melhor a 30°C, sendo a termotolerância máxima de 40°C. Colônias mucoides de tonalidade creme podem ser observadas após 48h de incubação. A habilidade de utilizar a glicina como fonte de carbono e nitrogênio, bem como a resistência a canavalina azul de bromotimol permite a diferenciação de *Cryptococcus gattii* do *C. neoformans*. No meio de CGB (ágar canavanina-glicina-azul de bromotimol), o *C. gattii* faz com que o meio fique de cor azul. Acultura de líquido é positiva em 89% dos pacientes sem infecção por HIV e em 95% a 100% dos pacientes com AIDS. A hemocultura pode revelar a presença do fungo no sangue em caso de doença disseminada (CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE, 2008).

O teste sorológico para o diagnóstico da criptococose é sensível, específico e permite um diagnóstico rápido e seguro. Durante a infecção, antígenos capsulares polissacarídicos solúveis são encontrados em fluidos corporais, e podem ser detectados e quantificados com antissoro específico. O método mais comumente empregado para triagem ou titulação do soro é a aglutinação de látex. As partículas de látex, recobertas com imunoglobulinas hiperimunes específicas de coelho, são misturadas com diluições da amostra do paciente, podendo ser líquido, soro ou urina. Aglutinação positiva em uma diluição de 1:4 é altamente sugestiva de infecção criptocócica. Títulos maiores ou iguais a 1:8 geralmente indicam doença ativa. A maioria dos pacientes com AIDS apresentam títulos elevados do antígeno (PEDROSO; CANDIDO, 2006; LEAL, 2006).

A histoplasmose é uma micose sistêmica causada por um fungo dimórfico, o *Histoplasma capsulatum*, do qual duas variedades são conhecidas, var. *capsulatum* e var. *duboisii*. Ambas são indistinguíveis em sua forma miceliana, mas diferem na forma leveduriforme. Na var. *duboisii*, as células são maiores e têm paredes mais espessas que na var. *capsulatum*. Em indivíduos imunocompetentes, usualmente este fungo causa infecção autolimitada ou localizada. Já a infecção disseminada ocorre geralmente em imunodeprimidos (BORGES et al., 1997).

O solo é o habitat natural do *H. capsulatum*, capaz de permanecer viável no ambiente por tempo prolongado. Outro reservatório importante são os morcegos, considerados portadores crônicos; já as aves, não são capazes de albergar o microrganismo em função da temperatura corporal caracteristicamente elevada. As fezes de morcegos e aves podem servir como meio de crescimento para o fungo, perpetuando sua permanência na natureza (FERREIRA; BORGES, 2009).

O espectro clínico da histoplasmose varia desde infecção pulmonar assintomática ou mesmo de um quadro respiratório autolimitado semelhante à gripe nos indivíduos imunocompetentes, até a forma disseminada, com curso da infecção podendo ser: assintomático, subagudo, agudo ou crônico, podendo a doença ser benigna ou grave

fulminante e fatal. Existe uma estreita relação entre a quantidade de esporos inalados e a gravidade da doença. Em zonas de alta endemicidade a reinfecção pode ocorrer repetidas vezes em indivíduos sadios. As formas graves disseminadas evoluem para óbito quando não diagnosticadas e tratadas precocemente. Pode também apresentar-se sob a forma de grandes surtos epidêmicos e, principalmente, associar-se a quadros de imunossupressão. Atualmente constitui um problema em hospedeiros imunocomprometidos, principalmente aqueles com AIDS. Nestes pacientes, a histoplasmose pode apresentar-se com manifestações graves, rapidamente progressivas e fatais, com disseminação para qualquer órgão, requerendo agilidade no seu diagnóstico e tratamento (MS (I), 2010).

As lesões cutâneas podem ser resultado da formação de complexos imunes na infecção primária, pela disseminação hematogênica a partir dos pulmões ou, mais raramente, por inoculação primária da pele. O acometimento cutâneo na histoplasmose disseminada pode variar desde 6% a 90% em pacientes com AIDS (CUNHA, 2005).

Para o diagnóstico da histoplasmose, deve-se destacar a importância da anamnese, pois sua manifestação clínica pode ser confundida com outras doenças respiratórias. Contudo, o diagnóstico definitivo deve ser confirmado através de exames laboratoriais micológicos, imunológicos e histopatológicos (método no qual são visualizadas leveduras no interior de macrófagos, coradas pela prata). O diagnóstico micológico é baseado no encontro do agente causal, em materiais biológicos, como tecidos, medula óssea, fluidos e secreções corporais. Empregam-se, concomitantemente, duas metodologias: a primeira metodologia, o exame direto com KOH, e a segunda metodologia, a cultura do fungo em ágar sabouraud, ágar mycosel e ágar batata, cuja incubação é feita à temperatura de 25°C durante seis a 12 semanas. Quando há formação de colônias, deve-se realizar a microscopia pós-cultura, na qual serão visualizadas hifas septadas hialinas com macroconídios circulares, globosos e mamilonados tipo “engrenagem de relógio” e raros microconídios (SIDRIM; OLIVEIRA, 1999).

As culturas fúngicas são úteis no diagnóstico da histoplasmose disseminada progressiva (HD) e na histoplasmose pulmonar crônica, mas não devem ser excluídos os casos falso-negativos (WHEAT; KAUFFMAN, 2003). Culturas de sangue e de lavado bronco-alveolar são mais úteis para o diagnóstico de HD em pacientes HIV positivos do que em outras co-morbidades. As hemoculturas conseguem recuperar *Histoplasma capsulatum* em 70% dos casos associados à AIDS (NEGRONI, 2005).

Os estudos imunológicos são utilizados na identificação indireta da infecção causada pelo *H. capsulatum*, através da detecção de antígenos e/ou anticorpos específicos em fluidos orgânicos, utilizando técnicas de imunodifusão dupla (ID) e reação de fixação do complemento (CF), que são as duas principais técnicas utilizadas devido a sua conveniência, disponibilidade e precisão (NEGRONI, 2005).

A AIDS é uma doença que representa um dos maiores problemas de saúde da atualidade, em função de seu caráter pandêmico e sua gravidade. Os indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresentam uma disfunção do sistema imunológico, à medida que são destruídos os linfócitos T CD4+, uma das principais células-alvo do vírus. A contagem de linfócitos T CD4+ é um importante marcador dessa imunodeficiência, sendo utilizado tanto para estimar o prognóstico e

avaliar a indicação de início de terapia antirretroviral, quanto para definição de casos de AIDS, com fins epidemiológicos (MS (II), 2010).

MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização do presente estudo, foi feito um levantamento bibliográfico em bases de dados de artigos científicos como SCIELO e PUBMED, bem como dados do MINISTÉRIO DA SAÚDE. Foram coletados artigos que referenciavam a criptococose e a histoplasmose em pacientes portadores do vírus HIV, avaliando a prevalência, sexo, faixa etária, manifestações clínicas, e forma de realização do diagnóstico laboratorial. Foram incluídos os artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados entre os anos de 1997 e 2012.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A infecção criptocócica tem distribuição mundial, sem uma área endêmica definida. Pode ser causada por duas variantes do *C. neoformans*: *C. neoformans* var. *neoformans* e *C. neoformans* var. *gattii*, sendo a primeira mais prevalente (BARBOSA et al., 2006).

A criptococose é a micose de caráter sistêmico mais frequente em pacientes com AIDS e a terceira causa de doença oportunista do SNC. Sua prevalência varia de 2,9% a 13,3% representando importante causa de mortalidade na AIDS, apesar do tratamento específico (JUNIOR et al., 2006).

A doença é considerada a infecção fúngica sistêmica oportunista mais comum em pacientes com AIDS. Nestes pacientes tem predominado como agente etiológico *C. neoformans* var. *neoformans*, e muito raramente relata-se *C. neoformans* var. *gattii*, mesmo nas regiões onde se verifica a sua prevalência (FERNANDES et al., 2000).

De acordo com PINTO (2010), estima-se que anualmente, em todo mundo, ocorra o óbito de aproximadamente dois milhões de pessoas em função de doenças relacionadas à AIDS. À medida que a epidemia do HIV foi se espalhando nos anos 80, a criptococose emergiu como uma importante infecção oportunista nos EUA, Europa e Austrália, ocorrendo em 5% a 10% dos indivíduos com AIDS. Segundo (PINTO, 2010) a criptococose meníngea associada ao HIV é atualmente um problema nos países em desenvolvimento, cujos indivíduos se apresentam muitas vezes no último estágio da infecção pelo HIV, devido ao limitado acesso aos recursos de saúde. Os casos de criptococose diminuíram ao longo dos anos 90, primeiramente pela introdução dos azóis (antifúngicos utilizados no tratamento de infecções fúngicas graves) e seguidamente pela introdução da *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART), uma combinação de várias drogas antirretrovirais, utilizadas no tratamento da AIDS, popularmente conhecido como “coquetel antirretroviral” (PINTO, 2010).

Em um estudo realizado por MOREIRA et al., (2006), foram analisados prospectivamente entre março/1998 e novembro/2003, no HC-UFU (Hospital das Clínicas de Uberlândia-MG), 96 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de criptococose, sendo 78 associados à AIDS. Do total de 96 casos diagnosticados, 89 (92,7%) foram

identificados como *C. neoformans* var. *neoformans* e 07 (7,3%) como *C. neoformans* var. *gattii*. A variante *neoformans* foi mais frequente na faixa etária de 21 a 40 anos, enquanto que a variante *gattii* ocorreu em pacientes acima de 51 anos. Houve predominância da micose no sexo masculino em todas as faixas etárias, exceto no grupo abaixo de 20 anos de idade (feminino = 10,5%; masculino = 0%) (MOREIRA et al., 2006).

Em Goiânia-GO, na Universidade Federal de Goiás, Fernandes et al., (1999) estudaram 45 amostras de *C. neoformans* em pacientes com HIV, sendo 42 (93,3%) identificadas como *C. neoformans* var. *neoformans* e 03 (6,7%) como *C. neoformans* var. *gattii*, através do seu crescimento e modificação da cor do meio CGB (canavanina, glicina e azul de bromotimol). A variante *gattii* transforma a cor do meio para azul cobalto. Dentre os isolados identificados como *C. neoformans* var. *neoformans*, 34 (75,4%) eram procedentes de cidades do Estado de Goiás, 02 (4,4%) de Minas Gerais, 02 (4,4%) do Pará, 01 (2,2%) de São Paulo, 03 (6,7%) do Tocantins. Com um total de 42 (93,3%) pacientes apresentando cultura positiva para *C. neoformans* var. *neoformans* (FERNANDES et al., 1999).

Em outro estudo realizado em Goiânia-GO por Fernandes et al., (2000), no Hospital de Doenças Tropicais (HDT), foram coletadas amostras de líquido de 50 pacientes com AIDS manifestando dor de cabeça, vômito e ocasionalmente febre, sugestivos de criptococose meningo-encefálica. Das 50 amostras de *C. neoformans*, 47 (94%) foram identificadas como *C. neoformans* var. *neoformans*, sendo que 17 das amostras analisadas eram oriundas de pacientes do interior de Goiás, 23 isolados foram provenientes de pacientes de Goiânia e os 07 restantes pertencentes a indivíduos dos Estados do Tocantins (1), Minas Gerais (2), Pará (3) e São Paulo (1). A faixa etária dos pacientes estudados foi de 20 a 60 anos, sendo que 56% apresentaram idade entre 20 e 30 anos. Verificou-se predominância do sexo masculino com 39 (78%) dos casos pertencentes a este sexo (FERNANDES et al., 2000).

A criptococose meníngea associada ao HIV é atualmente um problema nos países em desenvolvimento, cujos indivíduos se apresentam muitas vezes no último estágio da infecção pelo HIV, devido ao limitado acesso aos recursos de saúde. Contudo, mantém-se também como uma das principais doenças oportunistas nos países desenvolvidos em que existe uma elevada incidência de infecção pelo HIV (PINTO, 2010).

Em Berlim, várias espécies do gênero *Aspergillus* spp., bem como fungos da família *Mucoraceae* e *C. neoformans* são agentes frequentes de infecções oportunistas em pacientes imunodeprimidos, sendo a terra de vasos com plantas e fezes de pombos as maiores fontes de tais infecções em hospitais e no interior de casas (LACAZ, 2002).

A meningite criptocócica tem valores percentuais diferenciados nos Estados Unidos, na África subsaariana e na Tailândia. Segundo PINTO (2010), nos Estados Unidos e Tailândia, a doença ocorre em pacientes com AIDS com os respectivos valores percentuais: 6% a 10%, e 20%. Na África Subsaariana, onde a HAART é menos comum, o *C. neoformans* é responsável por 45% de todos os casos de meningite em adultos, correspondendo a 26,5% dos casos no Malawi e 45% no Zimbábue.

Foram diagnosticados no Rio Grande do Sul, 56 casos de criptococose em pacientes sem AIDS, 31 pela variedade *neoformans*, 09 pela variedade *gattii* e 16 que não tiveram a variedade caracterizada. A doença causada pela variedade *neoformans* apre-

sentou distribuição uniforme em todas as faixas etárias, enquanto a variedade *gattii* foi diagnosticada com maior frequência entre a faixa etária de 30 e 49 anos. A relação masculino/feminino foi de 2/1 na variante *neoformans* e de 8/1 na variante *gattii*. Manifestações exclusivas do SNC foram observadas em 38,7% dos pacientes infectados pela var. *neoformans* e em 44,4% dos infectados com var. *gattii*, sendo o exame do líquido positivo em 87,1% dos pacientes com a var. *neoformans* e em 77,7% dos infectados com a var. *gattii*. Doença predisponente esteve com maior frequência associada à infecção causada pela var. *neoformans* (64,5%) do que pela var. *gattii* (11,5%). A doença evoluiu para óbito em 42% dos pacientes com a var. *neoformans* e em 33% dos com a var. *gattii* (LOPES *et al.*, 1997).

No Hospital Muñiz de Buenos Aires-Argentina, ao serem estudados 253 casos de criptococose diagnosticados neste hospital no período compreendido entre 1981 e 1993, verificou-se que os fatores de risco para o vírus HIV aumentaram ao longo dos anos. Em 1987, 60% dos pacientes com AIDS atendidos no referido hospital eram homens homossexuais e 27% usuários de drogas por via venosa. Atualmente, esses valores se inverteram, ou seja, 27% pertencem ao primeiro grupo e 53% ao segundo. Dos casos registrados, 198 estavam associados à AIDS e 15 a outras doenças predisponentes (LACAZ, 2002).

A histoplasmose é uma micose sistêmica causada por um fungo dimórfico, o *Histoplasma capsulatum*, do qual duas variedades são conhecidas: var. *capsulatum* e var. *duboisii*. Ambas são indistinguíveis em sua forma miceliana, mas diferem na forma leveduriforme. Na var. *duboisii*, as células são maiores e têm paredes mais espessas que na var. *capsulatum*. Em indivíduos imunocompetentes, usualmente este fungo causa infecção autolimitada ou localizada. Já a infecção disseminada ocorre geralmente em imunodeprimidos (BORGES *et al.*, 1997).

Segundo Ferreira e Borges (2009), a doença ocorre após exposição de indivíduos suscetíveis em ambientes contaminados pelo agente etiológico. O seu habitat natural de acordo com Cunha (2005) são cavernas onde habitam morcegos, galinheiros e telhados de casas abandonadas. O solo contendo fezes de aves e morcegos servem como meio de crescimento para o microrganismo onde permanece viável por longos períodos. As aves não albergam o *H. capsulatum* devido à alta temperatura corporal, mas os morcegos podem ser portadores crônicos e eliminam as formas infectantes pelas fezes (FERREIRA; BORGES, 2009).

O espectro clínico da histoplasmose varia desde infecção pulmonar assintomática ou mesmo de um quadro respiratório autolimitado semelhante à gripe nos indivíduos imunocompetentes, até a forma disseminada, com curso da infecção podendo ser assintomático, subagudo, agudo ou crônico, podendo a doença ser benigna ou grave fulminante e fatal. Existe uma estreita relação entre a quantidade de esporos inalados e a gravidade da doença. Em zonas de alta endemicidade a reinfecção pode ocorrer repetidas vezes em indivíduos sadios. As formas graves disseminadas evoluem para óbito quando não diagnosticadas e tratadas precocemente. Pode também apresentar-se sob a forma de grandes surtos epidêmicos e principalmente, associar-se a quadros de imunossupressão. Atualmente constitui um problema em hospedeiros imunocomprometidos, principalmente aqueles com AIDS. Nestes pacientes, a histoplasmose pode apresentar-se

com manifestações graves, rapidamente progressivas e fatais, com disseminação para qualquer órgão, requerendo agilidade no seu diagnóstico e tratamento (MS (I), 2010).

As lesões cutâneas podem ser resultado da formação de complexos imunes na infecção primária, pela disseminação hematogênica a partir dos pulmões ou, mais raramente, por inoculação primária da pele. O acometimento cutâneo na histoplasmose disseminada pode variar desde 6% a 90% em pacientes com AIDS (CUNHA, 2005).

A doença é amplamente distribuída no continente americano, sendo altamente prevalente em determinadas áreas dos Estados Unidos (regiões centrais e sul do país, ao longo dos vales dos rios Mississipi e Ohio), México, Honduras, Guatemala, Nicarágua, Panamá, em várias ilhas do Caribe (Jamaica, Porto Rico, Martinica e Cuba) e em diversos países sul-americanos, principalmente Venezuela, Colômbia, Peru, Brasil, Argentina e Uruguai. Casos também têm sido descritos na África, onde as duas variedades (*capsulatum* e *duboisii*) coexistem, e no Sudeste Asiático, em particular na Tailândia, Malásia, Indonésia, Índia e Vietnã. Raramente a doença tem sido diagnosticada na Europa, à exceção da Itália, onde poucos casos foram observados. Como já mencionado, a var. *duboisii* ocorre apenas nas áreas tropicais da África, com 70% dos casos provenientes da Nigéria, Zaire, Uganda e Senegal. Casos esporádicos têm sido publicados na Europa em imigrantes africanos, provenientes de áreas endêmicas da micose (FERREIRA; BORGES, 2009).

No Brasil, segundo Cunha (2005), a histoplasmose começou a ter relevância após o aparecimento da AIDS, no período de 1980 a 1990. Antes, a doença era diagnosticada apenas em pacientes com linfomas ou outras neoplasias e esporadicamente em transplantados renais. Com o advento da AIDS, centenas de casos foram registrados principalmente na forma disseminada, passando essa micose a ter um lugar de destaque. Surtos de histoplasmose têm ocorrido em vários Estados brasileiros, principalmente em São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Mato Grosso e Minas Gerais. As epidemias têm ocorrido através da exposição de indivíduos em ambientes contaminados com formas viáveis do *H. capsulatum* (CUNHA, 2005).

Cunha (2005) relata ainda que entre os Estados brasileiros, o Rio Grande do Sul é considerado hiperendêmico para a histoplasmose, principalmente entre os habitantes do vale do Jacuí onde proporcionalmente existe um grande número de indivíduos com AIDS. Nesta região, 31,4% de indivíduos estão contaminados pela AIDS em uma população de 100.0000 habitantes, sendo que no período de 1987 a 2002, foram notificados 194 (0,9%) casos de histoplasmose disseminada em uma população de 21.519 pacientes com AIDS. Nestes indivíduos, o *H. capsulatum* causa doença disseminada em 95% dos casos, acometendo predominantemente pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 200/mm³ (PASSONI et al., 2003). Estes autores relataram que em áreas endêmicas, os percentuais de indivíduos contaminados pelo HIV que são acometidos pela histoplasmose podem variar de 2 a 5%, podendo chegar até 25% como nos vales do Mississipi e Ohio, nos Estados Unidos. A infecção pelo *H. capsulatum* é a primeira manifestação da AIDS em 50% a 75% dos casos. Segundo os autores, no Brasil, de acordo com dados do Ministério da Saúde, no período relativo de 1980 a 2000, 0,7% dos pacientes com AIDS e idade superior a 13 anos, apresentavam histoplasmose disseminada no momento da notificação da doença.

De acordo com a Proposta de vigilância e controle da histoplasmoze (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010), no Brasil a distribuição ambiental de *H. capsulatum* e as características do seu nicho ecológico têm sido pouco estudadas, apesar de diversos inquéritos com o teste cutâneo com histoplasmina revelarem uma prevalência bastante significativa da infecção no nosso país. O teste da histoplasmina é um teste cutâneo utilizado para verificar a prevalência do *H. capsulatum* através de inquéritos epidemiológicos para estabelecer a endemicidade de uma região (FERREIRA; BORGES, 2009). Numerosos inquéritos realizados com histoplasmina no Brasil demonstraram expressivos índices de positividade e a distribuição focal da prevalência da infecção nas diferentes regiões do país: Sul (6,30% a 89,0%), Sudeste (4,60% a 94,7%), Nordeste (2,60% a 61,50%), Centro-Oeste (9,60% a 63,10%) e Norte (12,8% a 50,1%). O Estado do Rio de Janeiro apresenta áreas com altos índices de infecção, consideradas endêmicas ou hiperendêmicas (MS (I), 2010). Em geral, nas áreas endêmicas de histoplasmoze, mais de 80% da população, com idade maior que 20 anos, mostram reações cutâneas de hipersensibilidade à histoplasmina positivas (FERREIRA; BORGES, 2009).

A histoplasmoze é observada em todas as idades, com maior incidência entre a 3ª e a 4ª década de vida, provavelmente por fatores ocupacionais. As crianças são mais suscetíveis, com tendência à disseminação e prognóstico desfavorável. É mais comum em homens que em mulheres, em proporção de 4:1. A raça branca é mais suscetível em 25% em relação à raça negra. O período de incubação situa-se entre uma e três semanas, e em casos extremos de um a três dias (SÁNCHEZ et al., 2010).

Os fatores predisponentes são importantes, especialmente na forma da doença progressiva crônica, observada em pacientes com diferentes tipos de imunodeficiência incluindo AIDS, diabetes, tumores sólidos, linfomas, leucemias, órgãos transplantados, em uso de esteroides, alcoolismo, dentre outros (SÁNCHEZ et al., 2010).

De acordo com o MINISTÉRIO DA SAÚDE (2010), dados de morbidade e mortalidade são obtidos pelo Sistema de Internações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) e revelam a subnotificação existente a respeito da doença, conforme demonstrado no gráfico abaixo. É sabido que a histoplasmoze é responsável por grande número de óbitos em pacientes com AIDS, e os dados apresentados demonstram ausência de conformidade com a realidade, devido à subnotificação (MS (I), 2010).

Dados do Sistema de Vigilância Epidemiológica da criptococose, do MINISTÉRIO DA SAÚDE (2012), demonstram que entre as micoses sistêmicas, a criptococose tem sido relatada como a mais prevalente em termos de internação.

Informações do Sistema de Internação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) revelam que a criptococose apresentou o maior número de internações no período de 2000 a 2007, como mostra o gráfico logo a seguir (MS, 2012).

A criptococose ocorre como a primeira manifestação oportunística em aproximadamente 4,4% dos casos de AIDS no Brasil e estima-se a prevalência da criptococose associada a AIDS entre 8% e 12% em centros de referência da região sudeste (MS, 2012)

CONCLUSÃO

No Brasil, a criptococose é a micose de caráter sistêmico mais frequente em pacientes com AIDS. O *C. neoformans* var. *neoformans* é o agente etiológico mais prevalente em pacientes adultos imunocomprometidos. Já o *C. neoformans* var. *gattii*, é predominante em indivíduos aparentemente saudáveis. As principais formas clínicas da criptococose em pacientes com HIV são meningite criptocócica, criptococose cutânea e pulmonar. Os métodos laboratoriais utilizados para o diagnóstico da criptococose são exame direto com tinta da china, cultura de diferentes tipos de amostras biológicas e testes sorológicos.

A histoplasmose pode apresentar-se desde infecção assintomática até doença disseminada, podendo levar a óbito. É amplamente distribuída no mundo, sendo que no Brasil é alta a prevalência da infecção em vários Estados, com índices que alcançam até 95% de doença disseminada em pacientes portadores do HIV. A histoplasmose representa uma das micoses sistêmicas mais importantes nas Américas, com ampla distribuição em todas as regiões do Brasil, sendo observada em todas as idades, com maior incidência entre a 3ª e a 4ª década de vida, provavelmente devido a fatores ocupacionais. A histoplasmose em pacientes com HIV pode se manifestar de forma cutânea, pulmonar e disseminada; e em pacientes imunocompetentes a forma assintomática é mais frequente, sendo autolimitada. A confirmação do diagnóstico laboratorial da infecção pelo *H. capsulatum* se dá pela observação da cultura em sua fase miceliana, tendo como forma microscópica característica, a presença de macroconídios circulares, globosos e mamilonados, tipo “engrenagem de relógio”.

FUNGAL INFECCIONS IN PATIENTS WITH HIV: CRYPTOCOCCOSIS AND HISTOPLASMOSIS LITERATURE REVIEW

Abstract: the cryptococcosis, caused by Cryptococcus spp., is the systemic mycosis more frequent in patients with AIDS and the third leading cause of opportunistic infection of the central nervous system. Already histoplasmosis caused by Histoplasma capsulatum, present a wide spectrum of clinical manifestations, from asymptomatic infection to severe disseminated disease. The immunosuppression from AIDS predisposes to these fungal infections.

Keywords: Immunosuppression. HIV/AIDS. Cryptococcus neoformans. Histoplasma capsulatum.

Referências

BARBOSA, A. F. et al., Criptococose pulmonar isolada em paciente imunocompetente. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 32, p. 476-80, 2006.

BORGES, A. S. et al., Histoplasmose em pacientes imunodeprimidos: estudo de 18 casos observados em Uberlândia, MG. *Revista de Instituto de Medicina Tropical*, São Paulo, v. 30, p. 119-124, 1997.

CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 41, p. 524-544, 2008.

COSTA, C. et al., Criptococose em crianças no Estado do Pará, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 32, p. 505-508, 1999.

CUNHA, V. S. *Manifestações mucocutâneas de histoplasmose na AIDS: avaliação de 36 pacientes*. Dissertação (Mestrado) - Universidade do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina, 2005.

FERNANDES, F. L. et al., *Cryptococcus neoformans* isolados de pacientes com AIDS. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 33, p. 75-78, 2000.

FERNANDES, F. L. et al., *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* Isolados em pacientes com AIDS no estado de Goiás. *Revista de Patologia Tropical*, v. 28, p. 49-55, 1999.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Histoplasmose. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 42, p. 192-198, 2009.

JUNIOR, V. L. P. et al., Criptococose associada à AIDS. A importância do cultivo da urina no seu diagnóstico. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 39, p. 230-232, 2006.

LACAZ, *Tratado de Micologia Médica*, 9ª ed. 2002.

LEAL, A. L. *Diferenciação das espécies de Cryptococcus neoformans e Cryptococcus gattii utilizando a metodologia de PCR multiplex e determinação do perfil epidemiológico de pacientes com meningite criptocócica*. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

LOPES, J. O. et al., Criptococose não associada à AIDS no Rio Grande do Sul: relato de oito casos e revisão da literatura sul-rio-grandense. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 30, p. 369-372, 1997.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (I). *Proposta de vigilância e controle da Histoplasmose*. Brasília, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (II). *Guia de Bolso: Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Brasília, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Vigilância Epidemiológica da Criptococose*. Brasília, 2012.

MOREIRA, T. A. et al., Criptococose: estudo clínico epidemiológico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 39, p. 255-258, 2006.

NEGRONI, R. Histoplasmose. In: FOCACCIA, R. *Tratado de Infectologia* - VERNESI, v. 3, p. 1415-1426, 2005.

PASSONI, L. F. et al., Histoplasmose disseminada como primeira manifestação de AIDS: um diagnóstico tardio demais. *Revista Médica do Hospital Federal dos Servidores do Estado*. Rio de Janeiro, 2003.

PEDROSO, R. S.; CANDIDO, R. C. Diagnóstico laboratorial da criptococose. *News-Lab*, v. 77, p. 94-102, 2006.

PINTO, L. S. A criptococose meníngea em doentes com infecção HIV. Mestrado Integrado em Medicina. *Faculdade de Medicina Universidade do Porto*, 2010.

SÁNCHEZ, S. L.; GALARZA, C.; FRANCO, F. C. Infecciones micóticas sistémicas o profundas: Histoplasmosis. *Dermatologia Perú*, v. 20, p. 1-14, 2010.

SIDRIM, J. J.; OLIVEIRA, F. G. Micoses Profundas. *Fundamentos Clínicos e Laboratoriais da Micologia Médica*, v. 2, p. 152-70, 1999.

SILVA, V. P. Criptococose em pacientes submetidos a transplante renal. *Prática Hospitalar*, 2009.

SOARES, L. R.; SIQUEIRA, L. B.; SILVA, M. S. Meningite criptocócica na gravidez: revisão de aspectos terapêuticos. *FEMINA*, v. 39, p. 325-328, 2011.

WHEAT, L. J.; KAUFFMAN, C. A. Histoplasmosis. *Infectious Diseases Clinics of North America, VII Review*, v. 17, p. 1-19, 2003.

* Recebido em: 20.09.2014 . Aprovado em: 28.09.2014.

CLÁUDIA RACHID COSTA, FERNANDA BEATRIZ DUARTE LULI
Acadêmicas de Biomedicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás).
E-mail: cacaurchid@hotmail.com; fernandaluli26@hotmail.com

JOSÉ ROBERTO CARNEIRO
Doutor e Mestre em Parasitologia, Professor Adjunto da PUC Goiás.
E-mail: zezao@brturbo.com.br

ALESSANDRA MARQUES CARDOSO
Doutora e Mestre em Medicina Tropical e Saúde Pública – Microbiologia (UFG).
Biomédica (SES-GO), Professora no Departamento de Biomedicina e Farmácia da
PUC Goiás. *E-mail*: alemarques5@yahoo.com.br