

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO

LETÍCIA OLIVEIRA BAPTISTA DE CARVALHO

IMPACTO DA INFECÇÃO POR *CRYPTOSPORIDIUM* SPP. EM PACIENTES
IMUNODEPRIMIDOS PELA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

BAURU

2022

LETÍCIA OLIVEIRA BAPTISTA DE CARVALHO

IMPACTO DA INFECÇÃO POR *CRYPTOSPORIDIUM* SPP. EM PACIENTES
IMUNODEPRIMIDOS PELA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Biomedicina - Centro Universitário
Sagrado Coração.

Orientadora: Prof.^a M.^a Thainá Valente
Bertozzo.

BAURU

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com
ISBD

C331i	<p>Carvalho, Letícia Oliveira Baptista de</p> <p>Impacto da infecção por <i>Cryptosporidium</i> spp. em pacientes imunodeprimidos pela síndrome da imunodeficiência adquirida / Letícia Oliveira Baptista de Carvalho. -- 2022. 30f. : il.</p> <p>Orientadora: Prof.^a M.^a Thainá Valente Bertozzo</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP</p> <p>1. Criptosporidiose. 2. Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). 3. <i>Cryptosporidium</i> spp. 4. Pacientes imunocomprometidos. I. Bertozzo, Thainá Valente. II. Título.</p>
-------	--

LETÍCIA OLIVEIRA BAPTISTA DE CARVALHO

IMPACTO DA INFECÇÃO POR *CRYPTOSPORIDIUM* SPP. EM PACIENTES
IMUNODEPRIMIDOS PELA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Biomedicina - Centro Universitário
Sagrado Coração.

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Prof^a. M.^a Thainá Valente Bertozzo
Centro Universitário Sagrado Coração

Prof^a. Dra. Érica Boarato David
Centro Universitário Sagrado Coração

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser autor de meu destino, à minha família, aos meus amigos e aos meus professores.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida e por ter me proporcionado chegar até aqui, e ao Santo Expedito por me permitir ultrapassar todos os obstáculos e angústias encontrados durante minha graduação.

Aos meus pais, Marcel Zago Baptista de Carvalho e Ana Sílvia de Oliveira, e à toda minha família pelo apoio e palavras de conforto, por sempre terem dado tudo de si para realizarem meus sonhos.

Aos meus amigos que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava à realização deste trabalho.

Em especial, agradeço à minha professora e orientadora M.^a Thainá Valente Bertozzo, sem a qual esta monografia não existiria. Obrigada por todo o carinho, confiança e paciência, você ocupa um espaço enorme de muito respeito e admiração em meu coração, foi um prazer imenso tê-la como minha mentora.

À minha banca, Dra. Érica Boarato David, por ter aceitado o convite de avaliar meu trabalho. Obrigada por todos os conselhos, irei carregá-los sempre comigo.

Aos demais professores que fizeram parte da minha jornada, agradeço por todos os ensinamentos e conversas. Esta conquista, sem dúvidas, é mérito de cada um de vocês.

Também agradeço às minhas amigas que fiz durante a graduação Ana Luisa Ghiraldelli de Lima, Bárbara Gasparini Bernardes, Camilla Nagasawa Maitland e Daniely Yukimi Yamada Medeiros Alves por terem ressignificado o conceito de amizade na minha vida e por terem ficado ao meu lado desde o primeiro dia desta trajetória. E aos meus amigos de estágio, André Luís Afonso de Souza, Beatriz Furtado Pegatin, Lívia Pascolato Lizzabello e Stephane da Silva Alves, com quem convivi intensamente durante este ano, pelo companheirismo e pela troca de experiências que me permitiram crescer como pessoa.

E por fim, agradeço à instituição de ensino Centro Universitário Sagrado Coração, que foi essencial no meu processo de formação profissional, e a todos que participaram, direta ou indiretamente do desenvolvimento deste projeto, enriquecendo o meu processo de aprendizado.

“Nunca deixe o medo de errar impedir que
você jogue.”

- A nova Cinderela.

RESUMO

A criptosporidiose é uma patologia causada pelo protozoário *Cryptosporidium* spp. que acomete principalmente indivíduos imunocomprometidos portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Atualmente, das 38 espécies descritas, apenas 21 são responsáveis pela infecção no ser humano. Este parasito é transmitido via fecal-oral ou através da contaminação em mananciais hídricos e águas recreacionais. Seus sintomas são descritos como gastroenterites agudas, dores abdominais e diarreia. Embasado na subnotificação desta doença e no alto índice de mortalidade em pessoas imunocomprometidas em todo o mundo, este estudo teve como objetivo elaborar uma revisão bibliográfica a partir de artigos submetidos nas plataformas SciELO, Pubmed e Bireme, publicados entre 2002 e 2022 nos idiomas português, inglês e espanhol. As espécies de *Cryptosporidium* spp. são protozoários entéricos oportunistas, sendo *Cryptosporidium hominis* e *Cryptosporidium parvum* responsáveis pela maioria dos casos no homem. Devido às baixas contagens de linfócitos TCD4, indivíduos imunodeprimidos estão mais susceptíveis à letalidade ocasionada pela criptosporidiose. Sua transmissão está relacionada à ingestão e inalação de oocistos deste parasito, através de alimentos e água contaminados ou à má higiene pessoal. Esta enfermidade manifesta-se através de sintomas gastrointestinais, principal causa da desnutrição em pacientes portadores de AIDS. O diagnóstico laboratorial da criptosporidiose é feito através de exames parasitológicos, microscopia óptica e eletrônica, métodos moleculares e ensaios sorológicos. Não há nenhum recurso terapêutico específico até o momento, porém o uso de nitazoxanida vêm se mostrando útil para o tratamento de alguns sintomas. Para impedir a transmissão da doença, a prática de boa higiene pessoal e boas condições sanitárias são imprescindíveis.

Palavras-chave: Criptosporidiose. Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). *Cryptosporidium* spp. Pacientes imunocomprometidos.

ABSTRACT

Cryptosporidiosis is a pathology caused by the protozoan *Cryptosporidium* spp. that affects mainly immunocompromised individuals with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Currently, of the 38 species described, only 21 are responsible for the infection in humans. This parasite is transmitted via the fecal-oral route or through contamination in water sources and recreational waters. Its symptoms are described as acute gastroenteritis, abdominal pain, and diarrhea. Based on the underreporting of this disease and the high mortality rate in immunocompromised people around the world, this study aimed to develop a literature review based on articles submitted to SciELO, Pubmed, and Bireme platforms, published between 2002 and 2022 in Portuguese, English, and Spanish. *Cryptosporidium* spp. species are opportunistic enteric protozoa, with *Cryptosporidium hominis* and *Cryptosporidium parvum* being responsible for most cases in humans. Due to low TCD4 lymphocyte counts, immunosuppressed individuals are more susceptible to lethality caused by cryptosporidiosis. Its transmission is related to the ingestion and inhalation of oocysts of this parasite, through contaminated food and water, or through poor personal hygiene. This disease manifests itself through gastrointestinal symptoms, the main cause of malnutrition in AIDS patients. The laboratory diagnosis of cryptosporidiosis is made through parasitological examinations, optical and electronic microscopy, molecular methods, and serological assays. There is no specific therapeutic resource to date, but the use of nitazoxanide has proven useful for the treatment of some symptoms. To prevent the transmission of the disease, good personal hygiene and sanitary conditions are essential.

Keywords: Cryptosporidiosis. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Cryptosporidium* spp. Immunocompromised patientes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Morfologia do protozoário <i>Cryptosporidium</i> spp.....	17
Figura 2 - Ciclo de vida do parasito <i>Cryptosporidium</i> spp.	19
Figura 3 - Prevalência <i>Cryptosporidium</i> em pacientes HIV-positivos em diferentes países.....	22
Figura 4 - Microscopia óptica de oocistos de <i>Cryptosporidium</i> spp. após coloração de Ziehl-Neelsen.	24
Figura 5 - Imunofluorescência de oocistos de <i>Cryptosporidium</i> spp.	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
TARV	Terapia Antirretroviral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	OBJETIVOS	14
2.1	OBJETIVO GERAL	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
3	METODOLOGIA.....	15
4	REVISÃO DE LITERATURA.....	16
4.1	ETIOLOGIA.....	16
4.2	FISIOPATOLOGIA.....	17
4.3	TRANSMISSÃO E CICLO DE VIDA	18
4.4	EPIDEMIOLOGIA	19
4.4.1	Infecção por <i>Cryptosporidium</i> spp. no Brasil	20
4.5	INFEÇÃO POR <i>CRYPTOSPORIDIUM</i> SPP. EM INDIVÍDUOS PORTADORES DA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (AIDS)	21
4.6	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	23
4.7	TRATAMENTO	25
4.8	PREVENÇÃO	25
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
	REFERÊNCIAS.....	28

1 INTRODUÇÃO

A criptosporidiose é uma doença causada pelo protozoário *Cryptosporidium* spp. que infecta o epitélio gastrointestinal de uma ampla gama de animais, incluindo os seres humanos. Essa enfermidade causa gastroenterites agudas, manifestando-se, principalmente, através de dores abdominais e diarreia. Nos últimos anos, estudos apontaram um fator de risco significativo de infecções parasitárias intestinais em paciente com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (GERACE *et al.*, 2019; AHMADPOUR *et al.*, 2020).

O protozoário *Cryptosporidium* foi descoberto em 1907, porém, durante muito tempo, pensou-se que fosse um parasito não patogênico, e somente a partir de 1976 foi reconhecido como um parasito patogênico oportunista devido relatos de casos humanos de criptosporidiose associados à diarreia. No entanto, apenas em 1982 foi reconhecido como um agente causador de doença diarreica aguda, uma enfermidade que gera risco de mortalidade para pessoas imunocomprometidas, como aquelas que receberam agentes imunossupressores e pacientes com AIDS (AHMADPOUR *et al.*, 2020).

Entre as trinta e oito espécies atualmente reconhecidas de *Cryptosporidium*, *Cryptosporidium hominis* e *Cryptosporidium parvum* são responsáveis pela maioria das infecções humanas. Todavia, outras espécies, incluindo *Cryptosporidium meleagridis*, *Cryptosporidium canis*, *Cryptosporidium felis* e *Cryptosporidium muris*, foram identificadas em pacientes imunocomprometidos (AHMADPOUR *et al.*, 2020).

A criptosporidiose é transmitida principalmente pela via fecal-oral, ou seja, pela ingestão de oocistos viáveis de origem animal e/ou humana, emitidos em fezes que contaminaram alimentos ou água e pelo contato com pessoas ou animais infectados. Embora a transmissão de patógenos infecciosos pela água esteja bem documentada, características relacionadas ao reservatório natural ou a rota exata de infecção dos criptosporídeos não estão elucidadas (GERACE *et al.*, 2019).

Outra forma de infecção por *Cryptosporidium* spp. se dá através de mananciais hídricos e água recreacionais, que mesmo em pequenas quantidades de oocistos são satisfatórios para provocar uma contaminação ambiental, poluindo o ambiente aquático. Ademais, os oocistos são muito pequenos e conseguem atravessar os filtros utilizados no processo de tratamento de água, sendo também

resistentes aos desinfetantes comumente utilizados no tratamento hídrico (LIMA; STAMFORD, 2003).

O diagnóstico da criptosporidiose é geralmente realizado pela identificação microscópica juntamente da técnica de coloração Ziehl-Neelsen da presença de oocistos de 4 a 6 µm de diâmetro nas fezes dos indivíduos infectados. No entanto, uma vez que a detecção de oocistos de *Cryptosporidium* pode ser difícil, três amostras fecais devem ser coletadas em dias alternados, a fim de serem examinadas microscopicamente para detecção dos oocistos antes de excluir uma infecção por este parasito em indivíduos com diarreia grave. Contudo, este método pouco permite a identificação das espécies de *Cryptosporidium* devido sua morfologia indistinguível, e para isso são usados os métodos baseados na reação em cadeia de polimerase (PCR), polimorfismo de comprimento de fragmentos de DNA (RFLP) e PCR em tempo real (GERACE et al., 2019; PERALTA et al., 2016).

Hospedeiros imunocomprometidos são mais suscetíveis à infecção do que pessoas com sistema imunológico saudável. O quadro clínico é variável, e os infectados podem apresentar quadro assintomático, manifestar sintomas leves ou severos, como diarreia aquosa profusa, aguda ou persistente acompanhada por náuseas, vômitos, cólicas estomacais, febre, perda de peso, síndrome da má absorção e colangite. Contudo, em pacientes com deficiências imunológicas, a infecção pode causar sintomas prolongados e levar a diarreia crônica que dura mais de 2 meses, ou diarreia fulminante com mais de dois litros de fezes aquosas por dia (AHMADPOUR et al., 2020; GERACE et al., 2019; PERALTA et al., 2016).

Em indivíduos com AIDS, o parasito muitas vezes causa uma forma crônica e prolongada da doença, que é difícil de tratar e pode até resultar em morte. Nesses pacientes, febre e má absorção são comuns, e o parasito pode causar doença inflamatória da árvore biliar levando à obstrução do trato biliar, colangite esclerosante, estenose papilar e pancreatite. Por esta razão, a criptosporidiose é considerada uma das infecções oportunistas potencialmente mortais para pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (GERACE et al., 2019).

Vários mecanismos têm sido sugeridos para explicar a suscetibilidade de pacientes portadores de HIV/AIDS à criptosporidiose. As células CD4+ desempenham um papel importante na resposta imune a patógenos gastrointestinais, e foi demonstrado que baixas contagens dessas células estão associadas ao aumento do risco de infecção por parasitos entéricos e diarreia

crônica. Além disso, pacientes com contagem de CD4+ abaixo de 200 devem receber tratamento antiparasitário profilático. Se implementadas corretamente, essas medidas podem levar à diminuição da morbidade, mortalidade e transmissão (AHMADPOUR *et al.*, 2020).

Diante do exposto, o levantamento de dados sobre *Cryptosporidium* spp. permite melhor compreender os mecanismos infectivos do parasito e chamar atenção para a importância deste microrganismo como potencial letal em indivíduos imunocomprometidos, podendo ainda contribuir para a adoção de medidas profiláticas e melhores hábitos de higiene entre a população.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente trabalho teve como objetivo geral elaborar uma revisão bibliográfica a partir de estudos publicados nos últimos 20 anos, referentes à infecção por *Cryptosporidium* spp. em pacientes imunodeprimidos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever aspectos relacionados à etiologia, transmissão, sintomatologia e patogenia de *Cryptosporidium* spp.
- Analisar como a infecção por *Cryptosporidium* spp. ocorre em pacientes com imunodeficiência e suas respectivas consequências a esses pacientes.

3 METODOLOGIA

Realizou-se um estudo descritivo de revisão de literatura baseado na análise de artigos completos, teses, dissertações, capítulos de livros e revistas publicados sobre o tema nos últimos 20 anos. Para isso, foram utilizados artigos obtidos das bases de dados SciELO, Bireme, Pubmed e Google Acadêmico, nos idiomas português, inglês e espanhol.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 ETIOLOGIA

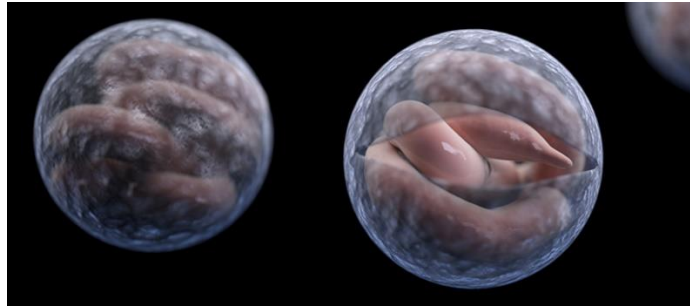
O gênero *Cryptosporidium* é categorizado como um protozoário eucarionte pertencente ao Filo Apicomplexa e classe Coccidia (LEVINE, 1984 *apud* BORGES *et al.*, 2007), podendo infectar humanos e uma ampla gama de animais (MOHEBALI, YIMAM, WORETA, 2020).

Este parasito foi encontrado pela primeira vez em 1907, através da espécie *Cryptosporidium muris*, nas glândulas gástricas de camundongos, e em 1912, no intestino deste mesmo animal, sendo identificado como *Cryptosporidium parvum* (TYZZER, 1912 *apud* BORGES *et al.*, 2007). Porém, somente em 1950, após o primeiro surto arremetendo aves domésticas (SALVIN, 1955 *apud* BORGES *et al.*, 2007) e, especialmente após os relatos em humanos (LABERGE *et al.*, 1996 *apud* BORGES *et al.*, 2007) foi que este parasito passou a ser apurado de maneira mais eficaz (BORGES *et al.*, 2007). Na década de 1980, a criptosporidiose foi atestada como a principal causadora da diarreia crônica em pacientes imunodeprimidos devido à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e em crianças, e como causa da transmissão hídrica e surtos zoonóticos (CHECKLEY *et al.*, 2014).

As espécies de *Cryptosporidium* são considerados parasitos entéricos que se desenvolvem no epitélio da mucosa intestinal ou gástrica de inúmeros vertebrados, divergindo morfológicamente de todos os outros gêneros da subordem *Eimeria* spp., devido seu formato esférico ou ovoide, de 3 a 8 µm de diâmetro, possuindo quatro esporozoítos no seu interior (XIAO *et al.*, 1998 *apud* BORGES *et al.*, 2007).

Entre as 38 espécies conhecidas de *Cryptosporidium*, apenas 21 são capazes de infectar o homem, sendo *Cryptosporidium hominis* e *Cryptosporidium parvum* responsáveis pela maioria dos surtos em humanos (FENG; RYAN; XIAO, 2018). Todavia, outras espécies, incluindo *Cryptosporidium meleagridis*, *Cryptosporidium canis*, *Cryptosporidium felis* e *Cryptosporidium muris*, foram identificadas em pacientes imunocomprometidos (AHMADPOUR *et al.*, 2020).

Figura 1- Morfologia do protozoário *Cryptosporidium* spp.



Fonte: CDC (2019).

4.2 FISIOPATOLOGIA

Ainda não se sabe ao certo o modo que a criptosporidiose produz a diarreia no ser humano. Inicialmente a estrutura das vilosidades da mucosa intestinal parece normal, porém pode ocorrer alterações histológicas inespecíficas, como atrofia leve ou moderada e aumento de tamanho dessas dobras, além da presença de infiltrado inflamatório com linfócitos e células plasmáticas. Já em infecções mais graves, pode-se observar anormalidades morfológicas duodenais severas com achatamento dessas vilosidades. A diarreia pode ser causada pela má absorção de gorduras e carboidratos devido à atrofia das vilosidades intestinais com a consequente diminuição da área de absorção dos nutrientes e das enzimas da borda em escova dos enterócitos (PARTE-PÉREZ *et al.*, 2005).

A maioria dos dados conhecidos sobre a fisiopatologia da criptosporidiose em hospedeiros imunodeprimidos foram obtidos através de estudos de infecção por *Cryptosporidium* spp. em porcos neonatos e em íleo de coelhos. A partir destas pesquisas, foi demonstrado que os esporozoítos e merozoítos de *Cryptosporidium* invadem os enterócitos, comprometendo a absorção de nutrientes, produzindo infiltrado inflamatório e desencadeando hiperplasia das criptas intestinais (PARTE-PÉREZ *et al.*, 2005).

Os esporozoítos e merozoítos de *Cryptosporidium* invadem o epitélio encarregado pela absorção no ápice das vilosidades intestinais e tornam os enterócitos parasitados inúteis. Este processo estimula a hiperplasia das células da cripta para substituir o epitélio danificado, produzindo um infiltrado inflamatório na lâmina própria subjacente. A combinação de danos dos enterócitos encarregados da

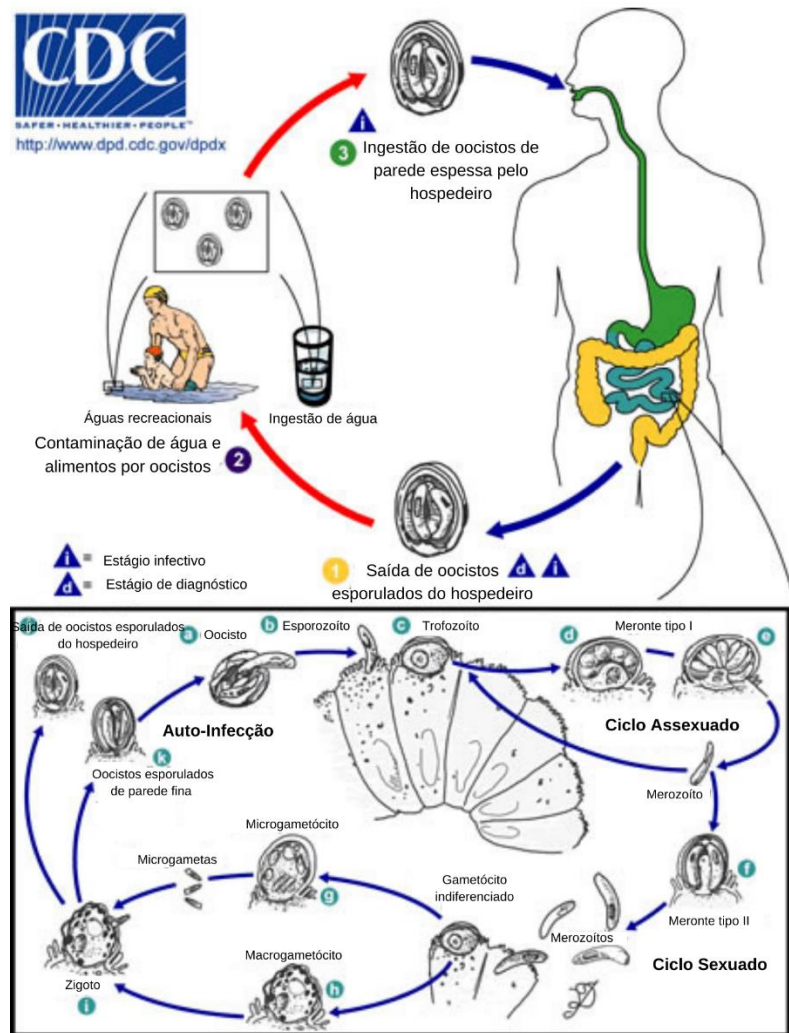
absorção e da hiperplasia das células da cripta secretora de Cl^- dirigem-se ao equilíbrio intestinal de absorção-secreção em direção à extremidade secretora. Logo, o sistema imune do hospedeiro mediante a produção de citocinas estimuladas pelo parasito poderá produzir uma amplificação da resposta secretora (PARTE-PEREZ *et al.*, 2005).

4.3 TRANSMISSÃO E CICLO DE VIDA

O ciclo de vida do gênero *Cryptosporidium* é monoxênico, com duas fases: uma sexuada e outra assexuada. As etapas de desenvolvimento acontecem em um único hospedeiro, caracterizando o ciclo como monoxênico (GERACE *et al.*, 2019).

A infecção se inicia através da ingestão ou inalação de oocistos do protozoário *Cryptosporidium* que foram liberados nas fezes humanas e animais, ou presentes em águas recreacionais. Estes oocistos possuem quatro esporozoítos haplóides que eclodem na região intestinal, liberando esporozoítos infecciosos. Após a excitação (liberação dos trofozoítos internos), os esporozoítos nos hospedeiros são localizados na região extracitoplasmática, visto que são ingeridos em uma membrana hospedeira modificada separada do citoplasma por uma camada densa. No interior do vacúolo, o parasito passa por uma reprodução assexuada, produzindo assim oito merozoítos dentro de um meronte tipo I. Os merozoítos podem invadir as células epiteliais vizinhas, levando a infecção para outras regiões do intestino, e durante este estágio, os merozoítos podem experimentar dois ciclos replicativos distintos: um estágio assexuado, caracterizado pela multiplicação de merozoítos (meronte tipo I) e pela produção de oocistos de paredes finas que autoinfectam o hospedeiro e/ou um estágio sexuado, caracterizado pela formação do meronte tipo II, que após a diferenciação em microgametócitos e macrogametócitos, se unem formando o zigoto. Através da esporogonia, o zigoto diplóide irá formar quatro esporozoítos de paredes finas ou espessas, em que o último é liberado no ambiente através das fezes pronto para infectar um novo indivíduo (GERACE *et al.*, 2019).

Figura 2 - Ciclo de vida do parasito *Cryptosporidium* spp.



Fonte: Adaptado de MSD Manuals (2020).

4.4 EPIDEMIOLOGIA

O número de casos de criptosporidiose declarado no planeta aumentou, notificando-se um número de 3 casos para 100.000 habitantes, porém vários indicadores apontam que a frequência da infecção é aproximadamente 100 vezes maior do que o número de casos divulgados. A prevalência da infecção por *Cryptosporidium* spp. é consideravelmente menor em países industrializados em relação aos países em desenvolvimento, devido à carência de água potável e saneamento básico nesses países subdesenvolvidos (GERACE *et al.*, 2019).

A criptosporidiose é responsável por 0,6% a 7,3% da doença diarreica em países desenvolvidos e com uma porcentagem ainda maior em países em subdesenvolvimento.

Além dos indivíduos imunocomprometidos, crianças também fazem parte dos grupos que possuem maior risco do desenvolvimento de criptosporidiose, em que a prevalência geral da doença pode chegar a aproximadamente 43% em crianças de 0 a 15 anos, quando expostas a águas contaminadas e/ou ambientes não higiênicos (ANIESONA & BAMAIYI, 2013).

Um dos casos mais importantes sobre a criptosporidiose no mundo foi a epidemia maciça transmitida pela água, na cidade norte-americana Milwaukee em 1993, afetando mais de 400.000 pessoas devido a contaminação no fornecimento de água da cidade pelo esgoto durante as chuvas de primavera, visto que o sistema de filtragem não funcionou de modo correto (CHECKLEY *et al.*, 2014).

4.4.1 Infecção por *Cryptosporidium* spp. no Brasil

Os casos de criptosporidiose no Brasil foram relatados principalmente em creches, predominantemente no estado de São Paulo. A contaminação ambiental por *Cryptosporidium* spp. em diferentes regiões do país foi caracterizada em águas superficiais e subterrâneas, águas tratadas de fontes naturais e minerais e em esgotos brutos, tratados e hospitalares. Devido os estudos sobre a prevalência deste parasito em território nacional, desde 2000, o Ministério da Saúde recomenda a inclusão deste parasito na investigação em análise de água potável (CUNHA *et al.*, 2019).

A prevalência da criptosporidiose no Brasil é menosprezada, pois poucos laboratórios de parasitologia dão a devida importância para a vigilância desta parasitose através de exames de rotina, realizando-os apenas mediante solicitação médica. Um estudo realizado em Porto Alegre/RS confirma o desdenho do país com esta enfermidade, em que dos 91 médicos entrevistados, 83 admitiram precisar de mais informações sobre a doença (CUNHA *et al.*, 2019).

Uma pesquisa realizada em 5 creches no município de Botucatu/SP, realizada nos anos 2002 e 2003, registrou que 19,2% das 776 crianças estudadas através de exames coproparasitológicos estavam contaminadas por *Cryptosporidium* spp. (MASCARINI; DONALÍSIO, 2006).

Outra pesquisa, realizada por Peralta *et al.* (2016), detectou espécies de *Cryptosporidium* por meio da centrifugo-sedimentação e caracterizou seus subtipos em amostras fecais e/ou biópsias de indivíduos HIV positivos que buscaram por atendimento médico em três hospitais públicos (Hospital Universitário Antônio Pedro, Hospital Municipal Jesus e Instituto de Pesquisas Evandro Chagas) na cidade do Rio de Janeiro/RJ no período de 2009 a 2013. Foram analisadas 89 amostras de 82 pacientes adultos e 7 crianças de ambos os sexos, em que 17 amostras (19,1%) foram positivas para o parasito em questão, no qual quatorze amostras tratava-se da espécie *C. hominis*, quatro de *C. parvum*, quatro foram identificadas apenas como *Cryptosporidium* spp. e uma amostra foi identificada como infecção mista de *C. hominis* com *C. parvum*, através da técnica de PCR-RT.

4.5 INFECÇÃO POR *CRYPTOSPORIDIUM* SP. EM INDIVÍDUOS PORTADORES DA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (AIDS)

No ano de 2016, estimou-se que aproximadamente 36 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV em todo o mundo, e no início da década de 1980 o *Cryptosporidium* tornou-se amplamente reconhecido como um patógeno humano durante o início da epidemia de AIDS. A diarreia é uma desordem comum nesses indivíduos, influenciando significativamente a qualidade de vida podendo levar a complicações como desidratação, desnutrição, perda de peso e até a morte (AHMADPOUR *et al.*, 2020).

A criptosporidiose é um fator de extrema importância quando se trata da morbidade e da mortalidade de pacientes imunocomprometidos portadores da síndrome da imunodeficiência humana (AIDS), principalmente em locais onde o medicamento antirretroviral não é acessível. Nesse grupo, a prevalência da diarreia crônica relacionada ao protozoário *Cryptosporidium* aumenta drasticamente em indivíduos com menos de 200 células TCD4+, que é uma característica marcante dos seres imunodeprimidos. A infecção por este parasito é altamente dependente da resposta imunológica do hospedeiro, influenciando tanto a probabilidade de infecção quanto a gravidade da doença (ROSSI; COUTURIER, 2016).

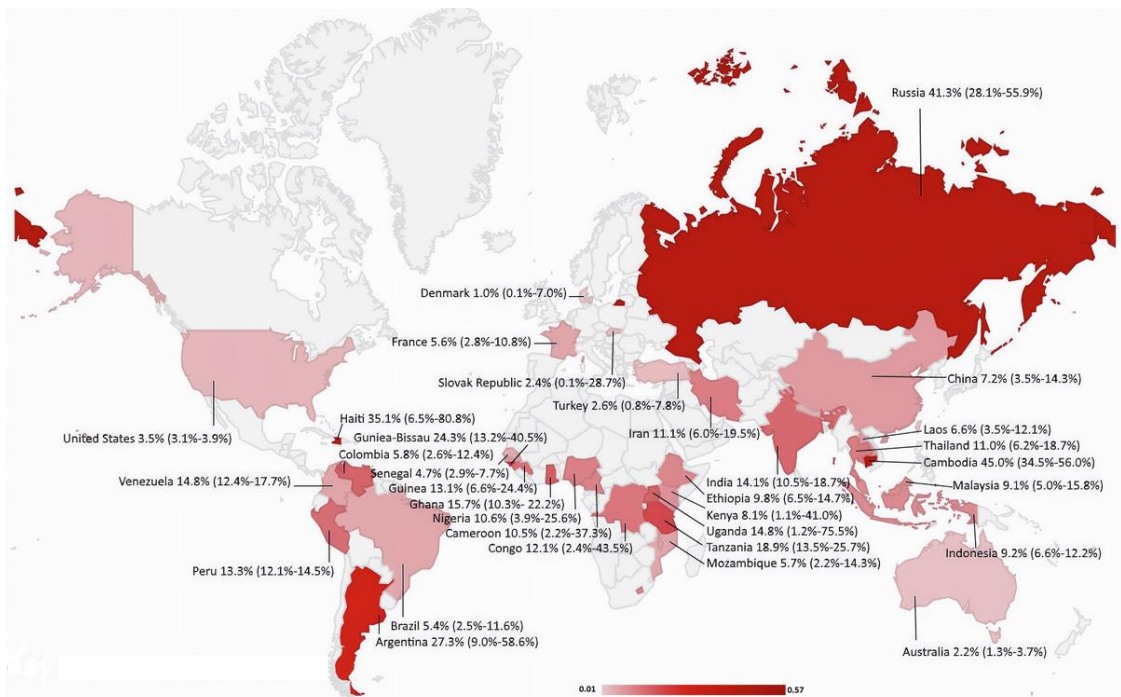
Por mais que a Terapia Antirretroviral (TARV) tenha reduzido subitamente o risco de infecções oportunistas, os pacientes portadores de AIDS continuam

acessíveis em relação ao contágio dessas doenças devido inúmeros fatores, como a má nutrição, pobreza, alta exposição aos agentes, baixa adesão ao tratamento e diagnóstico tardio de HIV. O aumento das variantes do vírus da imunodeficiência humana resistentes ao TARV tem sido associado ao ressurgimento da infecção por *Cryptosporidium* spp. nesses pacientes (NAKIBIRANGO *et al.*, 2019).

Um estudo realizado por Nakibirango *et al.* (2019) na cidade de Mbarara na Uganda, demonstrou que a distribuição da criptosporidiose de acordo com a duração da TARV foi de 11,1% naqueles com menos de um ano de tratamento e 2,2% naqueles com até 5 anos de tratamento, enquanto aqueles que fazem o recurso terapêutico a mais de 10 anos não foram afetados.

Outro estudo, realizado por Ahmadpour *et al.* (2020), apontou que a prevalência global de infecção por *Cryptosporidium* spp. em pacientes HIV-positivos é de 14,4%, presumindo-se que 5 milhões de pessoas portadoras da AIDS foram infectadas por este parasito. A prevalência em países de alta renda foi significativamente menor do que em países de média e baixa renda, cujos não foram observadas diferenças relevantes. A região do Sudeste Asiático, com uma estimativa combinada de 12,7%, teve a maior domínio.

Figura 3 - Prevalência *Cryptosporidium* em pacientes HIV-positivos em diferentes países.



Fonte: AHMADPOUR *et al.*, 2020

Em um estudo de caso-controle, demonstrou-se que pacientes com HIV/AIDS possuíam o risco 20 vezes maior de se infectar com *Cryptosporidium* spp., portanto esses indivíduos apresentam maior risco de desenvolver a criptosporidiose (AHMADPOUR *et al.*, 2020).

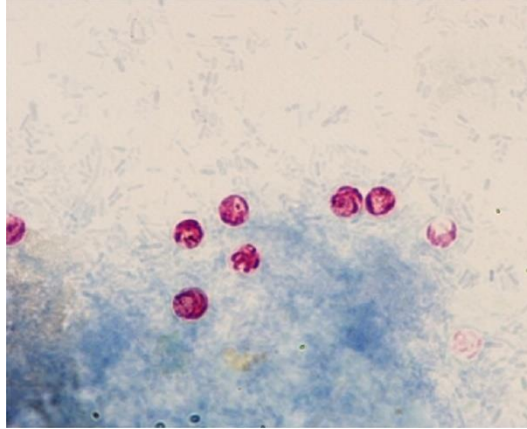
4.6 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Não existe uma técnica recomendada unanimemente como a melhor para o diagnóstico da criptosporidiose, devido às poucas características que podemos diferenciá-la de outras patologias intestinais que causam diarreia aquosa, como por exemplo *Giardia intestinalis*, *Isospora belli*, *Ciclospora cayetanensis*, entre outras (VASQUEZ *et al.*, 1986 *apud* BORGES *et al.*, 2007; PARTE-PEREZ *et al.*, 2005).

A identificação da infecção por *Cryptosporidium* spp. é fundamentada pela análise de oocistos através da microscopia óptica com a técnica de coloração Ziehl-Neelsen, ou pela detecção de antígenos e teste de amplificação de ácido nucleico (NAT). Os laboratórios de referência da Europa e dos Estados Unidos utilizam a microscopia de imunofluorescência como padrão-ouro, além de disponibilizar métodos imunocromatográficos e outros meios de detecção de antígeno (CHECKLEY *et al.*, 2014).

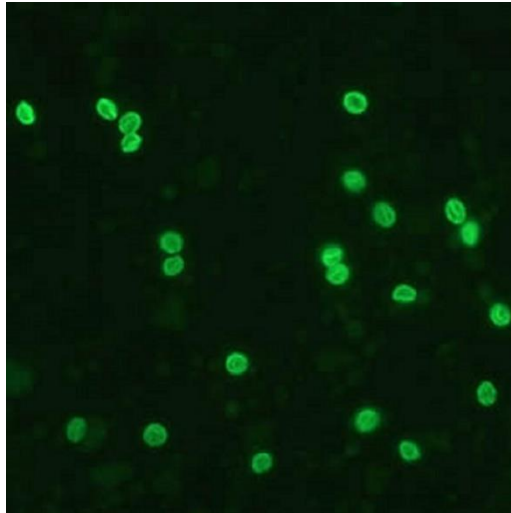
O exame parasitológico de fezes observado por microscopia óptica, através do método de concentração, não é específico para a análise morfológica. Isso ocorre devido ao tamanho dos oocistos, considerados muito pequenos, podendo apresentar variações morfológicas imperceptíveis. Porém é possível identificar os oocistos de *Cryptosporidium* spp através de sua morfologia esférica medindo de 4 a 6µm, com parede espessa, citoplasma granulado e uma zona central clara. Nas colorações derivadas do Ziehl-Neelsen, os oocistos apresentam-se rosados com um fundo azul ou verde (LIMA; SANTOS; FRANZ, 2005).

Figura 4 - Microscopia óptica de oocistos de *Cryptosporidium* spp. após coloração de Ziehl-Neelsen.



Fonte: CDC (2019).

Figura 5 - Imunofluorescência de oocistos de *Cryptosporidium* spp.



Fonte: CDC (2019).

O método molecular de reação em cadeia da polimerase (PCR) está sendo cada vez mais usado para a detecção e confirmação da criptosporidiose devido sua alta sensibilidade, em que a amplificação do gene *Cryptosporidium* que codifica o rRNA 18S é bastante utilizada para este fim (CHECKLEY *et al.*, 2014).

Os ensaios sorológicos também são métodos de extrema importância para a identificação deste parasito, devido ao desenvolvimento de respostas específicas de anticorpos após a infecção sintomática ou assintomática. Estes ensaios são

adaptados a uma plataforma de sorodiagnóstico baseado em Luminex, podendo ser realizado com sangue ou fluido oral. As respostas de IgA correspondem a uma infecção de curta duração e as respostas de IgG correspondem a uma infecção de longa duração, que pode persistir por vários meses (CHECKLEY *et al.*, 2014).

4.7 TRATAMENTO

Nenhum tratamento específico para criptosporidiose em humanos ou animais foi desenvolvido até o momento, porém o medicamento nitazoxanida vêm se mostrando eficaz para pessoas imunocompetentes que apresentam um quadro diarreico persistente, ajudando-as a acelerar o processo de recuperação (PEARSON, 2020). Há relatos de resposta clínica e diminuição da carga parasitária através do uso de medicamentos macrolídeos (azitromicina, espiramicina e roxitromicina) e paromomicina (CHIUCHETTA, 2010).

Indivíduos portadores de AIDS não apresentaram cura com o uso da nitazoxanida, porém este remédio pode ser prescrito para aliviar os sintomas da infecção. A terapia mais importante para tratar os pacientes HIV positivo infectados por *Cryptosporidium* spp. são os medicamentos antirretrovirais, visto que fortalecem o sistema imunológico enfraquecido e conseqüentemente diminuem a diarreia e outros sintomas (PEARSON, 2020).

Pacientes que apresentam diarreia grave persistente podem precisar de terapia com fluidos administrados via oral ou venosa, além de remédios antidiarreicos como a loperamida, que por sua vez pode não ser eficaz para portadores de AIDS (PEARSON, 2020).

4.8 PREVENÇÃO

A prevenção da criptosporidiose para o público geral envolve boas práticas de higiene pessoal, incluindo o hábito de lavagem das mãos com água e sabão especialmente em momentos propensos para a disseminação de microrganismos, boas condições sanitárias principalmente em estabelecimentos de cuidado à saúde e escolas infantis. Nas creches, os cuidados tomados deverão ser o afastamento das crianças doentes até a diarreia cessar, higienização adequada do local e dos

brinquedos, e lavagem regular das mãos dos funcionários e alunos. Em lugares de águas recreacionais, como parques aquáticos e lagos, evitar engolir água e impedir que pessoas com diarreia nadem é fundamental. Já em relação à alimentação, sempre ingerir alimentos cozidos e lavados com água potável, além de evitar sucos e leites não pasteurizados (CDC, 2019; PEARSON, 2020). Todos esses cuidados devem ser redobrados quando se trata de pacientes HIV positivo.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A criptosporidiose é uma patologia proveniente do protozoário *Cryptosporidium* spp. transmitido principalmente pela via fecal-oral, cujos sintomas são gastroenterite aguda, dor abdominal e diarreia. O diagnóstico dessa doença pode ser feito através de exames parasitológicos, microscopia óptica e eletrônica, métodos moleculares e ensaios sorológicos. Destaca-se a importância das medidas preventivas como a boa prática de higiene pessoal e de ambientes como creches e hospitais.

A diarreia crônica causada por este parasito está associada a expressiva morbidade e mortalidade devido à desnutrição, principalmente na população portadora da síndrome da imunodeficiência humana (AIDS). Esse grupo de pessoas possuem menos de 200 células TCD4+, as quais desempenham um importante papel na resposta imune aos patógenos gastrointestinais. Demonstrou-se que baixas contagens dessas células estão associadas à elevação do risco de infecção por parasitos entéricos e da diarreia prolongada. Devido a imunossupressão, a sintomatologia da criptosporidiose em pacientes com HIV/AIDS é expressa de forma mais grave, distendida e de difícil resposta aos medicamentos.

REFERÊNCIAS

- AHMADPOUR, Ehsan *et al.* **Criptosporidiose em pacientes HIV-positivos e fatores de risco relacionados: uma revisão sistemática e meta-análise.** 2020. 27 v. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Tabriz University Of Medical Sciences, Tabriz, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7191976/>. Acesso em: 25 set. 2022.
- ANIESONA, A. T.; BAMAIYI, P. H. **Retrospective Study of Cryptosporidiosis Among Diarrhoeic Children in the Arid Region of North-Eastern Nigeria.** *Zoonoses And Public Health*, [S.L.], v. 61, n. 6, p. 420-426, 18 nov. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/zph.12088>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24245998/>. Acesso em: 05 out. 2022.
- BORGES, João Carlos Gomes; ALVES, Leucio Câmara; FAUSTINO, Maria Aparecida da Gloria. **Criptosporidiose: uma revisão sobre a sua implicação na conservação dos mamíferos aquáticos.** 2008. 7 v. Tese (Doutorado) - Curso de Ciência Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bn/a/WwH7hkDyGJZyZDJKN9qb4Yg/?lang=pt#>. Acesso em: 10 out. 2022.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Parasites- Cryptosporidium (also known as “Crypto”).** Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/crypto/index.html>. Acesso em: 25 de Set. 2022.
- CHECKLEY, William; WHITE, A Clinton; JAGANATH, Devan; ARROWOOD, Michael J; CHALMERS, Rachel M; CHEN, Xian-Ming; FAYER, Ronald; GRIFFITHS, Jeffrey K; GUERRANT, Richard L; HEDSTROM, Lizbeth. **A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for cryptosporidium.** *The Lancet Infectious Diseases*, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 85-94, jan. 2015. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(14\)70772-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70772-8). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4401121/>. Acesso em: 01 set. 2022.
- CHIUCHETTA, Fernando Augusto. **Cryptosporidiosis in a patient with ankylosing spondylitis treated with adalimumab.** 2009. 330 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/QPSHHG8qgQRvKN7ZHJN7HvL/?lang=en&format=pdf>. Acesso em: 27 out. 2022.
- CUNHA, Flavia Souza; PERALTA, Regina Helena Saramago; PERALTA, José Mauro. **New insights into the detection and molecular characterization of Cryptosporidium with emphasis in Brazilian studies: a review.** *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* [online]. 2019, v. 61, e28. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201961028>. Acesso em: 28 set. 2022.
- FENG, Yaoyu; RYAN, Una M.; XIAO, Lihua. **Genetic Diversity and Population Structure of Cryptosporidium.** *Trends In Parasitology*, [S.L.], v. 34, n. 11, p. 997-1011, nov. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2018.07.009>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30108020/>. Acesso em: 15 out. 2022.

GERACE, Elisabetta; LO PRESTI, Vincenzo de Marco; BIONDO, Carmelo. **Cryptosporidium Infection: Epidemiology, Pathogenesis, and Differential Diagnosis**. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6945992/>. Acesso em: 10 de out. 2022.

LA PARTE-PÉREZ, María Antonia de *et al.* **Cryptosporidium spp. y Criptosporidiosis**. 2005. 25 v. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Escuela de Enfermería, Facultad de Medicina, Ucv, Caracas, 2005. Disponível em: http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S1315-25562005000100003&script=sci_arttext. Acesso em: 05 out. 2022.

LIMA, Erilane de Castro; STAMFORD, Tânia Lucia Montenegro. **Cryptosporidium spp. no ambiente aquático: aspectos relevantes da disseminação e diagnóstico**. Ciência & Saúde Coletiva, [S.L.], v. 8, n. 3, p. 791-800, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232003000300013>. Acesso em: 10 ago. 2022.

LIMA, Lenilza Mattos; SANTOS, Jairo Ivo dos; FRANZ, Helena Cristina Ferreira. **Oocistos de Cryptosporidium spp.** Atlas de Parasitologia Clínica e Doenças Infecciosas Associadas ao Sistema Digestivo. 2005. Disponível em: <https://parasitologiaclinica.ufsc.br/index.php/info/conteudo/fotografias/oocistos-cspp/>. Acesso em: 15 out. 2022.

MASCARINI, Luciene Maura; DONALÍSIO, Maria Rita. **Giardíase e criptosporidiose em crianças institucionalizadas em creches no estado de São Paulo**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, [S.L.], v. 39, n. 6, p. 577-579, dez. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0037-86822006000600015>. Disponível em: 10.1590/s0037-86822006000600015. Acesso em: 01 out. 2022.

MOHEBALI, Mehdi; YIMAM, Yonas; WORETA, Ambachew. **Cryptosporidium infection among people living with HIV/AIDS in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis**. Pathogens And Global Health, [S.L.], v. 114, n. 4, p. 183-193, 3 abr. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/20477724.2020.1746888>. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/20477724.2020.1746888>. Acesso em: 20 set. 2022.

NAKIBIRANGO, Juliet *et al.* **Prevalence of cryptosporidiosis and hygiene practices among HIV/AIDS patients in southwest Uganda**. Dove Press Journal: HIV/AIDS - Research and Palliative Care. Mbarara, p. 141-145. 18 jun. 2019. Disponível em: [doi:10.2147/HIV.S206195](https://doi.org/10.2147/HIV.S206195). Acesso em: 03 nov. 2022.

PEARSON, Richard D. **Criptosporidiose**. Manual MSD Versão Saúde para a Família. 2020. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/infec%C3%A7%C3%B5es-parasit%C3%A1rias-protozo%C3%A1rios-intestinais-e-microspor%C3%ADdios/criptosporidiose#top>. Acesso em: 15 out. 2022.

PEARSON, Richard D. **Criptosporidiose**. Manuais MSD edição para profissionais. 2020. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/protozo%C3%A1rios-e-microspor%C3%ADdios-intestinais/criptosporidiose>. Acesso em: 15 out. 2022.

PERALTA, Regina Helena Saramago *et al.* **Diversidade genética de *Cryptosporidium* identificada em amostras clínicas de cidades do Brasil e Argentina**. 2015. 111 v. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0074-02760150303>. Acesso em: 25 set. 2022.

ROLANDO, Roberta Flávia Ribeiro *et al.* **Detection and differentiation of *Cryptosporidium* by real-time polymerase chain reaction in stool samples from patients in Rio de Janeiro, Brazil**. 2012. 107 v. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762012000400006>. Acesso em: 20 out. 2022.

ROSSI, Alessandro; COUTURIER, Marc Roger. **Cryptosporidiosis in a Severely Immunocompromised HIV Patient**. 2016. 54 v. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Y, University Of Utah School Of Medicine, Salt Lake City, 2016. Disponível em: [\[doi:10.1128/JCM.00213-16\]](https://doi.org/10.1128/JCM.00213-16). Acesso em: 30 out. 2022.