

SUMÁRIO – CONTENTS

EDITORIAL

DST, HPV E EQUIDADE NA ATENÇÃO PÚBLICA, CONTINUANDO.....	3
<i>Mauro Romero L Passos</i>	
STD, HPV AND EQUITY IN PUBLIC ATTENTION, CONTINUING.....	5
<i>Mauro Romero L Passos</i>	

ARTIGOS /ARTICLES

AVALIAÇÃO IMUNOVIROLÓGICA INICIAL DE PACIENTES COM HIV/AIDS EM UM SERVIÇO DE ASSISTÊNCIA ESPECIALIZADA.....	7
<i>INICIAL IMMUNOVIROLOGIC ASSESSMENT OF PATIENTS WITH HIV/AIDS AT A SPECIALIZED ASSISTANCE SERVICE</i>	
<i>Alberto Saraiva Tibúrcio</i>	
ALTERAÇÕES PANCREÁTICAS RELACIONADAS À SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA NA INFÂNCIA.....	10
<i>PANCREATIC CHANGES RELATED TO AIDS IN CHILDREN</i>	
<i>João Paulo L Daher, Analúcia R Xavier, Luciene C Cardoso, Licínio E Silva, Salim Kanaan, Vânia Glória S Lopes</i>	
SUPERINFECÇÃO PELO HIV-1: UMA BREVE REVISÃO DA LITERATURA.....	16
<i>HIV-1 SUPERINFECTION: A BRIEF LITERATURE REVISION</i>	
<i>Alberto Saraiva Tibúrcio, Roberto S Salles, Felipe DL Passos</i>	
CANDIDÍASE.....	22
<i>CANDIDIASIS</i>	
<i>Leonardo S Barbedo & Diana BG Sgarbi</i>	
ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS GLASSY DE COLO DE ÚTERO EM PACIENTE JOVEM COM HPV: RELATO DE CASO.....	39
<i>GLASSY CELLS ADENOCARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX IN YOUNG PATIENT WITH HPV: CASE REPORT</i>	
<i>Thais RS Martins, Leandro F Araújo, Luna M Marangon, Vinicius JC Carvalho, Rodrigo S Sampaio, Andrea LC Monnerat, Rosana G Ramos, Renato S Bravo, Mauro Romero L Passos</i>	
<i>GLASSY CELLS ADENOCARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX IN YOUNG PATIENT WITH HPV: CASE REPORT.....</i>	42
ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS GLASSY DE COLO DE ÚTERO EM PACIENTE JOVEM COM HPV: RELATO DE CASO	
<i>Thais RS Martins, Leandro F Araújo, Luna M Marangon, Vinicius JC Carvalho, Rodrigo S Sampaio, Andrea LC Monnerat, Rosana G Ramos, Renato S Bravo, Mauro Romero L Passos</i>	

INFORME TÉCNICO

NORMAS DE PUBLICAÇÃO - INSTRUÇÕES AOS AUTORES.....	45
CONGRESSO BRASILEIRO DE DST-AIDS EM CURITIBA, 18 A 21 DE MAIO DE 2011.....	48



**ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE
BRASILEIRA DE DOENÇAS SEXUALMENTE
TRANSMISSÍVEIS**

Av. Roberto Silveira, 123 - Niterói - RJ - Brasil
CEP 24230-150 - Tel.: (21) 2710-1549

www.dstbrasil.org.br

DIRETORIA SBDST (2008-10)

Presidente:

Rosane Ribeiro Figueiredo Alves - Goiás (SBDST-GO)

Vice-Presidente:

Mariângela Silveira - Rio Grande do Sul (SBDST-RS)

1º Secretário:

Geraldo Duarte - São Paulo (SBDST-SP)

2º Secretário:

Angelica Espinosa - Espírito Santo (SBDST-ES)

1º Tesoureiro:

Wilzenir Sandes Barbosa - Goiás (SBDST-GO)

2º Tesoureiro:

Elizabete Onaga - São Paulo (SBDST-SP)

Diretor Científico:

Paulo Giraldo - São Paulo (SBDST-SP)

Conselho Fiscal:

Maria Luiza Bezerra Menezes - Pernambuco (SBDST-PE)

Mauro Romero Leal Passos - Rio de Janeiro (SBDST-RJ)

Newton Sergio de Carvalho - Paraná (SBDST-PR)

REGIONAL ALAGOAS

Presidente: Cledna Bezerra de Melo

REGIONAL AMAZONAS

Presidente: João Catarino Dutra Júnior

REGIONAL BAHIA

Presidente: Roberto Dias Fontes

REGIONAL CEARÁ

Presidente: Ivo Castelo Branco Coêlho

REGIONAL DISTRITO FEDERAL

Presidente: Maria Josenilda G. Silva (DF)

REGIONAL ESPÍRITO SANTO

Presidente: Lúcia Helena M. Lima (ES)

REGIONAL GOIÁS

Presidente: Rosane Figueiredo Alves

REGIONAL PARÁ

Presidente: Jorge Vaz

REGIONAL PARANÁ

Presidente: Newton Sergio de Carvalho

REGIONAL PERNAMBUCO

Presidente: Carlos Alberto Sá Marques

REGIONAL RIO DE JANEIRO

Presidente: Mauro Romero Leal Passos

REGIONAL RIO GRANDE DO NORTE

Presidente: Jair Maciel de Figueiredo

REGIONAL RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Mariângela Silveira

REGIONAL RONDÔNIA

Presidente: Alberto Saraiva Tibúrcio

REGIONAL SÃO PAULO

Presidente: Iara M. Linhares



**ÓRGÃO OFICIAL DA ASSOCIAÇÃO LATINO-AMERICANA E
CARIBENHA PARA O CONTROLE DAS DST**

Presidente: Adele Schwartz Benzaken (Brasil)

1º Vice-Presidente: Enrique G. Garcia (Cuba)

2º Vice-Presidente: Alicia Farinati (Argentina)

3º Vice-Presidente: Anibal H. Pinochet (Chile)

4º Vice-Presidente: Mauro Cunha Ramos (Brasil)

1º Secretário: Mauro Romero Leal Passos (Brasil)

2º Secretário: Freddy T. Guzman (Bolívia)

1º Tesoureiro: José Carlos G. Sardinha (Brasil)

2º Tesoureiro: Miguel Tilli (Argentina)

Diretor Científico: Paulo César Giraldo (Brasil)

Diretor Científico Adjunto: Newton Carvalho (Brasil)

Diretor Científico Adjunto: Patrícia J. Garcia (Peru)

Conselho Fiscal: Maria Luiza Bezerra Menezes (Brasil)

Renata de Queiroz Varella (Brasil)

Vandira Maria dos S. Pinheiro (Brasil)



JBDST é o órgão oficial para a
América Latina da União
Internacional Contra as
Infecções de Transmissão Sexual (IUSTI)

Presidente:

King K. Holmes

Secretário Geral:

Janet D. Wilson

Fillado à
Associação Brasileira
de Editores Científicos



CONSELHO EDITORIAL

Editor-Chefe:

Mauro Romero Leal Passos (RJ)

Editores:

Paulo César Giraldo (SP)

Rosane Figueiredo Alves (GO)

Comissão Editorial:

Adele Schwartz Benzaken (AM)

Geraldo Duarte (SP)

Gesmar Volga Haddad Herdy (RJ)

Gutemberg Leão de Almeida Filho (RJ)

Iara Moreno Linhares (SP)

Ledy do Horto dos Santos Oliveira (RJ)

Ivo Castelo Branco Coêlho (CE)

Maria Luiza Bezerra Menezes (PE)

Mauro Cunha Ramos (RS)

Newton Sérgio de Carvalho (PR)

Tomaz Barbosa Isolan (RS)

Vandira Maria dos Santos Pinheiro (RJ)

Walter Tavares (RJ)

Comissão Editorial Internacional:

Alicia Farinati (Argentina)

Enrique Galbán Garcia (Cuba)

Peter Piot (UNAIDS-Suíça)

Rui Bastos (Moçambique)

Steven Witkin (EUA)

Assistentes de Edição:

Felipe Dinau (RJ)

Mariana Dinau (RJ)

Thais Martins (RJ)

Priscilla Madureira (RJ)

Secretaria:

Dayse Felício (RJ)

Editoração e Copydesk:

Priscila Vieira Cardoso (RJ)

Milton Pereira (RJ)

ÓRGÃO OFICIAL DO SETOR
DE DOENÇAS SEXUALMENTE
TRANSMISSÍVEIS



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
CCM / CMB / MIP
SETOR DE DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

Outeiro de S. João Batista, s/nº
Campus do Valonguinho - Centro
Niterói - RJ - 24210-150 - Brasil
Tel.: 55 (21) 2629-2495 - 2629-2494

Fax: 55 (21) 2629-2507

E-mail: dst@dst.uff.br
www.dst.uff.br

Reitor da UFF:

Roberto de Souza Salles

Vice-Reitor:

Emmanuel Paiva de Andrade

Pró-Reitor de Pesquisa e Pós-Graduação

Antonio Claudio Lucas da Nóbrega

Chefe do Setor de DST

Mauro Romero Leal Passos



Editora da Universidade Federal Fluminense
<http://www.editora.uff.br>



**Associação Brasileira
das Editoras Universitárias**

As matérias assinadas e publicadas no
DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente
Transmissíveis são de
responsabilidade exclusiva de seus
respectivos autores, não refletindo
necessariamente a opinião dos editores.

Direcionamento e Distribuição:

DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis é direcionado aos sócios da SBDST, assinantes, bibliotecas, centros de referência, ginecologistas, urologistas, infectologistas, dermatologistas, clínicos, programas saúde da família e entidades com convênio. É trimestral, com tiragem de 3.000 exemplares.

Pode-se permuta - Exchange requested

**On prie l'échange - Se solicita ei caxje
Mau bitet nu Austausch - Si prega lo escambo**

INDEXADA: LILACS EXPRESS
Literatura Latino-Americana
em Ciências da Saúde,
Library of the Congress - WC - 140

É proibida a reprodução total ou parcial
do JBDST sem a expressa autorização do editor.

DST, HPV e Equidade na Atenção Pública, Continuando

Algumas pessoas acreditam que está tudo escrito no destino. Outras lutam por um destino. Aqui, vamos argumentar em defesa de pessoas que sofrem de doenças que, além de causar sérios problemas orgânicos, são milenarmente vinculadas a marcantes pre-conceitos.

Não há mais dúvidas de que a infecção por HPV é uma doença sexualmente transmissível das mais incidentes e prevalentes, em todo o mundo, acometendo homens e mulheres de todas as classes socioeconômicas. Não há mais dúvidas de que já passou da hora de se oferecer equidade na atenção às doenças transmissíveis, deixando de se priorizar apenas algumas, para dar cobertura ampla à saúde sexual e reprodutiva.

Não há mais dúvidas de que as vacinas estão entre os maiores benefícios para o bem-estar da espécie humana, como também de vários outros animais que nos cercam, como bovinos, caninos, equinos... Não há mais dúvidas de que vacinas profiláticas contra HPV, causadores de verrugas e de neoplasias intraepiteliais e cânceres anogenitais, são altamente eficazes (acima de 90% para verrugas e mais de 70% para as neoplasias/cânceres) e estão disponíveis em todo o mundo, desde 2006. Não há mais dúvidas de que, havendo uma vacina profilática contra o HIV, com eficácia de pelo menos 30%, esta será celeremente distribuída gratuitamente pela rede pública, sobretudo no Brasil.

Não há mais dúvidas de que, para o HIV, as ações públicas e das ONG, no Brasil, estão entre as melhores do mundo, havendo, inclusive, reconhecimento da comunidade científica e de políticos mundiais. Todavia, não há mais dúvidas de que estes mesmos setores, nas ações contra as clássicas DST, estão mais perto do fracasso do que da eficiência. Não lutam com a mesma disposição e tampouco são ativos como o são com relação à infecção pelo HIV (trabalho de prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação, preocupação com direitos humanos e inserção social...). Pregam a luta contra as desigualdades de gênero, contra a homofobia, contra a vulnerabilidade das mulheres à infecção pelo HIV, lutam pela disponibilidade gratuita e universal de meios de diagnóstico e tratamentos medicamentosos clássicos e em estudos, mas muito pouco fazem diante da sífilis, da clamídia, das vaginites, do HPV...

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer, pelo menos 4 mil mulheres morrem a cada ano, no Brasil, por câncer do colo do útero. Entretanto, de acordo com estimativas da Organização Mundial da Saúde, são mais de 8 mil mortes. Por outro lado, é um grande equívoco tentar avaliar a carga de doenças causadas por HPV usando, apenas, dados sobre câncer de colo uterino, pois problemas envolvendo HPV são muito mais amplos.

A Sociedade Brasileira de Urologia, no ano passado, esforçou-se na luta contra o câncer de pênis (mais da metade é causada por HPV), divulgando que mais de mil pênis são amputados anualmente, no Brasil (segundo fonte do SUS).

Temos vacina para estes e para outros males que o HPV causa, mas os gestores públicos emitem documentos dizendo que são necessários mais estudos em nosso meio.

O governo da Austrália, por exemplo, já vacinou, desde 2007, gratuitamente, mais de 80% das adolescentes das suas principais cidades. Pesquisadores australianos já apontam importantes reduções de doenças (verrugas anogenitais) em mulheres e em homens com até 28 anos de idade. Relatam, ainda, a diminuição de resultados de anormalidades em colpocitologias oncóticas em mulheres australianas.

Será que as dezenas de estudos publicados em diversos periódicos científicos mundiais, incluindo brasileiros, não são válidas para o Brasil? Muitos gestores só funcionam quando há pressão. A imprensa (escrita, falada, televisada e internetizada), ao mostrar pessoas em filas de ambulatórios ou agonizando em prontos-socorros, além de expor o sofrimento alheio, joga luz na ineficiência de muitos administradores.

O exemplo da gripe suína, ou melhor, influenza H1N1, explode na nossa face. No ano passado, diariamente, a mídia inundava-nos com matérias sobre o problema. Em menos de 1 ano, o poder público brasileiro foi capaz de fechar contratos e montar campanhas (inclusive publicitárias) para tentar vacinar mais da metade da população brasileira com uma vacina desenvolvida em menos de 1 ano. Parabéns, mesmo, pela eficiência. Mas que conflitos existem para que não se faça o mesmo pelas doenças causadas pelo HPV? Falta de recursos financeiros? Falta de vontade política (de saúde pública)? Falta de quê?

No quesito recurso financeiro, sabe-se que o governo brasileiro disponibilizou R\$ 1,88 bilhão na recente campanha para combater a gripe H1N1. Efetivamente, um excelente trabalho. Todavia, desconhecemos quanto foi gasto, ou será gasto em 2010, para as clássicas DST (sífilis, uretrites, vaginites, herpes, condiloma acuminado...). Morreram, no ano passado, por complicações da gripe, cerca de 3 mil pessoas no Brasil, contando com os bebês das grávidas.

Será que a morte por HPV – câncer de colo uterino, de pênis, de vulva, de vagina, de ânus (o câncer de ânus é mais frequente em homens homossexuais, infectados pelo HIV), de laringe – é menos importante do que a morte por gripe H1N1? Será que existe morte mais importante?

Em 15 de março último, o ministro da Saúde, em entrevista a TV de rede nacional (<http://video.globo.com/Videos/Player/Entretenimento/0,,GIM1230079-7822-MINISTRO+JOSE+GOMES+TEMPORAO+FALA+SOBRE+A+SAUDE+NO+BRASIL,00.html>), disse que o problema da dengue só será resolvido com uma vacina. Quando o entrevistador perguntou sobre as DST, o ministro falou de “blenorragia, sífilis e aids” e nada comentou sobre HPV (a DST viral mais prevalente) ou sobre vacinas profiláticas contra esses vírus.

É tema difícil de abordar: sabendo-se da eficácia e disponibilidade mundial de vacina contra HPV, quem será responsável pelos casos futuros das doenças causadas por esses vírus, quando não se ofertam meios para que sejam evitadas, por profilaxia primária, principalmente para os jovens de populações de baixa renda?

A responsabilidade será da família e da escola, que não abordam temas sobre prevenção das DST com eficiência? A responsabilidade será da população, principalmente dos jovens que não usam preservativos de forma consistente? A responsabilidade será da mídia que não oferta, de forma consistente, matérias sobre educação em saúde e DST? A responsabilidade será da rede de saúde, que não consegue captar e efetuar diagnóstico, tratamento e exames, como colpocitologia oncológica, de forma consistente para toda a população que necessita? A responsabilidade será da comissão para a avaliação da implantação de vacinação contra HPV, que emite parecer contrário a essa ação em saúde pública? A responsabilidade será dos gestores de saúde pública que, diferentemente de gestores de diversos países, negam a vacinação contra HPV no calendário nacional? A responsabilidade será das sociedades médicas, que não se posicionam de forma incisiva?

Por decisão acertada, de boa prática em política pública de saúde, o Sistema Único de Saúde (SUS) ampliou a oferta de vacina contra hepatite B no Brasil, a partir de março deste ano (20/03/10; <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISE77B47C8ITEMID18-CAB45D5BC64DDBB9BD426D1FCF7CFEPTBRIE.htm>). Todavia, deixaram de incluir as pessoas simplesmente heterossexuais, já que “homens que fazem sexo com homem, lésbicas, bissexuais e transgêneros” estão no rol dos “grupos” beneficiados pela cobertura pública oficial. Homens e mulheres heterossexuais não correm o risco de contrair hepatite B? Será preconceito oficial do Estado contra os heterossexuais? Será falta de vacinas? O que faz um gestor de saúde pública excluir os heterossexuais da vacinação contra hepatite B? Assim, inúmeros serviços públicos negam a vacinação contra hepatite B para pessoas que não estejam nessa nova determinação do Ministério da Saúde.

Alguns dados sobre a transmissibilidade do HPV:

- Probabilidade de transmissão de HPV por ato sexual varia de 5 a 100%, com mediana de 40%. (Burchell et al. *Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young women in Montreal, Canada. Am J Epidemiol* 2006; 163(6): 534-43);
- Transmissão de HPV de homem para mulher é de 60% para HPV 16. (Barnabas et al. *Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modeling analyses. PLoS Med* 2006; 3(5):e138);
- Setenta por cento (35/50) dos parceiros sexuais de mulheres infectadas por HPV foram positivos para HPV (captura híbrida II): 32% para “alto risco”; 14% para “baixo risco” e 24% para ambos. (Nicolau SM et al. *Urology* 2005; 65(2): 251-5);
- Lesões planas do pênis: a infecção “invisível” ligada à transmissão do papilomavírus humano (Bleeker MC et al. *Flat penile lesions: the infectious “invisible” link in the transmission of human papillomavirus. Int J Cancer* 2006; 119(11): 2505-12.62).

Conhecendo as altas taxas de transmissibilidade do HPV e as experiências traumáticas (para não dizer hediondas) que inúmeras pessoas (a maioria do sexo feminino) enfrentam, tais como abuso sexual

e estupro, vale registrar, também, a nossa indicação de vacinação contra HPV nesses casos, além da rotina amplamente divulgada.

Em abril deste ano coordenamos o evento médico-científico HPV in Rio. No último dia do evento, por sugestão de palestrantes, foi redigido um documento para encaminhamento para órgãos públicos e gestores de saúde pública. No momento da apresentação da proposta estavam presentes mais de 100 profissionais participantes do evento (ouvintes e palestrantes) e a aprovação, após comentários, deu-se por unanimidade. Este foi o texto:

“Os participantes do HPV in Rio, II Simpósio Brasileiro de Papilomavírose Humana (evento científico organizado pelo Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense e pela Sociedade Brasileira de DST – RJ), médicos que atuam na atenção em DST, em sua maioria, após três dias de importantes e robustas apresentações e debates, aprovam as proposições abaixo relacionadas, a fim de que sejam encaminhadas ao Programa Nacional de DST/AIDS e Hepatites Virais do Ministério da Saúde do Brasil:

1. As ações em saúde sexual e reprodutiva devem ter atividades contínuas, não só para a população em geral, mas prioritariamente no âmbito dos ensinos fundamental e médio, público e privado.

2. Reforçar, nas ações em saúde sexual e reprodutiva, que o uso consistente de preservativo é peça primordial na prevenção das DST, incluindo HPV.

3. Que os gestores públicos devem disponibilizar, ainda em 2010, atividades em educação médica contínua sobre temas de DST e de saúde sexual e reprodutiva, prioritariamente para os seus funcionários.

4. Que os gestores públicos devem disponibilizar, ainda em 2010, todos os recursos para diagnóstico e tratamento disponíveis na prática médica, para uma atenção eficaz às pessoas com doenças causadas por HPV (condiloma acuminado, neoplasias intraepiteliais de colo uterino, vulva, vagina, pênis, ânus...).

5. Que os gestores públicos devem disponibilizar, ainda em 2010, esquema vacinal contra doenças causadas por HPV (condiloma acuminado, neoplasias intraepiteliais de colo uterino, vulva, vagina, pênis, ânus...).

Rio de Janeiro, 24 de abril de 2010.

Comissão Organizadora do HPV in Rio
II Simpósio Brasileiro de Papilomavírose Humana”

Para que um problema seja resolvido, não bastam conhecimentos e habilidades. Devem acontecer atitudes: que a população, como um todo, pressione as autoridades competentes (ou incompetentes); que a indústria farmacêutica diminua a voracidade de lucros; que o poder público e os gestores do País cumpram seu papel, oferecendo o que há de melhor para a saúde pública, e que se esforcem por diminuir a abusiva carga tributária que onera o cidadão.

Assim, para nós, a atenção fica mais próxima de ser equânime.

Algumas pessoas acreditam que o povo brasileiro merece os seus governantes. Outros lutam para conviver com governantes que mereçam o povo brasileiro.

Desde sempre, posicione-me no segundo grupo.

MAURO ROMERO LEAL PASSOS

Professor associado, chefe do Setor de DST da
Universidade Federal Fluminense
Editor-chefe do Jornal Brasileiro de DST

STD, HPV and Equity in Public Attention, Continuing

Some people believe that everything is written in fate. Others strive for a fate. Here, we will argue supporting people who suffer from diseases that, besides causing serious physical problems, are linked to outstanding millennial prejudices.

There are no more doubts that HPV is a sexually transmitted disease of most incidence and prevalence around the world, infecting men and women of all social and economic classes.

There are no more doubts that time has already past for the equity in the attention to sexually transmitted diseases, not prioritizing some of them, AIDS among them, to widely cover sexual and reproductive health.

There are no more doubts that vaccines are amongst the most important benefits for the welfare of the human species, as well as of several other animals, as bovine, birds, equine...

There are no more doubts that prophylactic vaccines against HPV, that causes warts and anogenital intraepithelial neoplasia, are highly effective (above 90% for warts and above 70% for neoplasia), and are available throughout the world since 2006.

There are no more doubts that a prophylactic vaccine against HIV, with 30% efficiency, is being freely distributed by public assistance, especially in Brazil.

There are no more doubts that the public and NGO actions for HIV, in Brazil, are amongst the best in the world, and are recognized by the scientific community and politicians as well. However, there are no more doubts that these same segments are not being effective in their attention to classic STD. They are not fighting with the same strength nor are active when HIV infection is concerned (prevention, diagnosis, treatment, rehabilitation, human rights, social insertion...). They claim against gender inequality, against homophobia, against women vulnerability to HIV infection, fight for free and universal availability of the diagnosis means and classic drug treatments, but act very weakly when syphilis, chlamydia, vaginitis, and HPV are concerned.

According to the Cancer National Institute, at least 4,000 women die every year, in Brazil, with cervical cancer. However, according to the World Health Organization there are over 8,000 deaths.

On the other hand, it is big mistake to try to evaluate the diseases burden caused by HPV using only data on cervical cancer, as problems involving HPV are much enlarge.

Last year the Brazilian Urological Society struggled against penis cancer (more than half of them caused by HPV), reporting that more than one thousand penises are amputated every year in Brazil (source: SUS).

We have vaccines against those and other diseases caused by HPV, however public assistance divulge documents informing that more studies are necessary on the efficacy in our environment.

The Australian government, for example, has already freely immunized, since 2007, more than 80% of teenagers in the main

cities of that country. Australian researchers already show a significant decrease of diseases (warts and neoplasia) in men and women under 28 years. Researchers also report there is a decrease of the abnormal results in Papanicolaou in Australian women.

Are the dozens of studies published in several scientific literature around the world not valid for Brazil?

Many managers only work when there is pressure. The press (written, spoken, televised and internetized), showing lines of people in outpatient clinics or dying in emergency rooms, rather than exposes suffering of others, brings to light the inefficiency of many administrators.

The swine flu, better saying, the influenza H1N1, explodes at our faces. Last year, the national media flooded us daily with information on this problem. In less than one year, the Brazilian government was able to close contracts and build campaigns (publicity included) to try to immunize more than half of the Brazilian people with vaccines developed in less than one year. Congratulations for the efficiency! But what are the conflicts impeding that same actions are taken when the diseases caused by HPV are concerned? Lack of financial resources? Lack of political will (public health)? Lack of what?

In the financial resource item, it is known that the Brazilian government spent R\$ 1,88 billion in a recent campaign to fight H1N1. It was really an excellent work. However, it is not known how much was spent, or will be in 2010, for the classic STD (syphilis, urethritis, vaginitis, herpes, condyloma acuminata...)

Three thousand people, approximately, died last year due to complications of the flu, including the pregnant women babies.

Will the death caused by HPV – cervical, penis, vulva, vagina, anal cancer (anus cancer is more frequent in MSM infected by HIV), laryngeal cancer – less important than the death caused by H1N1 influenza? Is there such a thing as a more important death? On March 15 past, the Health minister, in a network interview (<http://video.globo.com/Videos/Player/Entretenimento/0,,GIM1230079-7822-MINISTRO+JOSE+GOMES+TEMPORAO+FALA+SOBRE+A+SAUDE+NO+BRASIL,00.html>), said the dengue problem will only be solved with a vaccine. When asked about the STDs, the minister mentioned “gonorrhea, syphilis and Aids”, but never mentioned HPV (the most prevalent viral STD) nor prophylactic vaccines against this virus.

It is a difficult issue to address: knowing the worldwide efficacy and availability of HPV vaccines, who will be responsible for the future cases of diseases caused by this virus, as the necessary means to avoid them are not available, by primary prophylaxis, for low-income young people?

Will the family and the school be responsible, since they do not efficiently address themes such as STD prevention? Will the population, mainly young people, be responsible, since they do

not use preservatives consistently? Will the media be responsible, since consistent themes such as health education and STD are not informed? Will the health network be responsible, since it is not able to diagnose, treat, nor asks for exams such as oncotic col-pocitology in a consistent way for all population in need? Will the commission for the evaluation of the HPV vaccination, which issues a contrary opinion to this public health action, be responsible? Will the public health services be responsible, which, unlike services from several countries, deny the HPV vaccination in the national calendar? Will the medical societies be responsible for not having an incisive attitude?

By a proper decision of good practice in public health policy, the Health Public System (SUS) widened the hepatitis B vaccine in Brazil since March of the present year (March 20, 2010); <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISE77B47C8ITEMID18CAB45D5BC64DDBB9BD426D1FCF7CFEPTBRIE.htm>. However, heterossexuals were simply not included, as “men who make sex with men, lesbians, bissexuals, and transgenders” are included in the benefited “group” by the public official policy. Are not heterossexuals men and women in risk of contracting hepatitis B? Is there an official prejudice from the State against heterossexuals? Is there a lack of vaccines? Why does the public health management exclude the heterossexuals from the hepatitis B vaccination?

Thus, a number of public health care services deny vaccination anti-hepatitis B for those who are not under the Ministry of Health’s new determination. Following, some data on HPV transmission:

- HPV transmission probability during sexual intercourse varies from 5% to 100%, with an average of 40% (Burchell et al. *Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young women in Montreal, Canada. Am J Epidemiol* 2006; 163(6): 534-43).
- HPV transmission from man to woman is of 60% for HPV 16. (Barnabas et al. *Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modeling analyses. PLoS Med* 2006; 3(5):e138).
- Seventy per cent (35/50) of sexual partners of HPV infected women were positive for HPV. (Hybrid Capture II): 32% for “high risk”; 14% for “low risk”; and 24% for both. (Nicolau SM et al. *Urology* 2005; 65(2); 251-5).
- Flat penile lesions: the “invisible” infection linked to the transmission of human papillomavirus. (Bleeker MC et al. *Int J Cancer* 2006; 119(11): 2505-12).

Knowing the high taxes of HPV transmission and the distressing experiences (not to say hideous) of countless people (mostly women) have to face, such as sexual abuse and rape, we must also indicate the vaccination against HPV in thoses cases, besides the widely informed routine.

In April, 2010, we have coordinated a medical-scientific event on HPV in Rio de Janeiro. In the last day of the event, all lecturers suggested a document should be written and addressed to the public health service and management.

More than one hundred professionals participating in the event (lecturers and listeners) unanimously approved the proposal presented at that time.

The proposal is as follows:

“*The participants of the HPV in Rio, II Brazilian Symposium of Human Papillomavirus (scientific event organized by the Sexually Transmitted Diseases Division of the Universidade Federal Fluminense – RJ), most of them composed of physicians who work in the STD attention, after three days of important and consistent explanations and debates, approved the following propositions and addressed them to the STD/AIDS National Program and Viral Hepatitis of the Health Ministry of Brazil.*

1. *Actions on sexual and reproductive health must have continuous activities not only for the general population, but prioritizing public and private lower and high schools scope.*

2. *Reinforce, in the sexual and reproductive health actions, that the consistent use of preservatives is primordial in the STD prevention, including HPV.*

3. *In 2010, public service must make continuous activities for the medical education on STD themes and sexual and reproductive health, prioritizing their employees.*

4. *In 2010, public service must provide all resources for the diagnosis and treatments available in the medical practice for an effective attention to people with diseases caused by HPV (condyloma acuminata, cervical, vulva, vagina, penis, anus intraepithelial neoplasias...).*

5. *In 2010, public service must provide a vaccination program against diseases caused by HPV (condyloma acuminata, cervical, vulva, vagina, penis, anus intraepithelial neoplasias...).*

Rio de Janeiro, April 24, 2010

HPV in Rio Commission

II Brazilian Symposium of Human Papillomavirus”

Knowledge and abilities are not enough to solve a problem. Actions must be called for: people must call the competent (or incompetent) authorities to their responsibilities; the pharmaceutical industry must hold their greed; the public service and the country’s government must accomplish their role in providing the best for the public health, and also strive to reduce the abusive taxes which overloads the citizen.

Acting like that, we consider the attention becomes closer to the equity. Some people believe that the Brazilian people deserve the government they have. Others fight to live with governments who deserve the Brazilian people. I have always been in the second group.

MAURO ROMERO LEAL PASSOS

Associate professor, Head of the STD Division of the

Universidade Federal Fluminense

Editor-in-chief of the *Jornal Brasileiro de DST*

AVALIAÇÃO IMUNOVIROLÓGICA INICIAL DE PACIENTES COM HIV/AIDS EM UM SERVIÇO DE ASSISTÊNCIA ESPECIALIZADA

INICIAL IMMUNOVIROLOGIC ASSESSMENT OF PATIENTS WITH HIV/AIDS AT A SPECIALIZED ASSISTANCE SERVICE

Alberto Saraiva Tibúrcio¹

RESUMO

Introdução: o advento da terapia antirretroviral (TARV) ampliada tem proporcionado um melhor prognóstico em relação à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)/síndrome de imunodeficiência adquirida (aids). No entanto, ainda é grande o percentual de pessoas que realizam tardiamente o diagnóstico da infecção pelo HIV, fato evidenciado pelos baixos níveis iniciais de linfócitos CD4 ao início do acompanhamento clínico. **Objetivo:** ressaltar a importância do diagnóstico precoce da infecção pelo HIV, possibilitando intervenções multiprofissionais preventivas de caráter secundário e também primário. **Métodos:** levantamento de todos os prontuários do Serviço de Assistência Especializada da Policlínica Oswaldo Cruz, Porto Velho/RO, realizado nos meses de setembro a dezembro de 2009. Foram incluídos os pacientes que possuíam contagem de CD4 e carga viral realizadas logo após o diagnóstico, com idade superior a 13 anos à data do diagnóstico sorológico (anti-HIV), e ainda sem uso de TARV no momento das avaliações imunológica (contagem de CD4) e virológica (carga viral) iniciais. As contagens de CD4 e as cargas virais iniciais dos pacientes foram estratificadas, para verificação do risco de desenvolvimento de doença. **Resultados:** dentre 303 pacientes, 31,3% apresentavam CD4 abaixo de 200/mm³ e carga viral maior que 30.000/mm³, com risco de 85,5% de desenvolvimento de aids em 3 anos. **Conclusão:** a necessidade de diagnóstico precoce da infecção pelo HIV ainda é grande, uma vez que muitos pacientes procuram assistência em fase avançada. Os benefícios da TARV, quando instituída em momento oportuno, são incontestáveis. Campanhas para a testagem voluntária devem ser divulgadas com maior intensidade, com ampla divulgação dos potenciais benefícios decorrentes da testagem.

Palavras-chave: HIV, avaliação imunológica, avaliação virológica, DST

ABSTRACT

Introduction: the advent of highly active antiretroviral therapy (HAART) has provided a larger better prognosis regarding HIV/aids. However, there is a huge percentage of people who perform lately the diagnosis of HIV infection, evidenced by the low level of CD4 at the beginning of clinical follow-up. **Objective:** to underscore the importance of early diagnosis of HIV infection, providing a multiprofessional preventive primary and also secondary intervention. **Methods:** survey of all records of the Specialized Assistance Service of the Oswaldo Cruz Polyclinic, Porto Velho, RO, held in the months September to December 2009. We included patients who had CD4 counts and viral load performed shortly after diagnosis, aged thirteen years or more at the time of serological diagnosis (anti-HIV), and even without the use of HAART at the time of the assessments immunological (CD4 count) and virological (viral load) initials. CD4 counts and viral loads of the initial patients were stratified as to assess the risk of developing disease. **Results:** among the 303 patients, 31,3% had CD4 counts below 200/mm³ and viral load greater than 30,000/mm³, with 85.5% risk of developing aids within three years. **Conclusion:** the need for early diagnosis of HIV infection is still great, since many patients seek care at an advanced stage. The benefits of HAART, when introduced at an appropriate time, are indisputable. Campaigns for voluntary testing should be disclosed with greater intensity, with wide dissemination of the potential benefits of testing.

Keywords: HIV, immunologic assessment, virologic assessment, STD

INTRODUÇÃO

Alguns estudos publicados sobre HIV/aids têm focalizado as atenções para a questão da avaliação inicial da contagem de células CD4 e da carga viral^{1,2}. Enquanto Mellors *et al.* quantificaram o risco de progressão para aids de acordo com os níveis sanguíneos de CD4 e carga viral, outros pesquisadores² ressaltam que um diagnóstico mais precoce da infecção pelo HIV permite um melhor prognóstico com o início da terapia antirretroviral, assim como oferece um momento mais oportuno para orientações sobre práticas de redução dos riscos de transmissão.

O problema do diagnóstico tardio da infecção pelo HIV já foi anteriormente descrito^{2,3}. Em um estudo realizado com pacientes diagnosticados em 1999 e 2000, Dybul e cols. encontraram uma frequência de 36% de pacientes com contagens de CD4 abaixo de 200/mm³ no momento do diagnóstico². Neal & Fleming mostraram que, após o diagnóstico de soropositividade, 41% das pessoas desenvolviam a aids dentro de 1 ano, no período de 1994 a 1999³.

O prognóstico ruim da infecção/doença no início da epidemia não estimulava as pessoas a conhecerem seus *status* sorológicos, mesmo com a existência do teste diagnóstico. Como disse Wilson,

em 1966: *There should be an accepted treatment for a patient with a recognized disease*⁴. No entanto, com o advento da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART, em inglês) em 1996, está ocorrendo um interesse renovado no rastreamento rotineiro para o HIV.

Dois estudos publicados em 2005 mostram uma relação custo-efetividade favorável para a oferta ampliada de testes diagnósticos^{5,6}. Em um destes estudos foram calculados os custos da realização voluntária de apenas um teste, de um teste a cada 5 anos e de um teste a cada 3 anos em três populações com diferentes níveis de prevalência e incidência anual⁵. Este estudo concluiu que o *screening* rotineiro e voluntário era custo-efetivo, exceto em populações com baixa prevalência. O segundo estudo considerou que o *screening* do HIV era mais custo-efetivo à medida que a incidência da infecção aumentava; no entanto, pelos benefícios oferecidos, este exame já teria muito valor mesmo em regiões com prevalências menores que 1%⁶.

Além do custo-efetividade, a estratégia de rastreamento voluntário ampliado precisa considerar o estigma que a infecção pelo HIV/aids ainda representa para a sociedade^{5,7}. Portanto, os benefícios relativos à melhor resposta da imunidade, à redução dos efeitos adversos⁵ e à diminuição da transmissão (pela redução das condutas de risco e da infectividade)⁶ que a precocidade no diagnóstico e tratamento trazem, precisam ser amplamente divulgados para a população geral.

¹ Médico Infectologista. Especialista em Doenças Sexualmente Transmissíveis (Universidade Federal Fluminense). Especialista em Saúde Pública. Policlínica Oswaldo Cruz, Porto Velho, Rondônia. Afiliado à Secretaria de Estado de Saúde – Rondônia.

No estudo apresentado no presente artigo, o autor mostra que o problema do diagnóstico da infecção pelo HIV já em estágio avançado ainda persiste entre os pacientes cadastrados no Serviço de Assistência Especializada (SAE) da Policlínica Oswaldo Cruz (POC), em Porto Velho/RO.

OBJETIVO

Ressaltar a importância do diagnóstico precoce da infecção pelo HIV, possibilitando intervenções multiprofissionais de prevenção secundária (tratamento da infecção pelo HIV) e também de prevenção primária (profilaxia de infecções oportunistas e orientações sobre prevenção das transmissões sanguínea, sexual e vertical do HIV).

MÉTODOS

Estudo observacional transversal realizado nos meses de setembro a dezembro de 2009, através de pesquisa em todos os 594 prontuários do SAE.

Para a verificação do risco de desenvolvimento de aids em 3 anos, foi realizada uma estratificação das contagens de CD4 e carga viral, tal como feito por Mellors *et al.*¹. As contagens de CD4 foram estratificadas nas seguintes categorias: 0-200, 201-350, 351-500, 501-750 e acima de 750/mm³; as cargas virais foram estratificadas nas seguintes categorias: menor que 500, 500-3.000, 3.000-10.000, 10.000-30.000 e acima de 30.000/mm³.

Foram incluídos no estudo os pacientes que possuíam no prontuário contagem de CD4 e carga viral ao início do acompanhamento clínico no SAE, antes do início da TARV; e idade superior a 13 anos à data do diagnóstico sorológico (anti-HIV).

Os exames sorológicos para diagnóstico da infecção pelo HIV seguiram a rotina do Serviço e estão em conformidade com a Portaria nº 59, de 28 de janeiro de 2003. Os exames poderiam ter sido feitos nas redes pública ou privada.

RESULTADOS

Até final de dezembro de 2009, o SAE da POC tinha 594 pacientes cadastrados, dos quais 303 possuíam em seus prontuários as cargas virais e as contagens de linfócitos CD4 realizadas antes do início da terapêutica antirretroviral (TARV).

Noventa e cinco (31,3%) dos 303 pacientes apresentavam contagem de CD4 menor que 200/mm³ e carga viral maior que 30.000/mm³ (acima de 4,47 log).

Ainda, 164 (54,1%) pacientes tinham contagem de CD4 menor que 350/mm³. Apenas 19 (6,3%) possuíam contagem de CD4 acima de 750/mm³ (**Gráfico 1**).

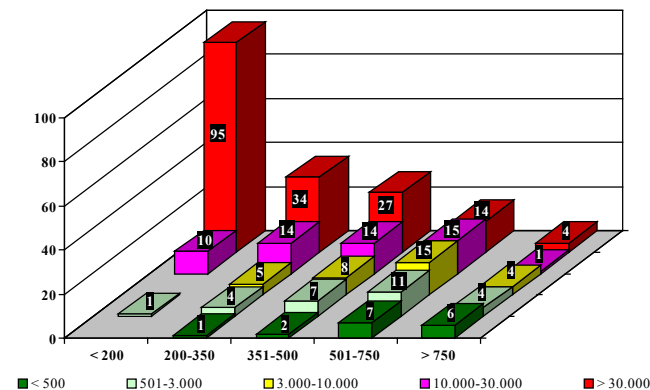


Gráfico 1 – Estratificação conforme CV e CD4 iniciais em 303 pacientes.

DISCUSSÃO

Prevenção, em relação ao HIV, não se refere somente ao contágio. Uma vez a infecção instalada, prevenção ainda pode ser feita para a progressão da deterioração imunológica e também para o surgimento de infecções oportunistas.

O diagnóstico precoce e o tratamento antirretroviral visam, através da diminuição da carga viral, o aumento dos níveis sanguíneos de linfócitos CD4. Neste caso, trata-se do nível secundário de prevenção. A utilização de agentes anti-infecciosos para prevenção da instalação de infecções oportunistas pode ser considerada proteção específica, ação de prevenção primária⁸.

Nos dias atuais, o rastreamento sorológico voluntário para o HIV justifica-se basicamente por dois motivos: a existência de tratamento adequado que pode impedir a evolução da infecção assintomática até o estágio de aids, e a possibilidade de conter a disseminação da infecção na população através da redução dos comportamentos de risco. Porém, ainda se verifica nos serviços especializados em atendimento aos portadores de HIV, que muitas pessoas realizam os exames diagnósticos em fase avançada da infecção, com CD4 baixo e carga viral elevada. Os motivos para uma postergação do exame podem ser vários, mas o risco de morbidade pelo HIV eleva-se à medida que o tempo avança.

Segundo Vermund e Wilson⁹, existem diversos motivos que constituem verdadeiras barreiras, as quais podem dificultar a testagem voluntária: medo de consequências adversas, falta de expectativas quanto aos benefícios, ausência de percepção de se encontrar em risco, a norma cultural do grupo é hostil à testagem, o teste não está disponível, falta de privacidade durante o aconselhamento, falta de garantias quanto a confidencialidade, custo, inconveniência (o teste rápido não está disponível), isolamento pessoal, falta de provisão para testar casais e falta de suporte social. O conhecimento destas “barreiras” pelos planejadores em saúde contribui para facilitar o acesso ao exame diagnóstico.

Mellors e cols. verificaram que pacientes com contagem de CD4 menor que 200/mm³ associada a uma carga viral acima de 30.000/mm³ apresentavam *risco de 85,5%* de evoluir com quadro de aids num período de 3 anos¹ (**Gráfico 2**). Aproximadamente 1/3 dos pacientes do SAE da Policlínica Oswaldo Cruz chegou ao Serviço nesta faixa de risco. Os números encontrados neste SAE são semelhantes aos encontrados na literatura².

Cada doença oportunista ocorre com maior frequência em determinadas faixas de contagem de linfócitos CD4, embora não seja uma regra absoluta. O **Quadro 1** e o **Gráfico 3** mostram a distri-

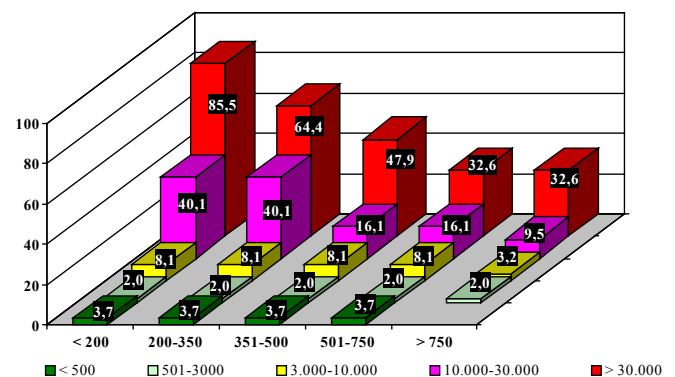


Gráfico 2 – Estratificação conforme risco de aids em 3 anos.

buição de algumas doenças oportunistas (DO) conforme os níveis sanguíneos destes linfócitos^{10,11}.

Ainda segundo Mellors e cols.¹, pacientes com CD4 acima de 750/mm³ apresentam *baixo risco* (menor que 10%) para aids no prazo de 3 anos, se a carga viral estiver abaixo de 30.000/mm³. Apenas 15 (4,9%) pacientes de nossa casuística se encontravam nesta situação.

As recomendações atuais são para iniciar a TARV quando a contagem de CD4 alcança o patamar de 350/mm³. No entanto, a TARV pode ainda ser considerada em níveis de CD4 entre 350-500/mm³ nos casos de coinfeção com a hepatite C, nos pacientes com indicação de tratamento para hepatite B, em pessoas com idade de 55 anos ou mais, em portadores de doença cardiovascular ou pessoas com risco para tal, e nos casos nefropatia pelo HIV¹². Uma vez que estas condições associadas à infecção pelo HIV não são raras, os benefícios do diagnóstico precoce desta infecção são evidentes.

CONCLUSÃO

Cento e seis (35,0%) dentre os 303 pacientes da casuística estudada apresentavam-se com contagens de CD4 abaixo de 200/mm³,

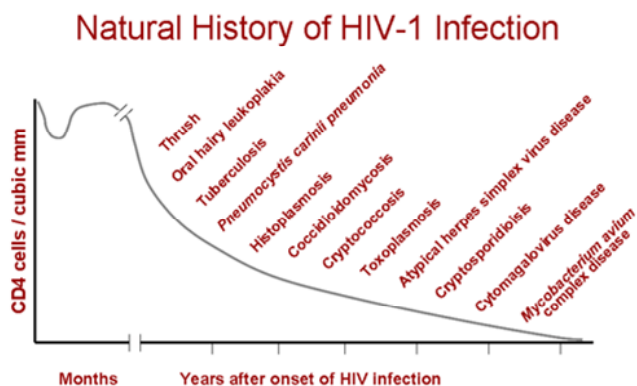


Gráfico 3 – Distribuição das doenças oportunistas conforme o nível sanguíneo de CD4. Disponível em: <<http://pathmicro.med.sc.edu/lecture/HIV3.htm>>. Acessado em: 28/05/2010.

Quadro 1 – Correlação entre níveis sanguíneos de CD4 e incidência de algumas DO.

Nível Sanguíneo de CD4	Doenças Oportunistas
Menor que 100/mm ³	Micobacteriose atípica disseminada; doenças por citomegalovírus; toxoplasmose cerebral; criptococose extrapulmonar; coccidioidomycose disseminada; histoplasmosse disseminada; candidíase esofageana
100–199/mm ³	Pneumocistose pulmonar; tuberculose disseminada; doença crônica pelo vírus herpes simples; sarcoma de Kaposi; linfoma; criptosporidiose
200–299/mm ³	Micobacteriose atípica pulmonar
300–399/mm ³	Tuberculose pulmonar; candidíase orofaríngea; leucoplasia pilosa oral

Adaptado de Hanson DL, Chu SY, Farizo KM *et al.*, e de Crowe SM, Carlin JB, Stewart KI *et al.*

com risco elevado de desenvolvimento de doenças oportunistas. Este fato evidencia que ainda hoje, com a divulgação em massa sobre a prevenção da aids, a necessidade de diagnóstico precoce da infecção pelo HIV ainda é grande.

A terapia antirretroviral tem-se mostrado útil na melhora da qualidade de vida dos portadores do HIV. Portanto, nas propagandas sobre testagem voluntária para o HIV deveriam ser inseridos os benefícios decorrentes de um diagnóstico e de um tratamento precoce. O entendimento pela população da finalidade em se fazer um diagnóstico precoce pode contribuir para o incremento nas prevenções secundária e primária relativas ao vírus da imunodeficiência humana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV *et al.* Plasma Viral Load and CD4⁺ Lymphocytes as Prognostic Markers of HIV-1 Infection. *Ann Intern Med* 1997; 126: 946-54.
- Dybul M, Bolan R, Condluci D *et al.* Evaluation of initial CD4⁺ T cell counts in individuals with newly diagnosed human immunodeficiency virus infection, by sex and race, in urban settings. *J Infect Dis* 2002; 185: 1818-21.
- Neal JJ, Fleming PL. Frequency and predictors of late HIV diagnosis in the United States, 1994 through 1999. In: Proceedings of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, February 24-28, 2002. apud Sanders GD, Bayoumi AM, Sundaram V *et al.* Cost-effectiveness of screening for HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 570-85.
- Wilson JMG. Some principles of early diagnosis and detection. In: G Teeling-Smith (ed.), Surveillance and early diagnosis in general practice. London: Office of Health Economics, 1966 apud Rosenbrock RD. Screening for Human Immunodeficiency Virus. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1991; 7(3): 263-74.
- Pantiel D, Weinstein MC, Kimmel AD *et al.* Expanded screening for HIV in the United States – An analysis of cost-effectiveness. *N Engl J Med* 2005; 352: 586-95.
- Sanders GD, Bayoumi AM, Sundaram V *et al.* Cost-effectiveness of screening for HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 570-85.
- Bozzette SA. Routine screening for HIV infection: timely and cost-effective. *N Engl J Med* 2005; 352: 620-1.
- Rouquayrol MZ, Goldbaum M. Epidemiologia, história natural e prevenção de doenças. In: Rouquayrol MZ & Almeida Filho N (ed.) *Epidemiologia & Saúde*. 6^a ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2003.
- Vermund SH, Wilson CM. Barriers to HIV testing – where next? *The Lancet* 2002; 360: 1186-7.
- Hanson DL, Chu SY, Farizo KM *et al.* Distribution of CD4⁺ T lymphocytes at diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-defining and other human immunodeficiency virus-related illnesses. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1537-42.
- Crowe SM, Carlin JB, Stewart KI *et al.* Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons. *JAIDS* 1991; 4: 770-6.
- Ministério da Saúde. Departamento de DST/aids e Hepatites virais. *Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV–2008*. Suplemento II. Brasília; 2010.

Endereço para correspondência:

ALBERTO SARAIVA TIBÚRCIO

Rua Dom Pedro II, 637 - sala 409

Centro - Porto Velho - Rondônia

CEP: 76801-151

Tel: 69 3218-4840

E-mail: josesarahoscar@ibest.com.br

Recebido em: 02.03.2010

Aprovado em: 15.04.2010

ALTERAÇÕES PANCREÁTICAS RELACIONADAS À SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA NA INFÂNCIA

PANCREATIC CHANGES RELATED TO AIDS IN CHILDREN

João Paulo L Daher¹, Analúcia R Xavier¹, Luciene C Cardoso¹, Licínio E Silva²,
Salim Kanaan¹, Vânia Glória S Lopes¹

RESUMO

Introdução: estudos recentes têm revelado a existência de manifestações pancreáticas sérias em estágios terminais da infecção por HIV. Poucos relatos são encontrados correlacionando, do ponto de vista anatomopatológico, as infecções por HIV, agentes etiológicos causadores de infecções oportunistas e drogas utilizadas nos diferentes esquemas terapêuticos. **Objetivo:** Este trabalho tem como foco estabelecer a correlação entre crianças com aids, seu tratamento e a frequência de infecções oportunistas, com a ocorrência de pancreatite. **Métodos:** foram correlacionados os dados de 14 necropsias pediátricas (sete do sexo feminino e sete do masculino, com faixa etária entre 3 meses a 11 anos) com diagnóstico clínico e laboratorial de aids. As necropsias foram realizadas no Serviço de Anatomia Patológica do HUAP da Universidade Federal Fluminense. **Resultados:** os resultados revelaram alterações macroscópicas em três casos, e microscópicas compatíveis com pancreatite em sete casos. Dos 14 pacientes, três registraram uso de medicação antirretroviral e 12 apresentaram agentes de infecções oportunistas, dois deles com mais de um agente infeccioso. **Conclusão:** nossos achados reforçam a correlação positiva entre o vírus HIV e a pancreatite, sugerindo que infecções oportunistas comuns possam estar relacionadas à etiologia da pancreatite detectada nesses pacientes. O comprometimento pancreático parece não se relacionar ao uso de antirretrovirais. Este estudo fornecerá subsídios para a compreensão da patogenia dos acometimentos pancreáticos causados pelo vírus HIV, por agentes oportunistas e drogas utilizadas na terapia.

Palavras-chave: HIV, DST, infecções oportunistas, tratamento com antirretrovirais, pancreatite

ABSTRACT

Introduction: recent studies have revealed the existence of serious pancreatic manifestations in the terminal stages of HIV infection. Few reports are found to correlate, in terms of anatomic pathology, HIV infections, etiologic agents of opportunistic infections and drugs used in different treatments. **Objective:** this study aims to establish the correlation between children with AIDS, its treatment and the frequency of opportunistic infections with the occurrence of pancreatitis. **Methods:** data of 14 pediatric autopsies (seven females and seven males, aged 3 months to 11 years old) with clinical and laboratory diagnosis of AIDS have been correlated. Autopsies were performed at the Department of Pathology, HUAP, Fluminense Federal University. **Results:** the results showed macroscopic changes in three cases and microscopic changes compatible with pancreatitis, in seven cases. Out of 14 patients, three were using antiretroviral medication and 12 had opportunistic infections, two of them with more than one infectious agent. **Conclusion:** our findings reinforce the positive correlation between HIV and pancreatitis, suggesting that common opportunistic infections may be related to the etiology of pancreatitis detected in these patients. The pancreatic involvement does not appear to be related to the antiretroviral usage. This study will provide subsidies for understanding the pathogenesis of pancreatic involvement caused by HIV virus, opportunistic agents and drugs used in therapy.

Keywords: HIV, STD, opportunistic infections, antiretroviral treatment, pancreatitis

INTRODUÇÃO

O pâncreas, por ser uma glândula tanto exócrina (secreta suco pancreático que contém enzimas digestivas) como endócrina (produz muitos hormônios importantes, como a insulina, o glucagon e a somatostatina), é sabidamente importante para a homeostase do organismo. Frequentemente, pacientes HIV-positivo desenvolvendo aids (síndrome de imunodeficiência adquirida) podem apresentar quadros de pancreatite, embora as causas do comprometimento deste órgão não estejam bem estabelecidas. Estudos clínicos e anatomopatológicos demonstraram que a pancreatite é uma causa de morbidade comum em pacientes com a síndrome de imunodeficiência adquirida^{1,2}. Tal patologia se revelou mais comum em pacientes com aids do que naqueles HIV-positivo sem a síndrome associada.

Trabalhos recentes realizados em nosso País, com 109 pacientes, mostraram que manifestações pancreáticas sérias podem ocorrer de modo frequente em estágios terminais da infecção por este vírus¹. O quadro clínico e laboratorial da pancreatite parece estar vinculado às infecções oportunistas, comumente manifestadas em pacientes com aids². Embora já tenham sido identificados agentes oportunistas no tecido pancreático desses pacientes, não há dados

suficientes que comprovem efetivamente o seu envolvimento na etiologia do processo^{1,2}. Da mesma forma, outros estudos mostraram-se inconclusivos em relação ao envolvimento direto do vírus HIV³. Quase a totalidade dos pacientes com alterações inflamatórias do tecido pancreático apresentou testes positivos para infecções oportunistas⁴.

Por outro lado, já está bem estabelecido que fármacos comumente utilizados no tratamento de pacientes HIV-positivo podem causar quadros de pancreatite⁵. Pacientes tratados com didanosina (ddi) isolada ou em combinação com estavudina e/ou hidroxiureia, podem manifestar toxicidade pancreática. Neste estudo, 6 a 15% dos pacientes tratados com doses elevadas dos medicamentos mostraram intoxicação pancreática, com incidência tardia, após a 22ª semana, que regrediu com a suspensão da droga. O quadro tóxico torna-se mais evidente em pacientes com insuficiência renal⁶. Embora seja desconhecido o seu mecanismo de toxicidade, doses acima de 9,6 mg/kg/dia foram associadas à pancreatite⁷.

O grau de lesão do pâncreas é proporcional à dose utilizada do medicamento. A incidência varia de 1 a 10% com o uso de dose acima do recomendado e 1 a 7% com a dose terapêutica usual. Em estudos pediátricos, a pancreatite ocorreu em 3 a 13% dos pacientes tratados com didanosina⁸.

Todos os antirretrovirais inibidores da transcriptase reversa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina e zidovudina) atravessam a placenta humana, atingindo níveis no cordão umbilical semelhantes aos observados no sangue materno⁹, o que torna ne-

¹ Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense – UFF/ HUAP, RJ, Brasil.

² Departamento de Estatística do Instituto de Matemática da Universidade Federal Fluminense – UFF, RJ, Brasil.

cessária a correlação das lesões pancreáticas observadas nestas crianças e o uso de medicações utilizadas pelas mães no tratamento da aids.

Em um estudo desenvolvido no *Children's Hospital*, em Boston, USA, 17% de 53 pacientes com aids desenvolveram pancreatite. O risco foi maior entre as crianças tratadas com pentamidina (antirretroviral) e que tinham contagem absoluta de linfócitos T CD4 menor que 100 células/mm³, além da presença de infecções oportunistas associadas, entre elas, citomegalovirose, criptosporidiose, pneumonia por *P. carinii* e infecção pelo *Mycobacterium avium intracellulare*¹⁰.

Apesar dos poucos registros existentes na literatura correlacionando as diferentes causas de pancreatite durante a evolução da aids, estas possíveis lesões pancreáticas pelo HIV podem ser consideradas um tema de extrema relevância devido à importância deste órgão na manutenção da homeostasia corporal. Portanto, o objetivo central deste estudo é descrever, sob o ponto de vista anatomopatológico, as alterações pancreáticas em necropsias de crianças com aids, e correlacionar as alterações encontradas à infecção pelo HIV, à presença de agentes oportunistas e ao tratamento com as drogas antirretrovirais usadas pelas mães, além de realizar o diagnóstico diferencial destas lesões.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo em 14 necropsias pediátricas com diagnóstico clínico e laboratorial de aids. A faixa etária variou de 3 meses a 11 anos. Sete crianças eram do sexo masculino e sete do sexo feminino. As necropsias foram completas e realizadas na década de 1990, no Serviço de Anatomia Patológica do HUAP, Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina, CCM, UFF, localizado no município de Niterói, Rio de Janeiro.

Diagnóstico Clínico e Laboratorial

A definição dos casos de aids foi baseada em dados clínicos e laboratoriais. Clinicamente, baseou-se nos critérios diagnósticos, segundo as normas dos CDC (*Centers for Disease Control*, 1994), para a avaliação da infecção pelo HIV na criança (**Tabelas 1 e 2**). A criança é considerada infectada pelo HIV quando:

1. possui idade inferior a 18 meses, é soropositiva para HIV ou filha de mãe HIV-positivo, apresentando resultados positivos em duas amostras (excluindo o sangue do cordão) de pelo menos um dos seguintes exames: cultura para o HIV, PCR (reação da polimerase em cadeia) para o HIV, antígeno p24; ou
2. preenche os critérios diagnósticos de aids pela definição de caso dos CDC de 1987, a saber:
 - idade maior ou igual a 18 meses e mãe HIV-positivo ou adquiriu o HIV através de hemoderivados ou tem outra forma de transmissão conhecida (p. ex., contato sexual). Além disso, é soropositiva para HIV, com confirmação por ensaios imunoenzimáticos repetidos e teste confirmatório (*Western blot* ou imunofluorescência); ou ainda
 - preenche qualquer dos critérios descritos no item 1.

Tabela 1 – Classificação de aids pediátrica, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), 1994.

Imunodepressão	Categorias Clínicas			
	N = Sintomas Ausentes	A = Sintomas Leves*	B = Sintomas Moderados [#]	C = Sintomas Graves ^ψ
1. Ausente	N1	A1	B1	C1
2. Moderada	N2	A2	B2	C2
3. Grave	N3	A3	B3	C3

* *Categoria A*: linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, dermatite, aumento das parótidas, infecção respiratória superior recorrente.

Categoria B: anemia, neutropenia ou plaquetopenia por mais de 30 dias, meningite, pneumonia ou sepse (um único episódio), candidíase oral por mais de 2 meses em crianças maiores de 6 meses, cardiomiopatia, diarreia crônica e recorrente, hepatite, estomatite herpética (mais de um dermatomo), LIP, nefropatia, norcadiose, febre por mais de 1 mês, varicela disseminada, toxoplasmose, HSV ou CMV com menos de 1 mês de idade.

ψ *Categoria C*: criança com qualquer das doenças definidoras de aids, CDC.

Tabela 2 – Imunodepressão associada aos níveis de CD4, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), 1994.

Imunodepressão	< 12 Meses		1-5 Anos		6-12 Anos	
	Total	%	Total	%	Total	%
1. Ausente	> 1.500	> 25	> 1.000	> 25	> 500	> 25
2. Moderada	750-1.499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
3. Grave	< 750	< 15	< 500	< 15	< 200	< 15

As crianças assintomáticas e que não obedecem aos critérios diagnósticos de infecção pelo HIV, foram classificadas em:

com exposição perinatal (E) menores de 18 meses soropositivas para o HIV, assintomáticas, por não preencherem os critérios de infecção pelo HIV.

soroconvertora (SR) se: criança nascida de mãe infectada pelo HIV e é soropositiva, isto é, dois ou mais ensaios imunoenzimáticos (teste de ELISA) negativos entre 18 (dezoito) meses, ou um teste negativo após 18 meses, sem haver outra evidência laboratorial de infecção pelo HIV ou sintomas de aids.

Imunoensaio Enzimático (Teste ELISA)

O método ELISA utilizado foi uma imunoanálise do tipo *sandwich*, com duplo antígeno, que permitiu detectar qualitativamente os anticorpos IgG e IgM, tanto anti-HIV-1 como anti-HIV-2. Este teste foi designado para detectar sangue ou produtos sanguíneos potencialmente infectados e para fornecer evidência diagnóstica de possível contato com o HIV. O teste foi baseado em proteínas recombinantes novas e peptídeos sintéticos formados pelo envelope e núcleo do HIV-1, como também os antígenos do envelope do HIV-2. Os anticorpos que reagem com os antígenos do HIV-1 e do HIV-2 fixaram-se às proteínas imobilizadas. A absorvância medida com o espectrofotômetro foi proporcional à quantidade de anti-HIV-1 e anti-HIV-2 presente na amostra. As amostras foram analisadas no aparelho Cobas Core Anti-HIV-1/HIV-2 EIA DAGS da Roche, do Laboratório de Imunologia do Departamento de Patologia do Hospital Universitário Antônio Pedro¹¹.

Western Blot

Através dessa técnica foi possível individualizar, pelo peso molecular, as proteínas específicas do soro dos pacientes HIV-positivo, formando bandas em um gel de eletroforese. As reações antígeno-anticorpo foram detectadas por meio da reação com a anti-imunoglobulina humana conjugada com um radioisótopo ou uma enzima. A revelação foi feita por autorradiografia ou por um substrato cromogênico. O resultado foi considerado positivo quando apresentou pelo menos duas bandas gp120, negativo ou indeterminado (presença de alguma banda, mas sem preencher o critério positivo). O *kit* utilizado nesse ensaio foi o HIV Blot 2.2, Genelab Diagnostics, do laboratório de Imunologia do HUAP^{12,13}.

Necropsias

As necropsias foram completas. Após o estudo macroscópico, o material foi fixado em solução de formol a 10%. Posteriormente, os fragmentos receberam processamento histológico habitual até a inclusão em parafina. Seguiu-se a confecção de blocos, onde foram obtidos cortes de 5 µm, utilizados para coloração de rotina de hematoxilina-eosina.

RESULTADOS

O estudo anatomopatológico dos pâncreas revelou alterações macroscópicas em três casos, com pontilhado violáceo sugestivo de necrose hemorrágica em dois deles (**Tabela 3**). A investigação microscópica dos mesmos (**Tabela 4**) evidenciou, em sete casos, um padrão de necrose acinar e afluxo inflamatório, predominante-

mente mononuclear, compatíveis histologicamente com pancreatite. Os outros sete casos apresentaram, à observação microscópica: atrofia acinar, fibrose intersticial e dilatação ductal. Em relação à terapêutica, três dos 14 casos registraram uso de medicação antirretroviral, dos quais somente um menciona o uso de didanosina (ddi). As alterações pancreáticas mais evidentes do estudo anatomopatológico realizado podem ser observadas na **Figura 1**.

Ainda, dos 14 pacientes, 12 apresentaram agentes de infecções oportunistas, a saber: citomegalovírus (n = 9), *P. carinii* (n = 2), *T. gondii* (n = 1), *H. capsulatum* (n = 2). Foram observados dois casos de concomitância de mais de um agente infeccioso (**Tabela 5**).

DISCUSSÃO

Estudos clínicos e anatomopatológicos demonstraram que a pancreatite é uma causa de morbidade comum em pacientes com imunodeficiência adquirida. Tal patologia revelou-se mais comum em pacientes com aids do que naqueles HIV-positivo sem a síndrome associada. Consequentemente, foi proposto que o quadro clínico e laboratorial da pancreatite esteja vinculado às infecções oportunistas, comumente manifestadas em pacientes com aids. Embora já tenham sido identificados agentes oportunistas no tecido pancreático desses pacientes, não há dados suficientes que comprovem efetivamente o seu envolvimento na etiologia do processo^{1,2}.

Nesse estudo, sete dos 14 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de aids apresentaram padrão de necrose acinar e afluxo inflamatório predominantemente mononuclear, compatíveis com padrão histopatológico de pancreatite. Não obstante, 12 dos 14

pacientes foram acometidos por agentes de infecção oportunista, a saber: citomegalovírus (n = 9), *P. carinii* (n = 2), *T. gondii* (n = 1), *H. capsulatum* (n = 2); sendo que houve concomitância de mais de um agente infeccioso em dois casos. Esse achado corrobora o fato de a pancreatite ser uma manifestação comum em pacientes com aids e sugere que infecções oportunistas usualmente encontradas nessa patologia possam estar relacionadas à etiologia da pancreatite detectada nesses pacientes. Da mesma forma, outros estudos mostraram-se inconclusivos em relação ao envolvimento direto do vírus HIV³. Há também referências sobre quadros de pancreatite relacionados aos medicamentos usualmente prescritos para os HIV-positivo⁵. Neste grupo, destacamos as drogas antirretrovirais, especialmente os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina e zidovudina). Em

Tabela 3 – Alterações macroscópicas encontradas no estudo anatomopatológico do pâncreas.

Nº da Necropsia	Dimensões	Superfície Externa	Parênquima
F - 91004		Sem alterações	Parênquima lobulado, consistência elástica e coloração rósea-amarelada
F - 91016		Superfície lobulada, consistência firme e coloração pardo-clara	Parênquima lobulado, consistência firme e coloração pardo-clara
F - 93095	9,0 x 5,0 x 1,0 cm	Sem alterações	Parênquima lobulado, coloração parda com pontilhado avermelhado
F - 94178	9,0 x 3,0 x 1,5 cm	Superfície lobulada, coloração parda-rosada	Superfície lobulada, coloração parda-rosada
F - 95147	4,5 x 2,0 x 1,0 cm	Sem alterações	Sem alterações
F - 95175	13 x 4,5 x 2,0 cm	Sem alterações	Sem alterações
F - 95215	4,0 x 1,0 x 0,5 cm	Sem alterações	Sem alterações
F - 96009	12 x 3,0 x 2,0 cm	Sem alterações	Sem alterações
F - 96011	7,0 x 1,5 x 1,0 cm	Sem alterações	Sem alterações
F - 96160	5,5 x 2,0 x 1,5 cm	Sem alterações	Sem alterações
F - 97180	8,0 x 2,0 x 1,0 cm	Sem alterações	Sem alterações
F - 98007	9,5 x 2,5 x 1,5 cm	Sem alterações	Consistência aumentada
F - 99017	9,0 x 3,0 x 1,0 cm	Lobulações pouco evidentes. Extensa área vinhosa	Coloração parda-avermelhada com áreas puntiformes e vinhosas. Consistência elástica
F-0431	13,5 x 3,0 x 1,5 cm	Superfície tumefeita e edemaciada, com focos amarelados de distribuição difusa	Superfície de corte de coloração parda, com dilatação ductal, preenchida por conteúdo esverdeado e pastoso

Tabela 4 – Alterações microscópicas encontradas no estudo anatomopatológico do pâncreas.

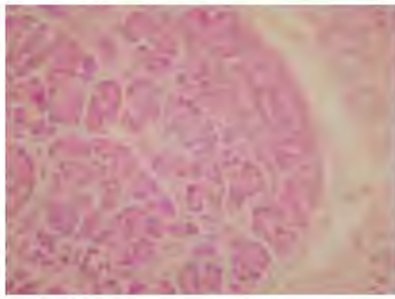
Nº da Necropsia	Ácinos	Ilhotas de Langerhans	Interstício	Ductos
F - 91004	Rarefação acinar	Sem alterações	Moderado infiltrado inflamatório, septos com aumento de fibras colágenas	Dilatação, material róseo homogêneo e eosinofílico na luz, fibrose periductal
F - 91016	Atrofia acinar e presença de material coloide na luz	Sem alterações	Aumento do tecido fibroso intersticial pericanalicular	Dilatação e material coloide na luz
F - 93095	Necrose acinar	Sem alterações	Fibrose periductal, edema e infiltrado inflamatório interacinar	Dilatação, material homogêneo eosinofílico na luz
F - 94178	Rarefação acinar e presença de material róseo, homogêneo e eosinofílico na luz	Sem alterações	Septos espessados, intenso afluxo inflamatório mononuclear circundando ácinos	Discreta dilatação, epitélio de revestimento preservado e luzes livres
F - 95147	Atrofia acinar, presença de células aumentadas de volume com inclusão basofílica intranuclear	Sem alterações	Sem alterações	Epitélio de revestimento com células de volume aumentado, inclusão basofílica intranuclear circundada por halo claro, aspecto histológico compatível com célula de inclusão citomegálica
F - 95175	Necrose, aspecto basofílico e homogêneo e discreto afluxo mononuclear	Celularidade reduzida	Septos espessados, afluxo inflamatório linfoplasmocitário e neutrofilico e fibrose periductal	Descamação do epitélio de revestimento
F - 95215	Fibrose discreta	Sem alterações	Espessamento de septos	Sem alterações
F - 96009	Necrose acinar, discreto afluxo inflamatório mononuclear, formas arredondadas com estrutura puntiforme sugestiva de histoplasma	Sem alterações	Espessamento de septos, dilatação e congestão vascular	Presença de material coloide
F - 96011	Atrofia acinar, presença de material coloide	Sem alterações	Aumento do tecido intersticial pericanalicular	Presença de material coloide
F - 96160	Sem alterações	Sem alterações	Fibrose, aumento de tecido conjuntivo periductal com raros linfócitos	Dilatação ductal
F - 97180	Ácinos em áreas rarefeitas	Sem alterações	Tecido conjuntivo intenso	Sem alterações
F - 98007	Sem alterações	Sem alterações	Afluxo inflamatório misto, extensas áreas de hemorragia e necrose de caseificação	Sem alterações
F - 99017	Atrofia acinar e necrose	Sem alterações	Áreas autolisadas, proliferação conjuntiva e células de inclusão citomegálica	Dilatação e material amorfo eosinofílico
F-0431	Áreas focais de necrose comprometendo estruturas acinares. Por vezes, célula acinar com aumento de volume, exibindo padrão de inclusão citomegálica	Sem alterações	Áreas de intensa fibrose, em meio às quais se observa afluxo linfoplasmocitário	Dilatação, com luzes parcialmente ocluídas por material róseo, homogêneo e eosinofílico

um estudo envolvendo 58 pacientes com aids, foram observados efeitos tóxicos promovidos pela didanosina (ddi) no pâncreas. No nosso estudo, apenas três pacientes receberam antirretrovirais, sendo a ddi administrada em um desses pacientes. Dessa forma, não podemos atribuir a pancreatite desenvolvida nesses pacientes à terapia medicamentosa utilizada.

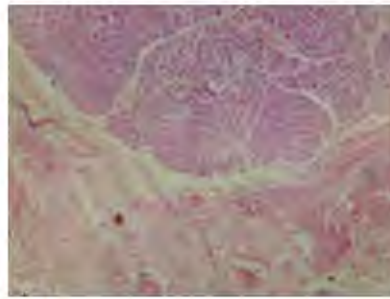
O agente de infecção oportunista prevalente nos pacientes desse trabalho foi o citomegalovírus, encontrado em nove dos 14 casos analisados. Em um desses casos, a pancreatite crônica foi evidenciada pela presença de fibrose intensa, dilatação ductal e afluxo

linfoplasmocitário, o que nos permite correlacionar agressões anteriores determinadas pelas próprias medicações antirretrovirais ou pelo vírus HIV com a agudização, traduzida morfológicamente por áreas de necrose. Esse achado parece ter sido decorrente da infecção por citomegalovírus.

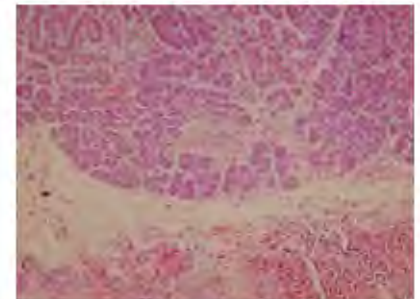
Em três casos, a análise microscópica revelou a presença de célula de inclusão citomegálica no pâncreas, dos quais dois apresentaram alterações histológicas compatíveis com pancreatite. Consequentemente, nossos resultados apontam para uma possível correlação entre o vírus HIV e a pancreatite.



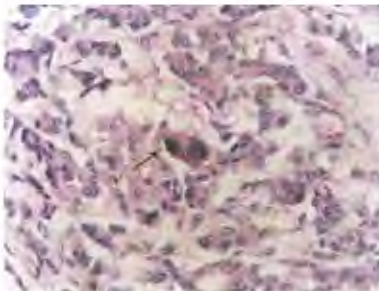
F-98007 - Necrose acinar, edema intersticial, afluxo inflamatório misto e hemorragia - HE (100 x).



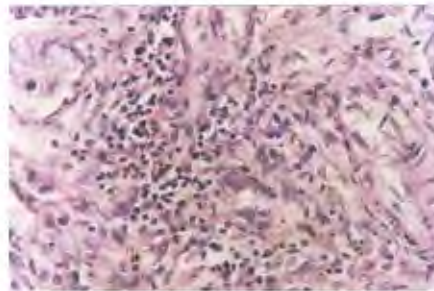
F-98007 - Necrose acinar, edema intersticial, afluxo inflamatório misto e hemorragia - HE (40 x).



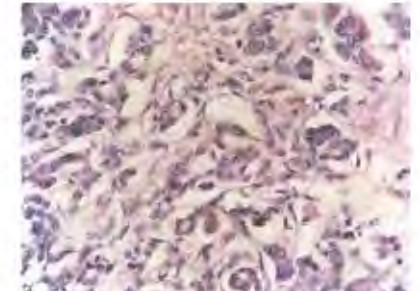
F-98007 - Necrose acinar, afluxo inflamatório constituído de células mononucleares e polimorfonucleares misto - HE (40 x).



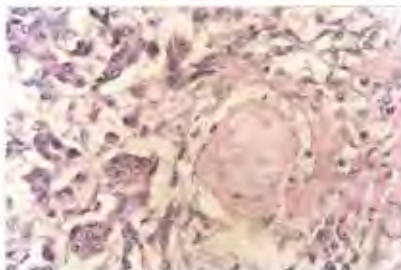
F-0431 - Rarefação acinar com área de necrose, discreto afluxo mononuclear, presença de célula aumentada de volume exibindo núcleo basofílico circundado por halo claro (HxE 40 x).



F-0431 - Área de necrose acinar com afluxo inflamatório predominantemente linfocitário exibindo fibrose nas porções mais periféricas (HxE 40 x).



F-0431 - Atrofia e ausência de estruturas acinares com discreto afluxo mononuclear (HxE 40 x).



F-0431 - Presença de material colóide na luz do ducto apresentando, na periferia, rarefação acinar e discreto afluxo mononuclear (HxE 40 x).



F-0431 - Fibrose inter e intra-acinar com áreas de hemorragia e atrofia acinar (T. Gomory 40 x).

Figura 1 – Documentação fotográfica das alterações microscópicas do pâncreas de dois dos pacientes estudados.

Tabela 5 – Perfil dos pacientes com aids.

Número	Idade	Peso	Sexo	Infecções Oportunistas
F - 91004	5m	-	F	CMV
F - 91016	3m	3.950 g	F	CMV, <i>P. carinii</i>
F - 93095	5m	3.790 g	M	CMV
F - 94178	1a 7m	-	M	-
F - 95147	4a	4.700 g	F	CMV
F - 95175	9a	-	M	<i>T. gondii</i>
F - 95215	3m	4.700 g	M	CMV
F - 96009	5a	17.000 g	M	Histoplasma
F - 96011	4m	4.420 g	F	<i>P. carinii</i> , CMV
F - 96160	9m	4.495 g	M	-
F - 97180	5a	10.000 g	F	Histoplasma
F - 98007	4a 11m	10.000 g	F	CMV
F - 99017	4m	5.595 g	M	CMV
F - 0431	11a	23.200 g	F	CMV

CONCLUSÃO

Nossos achados reforçam a correlação positiva entre o vírus HIV e a pancreatite, sugerindo que infecções oportunistas comuns possam estar relacionadas à etiologia da pancreatite detectada nesses pacientes. A necrose hemorrágica e o edema foram as únicas alterações macroscópicas observadas.

Os achados microscópicos foram representados por necrose acinar e afluxo inflamatório mononuclear. Outras lesões como atrofia acinar, fibrose intersticial e dilatação ductal também foram registradas. Não foi realizado diagnóstico diferencial das lesões observadas por HIV, agentes oportunistas e drogas antirretrovirais devido a um paciente, que estava em uso de didanosina, e dois outros, que apresentaram inclusão citomegálica e pancreatite.

O comprometimento pancreático parece não se relacionar ao uso de antirretrovirais (didanosina), porém deve ser considerado pelo citomegalovírus. Este estudo fornecerá subsídios para a compreensão da patogenia dos acometimentos pancreáticos causados pelo vírus HIV, por agentes oportunistas e drogas utilizadas na terapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dowell SF, Moore GW, Hutchins GM et al. The Spectrum of Pancreatic Pathology in Patients with AIDS. *Modern Pathology* 1990; 3:49-53.
2. Zazzo JF, Pichon F, Regnier B et al. HIV and the Pancreas. *The Lancet* 1987.
3. Joe L, Ansher AF, Gordin FM et al. Severe Pancreatitis in an AIDS Patient in Association With Cytomegalovirus Infection. *Southern Medical Journal* 1989; 82:1444-45.
4. Wallace MR, Brann OS. Gastrointestinal manifestations of HIV infection. *Review. Current gastroenterology reports.* 2000 Aug; 2(4):283-93.
5. Mallory Jr AFK, Kern F Jr. Drug-Induced Pancreatitis: A Critical Review. *Gastroenterology* 1980; 78:813-820.
6. Laguno M, Milinkovic A, de Lazzari E, Murillas J, Martínez E, Blanco JL et al. Incidence and risk factors for mitochondrial toxicity in treated HIV/HCV-coinfected patients *Antivir Ther* 2005; 10(3):423-9.
7. Yarchoan R, Pluda JM, Thomas RV, Mitsuya H, Brouwers P, Wyvill KM et al. Long-term toxicity/activity profile of 2',3'-dideoxyinosine in AIDS or AIDS-related complex. *The Lancet* 1990; 336:526-29
8. Van Dyke RB, Wang L, Williams PL, Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219C Team. Toxicities associated with dual nucleoside reverse-transcriptase inhibitor regimens in HIV-infected children. *J Infect Dis.* 2008 Dec 1;198(11):1599-608.
9. Chequer P, Santos VGV. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV, Ministério da Saúde, 1999. Disponível em: http://www.AIDS.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF23AE4891AD361903553A3174%7D/%7B54CD47065C149FAA08C21A225532B6E%7D/54recomendacoes_terapia.pdf Acessado em: 16.06.2002, 18:03.
10. Miller TL, Winter HS, Luginbuhl LM, Orav EJ, McIntosh K et al. Pancreatitis in pediatric human immunodeficiency virus infection. *The Journal of Pediatrics* 1992; 120:223-27.
11. Kodama T, Nada T, Yamamoto H, Morishita Y, Iinuma Y, Ichiyama S. Rinsho Biseibutshu Jinsoku Shindan Kenkyukai Shi. Evaluation of Cobas Core anti-HIV-1/HIV-2 EIA DAGS for the detection of antibodies to HIV by COBAS CORE 1999;10(1):43-50. Disponível em: http://www.roche-diagnostica.com.br/lab_system/download/pdf/AntiHIV12EIADAGS.pdf Acessado em: 27.01.2012, 14:53.
12. Tedder RS, Hughes A, N'jie H et al. Envelope cross-reactivity in Western Blot for HIV-1 and HIV-2 may not indicate dual infection. *Lancet* 1988; 11:927-930.
13. Bottiger B, Karlsson A, Andreasson F et al. Envelope cross-reactivity between Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Type 2 detected by different serological methods: Correlation between cross-neutralization and reactivity against the main neutralizing site. *J Virol* 1990; 64(7):3492-3499.

Endereço para correspondência:

SALIM KANAAN

Faculdade de Medicina – Departamento de Patologia

Rua: Marquês do Paraná, nº 303,

4º andar do prédio frontal do HUAP, sala 4

CEP: 24033-900 – Centro – Niterói – RJ

Tel.: 21 2629-9111

E-mail: kanaans@ig.com.br

Recebido em: 10.02.2010

Aprovado em: 27.04.2010

SUPERINFECÇÃO PELO HIV-1: UMA BREVE REVISÃO DA LITERATURA

HIV-1 SUPERINFECTION: A BRIEF LITERATURE REVISION

Alberto Saraiva Tibúrcio¹, Roberto S Salles², Felipe DL Passos³

RESUMO

Introdução: a superinfecção pelo HIV-1 pode ocorrer com cepas do mesmo subtipo (intrassubtipo), com cepas de subtipos diferentes (intersubtipo) do grupo M, entre os diferentes grupos (M, N, O) e com o HIV-2. A real incidência da superinfecção é incerta, pois depende de fatores ligados ao hospedeiro, ao agente infeccioso, ao tipo de estudo e a metodologias empregadas para a detecção do fenômeno. **Objetivo:** responder aos seguintes quesitos: Quais são as evidências da existência da superinfecção pelo HIV-1? Em qual momento a superinfecção ocorre? Sob que condições uma superinfecção pode ocorrer? Quais as consequências de uma superinfecção para uma pessoa já portadora do HIV-1 e para a saúde pública? **Métodos:** levantamento bibliográfico de artigos publicados em periódicos científicos, disponíveis *on-line*, localizados pelo PubMed, Medscape, SciELO e Lilacs sobre o tema reinfeção/superinfecção pelo HIV-1, no período de 2000 a 2010. Os artigos utilizados como referência abordam aqueles quesitos elencados pelo autor nos Objetivos. **Resultados:** quatro estudos procuraram avaliar o momento da superinfecção, a qual ocorreu durante a infecção aguda ou após o estabelecimento da resposta imunitária; houve correlação entre elevação súbita de carga viral e superinfecção em dois estudos; três estudos mostraram que a resposta imune à primoinfecção não foi suficiente para proteger contra a reinfeção; um estudo verificou que coinfeção e superinfecção tinham pior prognóstico. **Conclusão:** a incidência de reinfeções e o surgimento de recombinações são bem evidenciados pelas técnicas atuais de biologia molecular. Reinfeções já foram evidenciadas tanto na fase inicial quanto em fase mais avançada da infecção pelo HIV-1. Mais fatores inerentes aos indivíduos e ao HIV-1 precisam ser investigados para determinar com maior exatidão as condições que propiciam a reinfeção. A recombinação, com aumento da patogenicidade viral, é a consequência mais temida da superinfecção.

Palavras-chave: HIV-1, HIV, aids, DST, superinfecção, recombinação, revisão

ABSTRACT

Introduction: the HIV-1 superinfection can occur with strains of the same subtype (intrassubtype), with strains of different subtypes (intersubtype) in group M, between different groups (M, N, O) and with HIV-2. The true incidence of superinfection is uncertain because it depends on factors related to the host, the infectious agent, the type of study and methodologies used to detect the phenomenon. **Objective:** answer the following questions: What is the evidence of the existence of HIV-1 superinfection? At what time does superinfection occur? Under what conditions can superinfection occur? What are the consequences of superinfection for a person already carrying the HIV-1 and for the Public Health? **Methods:** bibliography of articles published in scientific journals available online, located by PubMed, Medscape, SciELO and Lilacs on the subject of re-infection / superinfection by HIV-1 in the period between 2000 and 2010. The articles used as reference address those questions listed by the author in the Objective. **Results:** four studies have attempted to assess the time of superinfection, which occurred during the acute infection or after the establishment of immune responses; there was correlation between sudden elevation of viral load and superinfection in two studies; three studies showed that the immune response to primary infection was not sufficient to protect against reinfection; a study has found that coinfection and superinfection had a worse prognosis. **Conclusion:** the incidence of reinfection and the appearance of recombination are well evidenced with the current techniques of molecular biology. Reinfections have been shown both in the initial stage and in the later stages of the HIV-1 infection. More factors related to individuals and to HIV-1 need to be investigated to determine more precisely the conditions that lead to reinfection. Recombination, with increase of the viral pathogenicity, is the most feared consequence of superinfection.

Keywords: HIV-1, HIV, aids, STD, superinfection, recombination, review

INTRODUÇÃO

Muitas infecções virais podem resultar em imunidade duradoura, protegendo o organismo infectado contra infecções subsequentes pelo mesmo vírus. No entanto, para outras infecções virais a ocorrência de superinfecções é possível¹. Em 2000, quando ainda nos perguntávamos se a superinfecção pelo HIV-1 seria um mito ou uma realidade, já havia uma preocupação por parte dos pesquisadores sobre os possíveis malefícios de uma segunda infecção com uma cepa mais virulenta, ocasionando uma progressão mais rápida da doença¹.

A superinfecção com o HIV-1 ocorre quando um indivíduo infectado com uma cepa de HIV-1 é reinfectado por uma segunda cepa heteróloga, a partir de um indivíduo diferente, após ter ocorrido a soroconversão²⁻⁴. Existem estudos publicados de indivíduos duplamente infectados com o HIV-1 e o HIV-2, com duas cepas de HIV-1 pertencentes a diferentes grupos (M, N ou O), com cepas pertencentes a diferentes subtipos do grupo M e com diferentes cepas do mesmo subtipo⁵.

A incidência da superinfecção tem variado entre 0 a 5% ao ano em diversos estudos empreendidos. Alguns fatores podem influenciar nesta incidência: diferenças no tipo de estudo (apenas extenso e cuidadoso *follow-up* pode detectar os casos de reinfeção) e na metodologia empregados, frequência de reexposições e características dos vírus estudados, proximidade genômica das cepas virais (a superinfecção intrassubtipo é mais difícil de detectar), a presença ou não de uma resposta imuno específica ao HIV-1 no momento de exposição ao segundo vírus²⁻⁷.

Ainda a respeito da incidência, ao comentar o estudo de caso apresentado por Jost⁹, Goulder e Walker perguntam-se se aquele caso não seria apenas a ponta do *iceberg*, sendo que a superinfecção seria um evento frequente e que poderia explicar a presença de vírus recombinantes em diferentes regiões do mundo⁶.

Os termos reinfeção e superinfecção muitas vezes são utilizados de forma indistinta na literatura²⁻⁷. Mas, à parte a correta denominação do fenômeno, a preocupação maior recai sobre as dificuldades impostas pelas reinfeções na confecção de vacinas², ou ainda, pela possibilidade de aquisição de uma cepa viral com genes de resistência a medicamentos^{8,9}.

Atualmente, diversos são os estudos publicados que demonstram a existência da reinfeção, embora ainda permaneça indefinida a frequência com que ela ocorra na população^{2,4,10-13}. Longe

¹Adjunto ao Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias – Instituição: Hospital Central do Exército – Rio de Janeiro.

²Professor associado da Disciplina de Virologia do Instituto Biomédico da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ

³Mestrando do Curso de Medicina Tropical, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ.

de querer esgotar o assunto sobre reinfecção/superinfecção pelo HIV-1, os autores do presente artigo pretendem colocar o foco de atenção sobre aspectos práticos acerca do tema, à luz dos conhecimentos atuais.

OBJETIVO

O presente artigo tem por objetivo responder aos quesitos expostos a seguir através de uma revisão da literatura sobre superinfecção. Quais são as evidências da existência da superinfecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo-1 (HIV-1)? Em qual momento ela ocorre? Sob que condições uma superinfecção pode ocorrer? Quais são as consequências de uma superinfecção para uma pessoa já portadora do HIV-1?

MÉTODOS

Levantamento bibliográfico de artigos publicados em periódicos científicos, disponíveis *on-line*, localizados pelo PubMed^a, Medscape^b, SciELO e Lilacs sobre o tema “reinfecção/superinfecção pelo HIV-1”, no período de 2000 a 2010. Os artigos utilizados como referência abordam os quesitos elencados previamente pelo autor, sobre os quais se pretende discorrer.

RESULTADOS

Dentre os 14 artigos selecionados pelo autor sobre “superinfecção”, oito deles eram estudos de casuística e estão representados no **Quadro 1**. Os resultados dos oito estudos foram publicados entre os anos de 2002 e 2007. Os tipos de estudos empreendidos foram estudo de caso (um), retrospectivo (dois), transversal (um) e prospectivo (quatro).

Quatro estudos procuraram avaliar o momento da superinfecção^{2,7,10,11}. Estes estudos mostraram que a superinfecção pode ocorrer durante a infecção aguda^{2,7} ou após o estabelecimento da resposta imunitária^{2,7,10,11}. Outro estudo não encontrou casos de superinfecção após infecção inicial estabelecida¹⁴. Três estudos chamaram a atenção para a elevação súbita de carga viral como indicio de possível superinfecção⁹⁻¹¹. Um destes estudos não conseguiu distinguir entre superinfecção ou seleção de HIV preexistente que coinfectava o paciente⁹.

Três estudos mostraram que a resposta imune à primoinfecção não foi suficiente para proteger contra a reinfecção^{2,10,12}. Dois des-

tes estudos destacam que o uso de terapia antirretroviral (TARV) pode influenciar na resposta imunológica^{10,12} e a fraca resposta com anticorpos neutralizantes favorece a superinfecção¹². No terceiro estudo, a TARV não influenciou na resposta imunológica, pois nenhuma das 36 pacientes ainda estava fazendo uso de medicação ao tempo da superinfecção².

Um dos estudos verificou que quatro casos de coinfeção e um de superinfecção evoluíram de maneira mais acelerada para forma clínica (aids) ou para CD4 menor que 200/mm³, em relação aos demais casos acompanhados⁵.

DISCUSSÃO

Elevações súbitas e significativas na carga viral plasmática, de forma inesperada, em pacientes que não estão fazendo uso de TARV, podem estar associadas a superinfecção pelo HIV-1¹⁰⁻¹¹. Uma superinfecção pode ser a causa de falha virológica (com elevação da carga viral plasmática maior que 1,0 log em período menor que 1 mês) em pacientes em com boa adesão à TARV e que vinham mantendo viremia indetectável⁹. Outras causas para elevações de carga viral seriam a interrupção da TARV, infecções oportunistas e outros tipos de infecções (p. ex., sexualmente transmissíveis e respiratórias), vacinações e a própria progressão da retrovirose¹¹. Entretanto, nem todos os casos comprovados de superinfecção se manifestam com elevações da carga viral plasmática².

Na investigação de um possível caso de superinfecção, deve-se considerar como fatores preditivos de reinfecção a manutenção de práticas sexuais desprotegidas e um nível elevado de prevalência da infecção pelo HIV na população¹¹. Por outro lado, uma ampla resposta humoral com anticorpos neutralizantes (NAbs) para o HIV-1, e também o uso da TARV, podem conferir proteção contra a superinfecção¹¹. No entanto, nem mesmo o uso da TARV garante proteção total, caso a cepa viral reinfecante seja resistente aos medicamentos em uso¹³.

Como evidenciar a superinfecção

Estudos que detectam cepas ou subtipos diferentes daqueles que causam a primoinfecção utilizam análise filogenética baseada no sequenciamento e na análise dos genes que codificam a transcriptase reversa¹⁰, a protease¹⁰, os genes *gag*¹⁰, *pol*⁵ e *env*^{5,10} do HIV-1, em plasma colhido no início do estudo e posteriormente, para fins de pareamento⁵. Quanto mais regiões do genoma do HIV-1 são sequenciadas, maior a sensibilidade da análise filogenética na detecção de casos de superinfecção².

A técnica de análise filogenética requer uma clonagem prévia da nova população viral infectante, o que exige uma quantidade mínima desta nova população sobre a população total de vírus. Quantidades mínimas indetectáveis de vírus reinfecante, não permitindo o achado de sequências virais desta cepa entre os clones examinados, podem resultar em frequência subestimada de reinfecção^{7,11,14}.

Superinfecções intersubtipos (A-J), são as mais frequentemente descritas porque os diferentes subtipos (**Figura 1**) diferem entre si, tanto quanto 30% em relação à sequência do gene *env* e acima de 15% em relação à sequência do gene *gag*, e assim as diferenças são mais facilmente detectadas^{4,6,13}.

Quadro 1 – Alguns estudos sobre superinfecção publicados na literatura.

Autor/Ano	Tipo de Estudo	Número de Reinfecções/ Número de Pacientes
Jost, 2002	Estudo de caso	1/1
Chakraborty <i>et al.</i> , 2003	Retrospectivo	1/8
Chakraborty <i>et al.</i> , 2004	Prospectivo	0/28
Gottlieb <i>et al.</i> , 2004	Retrospectivo	1/64
Chohan <i>et al.</i> , 2005	Prospectivo	3/20
Smith <i>et al.</i> , 2006	Prospectivo	3/14
Piantadosi <i>et al.</i> , 2007	Prospectivo	7/36
Jurriaans <i>et al.</i> , 2008	Transversal	2/14

^a Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acessado em: 30/06/2010.

^b Disponível em: <<http://www.medscape.com>>. Acessado em: 30/06/2010.

A **Figura 2** evidencia um caso de superinfecção intrassubtipo B^{4,10}. Logo após o diagnóstico da infecção primária, o paciente iniciou uso de antirretrovirais (ARV). Fez duas interrupções de tratamento, sendo que durante a segunda interrupção houve contato sexual desprotegido, com elevação da carga viral. No plasma, houve uma substituição do vírus “A” pelo “B”. Nas células mononucleares de sangue periférico (PBMC), ocorreu um *mix* dos dois vírus. Antes da superinfecção, apenas o vírus “A” estava presente no plasma e nas PBMC.

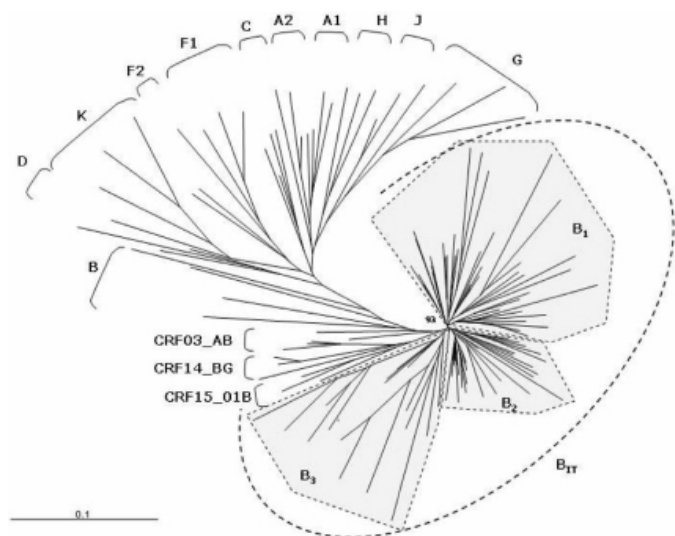


Figura 1 – Subtipos do HIV (Fonte: <http://www.retrovirology.com/content/figures/1742-4690-4-34-4-l.jpg>).

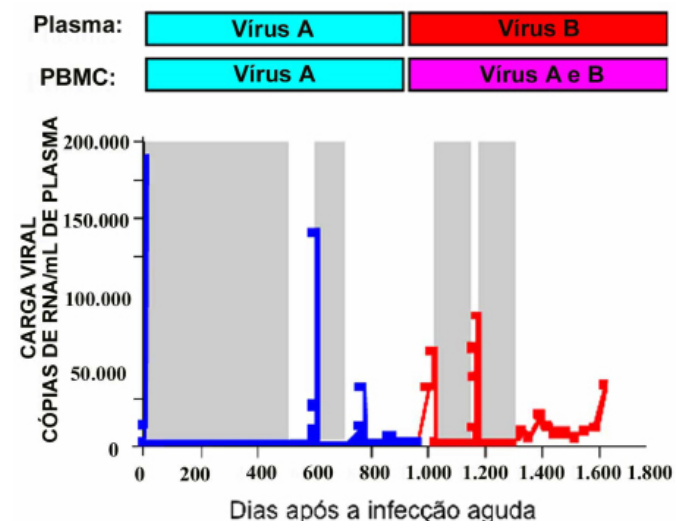


Figura 2 – Evidência de uma superinfecção intrassubtipo B. (Fonte: Allen TM, Altfeld M⁴).

Tanto nas superinfecções intersubtipo quanto nas intrassubtipo, os relatos de casos indicam que a infecção natural pelo HIV-1 não necessariamente induz imunidade protetora^{2,4}.

Momento em que ocorre a superinfecção

Para Blackard *et al.*, a superinfecção pode resultar da passagem simultânea de múltiplos vírus diferentes durante um único episódio de transmissão, ou da passagem sequencial de diferentes vírus durante vários episódios de transmissão⁸. Pode ser observa-

do que, para estes autores, o conceito de superinfecção está mais relacionado ao que ocorre em nível intracelular⁸. Outros autores entendem a superinfecção como uma sequência de infecções, em momentos diferentes (reinfecções)²⁻⁴.

Considerando a reinfecção pelo HIV-1 ocorrendo em diferentes momentos, parece haver um período (janela) de suscetibilidade de aproximadamente 3 anos a partir da primoinfecção³. Chohan *et al.* descrevem três casos de reinfecção ocorrendo num período médio de 355 dias, quando seria de se esperar que a resposta imunológica específica já estivesse desenvolvida⁷.

Através de metodologia envolvendo análises filogenéticas em pacientes recém-infectados (até 1 ano) e com histórico de exposição (sexo desprotegido), Marcus *et al.* estimaram que a incidência de infecções sequenciais pelo HIV-1 durante o primeiro ano da primoinfecção pode alcançar até 8%³. Por outro lado, estes pesquisadores não encontraram evidências de superinfecção em indivíduos na fase crônica da retrovirose³.

Chakraborty *et al.*, não tendo encontrado evidências de reinfecção em 14 casais sorocordantes acompanhados na fase crônica por um período de 1 a 4 anos, acharam mais plausível que a superinfecção fosse restrita a um curto período de tempo durante a infecção primária¹⁴.

Deve-se observar que a demonstração sequencial de diferentes cepas/subtipos de HIV-1 pode refletir aquisição sequencial (superinfecção), ou dupla infecção concomitante (coinfecção) com expressão sequencial dos vírus, devido à dinâmica da resposta imune³. Para discriminar superinfecção da coinfecção, podem ser utilizados o ensaio de mobilidade heterodúplex, o teste de rastreamento heterodúplex e a análise do grau de polimorfismo⁴.

Condições de ocorrência

A maioria dos casos de superinfecção descritos ocorreu ou durante a primoinfecção, ou nas interrupções estruturadas de tratamento, quando este foi iniciado na primoinfecção pelo HIV-1^{10,12}. Nestas duas situações, tanto a resposta imunológica humoral quanto a mediada por células apresentam-se ainda pouco desenvolvidas contra a infecção viral¹².

O fato de alguns indivíduos soropositivos sofrerem superinfecção, enquanto outros, não, pode refletir deficiências específicas na resposta imune entre os primeiros². Smith *et al.* verificaram que quantidades mínimas ou a ausência de anticorpos neutralizantes (NAbs) constituem fator predisponente à superinfecção¹².

A ocorrência de superinfecção na fase crônica da infecção pelo HIV-1 parece ser menos frequente que na fase inicial e, portanto, menos descrita na literatura. Respostas imunes antivirais, específicas e não específicas, e interferência viral podem constituir mecanismos que bloqueiam uma superinfecção em pacientes infectados na fase crônica³.

Quanto às reinfecções, Chohan *et al.* dizem que o *fitness* de replicação da cepa inicial não influi na ocorrência deste fenômeno. Nos três casos descritos por estes pesquisadores, a resposta imune ao primeiro vírus infectante forneceu pouca proteção contra a infecção por um segundo vírus de subtipo diferente, sendo que ainda é desconhecido se a suscetibilidade à reinfecção depende de serem as cepas virais do mesmo subtipo ou não⁷.

Consequências da superinfecção

Como consequência de uma superinfecção pode haver uma recombinação de material genético entre dois vírus geneticamente distintos durante o processo de transcrição reversa (**Figura 3**) que ocorre no interior de uma mesma célula (**Figura 4**)^{2,4,8,13}.

Ou seja, a superinfecção é condição necessária para que ocorra uma recombinação. Esta, por sua vez, pode produzir cepas com maior virulência, com resistência aos antirretrovirais, com alteração no tropismo celular, e pode também acelerar a progressão da infecção e aumentar a probabilidade de transmissão sexual devido

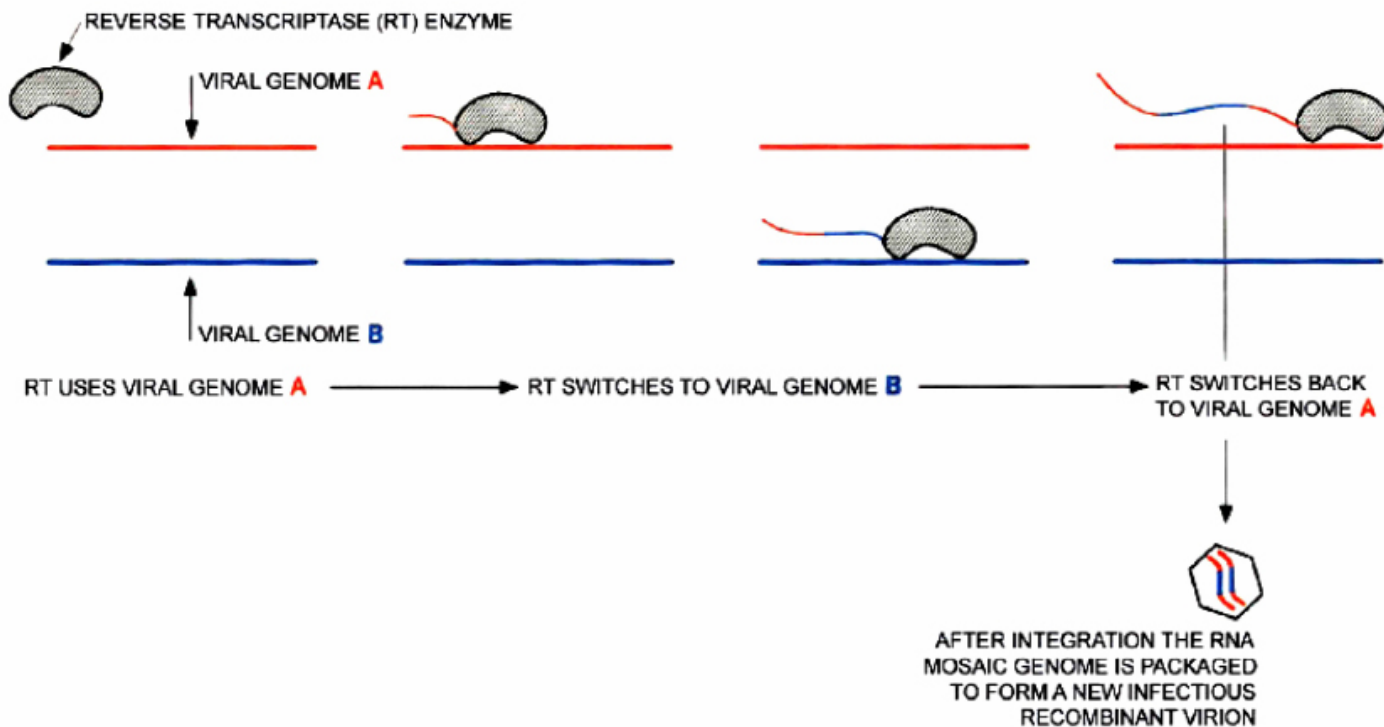


Figura 3 – Recombinação ocorrendo durante a transcrição reversa. (Fonte: Blackard JT, Cohen DE, Mayer KH.)

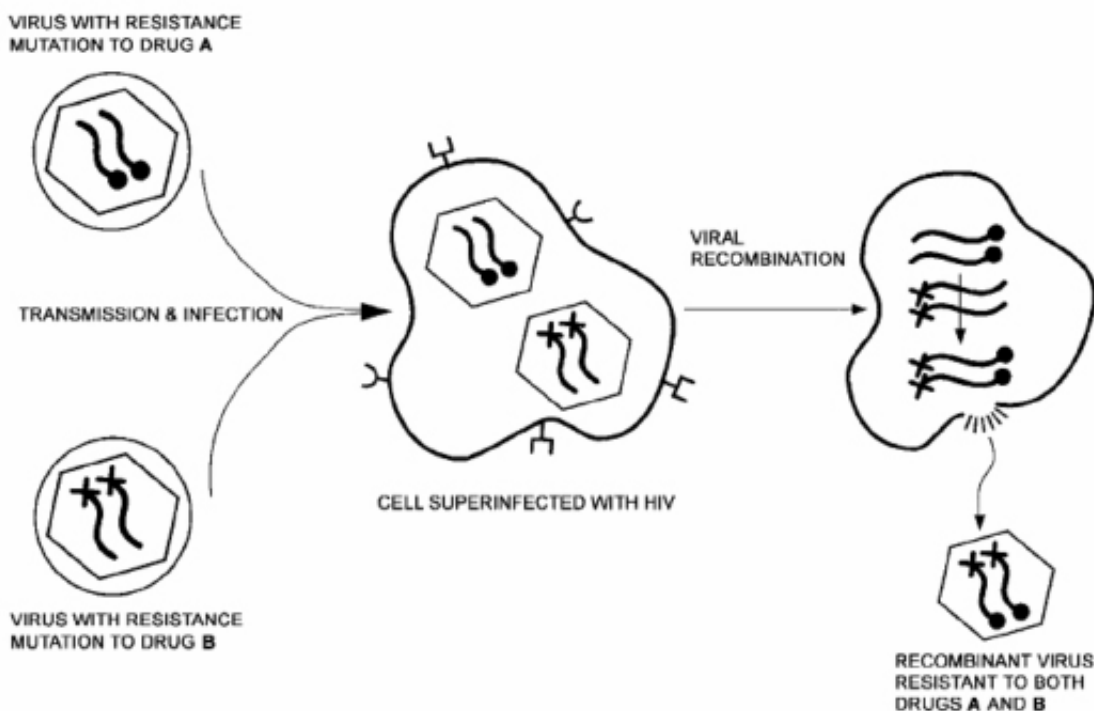


Figura 4 – Recombinação entre duas cepas virais dentro da mesma célula. (Fonte: Blackard JT, Cohen DE, Mayer KH.)

a uma elevação da carga viral⁸. Recombinações durante a replicação do HIV-1 provavelmente ocorrem com maior frequência do que a geração de mutações pontuais⁴. Atualmente são conhecidas 48 formas recombinantes circulantes do HIV-1 no mundo, sendo três delas descritas no Brasil (**Figuras 5 a 7**)^c.

Quanto à progressão, Gottlieb *et al.* encontraram que pacientes com dupla infecção (duas cepas diferentes), seja por coinfeção ou por superinfecção, apresentavam um maior risco de progressão acelerada para aids (forma clínica ou CD4 menor que 200/mm³) que pacientes com infecção por uma única cepa⁵, conforme mostra a **Figura 8**. Além disso, a associação entre “elevação na carga viral” e “substituição da cepa viral inicial pela reinfecção” sugere

que o *fitness* de replicação viral influencia na evolução clínica da superinfecção².

Estudo publicado em 1995 estimou que 10% das infecções pelo HIV no mundo eram devidas a formas recombinantes^{4,8} e estudos mais recentes mostram que o percentual pode chegar a mais de 20% em alguns países⁸.

No caso de um paciente sob TARV eficaz ser exposto a vírus com resistência fenotípica a medicamentos antirretrovirais, esta cepa mutante teria uma vantagem sobre a cepa selvagem sob controle, causando então falha terapêutica⁹. Esta falha terapêutica associada ao aumento na transmissibilidade é, sem dúvida, a consequência mais temida em termos de saúde pública.

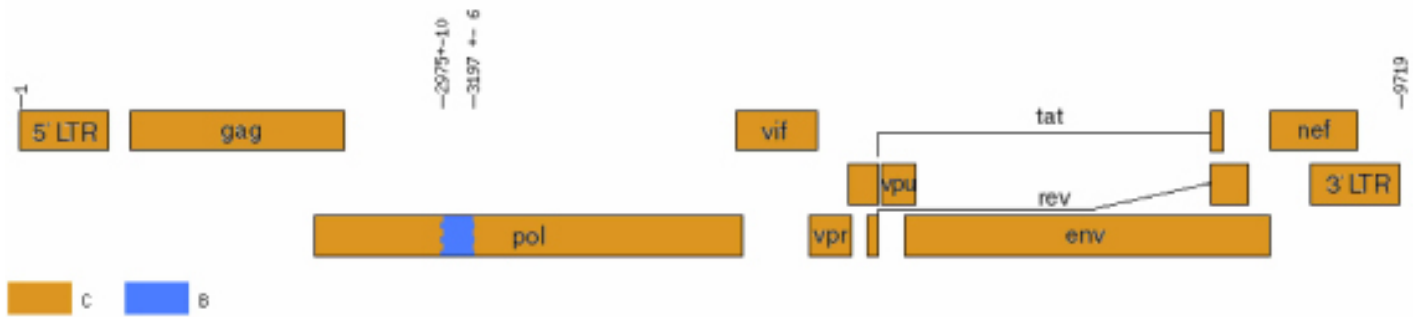


Figura 5 – Forma recombinante CRF31_BC.

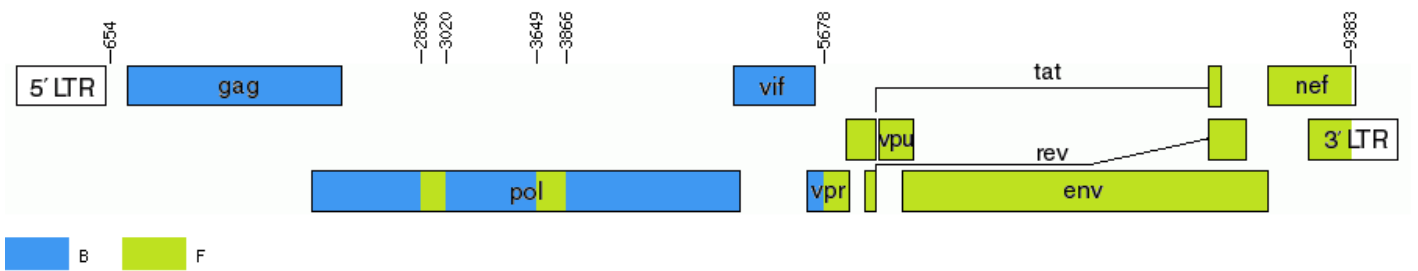


Figura 6 – Forma recombinante CRF39_BF.

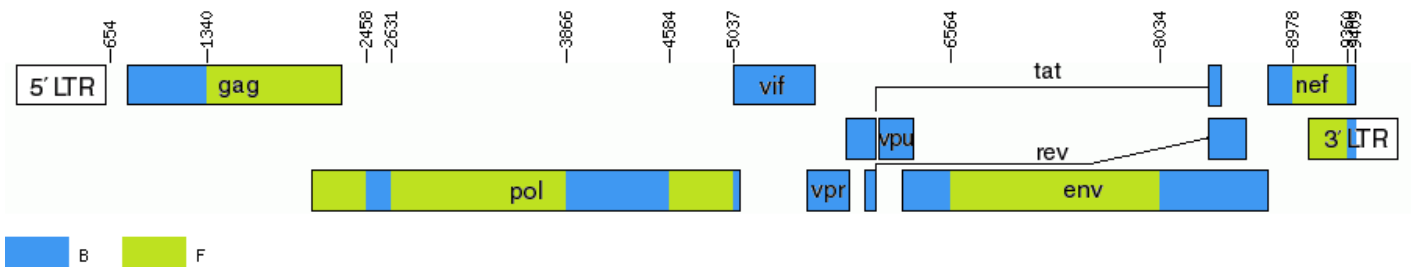


Figura 7 – Forma recombinante CRF40_BF.

^c HIV sequence Database. The Circulating Recombinant Forms (CRFs). Disponível em: <<http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/CRFs/CRFs.html>>. Acessado em 11 de julho de 2010.

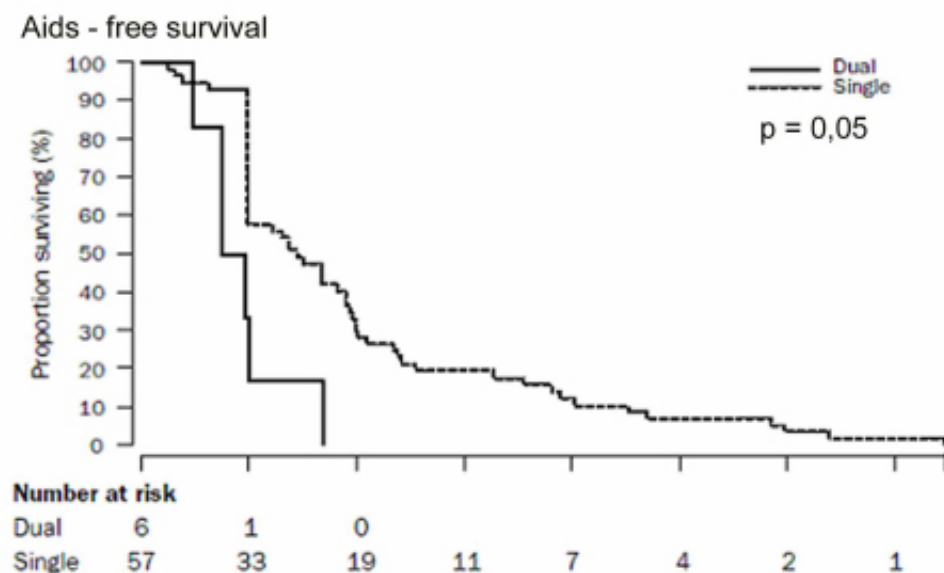


Figura 8 – Progressão para aids conforme número de cepas infectantes. (Fonte: Gottlieb GS, Nickle DC, Jensen MA, Wong KG, Grobler J, Li F et al.)

CONCLUSÃO

As técnicas atuais de biologia molecular permitem detectar a reinfecção por nova cepa do HIV-1 através de análise filogenética, bem como o surgimento de variantes recombinantes. É necessário examinar a maior proporção possível do genoma do HIV-1, na tentativa de detectar o máximo de superinfecções, evitando uma frequência subestimada do evento.

Quanto ao momento em que a reinfecção ocorre, as evidências disponíveis até o presente apontam para uma incidência maior na fase inicial da retrovirose, quando uma resposta imunitária ainda não está plenamente desenvolvida. Porém, reinfecções em fases mais tardias também já foram detectadas. Estudos prospectivos desde o momento da primoinfecção e por longo período de *follow up* também são necessários para determinar com maior precisão os momentos de reinfecção.

Quantidades mínimas ou ausência de anticorpos neutralizantes foram implicadas em uma suscetibilidade aumentada à reinfecção. Porém, ainda são necessárias futuras investigações e pesquisas de outros fatores inerentes aos pacientes e ao HIV-1.

A recombinação entre cepas virais distintas, com aumento da patogenicidade viral, é a consequência mais temida, tanto em nível individual quanto em termos de saúde pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vernazza PL, Bernasconi E, Hirschel B. Mythos oder Realität? Schweiz Med Wochenschr 2000; 130: 1101-4.
2. Piantadosi A, Chohan B, Chohan V, McClelland RS, Overbaugh J. Chronic HIV-1 infection frequently fails to protect against superinfection. PLoS Pathogens 2007; 3(11): 1745-60.
3. Marcus JL, McConnell JJ, Grant RM. HIV superinfections vs dual initial infection: what clinicians and patients should know. Medscape Infectious

Diseases. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/504811>. Acessado em: 07/07/2010.

4. Allen TM, Altfield M. HIV-1 superinfection. J Allergy Clin Immunol 2003; 112 (5): 829-35.
5. Gottlieb GS, Nickle DC, Jensen MA, Wong KG, Grobler J, Li F et al. Dual HIV-1 infection associated with rapid disease progression. The Lancet 2004; 363: 619-22.
6. Goulder PJR, Walker BD. HIV-1 superinfection – a word of caution. N Engl J Med 2002; 347(10): 756-8.
7. Chohan B, Lavreys L, Rainwater SMJ, Overbaugh J. Evidence for frequent reinfection with human immunodeficiency virus type 1 of a different subtype. Journal of Virology 2005; 79(16): 10701-8.
8. Blackard JT, Cohen DE, Mayer KH. Human immunodeficiency superinfection and recombination: current state of knowledge and potential clinical consequences. Clin Infect Dis 2002; 34: 1108-14.
9. Chakraborty B, Kiser P, Rangel HR, Weber J, Mirza M, Marotta ML et al. Can HIV-1 superinfection compromise antiretroviral therapy? AIDS 2003; 18(1): 132-4.
10. Jost S, Bernard MC, Kaiser L, Yerly S, Hirschel B, Samri A et al. A patient with HIV-1 superinfection. N Engl J Med 2002; 347(10): 731-6.
11. Jurriaans S, Kozaczynska K, Zorgdrager F, Steingrover R, Prins JM, van der Kuyl AC et al. A sudden rise in viral load is infrequently associated with HIV-1 superinfection. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 47(1): 69-73.
12. Smith DM, Strain MC, Frost SDW, Pillai SK, Wong JK, Wrin T et al. Lack of neutralizing antibody response to HIV-1 predisposes to superinfection. Virology 2006; 355: 1-5.
13. Blick G, Kagan RM, Coakley E, Petropoulos C, Maroldo L, Greiger-Zanlungo P et al. The probable source of both the primary multidrug-resistant (MDR) HIV-1 strain found in a patient with rapid progression to AIDS and a second recombinant MDR strain found in a chronically HIV-1-infected patient. J Infect Dis 2007; 195: 1250-9.
14. Chakraborty B, Valer L, de Mendoza C, Soriano V, Quiñones-Mateu ME. Failure to detect human immunodeficiency virus type 1 superinfection in 28 HIV-seroconcordant individuals with high risk of reexposure to the virus. AIDS Research and Human Retroviruses 2004; 20(9): 1026-31.

Endereço para correspondência:

ALBERTO SARAIVA TIBÚRCIO

Hospital Central do Exército
Setor de Doenças Infecciosas e Parasitárias
Rua Francisco Manuel, 126
Benfica – Rio de Janeiro – RJ
Tel.: 21 3891-7000
E-mail: adstro@ibest.com.br

Recebido em: 14.05.2010

Aprovado em: 28.05.2010

CANDIDÍASE

CANDIDIASIS

Leonardo S Barbedo¹ & Diana BG Sgarbi²

RESUMO

A candidíase ou candidose é uma micose oportunista primária ou secundária, endógena ou exógena, reconhecida como doença sexualmente transmissível (DST), causada por leveduras do gênero *Candida*. As lesões podem variar de superficiais a profundas; brandas, agudas ou crônicas; envolvendo diversos sítios, tais como boca, garganta, língua, pele, couro cabeludo, genitálias, dedos, unhas e por vezes órgãos internos. Espécies desse gênero residem como comensais fazendo parte da microbiota normal do trato digestório de 80% dos indivíduos saudáveis. A epidemiologia da candidíase depende da predisposição do hospedeiro (imunodepressão), carga parasitária e virulência fúngica, logo, quando estes três fatores estão presentes, as espécies do gênero *Candida* tornam-se agressivas, portanto, patogênicas. Das quase 200 espécies, aproximadamente 10% são consideradas agentes etiológicos, sendo que as principais de interesse clínico são *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* e *C. lusitaniae*, porém casos de espécies emergentes como *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. famata*, *C. utilis*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. inconspicua*, *C. viswanathii*, dentre outras, estão sendo relatados devido à alta frequência com que colonizam e infectam o hospedeiro humano. O diagnóstico laboratorial da candidíase baseia-se essencialmente na presença de blastoconídios no exame direto e observação da cultura leveduriforme de coloração creme e aspecto pastoso em ágar Sabouraud. Quanto às manifestações clínicas, podemos dividi-las em cutâneo-mucosas, sistêmicas e alérgicas. As lesões são úmidas e recobertas por uma pseudomembrana esbranquiçada que, ao ser removida, apresenta fundo eritematoso, quando em mucosas; e lesões-satélites eritematosas de aspecto descamativo, quando cutâneas. A retirada dos fatores predisponentes e o restabelecimento da imunidade, combinados com derivados azólicos e poliênicos, são os principais tratamentos da candidíase.

Palavras-chave: candidíase, candidose, *Candida albicans*, *Candida* spp.

ABSTRACT

The candidiasis or candidosis is a secondary or primary opportunistic mycosis, endogenous or exogenous, recognized as a sexually transmitted disease (STD), caused by yeasts of the genus *Candida*. The lesions can vary from superficial to deep; moderate, acute or chronic; involving several sites such as mouth, throat, tongue, skin, scalp, genitals, fingers, nails and sometimes internal organs. Species of this genus reside as commensals taking part of normal microbiota of the gastrointestinal tract of 80% of healthy individuals. The candidiasis epidemiology depends on the host predisposition (immunosuppression), parasitic load and fungal virulence, so when these three factors are present, the species of the genus *Candida* become aggressive, therefore pathogenic. From the nearly 200 species, approximately 10% are considered etiological agents, the main of clinical interest are *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* and *C. lusitaniae*, but cases of emerging species how *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. famata*, *C. utilis*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. inconspicua*, *C. viswanathii*, among others, are being reported due to the high frequency that colonize and infect the human host. The laboratory diagnosis of candidiasis is mainly based on the presence of blastoconidia on direct examination and observation of the culture yeast of cream colored and doughy aspect on Sabouraud agar. The clinical manifestations can be divided into mucocutaneous, systemic and allergic. The lesions are moist and covered with a whitish pseudomembrane which, when removed, shows an erythematous background, while in mucous and; erythematous satellite lesions with aspect scaly, while cutaneous. Remove the predisposing factors and the restoration of the immunity, combined with azole and polyene, are the main treatments for candidiasis.

Keywords: candidiasis, candidosis, *Candida albicans*, *Candida* spp.

INTRODUÇÃO

Doenças causadas por fungos passaram a receber maior atenção no século passado, principalmente nas 2 décadas finais, com o advento da aids, avanços nas terapêuticas de doenças de base, maior uso de antibacterianos, aprimoramento de técnicas de transplantes, enfim, com a maior sobrevivência de pacientes de variadas enfermidades. A descoberta de que a redução da população dos linfócitos CD4⁺ predispõe os pacientes a várias infecções fúngicas flagrou uma nova área na suscetibilidade do hospedeiro às doenças. Dentre os fungos responsáveis por doenças em indivíduos imunodeprimidos, e nos aparentemente saudáveis, encontramos as espécies do gênero *Candida*¹.

OBJETIVO

Este trabalho é uma revisão bibliográfica sobre candidíase e atualização das espécies emergentes de *Candida* isoladas, descritas em casos clínicos, assim como complicações decorrentes de agravamento de pacientes e suscetibilidade ou resistência antifúngica das diferentes espécies. Se retratássemos a candidíase apenas como

DST, restringiríamos-nos aos casos de candidíase vulvovaginal, balanite e a candidíase oral, e deixaríamos à parte o potencial das diversas espécies em se adaptar a diferentes ambientes do hospedeiro e causar variadas manifestações clínicas, incluídas as DST.

Na atualidade, não podemos analisar uma doença infecciosa de forma limitada às manifestações clínicas específicas às localidades anatômicas, desde que o agente causal possa ter capacidade de disseminação, especialmente em pacientes imunodeprimidos, levando a quadros fatais. Nosso objetivo, com base na pesquisa de literatura atual, é de enfatizar a importância desse agente infeccioso, oportunista sim, *Candida* spp.

MÉTODO

Foi feita pesquisa bibliográfica dos últimos 30 anos, utilizando as bases de dados CAPES, SciELO, BIREME, HighWire e PubMed; livros e o site da ANVISA. O critério de escolha para inclusão dos artigos priorizou os trabalhos de revisão, artigos mais recentes, todos esses com busca pelas palavras-chave: *Candida*, *candidiasis* e *candidosis*.

Candidíase

Candidíase ou candidose é uma micose causada por leveduras do gênero *Candida*, em que a lesão pode ser branda, aguda ou

¹ Mestrando em Microbiologia e Parasitologia Aplicadas da UFF, bolsista REUNI.

² Professora Associada de Micologia, MIP/UFF.

crônica, superficial ou profunda, e de espectro clínico bem variável. O principal agente das candidíases é a *C. albicans*. A maioria dos estudos mostra que esta espécie constitui 60% dos isolados de amostras clínicas. Uma vez que esta levedura faz parte da microbiota humana, ela é considerada uma micose oportunista. No entanto, algumas considerações devem ser levadas em conta, e frequentemente na literatura encontramos outros agentes da candidíase, como por exemplo: *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. lusitanae*, *C. viswanathii*, *C. famata*, dentre outras, sendo que todas estas espécies têm sido isoladas de casos clínicos^{2,3}.

Espécies de *Candida* residem como comensais, fazendo parte da microbiota normal dos indivíduos saudáveis. Todavia, quando há uma ruptura no balanço normal da microbiota ou o sistema imune do hospedeiro encontra-se comprometido, as espécies do gênero *Candida* tendem a manifestações agressivas, tornando-se patogênicas. Quanto à origem, pode ser endógena, quando oriunda da microbiota; ou exógena, como uma DST^{1,4}.

As leveduras do gênero *Candida* têm grande importância, pela alta frequência com que infectam e colonizam o hospedeiro humano. Espécies de *Candida* são encontradas no tubo gastrointestinal em 80% da população adulta saudável. Entre as mulheres, cerca de 20 a 30% apresentam colonização por *Candida* vaginal, e em hospitais, o gênero *Candida* responde por cerca de 80% das infecções fúngicas documentadas, representando um grande desafio aos clínicos de diferentes especialidades devido às dificuldades diagnósticas e terapêuticas das infecções causadas por tais agentes. Infecções por *Candida* envolvem um espectro amplo de doenças superficiais e invasivas oportunistas, acometendo pacientes expostos a uma grande diversidade de fatores de risco. Infecções de pele e mucosas podem ser documentadas em pacientes saudáveis, mas com pequenas alterações locais de resposta do hospedeiro no sítio da infecção. Por outro lado, infecções sistêmicas por *Candida* podem comprometer vísceras como resultado de disseminação hematogênica, complicações infecciosas estas geralmente documentadas em pacientes críticos, portadores de doenças degenerativas e/ou neoplásicas⁵.

Morfologia e Ciclo Celular (Modelo *C. albicans*)

C. albicans é uma levedura diploide com história de dimorfismo fúngico invertido, enquanto outros fungos se encontram na natureza na fase miceliana e causam doenças no homem na fase leveduriforme, *C. albicans* comporta-se de modo contrário⁶. A biologia de *C. albicans* apresenta diferentes aspectos, entre eles, a habilidade de se apresentar com distintas morfologias. A fase unicelular leveduriforme pode gerar um broto e formar hifas verdadeiras. Entre esses dois extremos, brotamento e filamentação, o fungo ainda pode exibir uma variedade de morfologias durante seu crescimento, formando assim as pseudo-hifas, que na realidade são leveduras alongadas unidas entre si. A mudança na morfologia de fase leveduriforme para filamentosa pode ser induzida por uma variedade de condições ambientais, como variação de temperatura e de pH⁷.

Mudanças na micromorfologia ocorrem em função da expressão genética, que se reflete na macromorfologia do desenvolvimento leveduriforme quanto à cor, que pode ser do branco ao creme, e ao aspecto, pastoso, brilhoso ou opaco. Porém, o estado leveduriforme pode evoluir para filamentoso, ou até mesmo uma mescla de células fúngicas leveduriformes e filamentosas^{7,8}.

O critério para a diferenciação entre hifa verdadeira e pseudo-hifa está na observação da formação do tubo germinativo (hifa verdadeira). A partir da célula leveduriforme, na formação da hifa verdadeira não há a constrição entre a célula-mãe e o filamento, já pseudo-hifas possuem a constrição entre a célula-mãe e o comprimento do filamento^{7,9}.

Diferença maior entre a hifa verdadeira e a pseudo-hifa está na organização de seus ciclos celulares. Em *C. albicans*, os termos hifa e tubo germinativo são considerados frequentemente sinônimos. A hifa que se projeta do primeiro ciclo celular, antes da formação do septo, é chamada de tubo germinativo, termo que deveria ser usado para descrever o alongamento que desenvolve a hifa. O termo hifa refere-se a toda não ramificação e aos filamentos que contêm mais de um septo e ausência de constrições. No primeiro ciclo celular da pseudo-hifa, o anel do septo aparece entre a célula-mãe e a célula-filha antes do surgimento do broto. O processo de mitose é iniciado e, quando se completa, as células separam-se, com a formação de um septo composto principalmente de quitina. Em se tratando de ciclo celular de pseudo-hifa e levedura, não existem muitas diferenças, com exceção do alongamento e da separação da célula por completo, permitindo a formação do septo, sendo que na pseudo-hifa as formações do septo e da constrição coincidem no mesmo ponto. A formação da hifa verdadeira é mais distinta, a partir da fase leveduriforme surge o tubo germinativo antes do ciclo celular, logo há a formação do primeiro septo entre o alongamento do broto e não entre a célula-mãe e a célula-filha, como nas leveduras e pseudo-hifas. A primeira divisão nuclear não ocorre entre a célula-mãe e a célula-filha, como nas leveduras e pseudo-hifas, pois o núcleo migra para fora da célula-mãe e divide-se no prolongamento, logo finda a mitose e instala-se o septo no tubo germinativo^{7,9}.

Em *C. albicans*, a orientação do tubo germinativo em estado leveduriforme e pseudo-hifa é determinada pelo polarissoma (complexo de proteínas envolvidas na orientação do crescimento do tubo germinativo), enquanto na formação do tubo germinativo de hifa verdadeira a orientação é determinada tanto pelo polarissoma como pelo *spitzenkorper* (estrutura responsável pelo crescimento e desenvolvimento polarizado encontrada apenas em hifas verdadeiras)^{9,10}.

Clamidoconídios (clamidosporos) são estruturas de resistência encontradas em *C. albicans*, são formadas quando o fungo se encontra em um local onde não há todos os nutrientes necessários para seu desenvolvimento, como por exemplo, meios de cultura feitos à base de arroz e milho, como o industrializado *corn meal*. A formação de clamidoconídios sob condições específicas é uma das maneiras eficientes de se distinguir *C. albicans* de *C. dubliniensis*⁹.

O fenômeno de *switching* tem sido muito investigado nos últimos anos em *C. albicans*. Esse fenômeno entre células brancas e opacas, inicialmente identificado como uma transição celular, está limitado a apenas algumas linhagens. As células leveduriformes “brancas” são ovóides e formam colônias geralmente de cor creme. As células leveduriformes “opacas” são alongadas e formam colônias acinzentadas. Recentes evidências estabeleceram que este fenômeno está ligado à “sexualidade” de *C. albicans*, que requer genes homocigotos para o *locus* MTL. A diferença não fica somente na morfologia; células leveduriformes “brancas” possuem estilo de vida fermentativo, enquanto células leveduriformes “opacas” mostram características de metabolismo oxidativo^{9,11,12}.

De Comensal a Patógeno

Numerosos fatores contribuem para as infecções fúngicas, dentre os quais podemos destacar: o rompimento das barreiras cutânea e mucosa, disfunção dos neutrófilos, defeito na imunidade mediada por células, desordem metabólica, exposição direta aos fungos, extremos de idade (recém-nascidos e idosos), desnutrição aguda, longo tratamento com antibióticos, quimioterapia, transplantes, resistência a antifúngicos, dentre outros¹³.

Os microrganismos comensais tornam-se patogênicos caso ocorram alterações nos mecanismos de defesa do hospedeiro (imunodepressão) ou o comprometimento de barreiras anatômicas secundárias, como queimaduras ou procedimentos médicos invasivos. Alterações dos mecanismos de defesa do hospedeiro podem ser decorrentes de mudanças fisiológicas características da infância (prematuridade) e do envelhecimento ou, mais frequentemente, associadas a doenças degenerativas, neoplásicas, imunodeficiências congênitas ou adquiridas e imunodepressão induzida por atos médicos⁵.

C. albicans tem sucesso em ambos os casos, como comensal e como patógeno em hospedeiros humanos e animais, podendo colonizar em larga extensão diferentes sítios anatômicos. A transição do estado comensal para “parasita” requer um hospedeiro suscetível, mas também um processo de ativação. A expressão gênica de *C. albicans* é regulada por uma interação entre hospedeiro e patógeno. Programas transcricionais associados à transformação de estado leveduriforme para estado filamentosos contribuem também para a invasão no hospedeiro. Isto não é apenas o primeiro passo para a transição de comensal a “agressor”, mas prepara a *Candida* para os subsequentes passos da infecção¹⁴.

Apesar de uma morfologia flexível ser uma contribuição para a virulência fúngica, nenhum dado molecular deixou claro e estabelecido que a morfogênese fúngica junto com outros fatores de virulência, nem as formas específicas de *Candida*, são consideradas absolutamente indicativas de saprofitismo ou infecção em determinado sítio no hospedeiro. A adaptação do fungo *in vivo* provavelmente reflete sua variabilidade frente a microambientes e à natureza em que esses oportunistas sobrevivem¹⁵.

Enquanto a hifa é a morfologia que melhor transpõe barreiras, devido ao seu desenvolvimento filamentosos, a fase leveduriforme, por sua morfologia arredondada, é a melhor para a disseminação eficiente. Em geral, a forma de levedura predomina durante a colonização no hospedeiro sadio, enquanto as hifas surgem frente a deficiência do sistema imune. Portanto, ambas as formas são de grande importância na patogênese, uma vez que elas são requeridas em diferentes situações no hospedeiro¹⁶.

A patogênese da candidíase é facilitada por vários fatores de virulência envolvidos em funções, tais como: 1. aderência às células do hospedeiro pelas adesinas, como por exemplo a família do gene *ALS* (*agglutinin-like sequence*) em *C. albicans*, que codifica diferentes glicoproteínas de superfície celular implicadas no processo de adesão em superfícies do hospedeiro¹⁷; 2. morfogênese (dimorfismo fúngico), levedura, pseudo-hifa, hifa verdadeira e clamidoconídios^{7,17,18}; 3. variação fenotípica (tipo conjugante sexuado, fenômeno de *switching*)^{11,12,17}; 4. sobrevivência dentro de fagócitos¹⁹; 5. modulação do sistema imune, mananas e manoproteínas são capazes de regular (ativar e desativar) a ação das defesas do hospedeiro²⁰; 6. adaptação ao ambiente oxidativo, determinada pelo genoma selvagem de *C. albicans*, em que genes são temporariamente induzidos ou reprimidos em função do óxido nítrico²¹;

7. sequestro de ferro, principalmente na candidíase hematogênica, em que é capaz de adquirir (*C. albicans*) o ferro a partir da transferrina²²; 8. variação de temperatura e do pH, componentes cruciais para adaptação a diferentes sítios no hospedeiro^{23,24}; 9. toxinas (cândida-toxina)²⁵; e 10. enzimas hidrolíticas, as principais enzimas produzidas são as proteinases, que hidrolisam ligações peptídicas, e as fosfolipases, que hidrolisam os fosfoglicerídeos¹⁷.

Sabe-se que nenhum fator de virulência é dominante, ou seja, a patogênese depende de uma expressão coordenada de múltiplos genes de uma forma apropriada para as condições do sítio de infecção e fatores ligados ao hospedeiro. Considerando-se que as condições diferem muito nos diversos sítios de infecção, é bem provável que genes selecionados associados à virulência sejam importantes para tipos específicos de candidíase. Mas essa hipótese não tem sido muito avaliada. Além disso, a extensão com que os fatores de virulência contribuem para a colonização ou para o processo de doença não está definitivamente esclarecida²⁶.

Espécies do Gênero *Candida*

Nos últimos anos, vem aumentando o número de micoses causadas por espécies de *Candida* não *albicans*. Em 1963, eram conhecidas apenas cinco espécies de *Candida* como causadoras de doenças em humanos, incluindo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. stellatoidea* (*C. albicans* var. *stellatoidea*) e *C. guilliermondii*. Em 2003, Colombo e Guimarães⁵ relataram que até aquele momento eram conhecidas cerca de 17 espécies de *Candida* (gênero com quase 200 espécies conhecidas) causadoras de micoses superficiais ou invasivas em seres humanos. As principais espécies de interesse clínico são: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* e *C. lusitaniae*. Entretanto, tem sido progressivo o relato de casos de doenças superficiais e invasivas relacionadas a espécies emergentes de *Candida*, envolvendo isolamentos de *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. famata*, *C. utilis*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. inconspicua*, dentre outras^{5,27}.

As espécies do gênero *Candida*, segundo a taxonomia, localizam-se em: Reino Fungi, Filo Ascomycota, Classe Saccharomycetes, Ordem Saccharomycetales, Família Saccharomycetaceae²⁸. A seguir, descrevemos um resumo das principais espécies patogênicas, incluindo as emergentes.

Candida albicans

C. albicans é, sem dúvida alguma, a espécie mais frequentemente isolada de infecções superficiais e invasivas em diversos sítios anatômicos e como causa de candidíase em todas as partes do mundo. É a espécie de *Candida* com maior conhecimento patogênico, devido à diversidade de fatores de virulência descobertos. Habitualmente se considera que a origem de *C. albicans* causadora de infecções seja a microbiota do trato digestório humano (organismo comensal), porém diversos casos têm sido relatados de forma horizontal. *C. albicans* foi o primeiro fungo zoopatogênico que teve o seu genoma sequenciado (organismo diploide com oito pares de cromossomos), o que possibilita uma variedade de experimentos e, por conseguinte, um grande avanço na biologia deste fungo, principalmente na expressão dos genes. Esta espécie é naturalmente sensível a todas as drogas antifúngicas de uso sistêmico, mas casos de resistência adquirida a azólicos são conhecidos em pacientes expostos prolongadamente a estes medicamentos. Quanto à resistência a anfotericina B, os relatos são mínimos^{5,29,30}.

Candida ciferrii

C. ciferrii é uma levedura cujo estado teleomorfo corresponde ao *Stephanoascus ciferrii*. A assimilação de inositol é uma característica quase exclusiva desta espécie, compartilhada com poucas deste mesmo gênero, como *Candida curvata* e *Candida hellenica* (leveduras de origem ambiental), e com outros gêneros como *Cryptococcus* e *Trichosporon*, dos quais se diferencia facilmente pela hidrólise da ureia. *C. ciferrii* pode ser isolada do solo e de animais, sendo que a primeira descrição dessa levedura foi realizada em 1965. No ser humano já foram descritos casos de oncomicoses, candidemias, infecções em imunodeprimidos e uma forma disseminada em um paciente com leucemia mieloide aguda. Relatos de casos demonstram que *C. ciferrii* é resistente ao fluconazol³¹⁻³³.

Candida dubliniensis

C. dubliniensis (identificada em 1995 em Dublin, Irlanda) é uma espécie de levedura patogênica fenotípica, genética e filogeneticamente semelhante à *C. albicans*. Apesar de serem bem próximas, a *C. albicans* é significativamente mais patogênica. *C. dubliniensis* é comumente associada a mucosa oral, pacientes com infecções pelo HIV e paciente diabéticos, embora seja identificada como comensal em cavidade oral de uma minoria de indivíduos saudáveis. Apesar de pacientes com infecções sistêmicas por *C. dubliniensis* terem se recuperado, este incidente por *C. albicans* está bem longe de acontecer. *C. dubliniensis* é responsável por cerca de 2% das candidemias. As razões pela grande diferença entre a virulência de *C. dubliniensis* e *C. albicans* são alvos de investigações detalhadas (modelos de estudos com animais); recentemente se observou que *C. dubliniensis* tem a capacidade reduzida de produzir hifas, resultando assim em menores níveis de colonização e invasão tecidual³⁴⁻³⁶.

Em estudo realizado com 548 amostras armazenadas no banco de leveduras do Laboratório Especial de Micologia, UNIFESP, verificou-se que 2% das amostras armazenadas originalmente como *C. albicans* eram na verdade *C. dubliniensis*. A diferença entre ambas as espécies se faz por provas de assimilação de carboidratos, temperatura de crescimento, coloração das colônias no meio chromagar *Candida* (para alguns autores, diferentes tons de verde sugerem a distinção entre elas), produção de clamidosporos, diferenças antigênicas e por sequências de DNA, dentre outras. *C. dubliniensis* tem maior facilidade em desenvolver resistência a azólicos^{5,37}.

Candida famata

C. famata (também conhecida como *Debaryomyces hansenii* e *Torulopsis candida*) é usualmente encontrada em alguns alimentos, incluindo laticínios. *C. famata* é um patógeno oportunista que habita a cavidade oral do homem como comensal. Antes se pensava que *C. famata* não fosse patogênica para os seres humanos, todavia, casos clínicos desta levedura têm sido relatados como oncomicoses, fungemias, alveolites, peritonites, endoftalmite (retinopatia), infecções no mediastino e no sistema nervoso central. Diferentes pesquisas em fungemias humanas revelaram que *C. famata* é responsável por 0,2 a 2% do total de casos. Em comparação com *C. albicans*, *C. famata* é menos suscetível aos azólicos³⁸⁻⁴⁰.

Candida glabrata

C. glabrata pode ser considerada como saprófita e não patogênica na microbiota normal de indivíduos saudáveis, porém nas duas

últimas décadas, como consequência de drogas imunodepressoras e com o advento da aids, *C. glabrata* aumentou significativamente como agente de infecções em seres humanos, chegando a ser o segundo ou terceiro patógeno em casos de candidíases, principalmente em ambientes hospitalares. Comparando-se a mortalidade entre outras espécies de *Candida* não *albicans*, a da *C. glabrata* é relativamente alta. Mais especificamente a mortalidade é em torno de 50% em pacientes com câncer e 100% quando em complicações de transplante de medula óssea. De forma surpreendente, apesar de uma alta taxa de mortalidade, *C. glabrata* demonstra uma baixa virulência em modelos de infecções com animais. *C. glabrata* emerge como um notável agente patogênico de mucosa oral e pode promover infecção concomitante com *C. albicans* e, em paciente com câncer ou HIV-positivo, associada à infecção orofaríngea, pode ser mais severa e mais difícil de ser tratada que infecções por *C. albicans*^{41,42}.

C. glabrata, em relação a outras espécies de *Candida*, não é um fungo dimórfico, apresenta-se como blastoconídio tanto no ambiente como quando patógeno, e especialmente não forma pseudo-hifas em temperaturas acima de 37°C. Os blastoconídios de *C. glabrata* são menores que os de *C. albicans*, porém quando em meio de Sabouraud, formam colônias homogêneas, brilhantes, de coloração creme, como qualquer outra espécie de *Candida*⁴³.

Isolados clínicos de *C. glabrata* apresentam menor sensibilidade ao fluconazol, consequentemente, um aumento nos índices de colonização e infecção por *C. glabrata* tem sido observado em diferentes grupos de pacientes com exposição prolongada ao fluconazol. Além dos problemas terapêuticos de infecções por *C. glabrata* associados aos azólicos, estudos mostram uma menor sensibilidade também para anfotericina B. Na verdade, já havia sido descrito que infecções por *C. glabrata* podem ocorrer em pacientes previamente expostos a anfotericina B. Outro aspecto sobre a epidemiologia deste patógeno é sua maior ocorrência em pacientes idosos^{5,44,45}.

Candida guilliermondii

Infecções por *C. guilliermondii* (levedura haploide e comensal humana) ainda não são frequentes, porém é um agente de candidíase que vem sendo descrito como emergente. Muitos casos de infecção por *C. guilliermondii* estão associados a oncomicoses, pacientes com câncer, neutropênicos, pacientes acometidos de cirurgias, transplantes, e em pacientes em tratamento intensivo. Muitas linhagens de *C. guilliermondii* são morfológica e bioquimicamente semelhantes à *C. famata*, e métodos baseados em ácido nucleico são utilizados para distinguir as duas espécies. Recentemente, *C. guilliermondii* foi subdividida em mais duas espécies, *C. fermentati* e *C. carpophila*, sendo que estas três espécies são bioquimicamente indistinguíveis. Globalmente, *C. guilliermondii* ocorre em 2% dos casos de candidemia, todavia em determinadas regiões geográficas como Itália, Índia e Brasil, este índice pode chegar a 10% dos casos⁴⁶⁻⁴⁸.

O tratamento pode apresentar problemas, sobretudo para imunodeprimidos, pois uma grande porcentagem de linhagens vem diminuindo em sensibilidade para várias classes de agentes antifúngicos (principalmente o fluconazol e o itraconazol). Para alguns autores, *C. guilliermondii* demonstra semelhança com *C. lusitanae in vitro* na resistência para o fluconazol e a anfotericina B. Caspofungina e micafungina são fungicidas e pouco se conhece sua atividade contra *C. guilliermondii*^{49,50}.

Candida haemulonii

C. haemulonii foi originalmente descoberta em 1962, a partir do intestino de *Haemulon scirus*, um trematódeo. Na sequência, esta espécie foi isolada da pele de golfinhos e da água do mar da costa de Portugal, e esteve associada a uma epidemia em laboratórios que mantinham adultos de *Ornithodoros moubata*, um ácaro, na República Tcheca. O primeiro isolado humano ocorreu em 1984, do sangue de um paciente que dependia de hemodiálise devido a sua insuficiência renal, e que faleceu apesar de terapia com anfotericina B e 5-fluorocitosina. Posteriormente, dois casos de fungemia por *C. haemulonii* foram reportados em pacientes com câncer (1986, na França) e anemia megaloblástica (2002, na Argentina). Recentemente, isolou-se este fungo do sangue e cateter de um paciente pediátrico com câncer e de pacientes diabéticas e não diabéticas com candidíase vaginal. Após estes relatos, *C. haemulonii* tem sido responsável por onicomicoses, paroníquias e candidíase vaginal em pacientes debilitados em geral. A identificação de *C. haemulonii* é complicada devido à semelhança fenotípica com *C. famata* e *C. guilliermondii*. Os isolados de *C. haemulonii* demonstraram um aumento na resistência para fluconazol, itraconazol e anfotericina B, porém são suscetíveis a voriconazol, 5-fluorocitosina e caspofungina^{51,52}.

Em 1993, Lehmann *et al.*⁵³ estudaram 25 isolados clínicos de *C. haemulonii* e descreveram dois grupos geneticamente distintos com base no perfil isoenzimático, no parentesco ao nível de DNA e em características fisiológicas, sugerindo assim um complexo *C. haemulonii*. Recentemente, em 2006, Sugita *et al.*⁵⁴ descreveram uma espécie nova, *C. pseudo-haemulonii*, que foi isolada do sangue de um paciente na Tailândia, isolado este que foi resistente à anfotericina B e aos derivados azólicos. Em 2007, Khan *et al.*⁵² descreveram fungemias por *C. haemulonii* em sete neonatos no Kuwait, resistentes a anfotericina B, fluconazol e itraconazol. Estes dois últimos autores demonstram a alta emergência de *C. haemulonii* como patógeno oportunista em pacientes imunodeprimidos.

Candida inconspicua

C. inconspicua é relatada em pacientes imunodeprimidos com infecções virais, infecções orais ou esofágicas, infecções vaginais e em pacientes com *diabetes mellitus*. *C. inconspicua* não está associada a pacientes com câncer⁵⁵.

Em 2005, Majoros *et al.*⁵⁶⁻⁵⁸, em três diferentes trabalhos com isolados de *C. inconspicua*, testaram fluconazol, anfotericina B, 5-fluorocitosina e caspofungina por diferentes métodos. Para o fluconazol observou-se uma alta suscetibilidade aos diversos métodos empregados. Para a anfotericina B, a maioria dos resultados foi resistente. Para a 5-fluorocitosina, todos os isolados foram suscetíveis, e para a caspofungina observou-se uma ótima suscetibilidade.

Candida kefyr

C. kefyr, antigamente conhecida como *C. pseudotropicalis* (porém muitos trabalhos ainda são publicados com este nome), é comumente encontrada em certos produtos industrializados, principalmente laticínios. Como nativo da microbiota humana e como patógeno, *C. kefyr* é extremamente rara, podendo causar fungemias, esofagites e ocorrer em pacientes imunodeprimidos com câncer, doenças hematogênicas e leucemias⁵⁹⁻⁶².

Candida krusei

C. krusei tem sido reconhecida como um patógeno fúngico resistente a um amplo repertório de antifúngicos, principalmente devido a sua resistência intrínseca ao fluconazol, combinada com a baixa sensibilidade para anfotericina B e a 5-fluorocitosina. Muitos autores têm reportado um avanço em infecções por *C. krusei* entre pacientes que receberam terapia com fluconazol e anfotericina B. O fenótipo de multirresistência exibido por *C. krusei* é um problema para o tratamento de pacientes em geral, principalmente grupos comprometidos (neutropênicos, com hanseníase, com leucemia, HIV-positivo, dentre outros) e fungemias. O voriconazol é usado com sucesso em infecções por *C. krusei*, e o grupo de antifúngicos equinocandinas (caspofungina, anidulafungina e micafungina) tem demonstrado excelente atividade *in vitro*. Todavia, autores vêm relatando uma diminuição da sensibilidade para o voriconazol e as equinocandinas. *C. krusei* apresenta uma plasticidade com respeito a desenvolver resistência a antifúngicos, e assim como a *C. glabrata*, é considerada uma importante espécie a ser monitorada com relação à resistência antifúngica⁶³⁻⁶⁷.

Candida lipolytica

C. lipolytica não é um agente frequente de infecção oportunista. Organismo ubíquo, tem sido isolado de carnes refrigeradas, derivados de petróleo, materiais de agricultura, plantas e solo. Quando patógeno, é encontrada na cavidade oral, nos pulmões (secreção de brônquios), na urina, no esôfago, no trato genital feminino, e nos intestinos. *C. lipolytica* pode causar candidemia associada a cateter, e estudos comparativos de virulência feitos em camundongos (observou-se ausência de mortalidade e de lesões viscerais) com *C. albicans* demonstraram que *C. lipolytica* possui menor virulência, podendo gerar infecções assintomáticas. Estudos prévios demonstram que *C. lipolytica* é suscetível a anfotericina B e aos derivados azólicos⁶⁸⁻⁷⁰.

Candida lusitanae

C. lusitanae é uma espécie de levedura que não é frequentemente encontrada como comensal humana, e quando encontrada (pele, trato respiratório, gastrointestinal e urogenital) é isolada em menos de 1% das amostras nosocomiais, chegando a 2% das fungemias. Desenvolve resistência a anfotericina B durante terapias (alguns autores sustentam que a elevada resistência à anfotericina B seja uma das formas de se distinguir *C. lusitanae* de outras espécies de *Candida*), e o mecanismo genético deste fenômeno ainda é desconhecido, porém esta espécie é sensível ao fluconazol. O fenômeno de *switching* é encontrado em *C. lusitanae*, assim como em outras espécies de *Candida*, como *C. albicans* e *C. glabrata*, possibilitando assim ao organismo adaptar-se a diferentes sítios no hospedeiro e também selecionar genes que podem estar relacionados à resistência antifúngica^{71,72}.

Em 2003, Noel *et al.*⁷³, em um estudo *in vitro*, observou uma interação entre a 5-fluorocitosina e o fluconazol em 60 isolados clínicos de *C. lusitanae*. As amostras demonstraram ser resistentes a 5-fluorocitosina e sensíveis ao fluconazol em experimentos separados. A resistência ao fluconazol ocorreu somente na presença de altas concentrações de 5-fluorocitosina. Quando as células resistentes ao fluconazol na presença de 5-fluorocitosina foram expostas somente ao fluconazol, a sensibilidade foi restabelecida.

A hipótese dos autores foi de que a 5-fluorocitosina se comportou como um inibidor competitivo do transportador do fluconazol, e que este mecanismo pode manifestar-se em outras espécies do gênero *Candida*.

C. lusitanae é uma das espécies haploides do gênero *Candida* que tem o seu ciclo sexuado conhecido. A morfologia e a fisiologia de *C. lusitanae* é comparada com *C. pulcherrima*, e isto não é incluído no banco de dados de sistemas de identificação, logo muitas espécies tidas como *C. lusitanae* podem ser *C. pulcherrima*⁷⁴.

Candida norvegensis

Infecções por *C. norvegensis* não são comuns. O primeiro isolado foi na Noruega, em três pacientes com asma, aproximadamente 70 anos atrás. O primeiro caso verificado de infecção clínica ocorreu em 1990⁷⁵, quando um quadro de doença invasiva, em paciente imunodeprimido devido a transplante renal, culminou em peritonite. Dois novos casos (de um total de sete pacientes) de infecção por *C. norvegensis* apareceram em 1996. Trinta e cinco isolados de *C. norvegensis* num período de 25 anos foram identificados na Dinamarca; espécies de *C. norvegensis* são mais frequentemente isoladas (trato respiratório, orofaringe e genital) na Dinamarca e Noruega, do que em outros locais⁷⁶.

C. norvegensis pode ser de difícil identificação quando em presença de *C. inconspicua* e *C. krusei*. De acordo com a bioquímica, *C. norvegensis* hidrolisa a esculina, enquanto a *C. inconspicua* e a *C. krusei*, não. A identificação por métodos tradicionais pode ser contraditória, salvo por análise de DNA. Estudos mostram que *C. norvegensis* pode tornar-se resistente a anfotericina B, a 5-fluorocitosina, e à maioria dos derivados azólicos^{77,78}.

Candida parapsilosis

C. parapsilosis é um microrganismo ubíquo comumente isolado do ambiente no solo, na água e nas plantas⁷⁹. Esta espécie emerge como um importante patógeno nosocomial (comensal, quando em indivíduo sadio) associada a cateteres, com manifestações clínicas que incluem fungemias, endocardites, endoftalmites, artrites e peritonites, e estas infecções usualmente ocorrem em associação a procedimentos invasivos ou dispositivos protéticos. Em alguns hospitais infantis, *C. parapsilosis* torna-se predominante em candidemias. Esta espécie é mais frequente em infecções na corrente sanguínea, sobretudo em neonatos, pacientes transplantados, associadas a cateteres, e pacientes que recebem nutrição parenteral e prévia terapia antifúngica. A habilidade de produção de biofilmes está intimamente ligada à doença, e é morfologicamente diferente de *C. albicans*. Em estudos recentes, *C. parapsilosis* pode-se dividir em três grupos distintos (*C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*) com base em diversos critérios, incluindo análise de DNA, eletroforese de isoenzimas, eletroforese de cariótipos, morfotipos, sequências de DNA mitocondrial, habilidade de produção de biofilmes, dentre outras. Isolados clínicos desta espécie são sensíveis a anfotericina B e aos derivados azólicos^{5,80-83}.

Candida rugosa

Embora seja raro um caso de infecção fúngica invasiva, *C. rugosa* é citada como um possível patógeno fúngico emergente. Fungemia devida a esta espécie de *Candida* foi reconhecida antes de

1985, quando contaminações por meio de cateteres foram relatadas em duas diferentes instituições nos Estados Unidos. Em sequência, 15 episódios de candidemia por *C. rugosa* foram relatados em pacientes que recebiam tratamento tóxico com nistatina em outro hospital dos Estados Unidos, episódios estes que se mostraram resistentes a nistatina e tiveram a sensibilidade diminuída à anfotericina B e ao fluconazol. Recentemente, seis episódios de candidemia causada por *C. rugosa* foram reportados no Brasil, e em sequência, 44% de 32 episódios consecutivos de fungemia foram localizados em hospitais brasileiros. *C. rugosa* coloniza frequentemente pacientes de alto risco e exibe uma redução da sensibilidade a polienicos e ao fluconazol, podendo ser transmissível de pessoa a pessoa no ambiente hospitalar, e endêmica, em certas instituições^{84,85}.

Lipases de *C. rugosa* (antigamente conhecida como *C. cylindracea*) são versáteis biocatalisadores que catalisam hidrólises, alcoólises, reações de esterificação e transesterificação de triacilgliceróis em outros ésteres hidrofóbicos. Isto é amplamente aplicado em uma variedade de biotecnologias na indústria farmacêutica e na de alimentos, como agentes flavorizantes⁸⁶⁻⁸⁸.

Candida stellatoidea

C. stellatoidea é vista por alguns autores como sinônima de *C. albicans*, enquanto para outros é apenas uma variação dentro da mesma espécie. Estudos mostram que *C. stellatoidea* é dividida em dois cariótipos (tipos I e II), possuindo assim propriedades similares aos sorotipos B e A de *C. albicans*, respectivamente; dentre uma dessas propriedades semelhantes, temos a produção de mananas⁸⁹. *C. albicans* difere de *C. stellatoidea* por três nucleotídeos e um aminoácido na sequência do gene do citocromo b⁹⁰.

Outros autores dividem *C. albicans* em quatro sorotipos, A, B, C e D, sendo que o sorotipo C é formado pela união dos sorotipos A e B, e o sorotipo D na verdade é *C. dubliniensis*. Uma correlação entre a sensibilidade antifúngica também é vista neste grupo (*C. albicans*, *C. stellatoidea* e *C. dubliniensis*), gerando assim comportamentos semelhantes⁹¹.

Isolados de *C. stellatoidea* podem ser encontrados em vaginites sintomáticas ou assintomáticas, na cavidade oral, urina, em pacientes que sofreram procedimentos cirúrgicos e pacientes com endocardites. Antes da descoberta dos dois sorotipos de *C. stellatoidea*, esta espécie era diferenciada de *C. albicans* pela perda da assimilação da sacarose. O sorotipo II de *C. stellatoidea* é considerado sacarose-negativo, e para alguns autores um mutante de *C. albicans*, e somente o tipo I seria considerado *C. stellatoidea*. Há autores que não concordam com o status de espécie para *C. stellatoidea*, pois em seus estudos esta diferença seria em apenas dois pares de bases^{91,92}.

Candida tropicalis

Recentes estudos comprovam que *C. tropicalis*, (levedura diploide de reprodução assexuada) é a segunda ou terceira na causa de candidemias em adultos, especialmente em pacientes com linfoma, leucemia, complicações hematológicas malignas, *diabetes mellitus* e câncer. Em contraste, é raro encontrar esta espécie em neonatos (colonização mucocutânea), porém o potencial de transmissão nosocomial é considerado. Diferentemente de *C. albicans*, que está associada à microbiota, a detecção de *C. tropicalis* é associada à infecção. *C. tropicalis* apresenta-se mais virulenta que *C. albicans* em pacientes com complicações hematológicas malignas

e infecções disseminadas, portanto, com uma alta taxa de mortalidade. Entre adultos com ou sem câncer, infecções sistêmicas por *C. tropicalis* estão associadas a taxas mais altas de mortalidade e disseminação do que por infecções devidas a *C. parapsilosis*. *C. tropicalis* é frequentemente sensível a derivados poliênicos e azólicos, porém em geral é resistente a 5-fluorocitosina⁹³⁻⁹⁵.

Candida utilis

C. utilis é uma levedura amplamente empregada na indústria, principalmente em reações de fermentação não alcoólica, resultando assim em diversos compostos orgânicos (certos aminoácidos e enzimas), como por exemplo, o acetaldeído. *C. utilis* é capaz de utilizar álcoois como fonte de carbono. Como patógeno, é extremamente rara em fungemias (de baixa virulência, não acomete indivíduos imunocompetentes, podendo ser encontrada no trato digestivo de pacientes hospitalizados), e em cultura gera um distinto aroma que se assemelha ao de pera⁹⁶⁻⁹⁹.

Segundo a literatura, o primeiro caso de infecção por *C. utilis* ocorreu na década de 1980, em um paciente neutropênico com HIV, associado ao uso de cateter; o segundo caso foi descrito por Bougnoux *et al.*⁹⁶, em 1993, em paciente hospitalizado não neutropênico, não aidético e não associado a cateter. Em 1999, Hazen *et al.*⁹⁸ descreveram um caso de infecção nosocomial (crônico em unidade de tratamento intensivo) por *C. utilis* no trato urinário (com presença de piúria) de um paciente idoso. A candidíase persistiu por um período de 3 anos.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O tipo e a qualidade da amostra biológica, submetida ao laboratório de micologia, são fatores importantes no sucesso do isolamento e na identificação do agente etiológico. A assepsia antes da coleta e a quantidade da amostra são fatores básicos para o sucesso do diagnóstico fúngico por leveduras do gênero *Candida*¹⁰⁰.

Procedimentos para a coleta de amostras são estabelecidos de acordo com a sintomatologia clínica, a exemplo temos os fragmentos de pele e unhas, raspados de mucosa oral, vaginal ou anal, secreção do trato respiratório, sangue, líquido, urina, fezes, dentre outros. Independentemente da amostra, lesões com suspeita de leveduras do gênero *Candida* devem seguir as etapas descritas a seguir, porém alguns laboratórios de micologia não fazem de rotina a identificação por espécie, limitando-se apenas ao gênero¹⁰⁰.

Exame direto: é usado para pele, unha, tecidos obtidos por biópsia, exsudatos espessos e outros materiais densos. Coloca-se uma gota de KOH (aquoso a 20%) em uma lâmina de microscopia, e sobre esta, uma porção da amostra a ser examinada. Cobre-se a preparação com uma lamínula e, para intensificar a clarificação, a mistura é aquecida ligeiramente, sobre a chama de um bico de Bunsen, sem deixar ferver, e após 20 minutos em microscópio óptico comum, observa-se inicialmente com objetiva de 10 x, seguida da de 40 x. O exame direto visa à observação de blastoconídios e pseudo-hifas. Em alguns casos, dependendo da amostra, pode-se usar as colorações de Gram, Giemsa, PAS, dentre outras¹⁰⁰.

Cultura em ágar Sabouraud e ágar Mycosel: a amostra biológica, além do processamento para evidenciação pelo exame direto, deverá ser utilizada para isolamento do agente etiológico e observação da macromorfologia. Para tanto, deverá ser semeada sobre

a superfície do meio de cultura sólido, podendo ser em tubos ou placas de Petri. Espécies do gênero *Candida* tendem a apresentar coloração branca ou creme, em colônias leveduriformes homogêneas de textura cremosa e superfície lisa¹⁰⁰.

Prova do tubo germinativo: a partir de uma alçada da colônia isolada, é feita uma suspensão em tubo de ensaio contendo 0,5 mL de soro humano (pode-se usar também soro estéril de bovino, cavalo ou coelho). Incuba-se a 37°C durante período máximo de 2 a 3 horas. Este prazo é importante porque, após esse período, outras espécies de *Candida*, além de *C. albicans*, formam também tubo germinativo. Depositar, então, uma gota da suspensão sobre lâmina, cobrir com lamínula e examinar ao microscópio óptico com objetiva de 40 x. A presença de tubo germinativo, na forma de pequeno filamento que brota do blastoconídio, sem formar constricção com a célula-mãe, permite a identificação presuntiva de *C. albicans*^{100,101}.

Prova do microcultivo: possibilita o estudo micromorfológico das leveduras em meio ágar-fubá-Tween 80. A técnica baseia-se no princípio de que a incubação neste meio estimula a produção de conídios e filamentação, sendo possível sugerir a espécie através do estudo da presença e disposição dos blastoconídios e pseudo-hifas (método de Dalmay). A presença de pseudo-hifas e hifas hialinas, septadas e ramificadas é característica do gênero *Candida*, e se houver formação de clamidósporos (clamidoconídios), indica *C. albicans*¹⁰⁰⁻¹⁰².

Chromagar Candida: meio de isolamento cromogênico que possibilita a identificação presuntiva das espécies do gênero *Candida*, como também facilita o reconhecimento de culturas mistas. Seu princípio é a produção de cor nas colônias, por reações enzimáticas específicas, com um substrato cromogênico do meio. *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. krusei* geram, respectivamente, colônias de coloração verde, azul e rosa rugosa, e as demais, coloração branca a rosa¹⁰³.

Provas bioquímicas: são divididas em assimilação (auxanograma) e fermentação (zimograma). No auxanograma, diferentes fontes de carbono mais as de nitrogênio são dispostas em alíquotas sobre a placa de Petri onde a levedura foi semeada previamente. Após incubação à temperatura ambiente ou 25°C, pelo período de 1 semana, a levedura irá assimilar e crescer ou não em volta de determinadas fontes, de acordo com o metabolismo característico da sua espécie. A leitura é feita pelo halo de turvação resultante do crescimento, e indica prova de assimilação positiva para a respectiva fonte. Para o zimograma, diversas fontes de carboidratos são colocadas em tubos respectivos, contendo meio básico líquido. A levedura é semeada em cada tubo e após um período de até 15 dias a 25°C, a fermentação é revelada por formação de bolhas de gás, observadas dentro de tubos de Durham, colocados previamente, durante a preparação do meio básico. Os resultados do auxanograma e do zimograma são comparados a tabelas existentes na bibliografia, assim diferentes espécies possuem distintos perfis de assimilação e fermentação¹⁰⁰.

Sistemas manuais e automatizados: baseiam-se, essencialmente, em provas de assimilação de carboidratos, porém os fabricantes, em geral, recomendam a realização de provas adicionais, como análise macro e micromorfológica. Os sistemas manuais mais conhecidos são o API 20 AUX®, o ID 32C®, e o AUXACOLOR®. Esses sistemas consistem em galerias plásticas contendo microcúpu-las com carboidratos desidratados, onde se inocula a suspensão da levedura e incuba-se sob temperatura e tempo adequados, e as pro-

vas positivas podem ser traduzidas pela turvação das microcúmulas ou pela mudança de sua coloração, sendo o resultado comparado com um banco de dados fornecido pelo fabricante. Os métodos automatizados mais difundidos são o Microscan® e o Vitek®. Trata-se de sistemas controlados por computador, que incubam painéis contendo os substratos desidratados, os quais são reidratados com a suspensão da levedura, e os resultados das provas bioquímicas são automaticamente interpretados¹⁰².

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As formas clínicas podem ser divididas em cutâneo-mucosas, sistêmicas e alérgicas. Na candidíase mucosa, os tecidos mais atingidos são os do trato digestório e as genitálias; na cutânea, as áreas intertriginosas da pele como virilhas, axilas e dobras da pele em geral, interdigitais das mãos e dos pés e as unhas; na sistêmica, a infecção pode atingir diversos órgãos, causando candidíase pulmonar, candidemia, endocardite, nefrite e outros, já a alérgica (candidíase) se caracteriza por diversos quadros, onde se observam lesões cutâneas do tipo vesiculosas a lesões eczematoides. Dependendo da localização, a candidíase pode-se manifestar de diferentes formas^{3,102}.

Candidíase oral

Desde o nascimento, a cavidade oral é colonizada por leveduras do gênero *Candida*, principalmente *C. albicans*. Geralmente esses fungos habitam a mucosa bucal como leveduras saprófitas, constituindo parte da microbiota normal. Porém, sob determinadas condições, podem assumir a forma patogênica invasiva filamentosa, induzindo o aparecimento de lesões que são frequentes em crianças ou pacientes imunodeprimidos⁸.

A candidíase oral não é uma enfermidade mortal, mesmo que, ao provocar moléstias de diferentes níveis, compromete o paladar e a deglutição, levando a uma diminuição do apetite, principalmente nos casos de pacientes HIV-positivo ou pacientes hospitalizados e idosos. A candidíase oral é a porta de entrada para complicações da candidíase do tipo orofaríngeas, esofágicas, laringeas e sistêmicas¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

A candidíase oral foi descrita como doença associada no primeiro caso de aids publicado, e constitui a infecção fúngica mais frequente nos pacientes HIV-positivo^{107,108}. Considera-se que até 90% dos indivíduos infectados pelo HIV sofrerão pelo menos um episódio de candidíase orofaríngea^{104,109}.

A forma de pseudomembrana (conhecida no Brasil com a denominação popular de “sapinho”) é a apresentação mais conhecida, caracterizada por uma pseudomembrana de coloração do branco ao creme que, quando removida, apresenta fundo avermelhado. No entanto, outras formas clínicas como a eritematosa e a queilite angular, associadas à *Candida*, são também frequentes na atualidade¹⁰⁴.

Espécies de *Candida* apresentam características acidogênicas e heterofermentativas, particularmente sob condições ricas em carboidrato. O desenvolvimento da *Candida* na presença da saliva é acompanhado de um rápido declive no pH de 7,5 a 3,2 em 48 horas, e a maioria dos componentes ácidos da saliva como são piruvatos e acetatos, mantém este pH baixo¹⁰⁹.

A candidíase bucal pode ser causada por diferentes espécies do gênero *Candida*, entre elas *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. inconspicua*, *C.*

guilliermondii, dentre outras. A quantidade de leveduras na lesão é geralmente alta e, frequentemente, mais de uma espécie é isolada; neste caso, o papel de determinada espécie na etiologia da doença é de difícil avaliação^{104,109,110}. Extremos de idade (recém-nascidos e idosos); uso de próteses dentárias; tabagismo; alterações de barreira de mucosa; trocas de epitélio; alterações salivares; alterações hormonais, alterações nutricionais e imunológicas, são alguns dos fatores que predis põem a candidíase oral¹⁰⁴.

O tratamento da candidíase oral é simples nos pacientes imunocompetentes ou com imunodepressão leve, em que geralmente os antifúngicos tópicos apresentam resultados eficazes. No entanto, nos casos de imunodepressão o problema maior está na alta taxa de recorrências ou recidivas, requerendo a combinação de uma terapia intensiva tanto sistêmica como local. Em alguns casos se inclui propor a possibilidade de instaurar um tratamento profilático com derivados azólicos, como nos pacientes com HIV. Apesar dos excelentes resultados com antifúngicos azólicos orais, encontramos formas clínicas de candidíases orais crônicas rebeldes ao tratamento. A retirada dos fatores predisponentes, combinada com derivados azólicos ou poliênicos (nistatina), é o principal tratamento¹⁰⁴.

Candidíase vulvovaginal

As micoses vulvovaginais foram descritas pela primeira vez por J. S. Wilkinson, em 1949, ao estabelecer uma relação entre a existência de fungos na vagina com a aparição de vaginites. A partir desse relato, os conhecimentos foram evoluindo progressivamente. Atualmente, designamos como vulvovaginites micóticas aquelas provocadas por fungos leveduriformes, já que não são todas as vaginites causadas por espécies pertencentes ao gênero *Candida*, condição que resulta em intensa coceira, odor, prurido, corrimento, ardor ao urinar, eritemas, dispareunia e desconforto vaginal^{27,111,112}.

C. albicans é a mais importante espécie de levedura encontrada no trato genital feminino. Em torno de 20 a 25% das mulheres sadias e completamente sem sintomas são positivas para culturas de *C. albicans*. Cerca de 75% das mulheres adultas tiveram episódios de candidíase vaginal durante a vida, com prevalência de *C. albicans* de 70 a 90%, e cerca de 5% dessas pacientes apresentam episódios de recorrência. A recorrência na candidíase vulvovaginal também denota infecção secundária de outras enfermidades, como *diabetes mellitus*, imunodepressão, terapia hormonal exógena e aids^{113,114}.

C. glabrata está entre 5 a 15% dos casos de segunda espécie mais frequente nas candidíases vulvovaginais. Outras espécies detectadas em infecções ginecológicas com menos frequência são *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis* e *C. krusei*. Neste sentido, durante os últimos anos, vem sendo observado um aumento de detecção de espécies não *albicans* em uma maior taxa de recorrências dos episódios vulvovaginais, e isto se deve ao fato da generalização de terapias inadequadas. A erradicação de *C. albicans* pode causar uma seleção de espécies, como *C. glabrata*, resistentes a diferentes agentes de uso comum²⁷.

Atividade sexual (traumas de mucosa), diferentes tipos de proteção menstrual e substâncias de higiene íntima, uso contínuo de roupas apertadas, peças íntimas de tecidos sintéticos, gravidez, anticoncepcionais orais e o dispositivo intrauterino (DIU), dentre outros, são alguns dos fatores predisponentes para as candidíases vulvovaginais^{115,116}.

A candidíase vulvovaginal é usualmente tratada com derivados imidazólicos tópicos ou sistêmicos, entretanto, é indispensável a remoção dos fatores predisponentes, e que o tratamento seja estendido ao seu parceiro²⁷.

Balanite

A balanite (ou balanopostite, inflamação aguda ou crônica da glândula do pênis) pode ser assintomática, com apenas uma leve coceira, ou sintomática, iniciando-se com vesículas no pênis que evoluem nos casos intensos, gerando placas pseudomembranosas, eritema generalizado, intensa coceira, dor, fissuras, erosões, pústulas superficiais na glândula e no sulco balanoprepucial. As lesões podem-se estender ao escroto e às pregas da pele, com presença de prurido, e em alguns casos, causar uma uretrite transitória. *C. albinas* é a espécie isolada com maior frequência. Existem diversos fatores que predisõem os pacientes a desenvolver a balanite, como relações sexuais com parceiro infectado, recente terapia antibiótica, descontrole no *diabetes mellitus*, sendo comum em homens não circuncidados^{117,118}.

O tratamento convencional da balanite consiste em aplicações tópicas (derivados azólicos e poliênicos) num período de 1 a 2 semanas. Agentes tópicos são complicados pelo contato com a roupa, o que pode levar ao não cumprimento do tratamento pelo paciente. Uma alternativa à terapia tópica seria por via oral, pois terapias orais tendem a ter bons resultados, e o completo cumprimento da mesma é mais acessível ao paciente do que por agentes tópicos¹¹⁸.

Candidíase cutânea

Espécies do gênero *Candida* são frequentemente encontradas como sapróbios, colonizando superfícies de certas membranas e mucosas no homem. Uma variedade de fatores locais e sistêmicos predis põe a infecções fúngicas superficiais. A candidíase cutânea frequentemente ocorre quando há condições de umidade e temperatura, como as dobras da pele, embaixo das fraldas de recém-nascidos, e em climas tropicais ou durante meses de verão. *Diabetes mellitus* e HIV também estão associados a candidíases cutâneas. A candidíase cutânea aguda pode-se apresentar de diferentes formas: intertrigo (localizado nas dobras da pele como axilas, virilha, sulco interglúteo, prega submamária, e em pessoas obesas na prega suprapúbica) produzindo intenso eritema, edema, exudato purulento e pústulas; erosão interdigital; foliculite (infecção do folículo piloso, principalmente em pacientes com HIV); onicomicose e paroníquia, que descreveremos melhor a seguir¹¹⁹⁻¹²².

Em alguns casos, infecções superficiais podem-se tornar severas e de difícil tratamento, produzindo raramente uma desordem conhecida como candidíase mucocutânea crônica, condição caracterizada sobretudo pela deficiência de células T *helper*, situação que consiste em persistentes e recorrentes infecções de membranas mucosas, couro cabeludo, pele e unhas, com uma variedade de manifestações. Infecções orais e vaginais por *Candida* são comumente encontradas em pacientes com candidíase mucocutânea crônica. As lesões típicas na pele são geralmente avermelhadas, sobressaltadas, e com hiperqueratinização, e usualmente não causam dor. Microabscessos na epiderme são comuns na candidíase cutânea aguda, porém raros na candidíase mucocutânea crônica. O envolvimento da unha pode ser severo nesta condição, produzindo acentuado engrossamento, distorção e fragmentação da unha, com inchaço crônico da falange distal^{120,123}.

O papel da imunidade celular no controle da infecção causada por *Candida* tem sido bem demonstrado em modelos experimentais, nos quais a dicotomia da resposta imune do tipo CD4+ Th1 e CD4+ Th2 é considerada um fator importante para a suscetibilidade ou resistência à infecção por *Candida*. Enquanto uma resposta tipo Th1 com produção de IFN- γ e IL-2 está relacionada com a resistência à *Candida*, a resposta tipo Th2, com secreção de IL-4, IL-5 e IL-10, está relacionada com suscetibilidade a este patógeno¹²⁴.

Pacientes com candidíase mucocutânea crônica raramente desenvolvem infecções disseminadas ou invasivas por *Candida* ou outros microrganismos, mas alguns pacientes são observados com suscetibilidade a infecções por organismos como *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium avium*, *M. intracellulare*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, vírus do herpes e herpes zoster. A candidíase mucocutânea crônica também está associada a endocrinopatias e fenômenos autoimunes, como o hipoparatiroidismo, hipotireoidismo e anemia hemolítica autoimune^{125,126}.

Leveduras do gênero *Candida* são comumente encontradas nas unhas. *Candida albicans* é o patógeno mais comum. *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. guilliermondii* são encontradas com menor frequência. As leveduras do gênero *Candida* podem-se comportar como patógenos primários, invadindo a unha normal, principalmente em pacientes com candidíase mucocutânea crônica e imunodeprimidos. Já em pacientes imunocompetentes, com frequência são patógenos secundários, invadindo a unha previamente alterada por trauma, hiper-hidratação ou irritação por contato com substâncias químicas. Esses casos apresentam-se clinicamente como onicólise ou paroníquia. Podem também atuar como patógenos secundários em unhas acometidas por psoríase e líquen plano e por outras dermatoses¹²⁷.

A candidíase cutânea congênita, por espécies do gênero *Candida*, apresenta-se nos primeiros dias de vida do recém-nascido. Dentre as principais lesões na pele, destacamos: erupções generalizadas; extensas regiões eritematosas (presentes em achados iniciais); vesículas, pápulas e pústulas (lesões de morfologias variadas que representam diferentes estágios de evolução, e que geralmente coexistem). Na maioria dos casos, quase toda extensão do recém-nascido é tomada de lesões, porém regiões como as costas, extremidades (palmas das mãos e solas dos pés) e dobras da pele são as áreas mais acometidas. O principal fator que gera a candidíase cutânea congênita é a candidíase vulvovaginal na mulher durante a gravidez. A candidíase cutânea congênita pode evoluir para uma forma disseminada, forma esta que gera muitas mortes de recém-nascidos¹²⁸.

Nos pacientes com candidíase cutaneomucosa, várias medidas em conjunto são aventadas para controle da infecção, dessa forma, deve-se utilizar antifúngicos tópicos e sistêmicos, associados a medidas que visam a melhorar a imunidade celular. Cada caso deve ser analisado individualmente, para que se possa ter boa conduta terapêutica¹⁰².

Onicomicose e paroníquia

Onicomicose (unha enrijecida, dolorida e por vezes esponjosa) é considerada a mais frequente doença associada à unha, e paroníquia (enrijecimento da pele de coloração parda a avermelhada) é também uma das mais comuns enfermidades dermatológicas. Ambas, paroníquia e onicomicose, em geral afetam mulheres, e suas mãos, que comumente estão expostas a traumas de trabalho

(governantas, empregadas, lavadeiras, cozinheiras, dentre outras). O termo onicomicose está associado a infecção fúngica primária causada por patógenos, que invade a unha sã ou associada a pacientes com lesões preexistentes na unha.

A invasão da unha pode ser distinguida da colonização do espaço subungueal, onde os organismos não afetam a queratina da unha. Por vezes, a diferença entre infecção primária ou secundária não é completamente clara, e os dermatófitos são geralmente considerados patógenos primários neste caso. A onicomicose por leveduras costuma estar associada a infecções cutâneas, paroníquias e candidíase mucocutânea crônica, sendo muitas vezes considerada infecção secundária. Entretanto, espécies de *Candida* têm tido importância significativa, sendo considerada patógeno primário em onicólise de unhas das mãos, particularmente em portadores de doença vascular periférica e síndrome de Cushing. Todavia, tem-se observado muitas formas de infecções na unha não associadas a candidíases cutâneo-mucosas ou paroníquia¹²⁹⁻¹³². Atualmente, a onicomicose envolve mais comumente as unhas dos dedos dos pés, em comparação com as das mãos, salvo nas infecções por *Candida*¹³³.

É relevante ressaltar que a presença de *Candida* nem sempre está associada ao desenvolvimento de onicomicose, já que está presente na microbiota normal. Cabe ao médico fazer a avaliação clínica adequada, bem como a investigação dos fatores predisponentes. Junto a isso, o exame laboratorial deve ser realizado seguindo todos os critérios de inclusão, para identificação do agente causador e seu adequado tratamento¹³².

A onicomicose pode exercer impacto adverso importante na qualidade de vida dos indivíduos afetados, causando redução da autoestima e possivelmente afetando o potencial de trabalho. As unhas, como componentes da extremidade dos dedos, são parte integrante da estrutura sensorial da mão. A perda da margem livre das unhas pode reduzir drasticamente a capacidade sensorial dos dedos, com consequente limitação da destreza manual. A onicomicose do pé pode causar dor e desconforto, tornando difícil permanecer em pé, andar e praticar esportes. A infecção pode também resultar em prejuízo significativo para a saúde geral, a aparência física e o desempenho social. A onicomicose pode ter consequências psicológicas importantes, incluindo-se constrangimento constante, depressão, ansiedade, preocupação com a aparência e receio de situações íntimas¹³⁴.

Em 2005, Miranda *et al.*¹³⁵, durante o ano de 2003, coletaram materiais biológicos de diferentes regiões do corpo de pacientes do Laboratório de Micologia da Universidade Federal de Goiás, para a identificação das espécies do gênero *Candida*, obtendo 190 destas leveduras, das quais *C. albicans*, 63,2%; *C. parapsilosis*, 14,2%; *C. tropicalis*, 9,5%; *C. kefyr*, 7,9%; *C. guilliermondii*, 2,6%; *C. rugosa*, 1,6%; e *C. krusei* e *C. lusitaniae* com 0,5% cada. O estudo também demonstrou uma predominância em quirodáctilos com 42,1% e pododáctilos com 42,6%, dentre outros achados em virilhas. E concluíram demonstrando um aumento de *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* como agentes de candidíase não *albicans* como patógenos emergentes.

Martins *et al.*, em 2007¹³¹, num estudo epidemiológico e micológico no Hospital-Escola de São José do Rio Preto, observaram que, em 84% dos casos, a unha dos pododáctilos correspondeu à área mais afetada, e *C. parapsilosis* foi mais prevalente em distrofia total e/ou área distal lateral, enquanto *C. albicans*, segun-

do agente mais comum, afetou principalmente o leito ungueal e a matriz proximal. Em quirodáctilos, *C. parapsilosis* e *C. albicans* originaram-se de acometimento distal lateral e distrofia total. E de acordo com a ocorrência de fungos leveduriformes (142 casos) dentre as espécies de *Candida* foram encontradas *C. parapsilosis*, 47%; *C. albicans*, 20%; *C. guilliermondii*, 9%; *C. tropicalis*, 7%; *C. krusei* e *C. zeylanoides* com 1,2% cada.

Em 2007, Souza *et al.*¹³², em estudo de onicomicoses por leveduras em Maringá, Paraná, observaram um alto número de onicomicoses por leveduras, dentre elas, 11 espécies do gênero *Candida*, *C. parapsilosis*, 44,61%; *C. tropicalis*, 21,59%; *C. albicans*, 14,78%; *C. glabrata*, 3,98%; *C. guilliermondii*, 2,52%; *C. lusitaniae*, 0,85%; *C. famata*, 0,57%; *C. krusei*, 0,57%; *C. lipolytica*, 0,28%; *C. rugosa*, 0,28%; e *C. stellatoidea*, 0,28%. O estudo ainda mostrou a prevalência para o gênero feminino e para os quirodáctilos.

Godoy-Martinez *et al.*, em 2009¹³⁶, entre julho de 1996 e dezembro de 1999, na Divisão de Dermatologia e Micologia EPM/UNIFESP, coletaram amostras de 588 pacientes com suspeita de onicomicose, porém com diagnóstico confirmado para 247. Entre dermatófitos, outros filamentosos e leveduras, esta última correspondeu a 52% dos casos, com 47,3% de espécies do gênero *Candida*. O estudo mostrou uma predominância nas unhas das mãos do sexo feminino, e as espécies encontradas foram *C. albicans*, 18,3%; *C. parapsilosis*, 13,7%; *Candida* spp., 6,3%; *C. guilliermondii*, 4,6%; *C. tropicalis*, 2,9%; *C. lusitaniae*, *C. rugosa* e uma mista de *C. albicans* com *C. parapsilosis* com 0,5% cada.

Enfermidades crônicas, câncer, perturbações circulatórias periféricas, algumas afecções cutâneas (psoríases), fatores genéticos, prática de natação, duchas comunitárias, infecções micóticas não ungueais dos pés e das mãos, traumatismos, uso de calçados apertados e de material sintético (principalmente em praticantes de esporte), imunodeficiências, envelhecimento, formas e estilos de vida são alguns dos fatores predisponentes a onicomicoses. Profissão, clima, disfunção hormonal, dentre outros, são ditos como fatores de manutenção das onicomicoses^{131,137,138}.

As onicomicoses são difíceis de tratar por fatores intrínsecos da própria unha, e isto se resume a que nem todos os agentes causadores são sensíveis às mesmas drogas ou, no melhor dos casos, é preciso um esquema de tratamento diferenciado. Alto custo devido ao longo tratamento e recidivas em função do insucesso terapêutico são outros fatores de dificuldade associados a onicomicose. O tratamento muitas vezes é moroso, sobretudo em pacientes que não removem as causas predisponentes, como atividades laborais que molham constantemente as unhas comprometidas. Derivados imidazólicos, nistatina e medicação antibacteriana, quando bactérias estão associadas, dão bons resultados em intervalo de 2 a 6 meses^{102,132,139}.

Candidíase hematogênica

Existem várias evidências e trabalhos que sugerem que a infecção da corrente sanguínea por *Candida* é um grande problema na maioria dos hospitais em todo o mundo. A candidemia é observada particularmente entre pacientes hospitalizados por longos períodos que são expostos a antibióticos, terapias imunodepressivas, nutrição parenteral, e procedimentos invasivos múltiplos. A fungemia por *Candida* é geralmente difícil de diagnosticar, o tratamento é de alto custo e existe uma alta taxa de mortalidade^{140,141}. Dentre

as manifestações clínicas, a febre é a mais comum, porém as infecções podem tomar diversas formas e localizações (septicemia, pneumonia, endocardites, artrite, osteomielites, miosites, peritonites, meningites, dentre outras)¹⁴⁰.

Em 2006, Sandven *et al.*¹⁴², em um estudo entre 1991 e 2003, na Noruega, com um total de 1.415 casos de candidemia, encontraram *C. albicans*, 69,8%; *C. glabrata*, 13,2%; *C. tropicalis*, 6,7%; *C. parapsilosis*, 5,8%; *C. krusei*, 1,6%; *C. dubliniensis*, *C. guilliermondii* e *C. norvegensis* com 0,6% cada; *C. kefyr*, 0,5% e outras espécies (*C. blankii*; *C. inconspicua*; *C. lusitaniae*; *C. sake* e *C. sphaerica*) que juntas alcançaram 0,5%. O estudo ainda mostrou que os pacientes mais acometidos eram os com menos de 1 ano de vida e aqueles com mais de 60 anos.

Há variações geográficas significativas no padrão etiológico de infecções invasivas por *Candida* spp. documentadas em diferentes países. Enquanto na América do Norte se nota o predomínio de *C. glabrata* entre as espécies não *albicans*, na América do Sul observa-se predomínio de *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*⁵.

Nos últimos 10 anos, alguns estudos têm reportado uma mudança na etiologia das candidemias. Enquanto a *C. albicans* é ainda considerada a espécie mais comum causadora de candidemias, o aumento das taxas de candidemia por *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. krusei* é mencionado em todo o mundo. A razão para a emergência de espécies não *albicans* não está ainda completamente entendida, mas algumas condições médicas podem possuir impacto no risco de se desenvolver a candidemia por estas espécies. Enquanto a *C. parapsilosis* é responsável por candidemias não *albicans* mais frequentes em uso de cateteres e nutrição parenteral, *C. tropicalis* está mais associada a câncer e pacientes neutropênicos, e *C. krusei* e *C. glabrata* estão mais associadas à prévia exposição de azólicos¹⁴⁰.

Tratamento com antibióticos de amplo espectro, quimioterapia para o câncer, formação de biofilmes, transplantados, uso de cateteres, alimentação parenteral, colonização do trato digestivo, neutropenia, HIV, dentre outros, são alguns dos fatores predisponentes a fungemia por espécies do gênero *Candida*^{141,143}.

O isolamento de espécies do gênero *Candida* do sangue não é somente uma das dificuldades envolvidas no diagnóstico da infecção, culturas sanguíneas são, todavia, frequentemente negativas em pacientes com infecções sistêmicas por leveduras. Diversas espécies de *Candida* isoladas do sangue possuem um padrão de sensibilidade à anfotericina B e ao fluconazol, dois antifúngicos mais comuns no tratamento da infecção invasiva por *Candida*. A maioria das espécies de *Candida* é sensível a anfotericina B (associada ou não a 5-fluorocitosina). O fluconazol também é ativo contra a maioria das espécies de leveduras, porém existem algumas exceções como os isolados de *C. krusei* e *C. norvegensis*, que são resistentes, e alguns de *C. glabrata*, que possuem a sensibilidade reduzida. A correta identificação da espécie e a prova de suscetibilidade para antifúngicos são informações necessárias no que se refere à provável sensibilidade no tratamento das candidemias¹⁴⁴.

Candidides

As candidíases alérgicas caracterizam-se por apresentarem lesões cutâneas do tipo vesiculosas, papulosas e/ou eczematóides estéreis, encontradas sobretudo nos espaços interdigitais das mãos ou em outras partes do corpo, que desaparecem com o tratamen-

to do local afetado pela *Candida*. Diversos fatores condicionam o aparecimento dessas candidides, tais como a irritação do foco por medicação inadequada e a intradermoreação por candidina. Nesses quadros, preconiza-se a utilização de drogas antifúngicas para tratamento do foco primário (quando este é evidente) assim sendo, uma terapêutica com corticosteroides tópicos, nas regiões onde são observadas as candidides, pode ser associada^{102,145}.

INFECÇÕES MISTAS

Infecções mistas por espécies do gênero *Candida* são encontradas mais facilmente em indivíduos imunodeprimidos e hospitalizados. Semelhanças entre espécies podem não evidenciar tal fato, mas espécies bem mais facilmente distinguíveis podem ser encontradas em diferentes combinações em onicomicoses, candidíases orais, fungemias, dentre outras^{42,146-148}.

Kalkanci *et al.*, em 2005¹⁴⁶, relataram um caso de paciente (18 anos de idade) do sexo masculino hospitalizado com leucemia linfoblástica aguda, com raios X normais e febre nos primeiros dias no hospital, no qual se observaram células leveduriformes na cultura sanguínea. A levedura foi identificada como *C. kefyr* por métodos convencionais como testes de tubo germinativo, morfologia no meio *corn meal* e assimilação de carboidratos. Uma semana depois, os raios X e a tomografia computadorizada revelaram uma cavidade fúngica no pulmão direito, que com lavado broncoalveolar no meio Sabouraud, definiu a presença de *C. dubliniensis*. Foram feitos testes de antifúngicos, e passado 1 mês de tratamento o paciente veio a falecer por hemorragia intracraniana.

Em 2007, Rodrigues *et al.*¹⁴⁷ avaliaram as espécies de *Candida* e suas sensibilidades antifúngicas na mucosa orofaríngea em 52 portadores de HIV e 52 não portadores de HIV, residentes na região nordeste paulista. A taxa de isolamento de *Candida* foi significativamente maior no grupo com HIV (76,9%) que no grupo-controle (50%). Foram isoladas cerca de 79% de cepas *C. albicans* e 21% de não *albicans*, nos dois grupos estudados. As cepas de *Candida* não *albicans* isoladas a partir da mucosa oral dos pacientes com HIV foram: duas cepas de *C. dubliniensis*, duas de *C. krusei*, duas de *C. inconspicua*, duas de *C. tropicalis*, uma de *C. guilliermondii*, e uma de *C. famata*. Já no grupo-controle, as cepas de *Candida* não *albicans* foram: três de *C. glabrata*, uma de *C. famata*, uma de *C. tropicalis* e uma de *C. parapsilosis*. No grupo-controle, três indivíduos (7%) apresentaram dupla colonização, de dois deles foram isoladas cepas de *C. glabrata* e *C. albicans*, enquanto um terceiro apresentou *C. parapsilosis* e *C. albicans*. Já no grupo com HIV, sete indivíduos (14%) apresentaram diferentes combinações de espécies configurando dupla colonização: dois deles portavam *C. albicans* e *C. inconspicua*, um *C. albicans* e *C. guilliermondii*, um *C. albicans* e *C. dubliniensis*, um *C. krusei* e *C. dubliniensis*, um *C. albicans* e *C. krusei* e, um último, *C. albicans* e *C. famata*. Todas as cepas obtidas foram sensíveis a anfotericina B, enquanto uma cepa de *C. albicans* foi resistente a todos os derivados azólicos testados (fluconazol, cetoconazol e itraconazol).

Lima *et al.*, em 2008¹⁴⁸, relataram um caso de paciente do sexo feminino (41 anos), e HIV-positivo. A paciente apresentava onicomicose (primeiro e segundo quirodáctilos direitos; e primeiro, terceiro e quinto quirodáctilos esquerdos) distrófica parcial com paroníquia crônica e já havia feito uso de fluconazol para tratamen-

to de candidíase oral. No exame microscópico direto de escamas ungueais das mãos, foram observadas células de leveduras arredondadas, blastosporadas, hialinas e pseudo-hifas; em cultura após crescimento, duas espécies de *Candida* foram identificadas como *C. albicans* e *C. tropicalis*. Ambas as espécies apresentaram resistência ao fluconazol e ao itraconazol. O trabalho apontou que peculiaridades apresentadas por diferentes espécies de *Candida* justificam a necessidade de se identificar leveduras ao nível de espécies, bem como determinar o perfil de sensibilidade aos antifúngicos, com a finalidade de orientar uma melhor abordagem terapêutica e minimizar a exposição desses pacientes a condições de risco de uma infecção disseminada.

BIOFILMES

Nosso conhecimento clássico de percepção de microrganismos como uma forma de vida unicelular está baseado em culturas simples e em seu modo de crescimento, desde microrganismos em suspensão que podem ser diluídos em células individuais e estudados em cultura líquida, posto que esses modelos de desenvolvimento são tradicionais e predominantes no estudo da fisiologia e patogênese microbiana em pesquisas de laboratório. Todavia, muitos microrganismos em seus sítios naturais são encontrados no ecossistema, formando o que chamamos de biofilmes, aderidos às superfícies e não agindo como um organismo livre. Esses biofilmes são definidos como uma estrutura microbiana comunitária que adere a superfícies e fica revestida em uma matriz de material exopolissacarídico. Isso tem significado especial, já que a proporção da formação de biofilmes em infecções em humanos é bem significante^{149,150}.

A maioria das informações sobre a formação de biofilmes de *Candida* provém de experimentos com uma variedade de substratos (plástico, acrílico, poliestireno, substratos de germânio, celulose), e dentaduras, próteses em geral, implantes, tubos endotraqueais, cateteres, dentre outros, são alguns exemplos de estruturas que podem ser colonizadas por biofilmes de *Candida*^{149,151}.

Isolados de *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis* e *C. glabrata*, dentre outros, possuem menor desenvolvimento de biofilme, comparados com *C. albicans*. Por outro lado, tem-se reportado que espécies não *albicans*, particularmente *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*, podem produzir uma quantidade significativa de biofilme quando em presença de glicose. Esta habilidade pode ser requerida quando em pacientes que recebem nutrição parenteral, nos quais a concentração de glicose é geralmente elevada^{152,153}.

Kuhn *et al.* em 2002¹⁵⁴, comparando os biofilmes de *C. albicans* com *C. parapsilosis*, observaram que *C. albicans* produz mais biofilme que outras espécies de *Candida*, e sob microscopia óptica, *C. albicans* possui uma diferença na morfologia do biofilme em contraste com outras espécies, consistindo em uma camada basal de blastoconídios com uma densa matriz composta de exopolissacarídeos e hifas. Em contraste, o biofilme de *C. parapsilosis* possui menor volume e é composto exclusivamente de grupos de blastoconídios.

Em biofilmes encontramos leveduras, hifas verdadeiras e pseudo-hifas (em *C. albicans*). A habilidade de formar biofilmes está intimamente associada à capacidade de causar infecções, e pode ser considerada um importante fator de virulência, pois biofilmes estão associados à resistência contra o sistema imune do hospedeiro e a antifúngicos¹⁴⁹.

Os mecanismos de resistência a agentes antimicrobianos por biofilmes ainda não são compreendidos. Possíveis mecanismos incluem a restrita penetração das drogas através da matriz; variações fenotípicas resultantes de decréscimo do desenvolvimento ou limitações de nutrientes, e indução de superfícies expressas por genes de resistência. Outra sugestão é de que um pequeno número de células seria responsável pela resistência¹⁵².

COMPLICAÇÕES DA CANDIDÍASE

Endocardite por *Candida* ocorre geralmente como complicações de pós-operatório de troca valvar, uso de antibióticos, imunodeprimidos e em usuários de drogas ilícitas intravenosas, particularmente heroína. Raramente a endocardite é registrada como complicação isolada de candidemia em paciente não submetido à cirurgia cardíaca^{5,82,155,156}.

Endoftalmite podem ocorrer em cerca de 10 a 30% dos casos, sendo esta variação na prevalência dependente das condições do hospedeiro (é mais rara em neutropênicos), da espécie de *Candida* envolvida, bem como da presença ou não de oftalmologista na avaliação do paciente. *Candida* pode infectar as estruturas oculares por disseminação hematogênica ou inoculação direta, durante cirurgia ocular. Sintomas incluem borramento visual, escotomas e dor bulbar. As anormalidades oftalmológicas são caracterizadas por lesões algodonsas na retina e no vítreo, múltiplas hemorragias retinianas, manchas de Roth e uveíte. Todas as estruturas oculares podem ser afetadas, porém, quando ocorre endoftalmite, a terapia é difícil e a incidência de sequelas é alta. O reconhecimento do envolvimento ocular em pacientes com candidemia é fundamental, visto que o tratamento deve ser instituído por período mais prolongado e eventualmente há necessidade de cirurgia para controle do processo^{5,157,158}.

O envolvimento do sistema nervoso central ocorre com grande frequência em prematuros que desenvolvem candidemia. Nesta população, a investigação de meningite em caso de candidemia é necessária. Em adultos, a meningite por *Candida* é geralmente decorrência de contaminação de procedimento neurocirúrgico, sendo poucas vezes documentada como complicação de candidemia. Entretanto, segundo dados obtidos em séries de necropsia, pacientes com septicemia por *Candida* que evoluem a óbito apresentam lesões fúngicas no sistema nervoso central em até 20% dos casos^{5,19,159}.

Como consequência de candidemia, o envolvimento osteoarticular é raro, mas pode surgir como complicação tardia, muitas vezes até 16 meses após o suposto episódio de fungemia. O envolvimento ósseo é reconhecido por dor local, febre e alterações radiológicas compatíveis com osteomielite. Articulações também podem ser acometidas, particularmente as principais. Esta complicação parece ser mais frequente em crianças que em adultos. Usuários de heroína também têm maior risco de apresentar candidemia com complicações osteoarticulares⁵.

Peritonite secundária é uma condição clínica comum observada em centros cirúrgicos e unidades de tratamento intensivo. Apesar do avanço nos tratamentos, o índice de mortalidade de peritonite é de aproximadamente de 25%, sobretudo em pacientes com longos tratamentos e ventilação artificial. Em casos de persistência e recorrência, o índice de mortalidade pode aumentar para 50%. Quando espécies de *Candida* são recuperadas de isolados abdominais de

casos de peritonite, a mortalidade pode ficar entre 60 e 70% quando não tratadas. Quando leveduras são isoladas, em mais de 40% das peritonites são encontradas espécies do gênero *Candida* em culturas oriundas de infecções cirúrgicas¹⁶⁰.

Candidíase hepatoesplênica é uma forma incomum de infecção pelo gênero *Candida*, que envolve primariamente o fígado e o baço e, com menos frequência, via biliar, rins, pulmões e ossos. Esta síndrome ocorre habitualmente em pacientes em tratamento intensivo para leucemia aguda, ou seja, pacientes imunodeprimidos e de difícil tratamento devido à neutropenia coexistente nesta população. A incidência estimada de candidíase hepatoesplênica em pacientes com leucemia aguda é em média de 5%. Alguns fatores de risco têm sido associados à candidíase hepatoesplênica, incluindo neutropenia prolongada, uso de cateteres vasculares, mucosite e administração de antibióticos de amplo espectro.

O mais provável é que a candidíase hepatoesplênica se desenvolva como consequência da neutropenia prolongada e quebra da barreira mucosa do trato gastrointestinal, que serve como porta de entrada para as espécies de *Candida*. Esta síndrome se manifesta pelo surgimento de febre após melhora da neutropenia, acompanhada por aumento do volume abdominal, secundário a hepatoesplenomegalia. Há formação de abscessos em fígado e baço, eventualmente nos rins, sendo comum a ocorrência de anorexia e vômitos. Trata-se de infecção com curso crônico, podendo agravar-se nos casos em que o paciente volte a apresentar neutropenia. O tratamento é realizado por meses, sendo o resultado terapêutico geralmente reservado^{5,161-163}.

Espécies de *Candida* são frequentemente isoladas de amostras de brônquios, e é difícil discernir se são as responsáveis pela pneumonia ou contaminantes, sendo o diagnóstico definitivo baseado em histologia evidenciando a presença de leveduras no tecido pulmonar por biópsia ou autópsia. A incidência de pneumonia por *Candida* é variável; dados de 1.295 autópsias de dois hospitais (oncologia) em Baltimore mostraram incidência de 2,1%. Pacientes infectados com *Candida* (por aspiração ou disseminação hematogênica) demonstram rápida evolução dos sintomas clínicos, tais como tosse, febre, dor no tórax e taquipneia. Como qualquer infecção oportunista, depende da rota, do sistema imune do hospedeiro, da presença de outros patógenos e de aspirado gástrico. A disseminação do fungo no pulmão resulta em broncopneumonia aguda ou em diversos nódulos, com margens irregulares e possível necrose. A disseminação hematogênica oriunda da pneumonia por *Candida* pode resultar em múltiplos nódulos com colônias de leveduras ao redor de bolsas de sangue¹⁶⁴.

Infecções no pâncreas por *Candida* antes eram consideradas incomuns, porém relatos foram reportados nos últimos anos. Em 2007, Chakrabarti *et al.*¹⁶⁵, em uma investigação entre janeiro de 2000 a maio de 2003 (Índia) com 335 pacientes com pancreatite aguda, observaram 41 (12,2%) casos provocados pelo gênero *Candida*. As seguintes espécies foram encontradas: *C. tropicalis*, 43,9% (18); *C. albicans*, 36,6% (15); *C. glabrata*, 17,1% (7) e *C. krusei*, 2,4% (1). Os autores concluíram que os pacientes com graves lesões no pâncreas, tratados com fluconazol e intervenções cirúrgicas, foram os mais propensos.

O termo candidúria, que não necessariamente envolve a presença de sinais e/ou sintomas de infecção urinária, pode ser definido

como o crescimento de espécies do gênero *Candida* em culturas de urina coletadas por técnicas apropriadas. Indivíduos normais raramente apresentam candidúria. Trata-se de um evento muito frequente entre pacientes expostos a fatores de risco, sendo que até 20% dos pacientes hospitalizados podem apresentar candidúria ao longo de sua internação, particularmente pacientes em unidades de terapia intensiva. Este achado laboratorial traz dilemas em relação a sua interpretação, visto que pode corresponder, desde a uma simples contaminação da coleta de urina até candidúria assintomática, cistite ou pielonefrite, candidíase renal primária, bola fúngica ureteropélvica ou candidíase disseminada com manifestação renal.

Apesar do predomínio de *C. albicans*, tem havido um aumento na incidência de espécies de leveduras não *albicans* como agentes de infecção do trato urinário, incluindo: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitanae* e *C. guilliermondii*. Alguns autores sugerem que exista maior relação entre candidúria e infecção urinária quando a contagem de colônias na cultura de urina atinge valores da ordem de 1.000 a 10.000 UFC/mL. Entretanto, contagens inferiores podem ser encontradas em pacientes com infecção do trato urinário por *Candida*, particularmente nos casos de pielonefrite adquirida por via hematogênica decorrente de candidíase sistêmica, em que os rins funcionam como filtro e podem refletir contagens baixas na urina. Havendo envolvimento renal como complicação de fungúria, há formação de microabscessos no córtex renal, com penetração das leveduras nos túbulos proximais e consequente excreção na urina. Portanto, não há consenso entre os autores sobre o valor de corte específico para a interpretação de culturas quantitativas de urina, no sentido de reconhecer pacientes com infecção urinária alta ou baixa^{166,167}.

CONCLUSÃO

Candidíase é uma micose de importância em saúde pública, incluída também como DST. São diversas as espécies já reconhecidas como agentes causais, embora a mais bem estudada seja a *C. albicans*, já que é mais confirmado seu isolamento e sua identificação. As diferentes espécies, com características sutis ou maiores que as diferenciam, apresentam manifestações clínicas e micromorfologias similares, com flexibilidade para adaptar-se em diferentes sítios anatômicos que, dependendo de condições predisponentes do hospedeiro, podem causar ampla gama de danos ao paciente.

Uma questão importante: Surgem cada vez mais espécies emergentes em decorrência do oportunismo ou são as condições de aprimoramento diagnóstico decorrentes de pesquisas que favorecem um melhor panorama de identificação? Acreditamos que ambas as hipóteses sejam verdadeiras e simultâneas, pois situações novas propiciam a adaptação fúngica às condições do hospedeiro debilitado, tais como o avanço da medicina levando à sobrevida de pacientes, mas também em relatos de coleções de culturas mantidas, muitas espécies diagnosticadas como *C. albicans* foram reclassificadas como *C. dubliniensis*.

A prática sexual, e suas diferentes modalidades, pode levar a uma colonização de espécies de *Candida* em locais que normalmente não contenham essa população, e facilitar um acesso para a expressão de fatores de virulência levando à patogenicidade.

A relevância de um diagnóstico certo, ao nível de espécie, não é mero detalhe micológico, pois dependendo das condições

predisponentes, as diferentes espécies expressam sua carga gênica e levam a diferenças no agravamento clínico, e também a distintas suscetibilidades e/ou resistência antifúngica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Naglik JR, Challacombe J, Hube B. Candida albicans secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol R* 2003; 67(3): 400-428.
- Chaves GM, Cavalvanti MAQ, Porto ALF. Pathogenicity characteristics of stocked and fresh yeast strains. *Braz J Microbiol* 2003; 34: 197-202.
- Menezes EA, Guerra ACP, Rodrigues RCB, Peixoto MMLV, Lima LS, Cunha FA. Isolamento de Candida spp. no mamilo de lactantes do banco de leite humano da universidade federal do ceará e teste de suscetibilidade a antifúngicos. *J Bras Patol Med Lab* 2004; 40(5): 299-305.
- Monge RA, Román E, Nombela C, Pla J. The MAP kinases signal transduction network in Candida albicans. *Microbiology* 2006; 152: 905-912.
- Colombo AL, Guimarães T. Epidemiologia das infecções hematogênicas por Candida spp. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36(5): 599-607.
- Forche A, May G, Beckerman J, Kauffman S, Becker J, Magee PT. A system for studying genetic changes in Candida albicans during infection. *Fungal Genet Biol* 2003; 39: 38-50.
- Sudbery P, Gow N, Berman J. The distinct morphogenic states of Candida albicans. *Trends Microbiol* 2004; 12(7): 313-324.
- Menezes EA, Cavalcante MS, Farlas RB, Teixeira AB, Pinheiro FG, Bezerra BP et al. Frequência e atividade enzimática de Candida albicans isoladas da mucosa bucal de crianças de uma creche da prefeitura de Fortaleza. *J Bras Patol Med Lab* 2005; 41(1): 9-13.
- Whiteway M, Bachewich C. Morphogenesis in Candida albicans. *Annu Rev Microbiol* 2007; 61: 529-553.
- Crampin H, Finley K, Geramid-Nejad M, Court H, Gale C, Berman J et al. Candida albicans hyphae have a Spitzenkörper that is distinct from the polarisome found in yeast and pseudohyphae. *J Cell Sci* 2005; 118(13): 2935-2947.
- Soll DR, Lockhart SR, Zhao R. Mating and virulence of Candida albicans. *Mycologist* 2003; 17: 64-69.
- Soll DR, Lockhart SR, Zhao R. Relationship between Switching and Mating in Candida albicans. *Eukaryotic Cell* 2003; 2(3): 390-397.
- Pfaller MA, Diekema DA. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20(1): 133-163.
- Hube B. From commensal to pathogen: stage- and tissue-specific gene expression of Candida albicans. *Curr Opin Microbiol* 2004; 7: 336-341.
- Romani L, Bistoni F, Puccetti P. Adaptation of Candida albicans to the host environment: the role of morphogenesis in virulence and survival in mammalian hosts. *Curr Opin Microbiol* 2003; 6: 338-343.
- Brown AJB, Gow NAR. Regulatory networks controlling Candida albicans morphogenesis. *Trends Microbiol* 1999; 7(8): 333-338.
- Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of Candida albicans. *Trends Microbiol* 2001; 9(7): 327-335.
- Biswas S, Dijk PV, Datta A. Environmental sensing and signal transduction pathways regulating morphopathogenic determinants of Candida albicans. *Microbiol Mol Biol R* 2007; 71(2): 348-376.
- Jong AY, Stins MF, Huang S-H, Chen SHM, Kim KS. Traversal of Candida albicans across human blood-brain barrier in vitro. *Infect Immun* 2001; 69(7): 4536-4544.
- Chaffin WL, López-Ribot JL, Casanova M, Gozalbo D, Martínez JP. Cell wall and secreted proteins of Candida albicans: identification, function, and expression. *Microbiol Mol Biol R* 1998; 62(1): 130-180.
- Hromatka BS, Noble SM, Johnson AD. Transcriptional response of Candida albicans to nitric oxide and the role of the YHB1 gene in nitrosative stress and virulence. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 4814-4826.
- Knight SAB, Vilaire G, Lesuisse E, Dancis A. Iron acquisition from transferrin by Candida albicans depends on the reductive pathway. *Infect Immun* 2005; 73(9): 5482-5492.
- Odds FC. Effects of temperature on anti-Candida activities of antifungal antibiotics. *Antimicrob Agents Ch* 1993; 37(4): 685-691.
- Bernardis F, Muhlschlegel FA, Cassone A, Fonzi WA. The pH of the host niche controls gene expression in and virulence of Candida albicans. *Infect Immun* 1998; 66(7): 3317-3325.
- Buzzini P, Martini A. Discrimination between Candida albicans and other pathogenic species of the genus Candida by their differential sensitivities to toxins of a panel of killer yeasts. *J Clin Microbiol* 2001; 39(9): 3362-3364.
- Cheng S, Clancy CJ, Checkley MA, Zhang Z, Wozniak KL, Seshan KR et al. The role of Candida albicans NOT5 in virulence depends upon diverse host factors in vivo. *Infect Immun* 2005; 73(11): 7190-7197.
- Ziarrusta GB. Vulvovaginitis candidiásica. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 22-24.
- Guarro J, Gené J, Stchigel AM. Developments in fungal taxonomy. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12(3): 454-500.
- Magee BB, Magee PT. Recent advances in the genomic analysis of Candida albicans. *Rev Iberoam Micol* 2005; 22: 187-193.
- Tiraschi IN, Carnovale S, Benetucci A, Fernández N, Kurlat I et al. Brote de candidemia por Candida albicans em neonatologia. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24: 263-267.
- Furman RM, Ahearn DG. Candida ciferrii and Candida chiropterorum isolated from clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1983; 18(5): 1252-1255.
- Gunsilius E, Lass-Flörl C, Kähler CM, Gastl G, Petzer AL. Candida ciferrii, a new fluconazole-resistant yeast causing systemic mycosis in immunocompromised patients. *Ann Hematol* 2001; 80: 178-179.
- García-Martos, Ruiz-Aragón J, García-Agudo L, Saldarrea A, Lozano MC, Marín P. Aislamiento de Candida ciferrii en un paciente inmunodeficiente. *Rev Iberoam Micol* 2004; 21: 85-86.
- Sullivan DJ, Moran G, Donnelly S, Gee S, Pinjon E, McCartan B et al. Candida dubliniensis: an update. *Rev Iberoam Micol* 1999; 16: 72-76.
- Moran G, Stokes C, Thewes S, Hube B, Coleman DC, Sullivan D. Comparative genomics using Candida albicans DNA microarrays reveals absence and divergence of virulence-associated genes in Candida dubliniensis. *Microbiology* 2004; 150: 3363-3382.
- McManus BA, Coleman DC, Moran G, Pinjon E, Diogo D, Bougnoux M-E et al. Multilocus sequence typing reveals that the population structure of Candida dubliniensis is significantly less divergent than that of Candida albicans. *J Clin Microbiol* 2008; 46(2): 652-664.
- Brena S, Rubio MC, Salesa R, Iglesias I, Gil J, Rezusta A et al. Genotipos de Candida dubliniensis en aislamientos clínicos. *Rev Iberoam Micol* 2004; 21: 20-23.
- Carrasco L, Ramos M, Galisteo R, Pisa D, Fresno M, González ME. Isolation of Candida famata from a patient with acute zonal occult outer retinopathy. *J Clin Microbiol* 2005; 43(2): 635-640.
- Gupta A, Mi H, Wroe C, Jaques B, Talbot D. Fatal Candida famata peritonitis complicating sclerosing peritonitis in a peritoneal dialysis patient. *Nephrol Dial Transpl* 2006; 21: 2036-2037.
- Pisa D, Ramos M, Molina S, García P, Carrasco L. Evolution of antibody response and fungal antigens in the serum of a patient infected with Candida famata. *J Med Microbiol* 2007; 56: 571-578.
- Barchiesi F, Spregnini E, Tomassetti S, Arzeni D, Ginnini D, Scalise G. Comparison of the fungicidal activities of caspofungin and amphotericin B against Candida glabrata. *Antimicrob Agents Ch* 2005; 49(12): 4989-4992.
- Li L, Redding S, Dongari-Bagtzoglou A. Candida glabrata, an emerging oral opportunistic pathogen. *J Dent Res* 2007; 86(3): 204-215.
- Fidel-Jr PL, Vazquez JA, Sobel JD. Candida glabrata: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to C. albicans. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12(1): 80-96.
- Pemán J, Aparisi N, García-Esteban C, Gobernado M. Utilidad de una nueva técnica comercial, Glabrata rt, para la identificación rápida de Candida glabrata. *Rev Iberoam Micol* 2004; 21: 82-84.
- Ray D, Goswami R, Banerjee U, Dadhwal V, Goswami D, Mandal P et al. Prevalence of Candida glabrata and its response to boric acid vaginal suppositories in comparison with oral fluconazole in patients with diabetes and vulvovaginal candidiasis. *Diabetes Care* 2007; 30(2): 312-317.
- Lan L, Xu J. Multiple gene genealogical analyses suggest divergence and recent clonal dispersal in the opportunistic pathogen Candida guilliermondii. *Microbiology* 2006; 152: 1539-1549.

47. Pfaller MA, Diekema DJ, Mendez M, Kibbler C, Erzsebet P, Chang S-C et al. *Candida guilliermondii*, an opportunistic fungal pathogen with decreased susceptibility to fluconazole: geographic and temporal trends from the Artemis disk antifungal surveillance program. *J Clin Microbiol* 2006; 44(10): 3551-3556.
48. Medeiros EAS, Lott TJ, Colombo AL, Godoy P, Coutinho AP, Braga MS et al. Evidence for pseudo-outbreak of *Candida guilliermondii* fungemia in a university hospital in Brazil. *J Clin Microbiol* 2007; 45(3): 942-947.
49. Cantón E, Pemán J, Sastre M, Romero M, Espinel-Ingroff A. Killing kinetics of caspofungin, micafungin, and amphotericin B against *Candida guilliermondii*. *Antimicrob Agents Ch* 2006; 50(8): 2829-2832.
50. Girmenia C, Pizzarelli G, Cristini F, Barchiesi F, Spreghini E, Scalise G et al. *Candida guilliermondii* fungemia in patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol* 2006; 44(7): 2458-2464.
51. Rodero L, Cuenca-Estrella M, Córdoba S, Cahn P, Davel G, Kaufman S et al. Transient fungemia caused by an amphotericin B-resistant isolate of *Candida haemulonii*. *J Clin Microbiol* 2002; 40(6): 2266-2269.
52. Khan ZU, Al-Sweih NA, Ahmad S, Al-Kazemi N, Khan S, Joseph L et al. Outbreak of fungemias among neonates caused by *Candida haemulonii* resistant to amphotericin B, itraconazole, and fluconazole. *J Clin Microbiol* 2007; 45(6): 2025-2027.
53. Lehmann PF, Wu L-C, Pruitt WR, Meyer SA, Ahearn DG. Unrelatedness of groups of yeasts within the *Candida haemulonii* complex. *J Clin Microbiol* 1993; 31(7): 1683-1687.
54. Sujita T, Takashima M, Poonwan N, Mekha N. *Candida pseudohaemulonii* sp. nov., an amphotericin B- and azole-resistant yeast species, isolated from the blood of a patient from Thailand. *Microbiol Immunol* 2006; 50(6): 469-473.
55. D'Antonio D, Violante B, Mazzoni A, Bonfini T, Capuani MA, D'Aloia F et al. A nosocomial cluster of *Candida inconspicua* infections in patients with hematological malignancies. *J Clin Microbiol* 1998; 36(3): 792-795.
56. Majoros L, Kardos G, Feiszt P, Szabó B. Efficacy of amphotericin B and flucytosine against fluconazole-resistant *Candida inconspicua* clinical isolates. *J Antimicrob Chemoth* 2005; 56: 253-254.
57. Majoros L, Kardos G, Szabó B, Kovács M, Maráz A. Fluconazole susceptibility testing of *Candida inconspicua* clinical isolates: comparison of four methods. *J Antimicrob Chemoth* 2005; 55(2): 275-276.
58. Majoros L, Kardos G, Szabó B, Sipiczki M. Caspofungin susceptibility testing of *Candida inconspicua*: correlation of different methods with minimal fungicidal concentration. *Antimicrob Agents Ch* 2005; 49(8): 3486-3488.
59. Morgan MA, Wilkowske CJ, Roberts GD. *Candida pseudotropicalis* fungemia and invasive disease in an immunocompromised patient. *J Clin Microbiol* 1984; 20(5): 1006-1007.
60. Kobayashi H, Komido M, Watanabe M, Matsuda K, Suzuki M, Ikeda T et al. Structure of cell wall mannan of *Candida kefyr* IFO 0586. *Infect Immun* 1994; 62(10): 4425-4431.
61. Munson EL, Troy DR, Weber JK, Messer SA, Pfaller MA. Presumptive identification of *Candida kefyr* on levine formulation of eosin methylene blue agar. *J Clin Microbiol* 2002; 40(11): 4281-4284.
62. Sendid B, Lacroix C, Bournoux M-E. Is *Candida kefyr* an emerging pathogen in patients with oncohematological diseases? *Clin Infect Dis* 2006; 43: 666-667.
63. Shemer R, Weissman Z, Hashman N, Kornitzer D. A highly polymorphic degenerate microsatellite for molecular strain typing of *Candida krusei*. *Microbiology* 2001; 147: 2021-2028.
64. Reichart PA, Samaranyake LP, Samaranyake YH, Grote M, Pow E, Cheung B. High oral prevalence of *Candida krusei* in leprosy patients in northern Thailand. *J Clin Microbiol* 2002; 40(12): 4479-4485.
65. Hakki M, Staab JF, Marr KA. Emergence of *Candida krusei* isolate with reduced susceptibility to caspofungin during therapy. *Antimicrob Agents Ch* 2006; 50(7): 2522-2524.
66. Vos MC, Endtz HP, Horst-Kreft D, Doorduyn J, Lugtenburg E, Verbrugh HA et al. *Candida krusei* transmission among hematology patients resolved by adapted antifungal prophylaxis and infection control measures. *J Clin Microbiol* 2006; 44(3): 1111-1114.
67. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Nagy E, Dobiasova S et al. *Candida krusei*, a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK antifungal surveillance program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol* 2008; 46(2): 515-521.
68. Walsh TJ, Salkin IF, Dixon DM, Hurd NJ. Clinical, microbiological, and experimental animal studies of *Candida lipolytica*. *J Clin Microbiol* 1989; 27(5): 927-931.
69. Rajagopalan B, Mathews MS, Jacob M. Vaginal colonisation by *Candida lipolytica*. *Genitourin Med* 1996; 72: 146-147.
70. D'Antonio D, Romano F, Pontieri E, Fioritoni G, Caracciolo C, Bianchini S et al. Catheter-related candidemia caused by *Candida lipolytica* in a patient receiving allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Microbiol* 2002; 40(4): 1381-1386.
71. Favel A, Michel-Nguyen A, Detry A, Challier S, Leclerc F, Chastin C et al. Susceptibility of clinical isolates of *Candida lusitanae* to five systemic antifungal agents. *J Antimicrob Chemoth* 2004; 53: 526-529.
72. Miller NS, Dick JD, Merz WG. Phenotypic switching in *Candida lusitanae* on copper sulfate indicator agar: association with amphotericin B resistance and filamentation. *J Clin Microbiol* 2006; 44(4): 1536-1539.
73. Noël T, François F, Paumard P, Chastin C, Bréthes D, Villard J. Flucytosine-fluconazole cross-resistance in purine-cytosine permease-deficient *Candida lusitanae* clinical isolates: indirect evidence of a fluconazole uptake transporter. *Antimicrob Agents Ch* 2003; 47(4): 1275-1284.
74. Noël T, Favel A, Michel-Nguyen A, Goumar A, Fallague K, Chastin C et al. Differentiation between atypical isolates of *Candida lusitanae* and *Candida pulcherrima* by determination of mating type. *J Clin Microbiol* 2005; 43(3): 1430-1432.
75. Nielsen H, Stenderup J, Bruun B, Ladefoged J. *Candida norvegensis* peritonitis and invasive disease in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Microbiol* 1990; 28(7): 1664-1665.
76. Sandven P, Nielsen K, Digranes A, Tjæde T, Lassen J. *Candida norvegensis*: a fluconazole-resistant species. *Antimicrob Agents Ch* 1997; 41(6): 1375-1376.
77. Ahearn DG, McGlohn MS. In vitro susceptibility of sucrose-negative *Candida tropicalis*, *Candida lusitanae*, and *Candida norvegensis* to amphotericin B, 5-fluorocytosine, miconazole, and ketoconazole. *J Clin Microbiol* 1984; 19(3): 412-416.
78. Majoros L, Kardos G, Belák Á, Maráz A, Asztalos L, Csányi E et al. Restriction enzyme analysis of ribosomal DNA shows that *Candida inconspicua* clinical isolates can be misidentified as *Candida norvegensis* with traditional diagnosis producers. *J Clin Microbiol* 2003; 41(11): 5250-5253.
79. Lupetti A, Tavanti A, Davini P, Ghelardi E, Corsini V, Merusi I et al. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 2002; 40(7): 2363-2369.
80. Laffey SF, Butler G. Phenotype switching affects biofilm formation by *Candida parapsilosis*. *Microbiology* 2005; 151: 1073-1081.
81. Logue ME, Wong S, Wolf KH, Betler G. A genome sequence survey shows that the pathogenic yeast *Candida parapsilosis* has a defective MTL1 allele at its mating type locus. *Eukaryotic Cell* 2005; 4(6): 1009-1017.
82. Gullu AU, Akcar M, Arnaz A, Kizilay M. *Candida parapsilosis* tricuspid native valve endocarditis: 3-year follow-up after surgical treatment. *ICVTS* 2008; 7: 513-514.
83. Kocsubé S, Tóth M, Vágvolgyi C, Dóczy L, Pesti M, Pócsi I et al. Occurrence and genetic variability of *Candida parapsilosis* sensu lato in Hungary. *J Med Microbiol* 2007; 56: 190-195.
84. Hernandez S, Gonzalez GM, McCarthy DI, Colombo AL, Najvar LK, Bocanegra R et al. Alternative to amphotericin B for *Candida rugosa* infection. *J Antimicrob Chemoth* 2004; 54: 477-480.
85. Pfaller MA, Diekema DJ, Colombo AL, Kibbler C, Ng KP, Gibbs DL et al. *Candida rugosa*, an emerging fungal pathogen with resistance to azoles: geographic and temporal trends from the Artemis disk antifungal surveillance program. *J Clin Microbiol* 2006; 44(10): 3578-3582.
86. Schmitt J, Brocca S, Schmid RD, Pleiss J. Blocking the tunnel: engineering of *Candida rugosa* lipase mutants with short chain length specificity. *Protein Eng* 2002; 15(7): 595-601.
87. Brocca S, Secundo F, Ossola M, Algerghina L, Carrera G, Lotti M. Sequence of the lid affects activity and specificity of *Candida rugosa* lipase isoenzymes. *Protein Sci* 2003; 12: 2312-2319.
88. James JJ, Lakshmi BS, Raviprasad V, Ananth MJ, Kanguane P, Gautam P. Insights from molecular dynamics simulations into pH-dependent

- enantioselective hydrolysis of ibuprofen esters by *Candida rugosa* lipase. *Protein Eng* 2003; 16(12): 1017-1024.
89. Okawa Y, Goto K. Antigenicity of cell wall mannans of *Candida albicans* and *Candida stellatoidea* cultured at high temperatures in BACTEC medium. *Biol Pharm Bull* 2006; 29(8): 1723-1727.
90. Biswas SK, Yokoyama K, Wang L, Nishimura K, Miyaji M. Typing of *Candida albicans* isolates by sequence analysis of the cytochrome b gene and differentiation from *Candida stellatoidea*. *J Clin Microbiol* 2001; 39(4): 1600-1603.
91. McCullough MJ, Clemos KV, Stevens DA. Molecular and phenotypic characterization of genotypic *Candida albicans* subgroups and comparison with *Candida dubliniensis* and *Candida stellatoidea*. *J Clin Microbiol* 1999; 37(2): 417-421.
92. Kwon-Chung KJ, Wickes BL, Salkin IF, Kotz HL, Sobel JD. Is *Candida stellatoidea* disappearing from the vaginal mucosa? *J Clin Microbiol* 1990; 28(3): 600-601.
93. Zaugg C, Zepelin MB-V, Reichard U, Sanglard D, Monod M. Secreted aspartic proteinase family of *Candida tropicalis*. *Infect Immun* 2001; 69(1): 405-412.
94. Roilides E, Farmaki E, Evdorida J, Francesconi A, Kasai M, Filioti J et al. *Candida tropicalis* is a neonatal intensive care unit: epidemiologic and molecular analysis of an outbreak of infection with an uncommon neonatal pathogen. *J Clin Microbiol* 2003; 41(2): 735-741.
95. Vandeputte P, Larcher G, Bergès T, Renier G, Chabasse D, Bouchara J-P. Mechanisms of azole resistance in a clinical isolates of *Candida tropicalis*. *Antimicrob Agents Ch* 2005; 49(11): 4608-4615.
96. Bougnoux M-E, Gueho E, Potocka A-C. Resolutive *Candida utilis* fungemia in a nonneutropenic patient. *J Clin Microbiol* 1993; 31(6): 1644-1645.
97. Kondo K, Saito T, Kajiwara S, Takagi M, Misawa N. A transformation system for the yeast *Candida utilis*: use of a modified endogenous ribosomal protein gene as a drug-resistant marker and ribosomal DNA as an integratio target for vector DNA. *J Bacteriol* 1995; 177(24): 7171-7177.
98. Hazen KC, Theisz GW, Howell SA. Chronic urinary tract infection due to *Candida utilis*. *J Clin Microbiol* 1999; 37(3): 824-827.
99. Fujino S, Akiyama D, Akaboshi S, Fujita T, Watanabe Y, Tamai Y. Purification and characterization of phospholipase B from *Candida utilis*. *Biosci Biotech Bioch* 2006; 70(2): 377-386.
100. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Detecção e Identificação dos Fungos de Importância Médica. Módulo VII. 2004. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/microbiologia/mod_7_2004.pdf Acessado em: 20.09.2008.
101. Larone DH. Medically important fungi: a guide to identification. 4ª. Ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2002.
102. Sidrim JJC, Rocha MFG. Micologia médica à luz de autores contemporâneos. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2004.
103. Houang ETS, Chu KC, Koehler AP, Cheng AFB. Use of CHROMagar candida for genital specimens in the diagnostic laboratory. *J Clin Pathol* 1997; 50: 563-565.
104. Urizar JMA. Candidíase orales. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 17-21.
105. Cortés CM, Oksenberg DR, Afani AS, Defilippi CC, Madrid AMS. Candidíase esofágica en paciente inmunocompetentes: estudio clínico e inmunológico. *Rev Med Chile* 2004; 132: 1394-1389.
106. Perazzo PSL, Martin LRL, Moura MPC, Melo MAM, Carvalho MS. Candidíase laringea isolada em paciente imunocompetente: relato de caso e revisão literária pertinente. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2004; 70(2): 278-282.
107. Lupetti A, Guzzi G, Paladine A, Swart K, Campa M, Senesi S. Molecular typing of *Candida albicans* in oral candidiasis: karyotype epidemiology with human immunodeficiency virus-seropositive patients in comparison with that with healthy carriers. *J Clin Microbiol* 1995; 33(5): 1238-1242.
108. Coogan MM, Fidel-Jr PL, Komesu MC, Maeda N, Samaranyake LP. *Candida* and mycotic infections. *Adv Dent Res* 2006; 19: 130-138.
109. Sánchez-Vargas LO, Pérez-Rios P, Romo-García J, Corona-Izquierdo FP, Hidalgo-Loperena H, Franco-Martínez F. Determinación de pH salival y cultivo en pacientes con candidosis bucal VIH positivos y VIH negativos. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 155-160.
110. Candido RC, Azevedo RVP, Komesu MC. Enzimotipagem de espécies do gênero *Candida* isoladas da cavidade bucal. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000; 33(5): 437-442.
111. Geiger AM, Foxman B, Gillespie BW. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis among university students. *Am J Public Health* 1995; 85(8): 1146-1148.
112. Neto AA, Hamdan JS, Souza RC. Prevalência de cândida na flora vaginal de mulheres atendidas num serviço de planejamento familiar. *RBGO* 1999; 21(8): 441-445.
113. Cardona-Castro N, Revankar G, Ortiz P, Cuervo C, Kirkpatrick WR, McAtee RK et al. Proteinase detection, DNA typing and antimycotic susceptibility of *Candida* isolates from colombian women with vulvovaginal candidiasis. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 89-94.
114. Shinobu CS, Ogatta SFY, Bizerra F, Furlaneto L, Peralta RM, Svidzinski TIE et al. Lack of association between genotypes and virulence factors in *C. albicans* strains isolated from vagina secretion. *Brazi J Microbiol* 2007; 38: 467-471.
115. Foxman F. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis: risk factors. *Am J Public Health* 1990; 80(3): 329-341.
116. Okungbowa FI, Isikhuemhen OS, Dede APO. The distribution frequency of *Candida* species in the genitourinary tract among symptomatic individuals in Nigerian cities. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20: 60-63.
117. Waugh MA, Evans EGV, Nayyar KC, Fong R. Clotrimazole (canesten) in the treatment of candidal balanitis in men. *Brit J Vener Dis* 1978; 54: 184-186.
118. Stary A, Soeltz-Szoets J, Ziegler C, Kinghorn GR, Roy KB. Comparison of the efficacy and safety of oral fluconazole, and topical clotrimazole in patients with candida balanitis. *Genitourin Med* 1996; 72: 98-102.
119. Yosipovitch G, Tur E, Cohen O, Rusecki Y. Skin surface pH in intertriginous areas in NIDDM patients: posible correlation to candidal intertrigo. *Diabetes Care* 1993; 16(4): 560-563.
120. Wagner DK, Sohnle PG. Cutaneous defenses against dermatophytes and yeasts. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8(3): 317-335.
121. Gonzáles MI, Mendoza M, Albornoz MB, Apitz-Castro R. Efectos del ajoeno sobre dermatofitos, *Candida albicans* y *Malassezia furfur*. *Rev Iberoam Micol* 1998; 15: 277-281.
122. Okeke CN, Tsuboi R, Ogawa H. Quantification of *Candida albicans* actin mRNA by the lightcycler system as a means of assessing viability in a model of cutaneous candidiasis. *J Clin Microbiol* 2001; 39(10): 3491-3494.
123. Oyefara BI, Kim HC, Danziger RN, Carroll M, Greene JM, Douglas SD. Autoimmune hemolytic anemia in chronic mucocutaneous candidiasis. *Clin Diagn Lab Immun* 1994; 1(1): 38-43.
124. Carvalho PL, Bacellar O, Neves NA, Carvalho EM, Jesus AR. Avaliação da resposta imune celular em pacientes com candidíase recorrente. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36(5): 571-576.
125. Kobrynski L, Tanimune L, Kilpatrick L, Campbell DE, Douglas SD. Production of T-helper cell subsets and cytokines by lymphocytes from patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Clin Diagn Lab Immun* 1996; 3(6): 740-745.
126. Lilic D, Gravenor I, Robson N, Lammas DA, Drysdale P, Calvert JE et al. Deregulated production of protective cytokines in response to *Candida albicans* infection in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Infect Immun* 2003; 71(10): 5690-5699.
127. Crocco EI, Mimica LMJ, Muramatu LH, Garcia C, Souza VM, Ruiz LRB et al. Identificação de espécies de *Candida* e suscetibilidade antifúngica in vitro: estudo de 100 pacientes com candidíases superficiais. *An Bras Dermatol* 2004; 76(6): 689-697.
128. Darmstadt GL, Dinulos JG, Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis, and management guidelines. *Pediatrics* 2000; 105: 438-444.
129. Hilmioglu-Polat S, Metin DY, Inci R, Dereli T, Kiliç İ, Tumbay E. Non-dermatophytic molds as agents of onychomycosis in Izmir, Turkey – a prospective study. *Mycopathologia* 2005; 160: 125-1258.
130. Simonetti O, Bernadini ML, Arzeni D, Cellini A, Barchiesi F, Offidani A. Epidemiology of onychomycosis and paronychia in the area of Ancona (Italy) over a period of 5 years. *Mycopathologia* 2004; 158: 271-274.
131. Martins EA, Guerrer LV, Cunha KC, Soares MMCN, Almeida MTG. Onicomicose: estudo clínico, epidemiológico e micológico no município de São José do Rio Preto. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40(5): 596-598.

132. Souza EAF, Almeida LMM, Guilhermetti E, Mota VA, Rossi RM, Svi-dzinski TIE. Frequência de onicomioses por leveduras em Maringá, Paraná, Brasil. *An Bras Dermatol* 2007; 82(2): 151-156.
133. Arenas R, Ruiz-Esmenjaud J. Onicomiose na infância: uma perspectiva atual com ênfase na revisão do tratamento. *An Bras Dermatol* 2004; 79(2): 225-232.
134. Araújo AJG, Bastos OM, Souza MAJ, Oliveira JC. Ocorrência de onicomioses em pacientes atendidos em consultório dermatológicos da cidade do Rio de Janeiro, Brasil. *An Bras Dermatol* 2003; 78(3): 299-308.
135. Miranda KC, Araújo CR, Khrais CHA, Lemos JA Costa CR, Souza LKH et al. Identificação de leveduras do gênero *Candida* nas unhas e em descamação de pele em Goiânia (GO), durante o ano de 2003. *Rev Patol Trop* 2005; 34(1): 123-128.
136. Godoy-Martinez P, Nunes FG, Tomimori-Yamashita J, Urritia M, Zoror L, Silva V et al. Onychomycosis in São Paulo, Brasil. *Mycopathologia* 2009; 168: 111-116.
137. Arrese JE, Valverde JC, Pierard GE. Un nuevo enfoque sobre la epidemiología de las onicomioses. *Rev Iberoam Micol* 2005; 22: 163-166.
138. Chanussot C, Arenas R. Infecção micótica plantar e interdigital em pacientes con onicomiosis. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24: 118-121.
139. Escobar ML, Carmona-Fonseca J. Onicomiosis por hongos ambientales no dermatofíticos. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20: 6-10.
140. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouér AS, Arthington-Skaggs B, Matta DA et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol* 2006; 44(8): 2816-2823.
141. Tumbarello M, Posteraro B, Trecarichi EM, Fiori B, Rossi M, Porta R et al. Biofilm production by *Candida* species and inadequate antifungal therapy as predictors of mortality for patients with candidemia. *J Clin Microbiol* 2007; 45(6): 1843-1850.
142. Sandven P, Bevanger L, Digranes A, Haukland HH, Mannsaker TT, Gaustad P. Candidemia in Norway (1991 to 2003): results from a nationwide study. *J Clin Microbiol* 2006; 44(6): 1977-1981.
143. Vigouroux S, Morin O, Moreau P, Harousseau J-L, Milpied N. Candidemia in patients with hematologic malignancies: analysis of 7 years' experience in a single center. *Haematologica* 2006; 91: 717-718.
144. Sandven P. Epidemiology of candidemia. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: 73-81.
145. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM, Melo NT. Tratado de micologia médica Lacaz. 9ª ed. São Paulo: Editora Sarvier; 2002.
146. Kalkanci A, Kocuturk N, Senol E, Acar K, Guzel O, Sancak B et al. Could *Candida dubliniensis* be involved in lung fungal balls? *Rev Iberoam de Micol* 2005; 22: 157-159.
147. Rodrigues GMC, Capobianco TD, Atique TSC, Conceição LM, Fraga VD, Giannini MJS et al. Estudo de colonização por *Candida* sp. na cavidade oral de indivíduos soropositivos e soronegativos para HIV-1 no Noroeste Paulista, Brasil. *Rev Panam Infectol* 2007; 9(3): 26-31.
148. Lima KM, Delgado M, Rego RSMR, Castro CMMB. *Candida albicans* e *Candida tropicalis* isoladas de onicomiose em pacientes HIV-positivo: co-resistência in vitro aos azólicos. *Rev Patol Trop* 2008; 37(1): 57-64.
149. Ramage G, Saville SP, Thomas DP, López-Ribot JL. *Candida* biofilms: an update. *Eukaryotic Cell* 2005; 4(4): 633-638.
150. Durán EL, Mujica MT, Jewtuchowicz VM, Finkelievich JL, Pinoni MV, Iovannitti CA. Estudio de la variabilidad genética entre aislamientos clínicos de *Candida albicans* formadores de biopelículas. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24: 268-271.
151. Ramage G, Vandewalle K, Wickes BL, López-Ribot JL. Characteristics of biofilm formation by *Candida albicans*. *Rev Iberoam Micol* 2001; 18: 163-170.
152. Douglas LJ. Medical importances of biofilms in *Candida* infections. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 139-143.
153. Weber K, Sohr R, Schulz B, Fleischhacker M, Ruhnke M. Secretion of E, E-Farnesol and biofilm formation in eight different *Candida* species. *Antimicrob Agents Ch* 2008; 52(5): 1859-1861.
154. Kuhn DM, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Comparison of biofilms formed by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* on bio-prosthetic surfaces. *Infect Immun* 2002; 70(2): 878-888.
155. Baddley JW, Benjamim-Jr DK, Patel M, Miró J, Athan E, Barsic B et al. *Candida* infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol* 2008; 27: 519-529.
156. Lusini M, Chello M, Pollari F, Covino E. Giant vegetation in prosthetic valve *Candida albicans* endocarditis. *Eur J Cardio-Thorac* 2008; 34: 456.
157. Godoy G, Wahab AS, Lima ALH, Moreira H. Endoftalmite por *Candida albicans* após transplante penetrante de córnea – relato de caso. *Arq Bras Oftalmol* 2004; 67: 349-352.
158. Blázquez EP. Fondo de ojo en el paciente crítico no neutropénico: endoftalmitis candidiásica. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 16-19.
159. Jong AY, Chen SHM, Stins MF, Kim KS, Tuan TL, Huang S-H. Binding of *Candida albicans* enolase to plasmin(ogen) results enhanced invasion of human brain microvascular endothelial cells. *J Med Microbiol* 2003; 52: 615-622.
160. Till JWOV, Modderman PW, Boer M, Hart MHL, Beld MGH, Boermeester MA. Mannose-binding lectin deficiency facilitates abdominal *Candida* infections in patients with secondary peritonitis. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15(1): 65-70.
161. Neto MM, Costa RS, Reis MA, Garcia TMP, Ferraz AS, Saber LTS et al. Candidíase em pacientes transplantados renais. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997; 30(6): 485-491.
162. Larregina A, Bartoletti B, Romano H, Paniccia L, Polini NN. Candidiasis hepatoesplénica en un paciente com leucemia mieloide aguda. *Rev Argent Microbiol* 2004; 36: 28-30.
163. Rodríguez VE, Freuler CB, Ezcurra C, Durlach RA. Colecistitis aguda e infección de la via biliar por *Candida*. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24: 152-154.
164. Franquet T, Muller NL, Lee KS, Oikonomou A, Flint JD. Pulmonary candidiasis after hematopoietic stem cell transplantation: thin-section CT findings. *Radiology* 2005; 236(1): 332-337.
165. Chakrabarti A, Rao P, Tarai B, Shivaprakash R, Wig J. *Candida* in acute pancreatitis. *Surgery Today* 2007; 37: 207-211.
166. Oliveira RDR, Maffei CML, Martinez R. Infecção urinária hospitalar por leveduras do gênero *Candida*. *Rev Ass Med Bras* 2001; 47(3): 231-235.
167. Colombo AL, Guimarães T. Candidúria: uma abordagem clínica e terapêutica. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40(3): 332-337.

Endereço para correspondência:

DIANA BRIDON DA GRAÇA SGARBI

Instituto Biomédico, Universidade Federal Fluminense
Rua Prof. Hernani Pires de Melo 101/209, Laboratório de Estruturas Superficiais de Fungos
São Domingos, Niterói – RJ
CEP: 24210-130
E-mail: dbridon@globo.com

Recebido em: 15.01.2010

Aprovado em: 25.04.2010

ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS GLASSY DE COLO DE ÚTERO EM PACIENTE JOVEM COM HPV: RELATO DE CASO

GLASSY CELLS ADENOCARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX IN YOUNG PATIENT WITH HPV: CASE REPORT

Thais RS Martins¹, Leandro F Araújo¹, Luna M Marangon¹, Vinicius JC Carvalho¹, Rodrigo S Sampaio¹,
Andrea LC Monnerat², Rosana G Ramos², Renato S Bravo³, Mauro Romero L Passos⁴

RESUMO

Introdução: o câncer de colo uterino é a segunda neoplasia mais comum em mulheres no mundo e a terceira entre a população feminina brasileira. O HPV desempenha um importante papel no desenvolvimento de neoplasias cervicais, estando presente em 95% dos casos de câncer de colo de útero. O carcinoma de células *glassy* é um carcinoma adenoescamoso misto pouco diferenciado, raro, de comportamento agressivo e altamente resistente à radioterapia. Atinge tipicamente mulheres jovens, com pico de incidência entre a 3ª e a 4ª década de vida. Está associado aos tipos 16 e 18 de HPV e sua evolução é acelerada na gravidez. O tempo médio de sobrevivência após o diagnóstico é de 10 meses. **Relato de caso:** mulher, 26 anos, multipara, com história prévia de condiloma acuminado, apresentou lesões genitais que agravaram em sua última gestação, tendo evoluído com massas exofíticas diagnosticadas como carcinoma de células *glassy*, com curso agressivo e metástases precoces, não responsivo à radioterapia e progressão ao óbito em 16 meses. **Conclusão:** o carcinoma de células *glassy* destaca-se pela agressividade e rapidez de seu desenvolvimento, levando ao óbito mulheres jovens, em idade fértil e produtiva. Diante da sua baixa resposta às terapias antineoplásicas, destaca-se a importância de sua prevenção, seu diagnóstico e tratamento precoces, possíveis mediante o uso de preservativos, da vacina contra o HPV e do exame colposcópico regular, com coleta de material endocervical e acompanhamento eficaz.

Palavras-chave: câncer de colo de útero, células *glassy*, HPV, preventivo, DST

ABSTRACT

Introduction: cervical cancer is the second most common cancer in women worldwide and the third among the female population in Brazil. HPV plays an important role in the development of cervical cancer, being present in 95% of cases of cancer of the cervix. Glassy cells carcinoma is a poorly differentiated mixed adenosquamous carcinoma, rare, aggressive and highly resistant to radiotherapy. It typically affects young women, with peak incidence between the third and fourth decades of life. It is associated with types 16 and 18 of HPV and its evolution is accelerated during pregnancy. The average survival time after diagnosis is 10 months. **Case Report:** woman, 26 years old, multiparous, with a history of condyloma acuminata, genital lesions that had increased in their last pregnancy, having evolved with exophytic masses diagnosed as glassy cell carcinoma, and aggressive course with early metastases not responsive to radiation therapy and progression to death in 16 months. **Conclusion:** glassy cells carcinoma is distinguished by aggressiveness and speed of its development, leading child-bearing age and productive young women to death. In view of its low response to anticancer therapies, we highlight the importance of its prevention, early diagnosis and treatment, possible through the use of condoms, the vaccine against HPV and cervical cytology at regular collection of endocervical material and effective monitoring.

Keywords: cancer of the cervix, glassy cells, HPV, prevention, STD.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é a segunda neoplasia mais comum em mulheres em todo o mundo (15% de todos os casos). No Brasil, o câncer de colo de útero é o terceiro mais comum na população feminina, sendo superado pelo câncer de pele não melanoma e pelo câncer de mama. Consiste na quarta causa de morte por câncer¹.

A infecção pelo HPV está presente em mais de 90% das neoplasias cervicais e representa o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer de colo uterino, motivo pelo qual seu papel carcinogênico tem sido destacado como objeto de estudo². A despeito desta prevalência, somente uma pequena fração (entre 3 a 10%) das mulheres infectadas com um tipo de HPV com alto risco carcinogênico desenvolverá câncer do colo do útero¹. A população mais suscetível à infecção pelo HPV compreende a faixa etária de 18 aos 28 anos de idade, e sua principal via de transmissão é sexual.

Em estudo recente, observou-se que o risco de desenvolvimento do câncer de colo uterino em mulheres com infecção por HPV é 19 vezes maior. Mulheres com os tipos oncogênicos 18, 31 ou 33 têm

um risco 50 vezes maior, comparando-se ao daquelas não infectadas. Se considerarmos o HPV 16, este risco eleva-se para mais de 100 vezes². A persistência de infecção está associada ao maior risco de desenvolvimento de neoplasia intraepitelial, especialmente na presença dos tipos 16 e 18³.

O carcinoma de células *glassy* foi originalmente descrito no colo uterino por Glucksmann e Cherry, em 1956. Dentre todos os carcinomas cervicais estudados, corresponde a apenas 1 a 5%. É um carcinoma adenoescamoso pouco diferenciado, raro, respondendo por menos de 1% dos carcinomas invasivos. Alguns autores questionam se o carcinoma de células *glassy* constitui uma entidade clinicopatológica verdadeira, favorecendo a interpretação de que ele representa um padrão de crescimento sólido não específico do adenocarcinoma pouco diferenciado⁴.

Atinge tipicamente mulheres jovens, com pico de incidência entre a 3ª e a 4ª década de vida. Este já foi detectado no endométrio, nas tubas uterinas, no cólon e colo uterino, sendo este o local de maior prevalência⁵. Caracteriza-se pelo rápido crescimento de massas exofíticas, comportamento agressivo e refratariedade à radioterapia. Há associação a infecção pelos tipos 16 e 18 de HPV, que já tiveram seu DNA detectado nas células tumorais dos carcinomas de células *glassy*². Associa-se também à multiparidade e ao agravo durante o período gestacional⁶.

Ao exame microscópico, podem-se observar as células *glassy*, que exibem tamanho aumentado, com abundante presença eosinofílica, citoplasma em vidro fosco ou com padrão granular fino,

¹ Interno(a) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense – UFF – Niterói/ RJ.

² Professora Assistente, Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Antônio Pedro – HUAP da UFF.

³ Professor Associado, Chefe do Serviço de Ginecologia HUAP/UFF.

⁴ Professor Associado, Chefe do Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) da UFF.

com bordas proeminentes, núcleos aumentados com nucléolos proeminentes, alta atividade mitótica e normalmente um infiltrado inflamatório estromal composto, predominantemente, de eosinófilos e células plasmáticas⁴. Tais características citoplasmáticas inspiraram tal denominação como *glassy*, dado o aspecto vítreo da célula. Para assim ser classificado, as células *glassy* devem ocupar, no mínimo, um terço do tumor⁷.

O prognóstico é reservado devido ao curso clínico agressivo, a tendência à invasão nodal e metástases precoces. Pacientes com pequenas massas exofíticas tendem a ser diagnosticadas mais cedo, e quando tratadas de forma agressiva exibem melhor prognóstico do que pacientes com tumores endofíticos. O tratamento agressivo consiste em histerectomia radical e irradiação adjuvante⁷, mesmo sabendo-se ser pouco responsivo à radioterapia.

RELATO DE CASO

Mulher, com 26 anos, casada, cursou ensino fundamental incompleto, do lar, natural da Bahia, residente em São Gonçalo – RJ desde 2005. História obstétrica de três gestações com desfecho de parto normal e nenhum abortamento. A última gestação ocorreu em 2005 e foi marcada por sangramentos e ameaças de aborto.

A própria relatou diagnóstico de NIC I e condilomatose por HPV em 2004, na Bahia, quando foi submetida a cauterização em colo de uterino por 3 meses e seguimento com realização de exame preventivo ginecológico semestralmente até 2005. No período subsequente, permaneceu sem acompanhamento em razão de sua mudança de residência e de sua última gestação. (SIC)

Em 2007, foi atendida no Hospital Universitário Antônio Pedro – HUAP/UFF com dor hipogástrica, sangramento e fluxo vaginal de odor fétido, com 4 meses de evolução. Ao exame colposcópico apresentava lesão vegetante no colo uterino, cuja análise histológica revelou ser carcinoma pouco diferenciado invasor de colo uterino, compatível com carcinoma de células *glassy* (Figuras 1 a 4). Foi submetida ao tratamento com radioterapia, quimioterapia e braquiterapia intracavitária, todas em dose plena.

Em 09/06/2008, procurou atendimento de emergência apresentando quadro de dor abdominal. Na ocasião foi identificada invasão de órgãos pélvicos e a paciente foi encaminhada ao setor de Cuidados Paliativos para conclusão do protocolo de tratamento, ten-

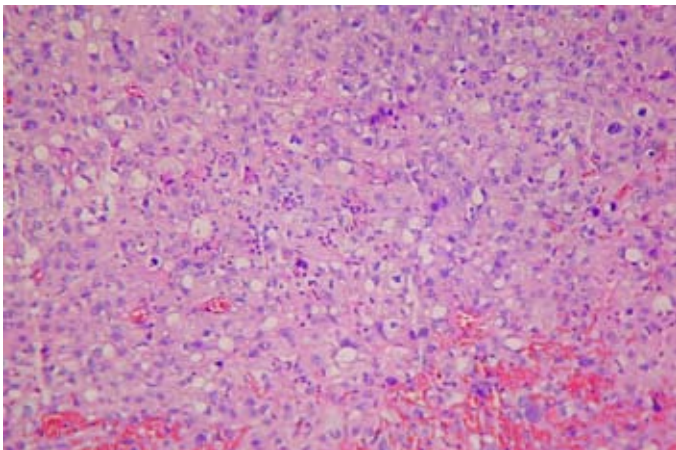


Figura 1 – Neoplasia epitelial com células poligonais, por vezes com vacúolos claros, interceptadas por infiltrado inflamatório. Não foi constatada clara formação glandular, ceratinização ou pontes intercelulares.

do em vista a falta de resposta a qualquer medida terapêutica. Em 28/06/2008, retornou à Emergência com dor no membro inferior direito, sendo diagnosticada metástase óssea no fêmur direito. Recebeu terapêutica analgésica e alta hospitalar em 30/06/2008.

No dia 01/11/2008, retornou à Emergência com movimentos involuntários anormais constantes e quadro compatível com insuficiência renal aguda pós-renal com hidronefrose, sendo então diagnosticadas metástases hepáticas. Foi internada para realização de hemodiálise, abrindo quadro de varicela após 15 dias. Em 04/12/2008, recebeu alta hospitalar com indicação de retorno para hemodiálise três vezes por semana.

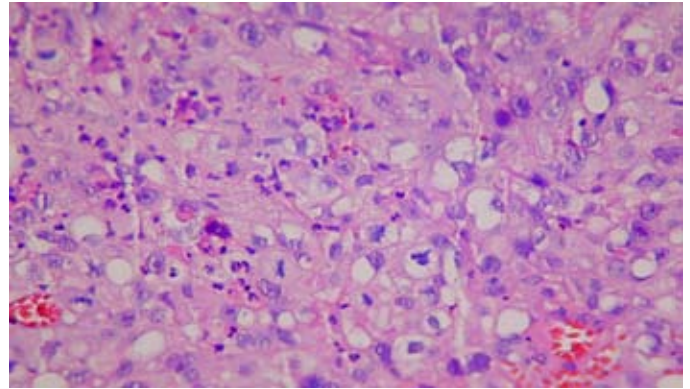


Figura 2 – Detalhe do infiltrado inflamatório com eosinófilos, neutrófilos e plasmócitos.

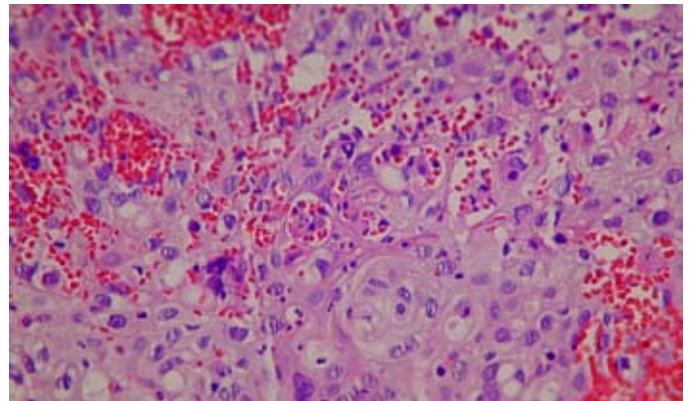


Figura 3 – Carcinoma de células *glassy*: células com pleomorfismo e discreto aspecto escamoide. Algumas células exibem núcleos aumentados, com nucléolos proeminentes e citoplasma glandular.

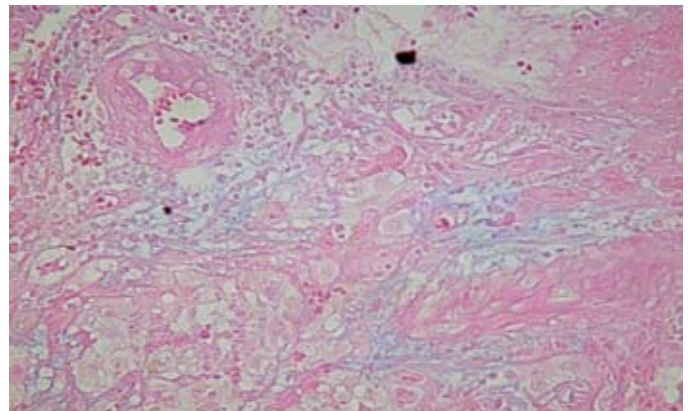


Figura 4 – Coloração pelo *Alcian blue*, pH 2,5, demonstra depósitos de mucina, identificando assim discreto aspecto glandular.

Em 22/12/2008 a paciente foi admitida no HUAP com crise convulsiva tônico-clônica, evoluindo ao óbito em 3 dias, decorrente de hiperpotassemia causada por insuficiência renal crônica obstrutiva gerada pela invasão pélvica tumoral.

DISCUSSÃO

O caso clínico descrito apresentou características típicas e evoluiu de forma muito semelhante à descrita na literatura. Tal similaridade ganha ainda mais destaque por tratar-se de uma patologia rara, o que não permite sua descrição amíuade^{8,9}. Porém, há alguns relatos de caso que chamam a atenção, tanto por suas semelhanças quanto por suas diferenças.

O artigo descrito por Johnston et al.⁸ apresentou três casos ocorridos no hospital da universidade de Chicago em pacientes jovens (média de 25,5 anos). Todas exibiram sangramento vaginal como queixa inicial e uma delas apresentou o sintoma associado a gravidez. O tratamento de escolha para as três foi histerectomia radical associada a linfadenectomia pélvica e radioterapia adjuvante. Duas delas, inclusive a gestante, evoluíram ao óbito em menos de 1 ano, enquanto a outra evoluiu de forma favorável, não apresentando qualquer sinal de doença durante 18 meses de acompanhamento ambulatorial.

Ferrandina et al.¹⁰ descreveu o caso de uma mulher de 30 anos, cuja queixa principal também era sangramento vaginal. A biópsia cervical evidenciou lesão maligna, optando-se, então, pela cirurgia de conização. O diagnóstico final obtido através de estudo histopatológico foi de carcinoma de células *glassy*. A paciente recusou-se a realizar qualquer tratamento posterior, no entanto, permaneceu sem evidências de doença durante 38 meses de acompanhamento.

Foram também descritos os achados de extensão extrapélvica em seis das 13 pacientes observadas no estudo de Littman et al.¹¹, em contraste com a frequência de 15% encontrada nos carcinomas escamosos de colo. No mesmo artigo foi também observada a prevalência desta neoplasia em mulheres mais jovens, além da baixa sobrevida destas pacientes, com uma taxa de sobrevivência de 31% em 5 anos.

Revisando a literatura, pudemos observar um padrão de doença, no qual se inclui o nosso caso: mulher jovem, na terceira década de vida, múltipara, com possibilidade de agravamento do quadro clínico durante a última gestação, sangramento vaginal como queixa inicial, refratariedade à radioterapia, curso agressivo, invasão precoce de estruturas vizinhas, metástases precoces e evolução rápida ao óbito. Porém, o desfecho desta doença ainda é incerto, visto que alguns casos respondem ao tratamento e conseqüentemente exibem melhor prognóstico. A despeito da evolução dos casos, a terapêutica proposta sempre inclui a cirurgia radical e a radioterapia⁸⁻¹⁰.

Diante da agressividade desta enfermidade, da rapidez de sua evolução e da faixa etária de maior incidência, destaca-se a importância do acompanhamento preventivo regular através do exame colpocitológico. Segundo Deshpande et al.⁹, apesar da evolução agressiva do carcinoma de células *glassy*, o seu diagnóstico precoce pode ajudar na resposta ao tratamento e, conseqüentemente, melhorar o prognóstico. É possível que esta doença, em sua fase inicial, ocorra de forma assintomática ou manifeste-se através de sintomas inespecíficos, como corrimento vaginal, dor e sangramento, o que reforça a necessidade de exames preventivos regulares e atenção aos seus primeiros sinais. Em estágios mais avançados, a invasão de estruturas vizinhas pode causar dor lombar, dor ciática e insuficiência renal aguda pós-renal com hidronefrose, hematuria e hematoquezia¹²⁻¹⁴.

Dada a apresentação maligna desta doença, urge a necessidade de se efetivar sua prevenção e seu diagnóstico precoce. Tais

medidas podem ser alcançadas mediante o uso de preservativos, a vacina contra o HPV e o acompanhamento preventivo regular por meio do exame colpocitológico com coleta de material do canal cervical.

CONCLUSÃO

O adenocarcinoma de células de *glassy* é um tipo raro e pouco diferenciado de carcinoma adenoescamoso. Corresponde a menos de 1% dos carcinomas invasivos, atingindo tipicamente mulheres jovens (entre a 3ª e a 4ª década de vida), com evolução rápida e agressiva como a apresentada no caso. Os devidos diagnóstico, tratamento e acompanhamento de infecções iniciais pelo HPV podem minimizar desfechos tão desfavoráveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional do Câncer - INCA. Câncer do colo do útero. [base de dados na internet]. Citado 7/6/2007. Disponível em: URL: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=326 Acessado em: 12.12.2009.
2. Van Der Graaf Y, Molijn A, Doornenaar H, Quint W, Van Doorn LJ, Van Den Tweel J. Human papillomavirus and the long-term risk of cervical neoplasia. *Am J Epidemiol* 2002; 156:158-64.
3. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001; 286:3106-14.
4. Young RH, Clement PB. Endocervical adenocarcinoma and its variants: their morphology and differential diagnosis. *Histopathology*. 2002; 41:185-207.
5. Costa MJ, Kenny MB, Hewan-Lowe K, Judd R. Glassy cell features in adenosquamous carcinoma of the uterine cervix. *Am J Clin Pathol* 1991; 96:520-8.
6. Mhaweck P, Dellas A, Terracciano LM. Glassy Cell Carcinoma of the Endometrium: A Case Report and Review of the Literature. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2001; 125(6):816-9.
7. Maier CRC, Norris HJ. Glassy cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1982; 60:219-24.
8. Johnston GA, Azizi F, Reale F, Jones HA. Glassy Cell Carcinoma of the Cervix: Report of Three Cases. *J Natl Med Assoc* 1982; 74(4): 361-3.
9. Deshpande AH, Kotwal MN, Bobhate SK. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix a rare histology. Report of three cases with a review of the literature. *Indian J Cancer* 2004; 41(2): 92-5.
10. Ferrandina G, Salutati V, Petrillo M, Carbone A, Scambia G. Conservatively treated glassy cell carcinoma of the cervix. *World Journal Surgical Oncology* 2008; 6:92
11. Littman P, Clement PB, Henriksen B, Wang CC, Robboy SJ, Taft PD et al. Glassy cell carcinoma of the cervix. *Wiley Interscience Journal* 2006; 37:2238-46.
12. Silverberg SG, Ioffe OB. Pathology of Cervical Cancer. *The Cancer Journal* 2003; 9:335-47.
13. Krivak TC, McBroom JW, Elkas JC. Câncer cervical e vaginal. In: Berrek JS, editor. *Novak Tratado de Ginecologia*. 13ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 1119-55, 2005.
14. Franco SMRF. Câncer cervical invasor. In: Melo VH, editor. *SOGIMIG - Ginecologia & Obstetrícia - Manual para Concursos - TEGO*. 3ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 306-13, 2007.

Endereço para correspondência:

THAÍS RODRIGUES SILVA MARTINS

Rua Conde de Baependi, nº 23 apto. 801, Catete
CEP: 22231-140

Tels.: 21 9159-7798/2265-1282

E-mail: tharsmartins@gmail.com

Recebido em: 12.01.2010

Aprovado em: 23.03.2010

GLASSY CELLS ADENOCARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX IN YOUNG PATIENT WITH HPV: CASE REPORT

ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS GLASSY DE COLO DE ÚTERO EM PACIENTE JOVEM COM HPV: RELATO DE CASO

Martins TRS¹, Araújo LF¹, Marangon LM¹, Carvalho VJC¹, Sampaio RS¹, Monnerat ALC², Ramos RG², Bravo RS³, Passos MRL⁴

ABSTRACT

Introduction: cervical cancer is the second most common cancer in women worldwide and the third among the female population in Brazil. HPV plays an important role in the development of cervical cancer, being present in 95% of cases of cancer of the cervix. Glassy cells carcinoma is a poorly differentiated mixed adenosquamous carcinoma, rare, aggressive and highly resistant to radiotherapy. It typically affects young women, with peak incidence between the third and fourth decades of life. It is associated with types 16 and 18 of HPV and its evolution is accelerated during pregnancy. The average survival time after diagnosis is 10 months. **Case report:** woman, 26 years old, multiparous, with a history of condyloma acuminata, genital lesions that had increased in their last pregnancy, having evolved with exophytic masses diagnosed as glassy cell carcinoma, and aggressive course with early metastases not responsive to radiation therapy and progression to death in 16 months. **Conclusion:** glassy cells carcinoma is distinguished by aggressiveness and speed of its development, leading child-bearing age and productive young women to death. In view of its low response to anticancer therapies, we highlight the importance of its prevention, early diagnosis and treatment, possible through the use of condoms, the vaccine against HPV and cervical cytology at regular collection of endocervical material and effective monitoring.

Keywords: cancer of the cervix, glassy cells, HPV, prevention, STD.

RESUMO

Introdução: o câncer de colo uterino é a segunda neoplasia mais comum em mulheres no mundo e a terceira entre a população feminina brasileira. O HPV desempenha um importante papel no desenvolvimento de neoplasias cervicais, estando presente em 95% dos casos de câncer de colo de útero. O carcinoma de células *glassy* é um carcinoma adenoescamoso misto pouco diferenciado, raro, de comportamento agressivo e altamente resistente à radioterapia. Atinge tipicamente mulheres jovens, com pico de incidência entre a 3ª e a 4ª década de vida. Está associado aos tipos 16 e 18 de HPV e sua evolução é acelerada na gravidez. O tempo médio de sobrevida após o diagnóstico é de 10 meses. **Relato de caso:** mulher, 26 anos, multipara, com história prévia de condiloma acuminado, apresentou lesões genitais que agravaram em sua última gestação, tendo evoluído com massas exofíticas diagnosticadas como carcinoma de células *glassy*, com curso agressivo e metástases precoces, não responsivo à radioterapia e progressão ao óbito em 16 meses. **Conclusão:** o carcinoma de células *glassy* destaca-se pela agressividade e rapidez de seu desenvolvimento, levando ao óbito mulheres jovens, em idade fértil e produtiva. Diante da sua baixa resposta às terapias antineoplásicas, destaca-se a importância de sua prevenção, seu diagnóstico e tratamento precoces, possíveis mediante o uso de preservativos, da vacina contra o HPV e do exame colpocitológico regular, com coleta de material endocervical e acompanhamento eficaz.

Palavras-chave: câncer de colo de útero, células *glassy*, HPV, preventivo, DST

INTRODUCTION

The cervical cancer is the second most common cancer in women worldwide (15% of all cases). In Brazil, cervical cancer is the third most common in the female population, overcome by non-melanoma skin cancer and breast cancer. Consists of the fourth cause of death for cancer¹.

HPV infection is present in more than 90% of cervical cancers and represents the main risk factor for developing cervical cancer, which is why its carcinogenic role has been highlighted as special study². Despite this prevalence, only a small fraction (between 30-10%) of women infected with a type of high risk carcinogenic HPV will develop cervical cancer¹. The most susceptible population to HPV infection comprises the age group from 18 to 28 years, and their main route of transmission is sexual.

A recent study showed that the risk of developing cervical cancer in women with HPV infection is 19 times larger. Women with oncogenic types 18, 31 or 33 have a risk 50 times higher, com-

ring to those not infected. If we consider the HPV 16, that risk rises to more than 100 times². The persistence of infection is associated with increased risk of developing cervical intraepithelial neoplasia, especially when types 16 and 18 are present³.

Glassy cells carcinoma was originally described in the uterine cervix by Glucksmann and Cherry, in 1956. Among all cervical carcinomas studied, it corresponds to only 1-5%. It is a poorly differentiated adenosquamous carcinoma, rare, accounting for less than 1% of invasive carcinomas. Some authors have questioned whether the glassy cells carcinoma is a true clinicopathological entity, favoring the interpretation that it represents a non specific solid growth pattern of poorly differentiated adenocarcinoma⁴.

It typically affects young women, with peak incidence between the third and fourth decades of life. This has already been detected in the endometrium, the fallopian tubes, colon and cervix, which is the site of greatest prevalence⁵. It is characterized by rapid growth of exophytic masses, aggressive and refractory to radiotherapy. There is a relation to infection by types 16 and 18 HPV, which already had their DNA detected in tumor cells of squamous glassy cells². It is also associated with both the multiparity and the offense during the gestational period⁶.

On microscopic examination, one can observe the glassy cells, which exhibit increased size, abundant presence with eosinophilic cytoplasm in frosted glass or fine granular pattern, with prominent edges, enlarged nuclei with conspicuous nucleoli, high mitotic ac-

¹ Interno(a) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense – UFF – Niterói/ RJ.

² Professora Assistente, Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Antônio Pedro – HUAP da UFF.

³ Professor Associado, Chefe do Serviço de Ginecologia HUAP/UFF.

⁴ Professor Associado, Chefe do Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) da UFF.

tivity and usually an inflammatory infiltrate stroma predominantly composed of eosinophils and plasmatic cells⁴. Such cytoplasmic characteristics inspired such name as *glassy*, due to the vitreous aspect of the cell. To be so classified, glassy cells should occupy at least a third of the tumor⁷.

The prognosis is reserved due to the aggressive clinical course, the tendency to early invasion and nodal metastases. Patients with small exophytic masses tend to be diagnosed early and treated aggressively when they exhibit a better prognosis than patients with endophytic tumors. Aggressive treatment consists of radical hysterectomy and adjuvant irradiation⁷, even though it is not very responsive to radiotherapy.

CASE REPORT

Woman, aged 26, married, attended elementary school, housewife, born in the state of Bahia, residing in São Gonçalo – Rio de Janeiro, since 2005. Obstetric history of three pregnancies with outcome of normal delivery and no abortion. The last pregnancy occurred in 2005 and was marked by bleeding and threatened abortion.

Patient reported NIC I diagnosis and HPVcondylomatosis in 2004, in the state of Bahia, when she underwent cauterization of the uterine cervix for three months and follow up with implementation of preventive gynaecological examination every six months up to 2005. In the subsequent period, remained unattended because of her residences change and her last pregnancy. (SIC)

In 2007, she was admitted at the Hospital Universitário Antônio Pedro - UFF with hypogastric pain, bleeding, and fetid-smelling vaginal discharge, with four months of evolution. By colposcopic examination, a vegetative lesion on the cervix was observed, and histological analysis revealed to be a poorly differentiated carcinoma of the cervix, compatible with glassy cells carcinoma. She was treated with radiotherapy, chemotherapy, and intracavitary brachytherapy, all in full dose.

On 06/09/2008, sought emergency treatment complaining about abdominal pain. On that occasion an invasion of pelvic organs was identified, and the patient was referred to the palliative care unit for completion of the treatment protocol, taking into account the lack

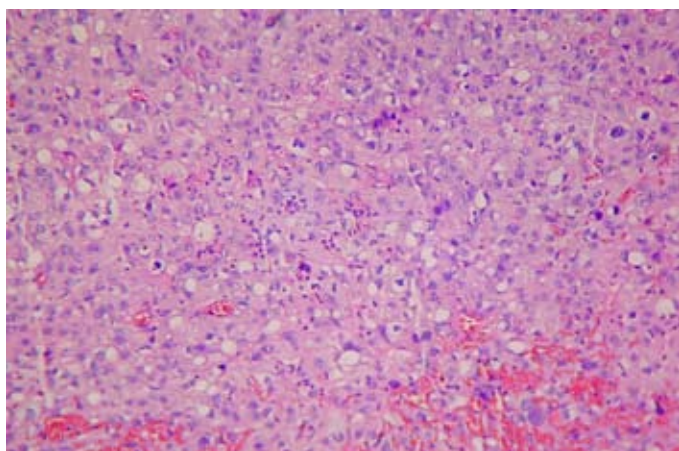


Figure 1 – Epithelial neoplasia with polygonal cells, sometimes with clear vacuoles, intercepted by inflammatory infiltrate. There was no clear glandular formation, keratinization or intercellular bridges.

of response to any therapeutic measure. On 06/28/2008, returned to the emergency with pain in the right lower limb, and bone metastasis was diagnosed in right femur. Received analgesic therapy and was discharged on 06/30/2008.

On 11/01/2008, returned to the Emergency with constant abnormal involuntary movements and profile consistent with acute renal failure, post-renal hydronephrosis, then being diagnosed with liver metastases. She was admitted to hemodialysis, opening picture of chickenpox after 15 days. On 12/04/2008, was discharged with recommendations for returning to dialysis three times a week.

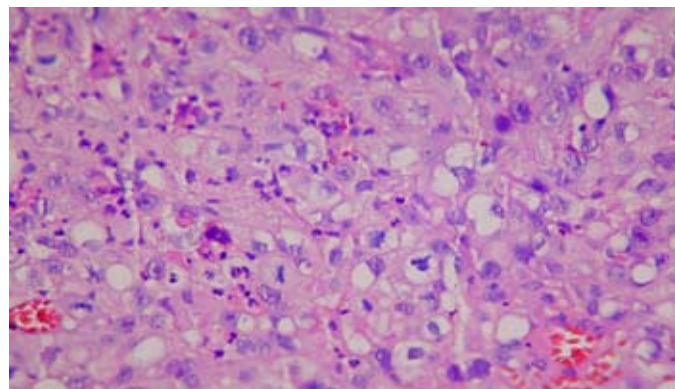


Figure 2 – Details of the inflammatory infiltrate with eosinophils, neutrophils and plasma cells.

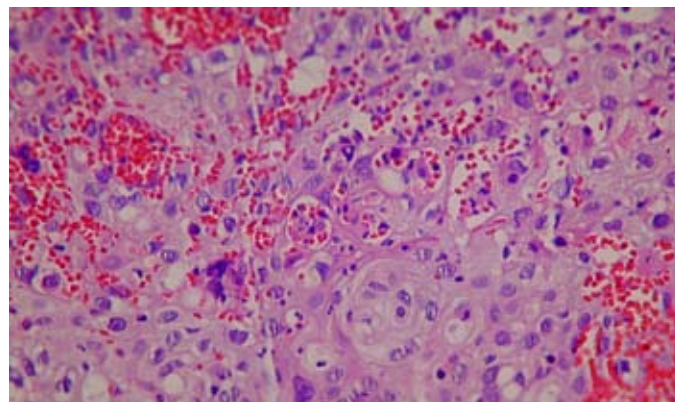


Figure 3 – Glassy cells carcinoma: cells with pleomorphism and discrete squamous aspect. Some cells exhibit enlarged nuclei, with prominent nucleoli and glandular cytoplasm.

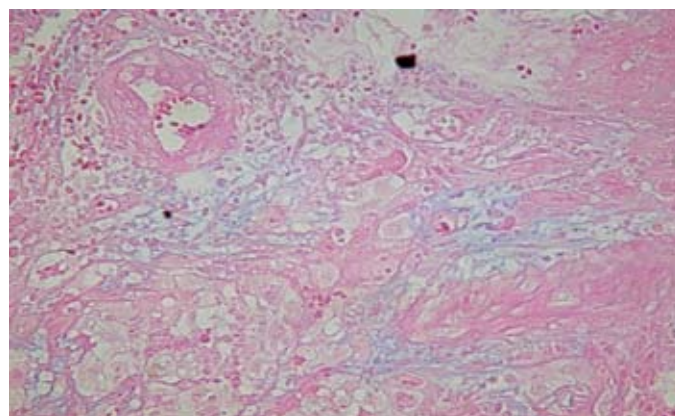


Figure 4 – Staining with Alcian blue, pH 2.5, shows deposits of mucin, thus identifying discrete glandular appearance.

On 12/22/2008, the patient was admitted to HUAP with tonic-clonic seizures, evolving to death in three days, due to hyperkalemia caused by chronic obstructive renal pelvic tumor generated by the invasion.

DISCUSSION

The clinical case described showed typical features and evolved very similar to that described in the literature. This similarity becomes even more prominent because it is a rare pathology, and does not allow often description^{8,9}. However, there are some case reports that call attention both for their similarities as for their differences.

The article described by Johnston *et al.*⁸ presented three cases that occurred at University Hospital, in Chicago, in young patients (average of 25.5 years). All exhibited vaginal bleeding as initial complaint and one of them presented symptoms associated with pregnancy. The treatment of choice for the three was radical hysterectomy associated with pelvic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy. Two of them, including the pregnant woman, progressed to death in less than 1 year, while the other evolved favorably, and showed no sign of disease during 18 months of outpatient follow-up.

Ferrandina *et al.*¹⁰ described the case of a 30-year old woman whose chief complaint was also vaginal bleeding. Cervical biopsy showed malignant lesion, and the option was for conization surgery. The final diagnosis obtained by histopathology was glassy cell carcinoma. The patient refused to perform any further processing, however, remained without evidence of disease during 38 months of follow-up.

The findings of extrapelvic extension in six of 13 patients observed in the study by Littman *et al.*¹¹ were also described, in contrast to the frequency found in 15% of cervical squamous carcinomas. In the same article, it was also observed the prevalence of cancer in younger women, besides the low survival of these patients, with a survival rate of 31% in five years.

Reviewing the literature, we observed a disease pattern, which includes our case: a young woman in the third decade of life, multiparous, with possible worsening of clinical symptoms during the last pregnancy, vaginal bleeding as initial complaint, refractoriness to radiotherapy, aggressive course, early invasion of neighboring structures, early metastasis and rapid progression to death. However, the outcome of this disease is still uncertain, as some cases respond to treatment and thus exhibit a better prognosis. Despite the progress of cases, the proposed therapy always includes radical surgery and radiotherapy⁸⁻¹⁰.

Given the aggressiveness of this disease, the rapidity of its evolution and the age of highest incidence, the importance of preventive monitoring through regular Pap test is highlighted. According to Deshpande *et al.*⁹, despite the aggressive evolution of glassy cell carcinoma, its early diagnosis may help in treatment response and thus improve prognosis. It is possible that this disease, in its early stages, occurs in an asymptomatic way or manifest itself through non specific symptoms, such as vaginal discharge, pain and bleeding, which reinforces the need for regular examination and preventive care for their first signs. In more advanced stages, the invasion of nearby structures can cause back pain, sciatica and acute renal failure after kidney with hydronephrosis, hematuria and hematochezia¹²⁻¹⁴.

Given the malignant presentation of this disease, there is urgent need to accomplish their prevention and early diagnosis. Such measures can be achieved through the use of condoms, the HPV vaccine and the regular preventive follow-up through col-pocitologic examination with the collection of cervical material from the cervical canal.

CONCLUSION

The glassy cells adenocarcinoma is a rare and poorly differentiated adenosquamous carcinoma. Corresponds to less than 1% carcinomas, typically affecting young women (between the third and fourth decades of life), with rapid and aggressive progression as it was shown in the case. The proper diagnosis, treatment and monitoring of initial HPV infections can minimize such adverse outcomes.

REFERENCES

1. Instituto Nacional do Câncer - INCA. Câncer do colo do útero. [base de dados na internet]. Citado 7/6/2007. Available in: URL: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=326 Accessed in: 12.12.2009.
2. Van Der Graaf Y, Molijn A, Doornenaar H, Quint W, Van Doorn LJ, Van Den Tweel J. Human papillomavirus and the long-term risk of cervical neoplasia. *Am J Epidemiol* 2002; 156:158-64.
3. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001; 286:3106-14.
4. Young RH, Clement PB. Endocervical adenocarcinoma and its variants: their morphology and differential diagnosis. *Histopathology*. 2002; 41:185-207.
5. Costa MJ, Kenny MB, Hewan-Lowe K, Judd R. Glassy cell features in adenosquamous carcinoma of the uterine cervix. *Am J Clin Pathol* 1991; 96:520-8.
6. Mhawech P, Dellas A, Terracciano LM. Glassy Cell Carcinoma of the Endometrium: A Case Report and Review of the Literature. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2001; 125(6):816-9.
7. Maier CRC, Norris HJ. Glassy cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1982; 60:219-24.
8. Johnston GA, Azizi F, Reale F, Jones HA. Glassy Cell Carcinoma of the Cervix: Report of Three Cases. *J Natl Med Assoc* 1982; 74(4): 361-3.
9. Deshpande AH, Kotwal MN, Bobhate SK. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix a rare histology. Report of three cases with a review of the literature. *Indian J Cancer* 2004; 41(2): 92-5.
10. Ferrandina G, Salutari V, Petrillo M, Carbone A, Scambia G. Conservatively treated glassy cell carcinoma of the cervix. *World Journal Surgical Oncology* 2008; 6:92
11. Littman P, Clement PB, Henriksen B, Wang CC, Robboy SJ, Taft PD et al. Glassy cell carcinoma of the cervix. *Wiley Interscience Journal* 2006; 37:2238-46.
12. Silverberg SG, Ioffe OB. Pathology of Cervical Cancer. *The Cancer Journal* 2003; 9:335-47.
13. Krivak TC, McBroom JW, Elkas JC. Câncer cervical e vaginal. In: Berek JS, editor. *Novak Tratado de Ginecologia*. 13ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 1119-55, 2005.
14. Franco SMRF. Câncer cervical invasor. In: Melo VH, editor. *SOGIMIG - Ginecologia & Obstetria - Manual para Concursos - TEGO*. 3ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 306-13, 2007.

Correspondence Address:

THAÍS RODRIGUES SILVA MARTINS

Rua Conde de Baependi, nº 23 apto. 801, Catete
CEP: 22231-140

Tels.: 21 9159-7798/2265-1282

E-mail: tharsmartins@gmail.com

Received in: 12.01.2010

Approved in: 23.03.2010

NORMAS DE PUBLICAÇÃO – INSTRUÇÕES AOS AUTORES

O Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST - J bras Doenças Sex Transm ISSN 0103-4065), publicação trimestral de Divulgação Científica da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis, da Associação Latino-Americana e Caribenha para o Controle das DST, da União Internacional Contra Infecções de Transmissão Sexual (para a América Latina) e do Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis (MIP/CMB/CCM) da Universidade Federal Fluminense, é dirigida a profissionais que atuam na área de DST/aids: infectologistas, dermatologistas, urologistas, obstetras, ginecologistas e profissionais de áreas afins, com o propósito de publicar contribuições originais submetidas à análise e que versem sobre temas relevantes no campo das DST/HIV-aids e áreas correlatas. É aberta a contribuições nacionais e internacionais. Na seleção dos manuscritos para publicação, avaliam-se a originalidade, a relevância do tema e a qualidade da metodologia científica utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pela revista. Todos os manuscritos submetidos à revista serão revisados por dois ou mais pareceristas anônimos e o sigilo é garantido em todo o processo de revisão. **O material referente a Artigos recusados não será devolvido.**

O conteúdo do material enviado para publicação não poderá ter sido publicado anteriormente, nem submetido para publicação em outras revistas. Para serem publicados em outras revistas, ainda que parcialmente, necessitarão de aprovação por escrito dos Editores. Cópias dos pareceres dos revisores serão enviadas aos autores. Os manuscritos aceitos e os aceitos condicionalmente serão enviados para os autores para que sejam efetuadas as modificações e para que os mesmos tomem conhecimento das alterações a serem introduzidas no processo de edição. Os autores deverão retornar o texto com as modificações solicitadas, devendo justificar na carta de encaminhamento, se for o caso, o motivo do não atendimento de sugestões. Não havendo retorno do trabalho após 6 meses, considerar-se-á que os autores não têm mais interesse na publicação.

Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. O manuscrito enviado para publicação deve ser redigido em português, inglês ou espanhol, e deve se enquadrar em uma das diferentes categorias de artigos da revista.

Instruções para autores

As normas que se seguem foram baseadas no formato proposto pelo *International Committee of Medical Journal Editors* e publicado no artigo: *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*, que foi atualizado em outubro de 2004 e está disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org/>.

Seções da revista

1. *Artigos originais*: completos prospectivos, experimentais ou retrospectivos. Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original terão prioridade para publicação.
2. *Notas prévias*: de trabalhos em fase final de coleta de dados, mas cujos resultados sejam relevantes e justifiquem sua publicação.
3. *Relatos de casos*: de grande interesse e bem documentados do ponto de vista clínico e laboratorial.
4. *Novas técnicas*: apresentação de inovações em diagnóstico, técnicas cirúrgicas e tratamentos, desde que não sejam, clara ou veiadamente, propaganda de drogas ou outros produtos.
5. *Artigos de revisão e atualização*, incluindo avaliação crítica e sistematizada da literatura, devendo descrever os procedimentos

adotados, a delimitação e os limites do tema, apresentar conclusões e referências, podendo incluir metanálises. Devem ser atualizados.

6. *Comentários editoriais*, quando solicitados a membros do Conselho Editorial.
7. *Resumos de teses* apresentadas e aprovadas nos últimos 12 meses, contados da data do envio do Resumo (ver instruções para resumo de teses em “Preparo do Manuscrito”). Deverão conter aproximadamente 250 palavras e seguir as normas habituais quanto à forma e ao conteúdo, incluindo no mínimo três palavras ou expressões-chave. O resumo deve ser enviado em CD com uma cópia impressa. Em arquivo separado, apresentar: nome completo do autor e do orientador; membros da banca; data de apresentação e a identificação do Serviço ou Departamento onde a Tese foi desenvolvida e apresentada.
8. *Cartas ao editor*, versando sobre matéria editorial ou não. As cartas poderão ser resumidas pela editoria, mas com manutenção dos pontos principais. No caso de críticas a trabalhos publicados, a carta será enviada aos autores para que sua resposta possa ser publicada simultaneamente.
9. *Informes técnicos* de órgãos do serviço público que discorram sobre assuntos de grande interesse em saúde pública e ligados às questões de DST/HIV-aids.

Informações gerais

1. Os trabalhos devem ser digitados em espaço 2 em todas as seções, da página de rosto às referências, tabelas e legendas. Cada página deve conter aproximadamente 25 linhas em uma coluna. Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word® e a fonte Times New Roman 12. Não dar destaque a trechos do texto: não sublinhar e não usar negrito. Numerar todas as páginas, iniciando pela página de rosto.
2. Não usar maiúsculas nos nomes próprios (a não ser a primeira letra) no texto ou nas referências bibliográficas. Não utilizar pontos nas siglas (OMS em vez de O.M.S.). Quando usar siglas, explicá-las na primeira vez que surgirem.
3. Para impressão, utilize folhas de papel branco, deixando espaço mínimo de 2,5 cm em cada margem. Inicie cada uma das seções em uma nova página: página de rosto; resumo e palavras ou palavras-chave; *abstract e keywords*; texto; agradecimentos; referências bibliográficas; tabelas individuais e legendas das figuras não digitadas.
4. A revista não aceitará material editorial com objetivos comerciais.
5. O autor será informado, por carta ou por correio eletrônico, do recebimento dos trabalhos e o seu número de protocolo na Revista. Os trabalhos que estiverem de acordo com as Normas de Publicação - Instruções para Autores e enquadrarem-se na política editorial da Revista serão enviados para análise por dois revisores indicados pelo Editor.
6. O número de autores de cada manuscrito fica limitado a nove. Trabalhos de autoria coletiva (institucionais) deverão ter os responsáveis especificados. Trabalhos do tipo colaborativo e estudos multicêntricos deverão ter como autores os investigadores responsáveis pelos protocolos aplicados (no máximo sete). Os demais colaboradores poderão ser citados na seção de agradecimentos ou como “Informações Adicionais sobre Autoria”, no fim do artigo. O conceito de coautoria é baseado na contribuição substancial de cada um, seja para a concepção e o planejamento do trabalho, a análise e interpretação dos dados, ou para a redação ou revisão crítica do texto. A inclusão de nomes cuja contribuição

não se enquadre nos critérios citados não DST – J bras Doenças Sex Transm 2008; 20(1): 66-68 NORMAS DE PUBLICAÇÃO – INSTRUÇÕES AOS AUTORES justificável. Todos os autores deverão aprovar a versão final a ser publicada.

7. Conflito de interesses: devem ser mencionadas as situações que poderiam influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho. Entre estas situações estão a participação societária nas empresas produtoras de drogas ou equipamentos citadas ou empregadas no trabalho, assim como em concorrentes. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as relações de subordinação no trabalho, consultorias etc.
8. Deverá ser enviada a cópia do termo de aprovação do Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a pesquisas em seres humanos.
9. Para manuscritos originais, não ultrapassar 25 páginas de texto digitado. Limitar o número de Tabelas e Figuras ao necessário para apresentação dos resultados que serão discutidos (como norma geral, limitar a cinco). Para manuscritos do tipo Relato de Caso e Equipamentos e Técnicas, não ultrapassar 15 páginas, reduzindo também o número de figuras e/ou tabelas. As Notas Prévias deverão ser textos curtos com até 800 palavras, cinco referências e duas ilustrações (ver preparo do manuscrito – resultados).
10. Os originais em desacordo com essas instruções serão devolvidos aos autores para as adaptações necessárias, antes da avaliação pelo Conselho Editorial.
11. As cópias dos manuscritos devem vir acompanhadas de carta de encaminhamento assinada por todos os autores. Nesta, deve ficar explícita a concordância com as normas editoriais, com o processo de revisão e com a transferência de *copyright* para a Revista. O material publicado passa a ser propriedade do Jornal Brasileiro de DST, só podendo ser reproduzido, total ou parcialmente, com a anuência desta entidade.
12. Enviar CD devidamente identificado com o arquivo contendo texto, tabelas, gráficos e as legendas de outras figuras (fotos). Encaminhar também três cópias impressas do manuscrito. O envio por correio eletrônico deve ser feito quando solicitado pela editoria para o trabalho completo ou partes do mesmo após a revisão.

Envio do manuscrito e da versão final

Os documentos deverão ser enviados para:

Mauro Romero Leal Passos, Sociedade Brasileira de DST – AMF Avenida Roberto Silveira, 123, Icarai, Niterói, RJ – Brasil. CEP: 24230-150.

Itens para conferência do manuscrito

Antes de enviar o manuscrito, confira se as Instruções aos autores foram seguidas e verifique o atendimento dos itens listados a seguir:

1. Carta de encaminhamento assinada por todos os autores.
2. Citação da aprovação do projeto do trabalho por Comissão de Ética em Pesquisa (na Seção Paciente e Métodos).
3. Conflito de interesses: quando aplicável, deve ser mencionado, sem omissão de informações relevantes.
4. Página de rosto com todas as informações solicitadas.
5. Resumo e *Abstract* estruturados e compatíveis com o texto do trabalho.
6. Três ou mais palavras-chave relacionadas ao texto e respectivas *keywords*.
7. CD contendo arquivo com o texto integral, tabelas e gráficos, e corretamente identificado.
8. Tabelas e Figuras: todas corretamente citadas no texto e numeradas. As legendas permitem o entendimento das Tabelas e das Figuras.

9. Fotos devidamente identificadas e anexadas à correspondência.
10. Referências: numeradas na ordem de aparecimento no texto e corretamente digitadas. Todos os trabalhos citados estão na lista de Referências e todos os listados estão citados no texto.

Preparo do manuscrito

Página de rosto. Apresentar o título do trabalho em português e em inglês; nomes completos dos autores sem abreviaturas; nome da Instituição onde o trabalho foi desenvolvido, afiliação institucional dos autores, informações sobre auxílios recebidos sob forma de financiamento, equipamentos ou fornecimento de drogas. Indicar o nome, endereço, telefone, fax e correio eletrônico do autor para o qual a correspondência deverá ser enviada.

Resumo do trabalho na segunda página. Para trabalhos completos, redigir um resumo estruturado que deverá ser dividido em seções identificadas: **Introdução, Objetivos, Métodos, Resultados e Conclusão.** Deverá ter aproximadamente 250 palavras. O resumo deverá conter as informações relevantes, permitindo ao leitor ter uma ideia geral do trabalho. Deverá incluir descrição resumida dos métodos e da análise estatística efetuada. Expor os resultados numéricos mais relevantes, não apenas a indicação da significância estatística encontrada. As conclusões devem ser baseadas nos resultados do trabalho e não da literatura. Evitar o uso de abreviações e símbolos. Não citar referências bibliográficas no Resumo.

Na mesma página do Resumo, citar pelo menos três palavras-chave que serão empregadas para compor o índice anual da Revista. Deverão ser baseadas no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme que é uma tradução do MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine* (disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>).

Em outra página deve ser impresso Abstract como versão fiel do texto do Resumo estruturado (*Introduction, Objectives, Methods, Results, Conclusion*). Deve ser também acompanhado da versão para o inglês das palavras-chave (*Keywords*). O Resumo de Casos Clínicos não deve ser estruturado e será limitado a 100 palavras. Para Notas Prévias, não há necessidade do Resumo.

Introdução: repetir no topo da primeira página da introdução o título completo em português e inglês. Nessa seção, mostre a situação atual dos conhecimentos sobre o tópico em estudo, divergências e lacunas que possam eventualmente justificar o desenvolvimento do trabalho, mas sem revisão extensa da literatura. Para Relatos de Casos, apresentar um resumo dos conhecimentos a respeito da condição relatada e uma justificativa para a apresentação como caso isolado. Exponha claramente os objetivos do trabalho.

Métodos: iniciar esta seção indicando o planejamento do trabalho: se prospectivo ou retrospectivo; ensaio clínico ou experimental; se a distribuição dos casos foi aleatória ou não etc. Descrever os critérios para seleção das pacientes ou grupo experimental, inclusive dos controles. Identifique os equipamentos e reagentes empregados. Se a metodologia aplicada já tiver sido empregada anteriormente, dê as referências, além da descrição resumida do método. Descreva também os métodos estatísticos empregados e as comparações para as quais cada teste foi empregado. É imprescindível a menção à aprovação do projeto pela Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição onde o trabalho foi executado. Os trabalhos que apresentem como objetivo a avaliação da eficácia ou tolerabilidade de tratamento ou droga devem, necessariamente, incluir grupo-controle adequado. Para informações adicionais sobre o desenho de trabalhos deste tipo, consultar *ICH Harmonized Tripartite Guideline – Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials* (http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/e10_e.html).

Resultados: apresentar os resultados em sequência lógica, com texto, tabelas e figuras. Apresente os resultados relevantes para o objetivo do trabalho e que serão discutidos. Não repita no texto dessa seção todos os dados das Tabelas e Figuras, mas descreva e enfatize os mais importantes sem interpretação dos mesmos. Nos Relatos de Caso as seções Métodos e Resultados serão substituídas pela descrição do caso, mantendo-se as demais.

Discussão: devem ser realçadas as informações novas e originais obtidas na investigação. Não repetir dados e informações já mencionados nas seções Introdução e Resultados. Evitar citação de tabelas e figuras. Ressaltar a adequação dos métodos empregados na investigação. Compare e relacione as suas observações com as de outros autores, comentando e explicando as diferenças que ocorrerem. Explique as implicações dos achados, suas limitações e faça as recomendações decorrentes. Para Relatos de Casos, basear a discussão em ampla e atualizada revisão da literatura. Eventualmente, tabular informações coletadas da literatura para comparação.

Agradecimentos: dirigidos a pessoas que tenham colaborado intelectualmente, mas cuja contribuição não justifique coautoria, ou para os que tenham dado apoio material.

Referências (Modelo Vancouver): todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar dessa seção e vice-versa. Numere as referências por ordem de entrada no trabalho e use esses números para as citações no texto. Evite número excessivo de referências bibliográficas, selecionando as mais relevantes para cada afirmação, dando preferência para os trabalhos mais recentes. Não empregue citações de difícil acesso aos leitores da Revista, como resumos de trabalhos apresentados em congressos ou outras publicações de circulação restrita. Não empregue referências do tipo “observações não publicadas” e “comunicação pessoal”. Artigos aceitos para publicação podem ser citados acompanhados da expressão: aceito e aguardando publicação, ou *in press*, indicando-se o periódico. Para citações de outras publicações dos autores do trabalho, selecionar apenas os originais (não citar capítulos ou revisões) impressos em periódicos com revisão e relacionados ao tema em questão. O número de referências bibliográficas deverá ser limitado a 25. Para Notas Prévias, no máximo dez. Os autores são responsáveis pela exatidão dos dados constantes das referências bibliográficas. Para todas as referências, citar todos os autores até seis. Se houver mais de seis autores, citar os seis primeiros, seguidos da expressão et al., conforme os seguintes modelos:

Artigos em revistas

• Formato impresso:

Teixeira JC, Derchain SFM, Teixeira, LC, Santos CC, Panetta K, Zeferino LC. Avaliação do parceiro sexual e risco de recidivas em mulheres tratadas por lesões genitais induzidas por Papilomavírus Humano (HPV). *BRGO* 2002; 24(5): 315-320.

Barreto NA, Sant'anna RRP, Silva LBG, Uehara AA, Guimarães RC, Duarte IMD et al. Caracterização fenotípica e molecular de *Neisseria gonorrhoeae* isoladas no Rio de Janeiro, 2002-2003. *DST - J bras Doenças Sex Transm* 2004; 16(3): 32-42.

• Formato eletrônico:

Cabar FR, Nomura RMY, Costa LCV, Alves EA, Zugaib M. Cesária prévia como fator de risco para o descolamento prematuro da placenta. *Rev Bras Ginecol Obstet*. [periódico na Internet]. 2004 Out [citado 2005 Mar 19]; 26(9):[cerca de 15 telas]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032004000900006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt Acessado em: 10/07/2007.

Kremer LCM, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children [perspective]. *N Engl J Med* [serial on the Internet]. 2004 Jul [cited 2004 Sep 29];351(2):[about 2 p.]. Available from: <http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi>.

Livro:

Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. São Paulo: Editora Atheneu; 2005.

Tavares W. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. 3ª. Ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2001.

• Capítulos de livro:

Duarte G. DST durante a gravidez e puerpério. In: Passos MRL. Deesetologia, DST 5. 5ª. Ed. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica; 2005. p. 685-706.

Citação de sites em formato eletrônico: apenas para informações estatísticas oficiais. Indicar a entidade responsável, o endereço eletrônico e o nome do arquivo ou a entrada. Incluir data e hora do acesso com o qual foram obtidas as informações citadas.

Tabelas: imprimir cada tabela em folha separada, com espaço duplo e letra Arial 8. A numeração deve ser sequencial, em algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. Todas as tabelas deverão ter título, e todas as colunas da tabela devem ser identificadas com um cabeçalho. A legenda deverá conter informações que permitam ao leitor entender o conteúdo das tabelas e figuras, mesmo sem a leitura do texto do trabalho. As linhas horizontais devem ser simples e limitadas a duas no topo e uma no final da tabela. Não empregar linhas verticais. Não usar funções de criação de tabelas, comandos de justificação, tabulações decimais ou centralizadas. Utilizar comandos de tabulação (tab) e não o espaçador para separar as colunas, e para nova linha, a tecla enter. No rodapé da tabela deve constar legenda para abreviaturas e testes estatísticos utilizados.

Figuras (gráficos, fotografias e ilustrações): as figuras deverão ser impressas em folhas separadas e numeradas sequencialmente, em algarismos arábicos, conforme a ordem de aparecimento no texto. Todas as figuras poderão ser em preto e branco ou coloridas, com qualidade gráfica adequada, e apresentar título em legenda, digitados em letra Arial 8. No CD, devem ser enviadas em arquivo eletrônico separado do texto (a imagem aplicada no processador de texto não indica que o original está copiado). Para evitar problemas que comprometam o padrão da Revista, o processo de digitalização de imagens (*scan*) deverá obedecer aos seguintes parâmetros: para gráficos ou esquemas, usar 800 dpi/bitmap para traço; para ilustrações e fotos, usar 300 dpi/CMYK ou *grayscale*. Em todos os casos, os arquivos deverão ter extensão .tif e/ou .jpg. No caso de não ser possível a entrega do arquivo eletrônico das figuras, os originais devem ser enviados em impressão a *laser* (gráficos e esquemas) ou papel fotográfico para que possam ser devidamente digitalizadas. Também serão aceitos arquivos com extensão .xls (Excel), .cdr (CorelDraw), .eps, .wmf para ilustrações em curva (gráficos, desenhos, esquemas). Serão aceitas, no máximo, cinco figuras. Se as figuras já tiverem sido publicadas em outro local, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor e constando a fonte na legenda da ilustração.

Legendas: imprimir as legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a cada figura e tabela, e na ordem em que foram citadas no trabalho.

Abreviaturas e siglas: devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez no texto. Nas legendas das tabelas e figuras, devem ser acompanhadas de seu nome por extenso. As abreviaturas e figuras devem ser acompanhadas de seu nome por extenso. As abreviaturas e siglas não devem ser usadas no título dos artigos, nem no resumo.

18 a 21 de Maio de 2011, Congresso Brasileiro de DST-AIDS em Curitiba

Caros Colegas,

É com imenso prazer que damos as boas vindas à cidade de Curitiba e convidamo-los para que, no período de 18 a 21 de maio, durante a realização do VIII Congresso da Sociedade Brasileira de DST e do IV Congresso Brasileiro de AIDS, agendem-se para estarem conosco.

Nesta edição, destes já tradicionais congressos, uma excelente notícia se apresenta: com o intuito de aumentar a participação na América Latina, a IUSTI (*International Union against Sexually Transmitted Infections* – União Internacional contra as Infecções de Transmissão Sexual), entidade mundialmente reconhecida na batalha contra estas infecções, será nossa parceira, realizando juntamente o I Congresso da Associação Latino-Americana e Caribenha para o Controle das DST (ALAC) e IUSTI Latino-Americana. Desta forma, teremos, além dos especialistas brasileiros, colegas da América Latina e de outros locais do mundo. Já temos o compromisso de que os principais professores e membros da diretoria da IUSTI estarão conosco. Além disto, nossa parceria com o Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais tem-se tornado cada vez mais estreita, e com isto inúmeras discussões e rotinas de atendimento poderão ser implementadas pelos órgãos governamentais.

Curitiba é considerada uma cidade com excelente qualidade de vida, melhores níveis de segurança e durante o mês de maio apresenta agradáveis condições climáticas. E ainda tem-se tornado uma das cidades de melhor potencial turístico e mais visitadas do nosso País. Seus inúmeros parques e apelo ecológico fazem dela uma “cidade verde” e particularmente interessante para se visitar nesta época do ano.

Nossos congressos estão sendo preparados cuidadosamente, com programação prática, além de esmerado cunho

científico. Como tema central e em acordo com o que vem ocorrendo mundialmente, elegemos: “O IMPACTO DAS DST NA MULHER”. Tal fato se justifica não apenas pela frequência destas infecções no organismo feminino, como também pelo aspecto oncogênico, por repercussões sobre a fertilidade, além de inúmeras consequências, quando associadas à gestação. O sonho da eliminação da sífilis congênita é uma prova desta situação.

Em nosso programa serão sugeridas algumas ações no sentido de implementar a luta contra estas afecções, e entre elas, citamos:

- tornar uma experiência de aprendizado mais acessível, com discussão de rotinas de diagnóstico e terapêutica;
- fomentar a pesquisa de forma integrada das áreas clínica e de ciência básica;
- reforçar as ações de Saúde Pública, sugerindo condutas para rastreamento e tratamento das principais infecções;
- propiciar ideias e incentivo a jovens investigadores, para que se interessem por esta causa.

Nesta premissa, as áreas de laboratório e testes diagnósticos, rastreamento, epidemiologia, clínica e terapêutica serão contempladas. Igualmente, as áreas de pesquisa e desenvolvimento, que promovem, dentre muitos avanços, o desenvolvimento de vacinas, como a contra a infecção pelo HPV e as pesquisas relativas às vacinas contra o HIV, deverão ser exploradas. Certamente, as atividades científicas deverão se associar a troca de experiências e momentos de descontração, que serão contemplados nas atividades sociais que estão sendo elaboradas.

Enfim, por tudo que estamos preparando, suas presenças certamente serão retribuídas com aprendizado e amizade. Curitiba e os curitibanos sentir-se-ão honrados em recebê-los e aguardamo-los em maio de 2011. Até lá!

Newton Carvalho e Comissão Organizadora

Acesse: www.dstaids2011.com.br

