

Quinta-feira, 14 de dezembro de 2006.

Profa Mariceli.

Leveduras.

### Candidíases

Micoses causadas por leveduras do gênero *Cândida*.

#### 1) Características gerais

São as mais freqüentes, mais importantes e podem ser doenças graves.

*Cândida* spp possui reprodução assexuada por brotamento: blastoconídios (estado anamórfico). Entretanto algumas espécies podem apresentar ciclo sexual com reprodução através de ascósporos (estado telemórfico).

São considerados fungos dimórficos:

- Apresentam-se como leveduras quando colonizam, ou seja, em condições de saprofitismo;
- Na forma parasitária filamentam-se produzindo pseudo-hifas e até hifas verdadeiras. Estas pseudo-hifas e hifas verdadeiras também podem ser induzidas in vitro.

Não constitui um dimorfismo clássico dependente de temperatura.

Especialmente nas micoses superficiais é importante observar a cândida na forma filamentosa para realizar o diagnóstico.

#### *Candida albicans*

- Mais importante, mais freqüente e mais virulenta espécie do gênero.
- Principais **fatores de virulência**: fosfolipases e proteinases.

Em 1995, uma nova espécie de *Cândida* foi reconhecida: *C. dubliniensis*. Ela foi isolada da mucosa oral de pacientes HIV-positivos e possui muitas características fisiológicas e morfológicas semelhantes à *C. albicans*. Assim, só são distinguidas por biologia molecular.

Atualmente, todo laboratório de análises clínicas deve realizar diagnóstico de cândida em nível de espécie. Isto é imprescindível porque já há conhecimento de que algumas espécies não respondem bem a determinados antifúngicos. Ou seja, o diagnóstico da espécie direciona a terapêutica: algumas espécies não respondem bem aos azólicos; outras à anfotericina B.

*C. glabrata* e *C. krusei* são freqüentemente relacionadas com resistência aos azólicos, principalmente ao fluconazol: *C. krusei* são resistentes intrinsecamente ao fluconazol e apresentam boa resistência aos outros azólicos. *C. glabrata* já possuem muitas cepas resistentes.

*C. lusitaniae* e *C. guilliermondii* são mais relacionadas com resistência à anfotericina B e isso pode promover uma falha terapêutica.

Diante dos exposto, percebe-se que é importante realizar um antifungigrama.

#### 2) Ecologia e transmissão

A maioria das infecções por cândida é de origem endógena. O fungo está presente em regiões úmidas de dobra de pele (perianal, axila, virilha, etc) e em mucosas (oral, intestinal, vaginal, etc), que constituem o ponto de partida para o desenvolvimento do processo infeccioso. A cândida raramente é encontrada em pele seca.

Existem situações em que o microrganismo é adquirido exogenamente. Isto acontece principalmente em ambientes hospitalares: o paciente é manipulado, apresenta feridas e marcas cirúrgicas, há contaminação das mãos das pessoas que manipulam outras pessoas e equipamentos contaminados. Outra possibilidade é contaminação das sondas parenterais.

### Candidíases superficiais

Em 99% dos casos acontecem nas comunidades (pessoas não hospitalizadas) e a transmissão é endógena, ou seja, a partir da própria microbiota do paciente.

Para cada forma clínica de candidíase existe um fator de risco muito específico:

➤ **Orofaringea:** acomete principalmente HIV-positivos (principal fator de risco). Atinge a mucosa oral e da faringe: placas esbranquiçadas na mucosa constituem a característica clínica marcante. Estas placas são aderentes à mucosa e possuem a base avermelhada. São conhecidas vulgarmente como sapinho. Nas crianças também tem relação com a depressão imunológica dos recém-nascidos e pode ser adquirida por meio da mucosa genital do canal do parto. Mesmo os recém-nascidos por cesariana podem ter sapinho uma vez que podem ser contaminados pelo bico do seio materno que não foi limpo antes da amamentação.

Nas crianças, a candidíase orofaríngea possui características benignas e é tratada facilmente com gotas de estatina.

Em algumas crianças, o sapinho pode passar despercebido ao ser confundido com nata de leite. Uma distinção entre nata de leite e sapinho nestes casos pode ser efetuada utilizando um Swab que é capaz de retirar a nata com facilidade, mas não a candidíase.

A candidíase orofaríngea atinge tanto recém-nascidos quanto pessoas idosas. Nestas, a infecção ocorre graças a um déficit imunológico e também porque as dentaduras destes indivíduos vão ferindo a região e abrem portas de entrada para o fungo.

**Em adultos, que não estão em idades extremas, a candidíase é praticamente indicação de HIV.**

Depois da suspeita de o paciente ser HIV positivo ter sido eliminada, pensa-se em diabetes, uso de antibióticos, etc. Os pacientes em uso de coquetel anti-HIV conseguem diminuir as recidivas de candidíase. Um dos motivos para que isto ocorra é que a proteinase da cândida é do mesmo tipo da do HIV. Ou seja, o coquetel estabiliza o nível de LTCD4 e também ataca as proteinases da cândida.

➤ **Esofágica:** atinge o esôfago e geralmente há associação com a mucosa oral, faríngea, etc. Quando a cândida atinge o esôfago significa que o paciente está mais imunodeprimido do que o de costume. Geralmente o paciente já está com a síndrome do HIV (AIDS), ou faz uso de corticosteróides ou está fazendo quimioterapia para o câncer que lesa mucosas e diminui o número de neutrófilos. Por exames endoscópicos, placas esbranquiçadas são vistas na superfície da mucosa esofágica.

➤ **Vulvovaginal:** extremamente comum na população. Dois terços das mulheres no mundo (75%) terão, tem ou tiveram vulvovaginite por cândida. O fator de risco mais associado é o hormonal (contraceptivos orais, primeiro trimestre de gravidez, etc). Secundariamente as mulheres diabéticas e em uso de corticóides e de ATB são as mais acometidas. Além das placas esbranquiçadas, há edema e eritema de vulva e prurido intenso. Nestas situações também é observado um corrimento leitoso que contém muitas cândidas.

➤ **Intertrigo:** infecções de dobras de pele onde há acúmulo de umidade. Os fungos em geral adoram umidade e, neste caso, ela é o fator de risco mais importante. Geralmente acomete pessoas obesas que possuem mais dobras de tecidos. Também é freqüente atingir unhas (oníquias e paroníquias). Nestes casos também há relação com umidade, especialmente com mãos que ficam muito tempo imersas na água. Assim, essa modalidade de intertrigo recebe o nome de “mãos de lavadeiras” e está muito relacionada com profissionais ligados a tarefas domésticas, ou seja, que lavam roupas e louças.

O intertrigo é mais freqüente nas unhas das mãos do que nos pés porque as primeiras são mais usadas nas lavagens.

Secundariamente, doença vascular periférica pode constituir um fator de risco para intertrigo.

➤ **Mucocutânea crônica:** somatório de formas clínicas. A cândida pode atingir boca, esôfago, etc. Doença muito restrita que só atinge pessoas com uma doença genética ligada a linfócitos T.

### Candidíases profundas

Nestes casos, a cândida alcança órgãos internos e ocasiona doenças mais sérias, mais graves, com altas taxas de mortalidade e a maioria delas relacionadas com o ambiente hospitalar. Desse modo, os fatores de risco mais importantes são pacientes imunodeprimidos e procedimentos invasivos. Ainda assim, a forma de infecção mais comum é a endógena, apesar da existência da fonte exógena.

- **ITU:** o fator de risco mais importante é o cateter urinário que permite que a cândida ascenda da mucosa perianal até a bexiga (forma ascendente). Também existe a ITU por disseminação hematogênica (forma descendente).
- **Infecções Abdominais:** relacionadas com perfuração intestinal, cirurgia, câncer, diálise peritoneal, enfim, qualquer fator que lese mucosa - que possui muita cândida - cria a possibilidade de a cândida alcançar o sangue e atingir os tecidos adjacentes. O uso de ATB também facilita a entrada da cândida.
- **Ocular:** possui duas formas clínicas:
  - **Ceratite:** uma infecção exógena que acomete pessoas que se submeteram a cirurgias de córnea, ou que usam lentes de contato, enfim, que sofreram qualquer dano que possa facilitar o quadro de ceratite. Semelhante à catarata porque o infiltrado de células deixa a visão opaca. Geralmente além do trauma há um fator associado como imunossupressão, uso de ATB ou diabetes.
  - **Endoftalmite:** infecção da retina, geralmente conseqüente à infecção da corrente sanguínea pela cândida.
- **Hematogênica:** a cândida está infectando a corrente sanguínea. A candidemia é muito comum e pode ser:
  - **Forma aguda:** semelhante à sepse com febre, alterações na temperatura e no pulso. A sepse exibe sintomas mais proeminentes. Ou seja, a candidemia é difícil de ser diagnosticada pela falta de sinais e sintomas clínicos. Na maioria das vezes, o paciente apresenta sepse bacteriana anteriormente que desaparece e cede lugar à cândida. Dessa forma, a maneira mais fácil de se suspeitar de candidemia é perceber que além de possuir fatores de risco (principalmente baixa contagem de neutrófilos), normalmente o paciente apresentou sepse bacteriana, foi tratado com ATB, mas houve persistência da febre. Nestes casos, inicia-se o tratamento empírico (ou profilático) com anfotericina B e fluconazol uma vez que já se espera uma infecção por cândida.
  - **Forma crônica:** a evolução é mais arrastada e geralmente dura meses. Nestes casos, a cândida exibe mais tendência de alojar-se em vísceras (baço e fígado) do que no sangue. O fator de risco mais importante para o aparecimento desta forma hematogênica é a neutropenia normalmente associada à quimioterapia e a pacientes transplantados. A quimioterapia lesa mucosas, especialmente mucosa intestinal e permite que a cândida alcance a corrente sanguínea. Antibioticoterapia isoladamente não facilita a infecção, mas associada a outros fatores é capaz de potencializar sim.

### Diagnóstico laboratorial

Varia de acordo com a forma clínica, se a micose é superficial ou profunda.

#### ➤ **Micoses Superficiais**

Exame direto: exame do material clínico do paciente. Nele observa-se o fungo diretamente a partir do material coletado do paciente. Para essa coleta utiliza-se swab de mucosa oral, vaginal ou raspado de pele e de unhas. O exame direto informa em que forma a cândida está: saprofitismo (levedura com blastoconídios) ou parasitária (pseudo-hifas). Este feito só é realizável no exame direto porque se esse material for para cultura só são observados blastoconídios uma vez que a cândida estará na forma saprofítica.

É importante salientar que isolar cândida de mucosa não possui um significado importante, ou seja, não é possível afirmar que ela é o agente infeccioso do processo patológico. Entretanto, a partir do momento que se observa a morfologia do fungo pode-se dizer que ele está parasitando ou apenas colonizando o hospedeiro.

#### ➤ **Micoses Profundas**

Nestas micoses o exame direto tem importância secundária porque nos locais acometidos a cândida não filamenta-se. Ou seja, nessas regiões não há microbiota normal de cândida associada (não existe cândida naturalmente no sangue, por exemplo). Assim, todo isolamento de cândida é valorizado.

Então, nas micoses profundas a cultura é superior ao exame direto porque aumenta numericamente as células fúngicas e facilita a detecção já que poderiam ser necessários vários litros de sangue para a observação de uma única célula de cândida.

**Cryptococcus**

- O gênero *Cryptococcus* possui duas espécies patogênicas: *C. neoformans* e *C. gattii*.
- Levedura sem dimorfismo.
- Possui cápsula facilmente identificada pelo nanquim.
- Fatores de virulência: cápsula (antifagocitária) e fenolixase (acredita-se que seu substrato sejam compostos com DOPA, o que determinaria o tropismo do fungo pelo SNC).

Admite-se 4 sorotipos:

- **Sorotipos A:** *C. neoformans* variedade *grubii*

Distribuição mundial.

Associado com fezes de aves (pombos). Os pombos têm grande quantidade de nitrogênio nas fezes e isso pode ser um fator importante. Geralmente fezes secas e desidratadas que se acumulam em locais mais protegidos de radiação ultravioleta e chuvas contém o fungo.

Acomete mais paciente imunossuprimidos (AIDS).

- **Sorotipos D:** *C. neoformans* variedade *neoformans*.

Restrito a alguns países da Europa.

Associado com fezes de aves (pombos) (??)

Menos estudado por ser menos freqüente, acomete mais imunossuprimido. O que mais chama atenção é que ele produz mais lesões cutâneas.

- **Sorotipos B e C:** *C. gattii*

Ocorre em regiões tropicais: é endêmico no Brasil.

Isolado de árvores resiníferas (no início em eucalipto, hoje o importante é a localização da árvore).

Predomina em indivíduos imunocompetentes.

<i>C. neoformans</i> var. <i>grubii</i>	<i>C. neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	<i>C. gattii</i>
Distribuição mundial	Mais restrito à Europa	Em regiões tropicais (Brasil, Austrália, Califórnia, etc)
Associado com fezes de aves (pombos)	Associado com fezes de aves (pombos)??	Isolado de árvores (eucalipto)
Predomínio em indivíduos imunossuprimidos (AIDS)	Mais relacionado com lesões cutâneas	Predomínio em indivíduos imunocompetentes

**A) Meningoencefalite por *Cryptococcus***

- Atinge meninges e parênquima cerebral (criptococoma visto com a variedade *gattii*). O *C. neoformans* não forma criptococoma que corresponde a um granuloma.
- É a mais comum entre as meningites micóticas.
- Se não tratada é fatal.
- Sintomas mais observados: **cefaléia**, **febre**, distúrbios visuais, confusão mental, desmaios. Na meningite bacteriana o quadro clínico do paciente é mais agudo e há vômitos em jatos. Ou seja, a meningite pelo fungo é difícil de ser diagnosticada porque os sintomas não são proeminentes, predominando febre e cefaléia.
- Predomina em aidéticos.

**B) Criptococose cutânea**

Geralmente é consequência da disseminação hematogênica. Normalmente o paciente com meningoencefalite apresenta a lesão cutânea que facilita o diagnóstico. É possível coletar o material da lesão (não o líquido) para diagnóstico. Apesar de rara, pode acontecer infecção por inoculação do fungo diretamente na pele.

**Diagnóstico laboratorial**

**a) Material clínico:** escarro (pouco utilizado porque quando o fungo está nos pulmões há manifestação de poucos sintomas), líquido (mais utilizado) e raspado das lesões cutâneas.

**b) Exame microscópico direto:** KOH 10% + Tinta da china: o fungo apresenta-se com cápsula e tem valor diagnóstico.

**c) Cultivo:** Ágar Sabouraud **sem** cicloheximida.

Diferenciação entre espécies é por sorotipagem ou características bioquímicas: assimilação de fontes de carbono e nitrogênio.

Ágar niger: difere *C. neoformans* e *C. gattii* de outras espécies. O Ágar niger possui substâncias fenólicas fazendo com que ocorra aparecimento de coloração marrom pela ação da enzima do fungo. Assim, diferencia-se a espécie é patogênica ou não.

Meio CGB (canavanina-glicina-azul de bromotimol) distingue *C. neoformans* de *C. gattii*. O *C. gattii* é resistente a canavanina e o *C. neoformans* é sensível.

Existe a possibilidade do diagnóstico sorológico com aglutinação em látex: existem partículas de látex prontas adsorvidas com anticorpos monoclonais contra antígenos da cápsula do fungo. O indivíduo infectado apresenta antígenos desprendidos no sangue, na urina, líquido, etc. Esse látex é posto em contato com material do paciente e se houver antígenos nele, vai haver ligação seguida de uma rápida reação de aglutinação. Trata-se de boa estratégia para diagnóstico de *Cryptococcus*.

**Tratamento**

O tratamento geralmente dura meses (3 a 6 meses) e os pacientes aids normalmente são tratados por toda a vida.

O trato respiratório é porta de entrada mais comum, ou seja, os fungos penetram por inalação. Isto associado ao fato de o fungo estar disseminado responde pela dificuldade de controlá-lo e tratá-lo.

A presença do fungo no pulmão é assintomática ou manifesta um sintoma de resfriado (febre). A partir do pulmão rapidamente o fungo se dissemina para a corrente sanguínea e alcança o SNC.

Pode-se perceber que tradicionalmente o diagnóstico é feito quando o paciente já está com meningoencefalite uma vez que a infecção pulmonar é assintomática.

A doença não tratada é fatal e mesmo tratada (anfotericina B e fluconazol) apresenta alta letalidade.

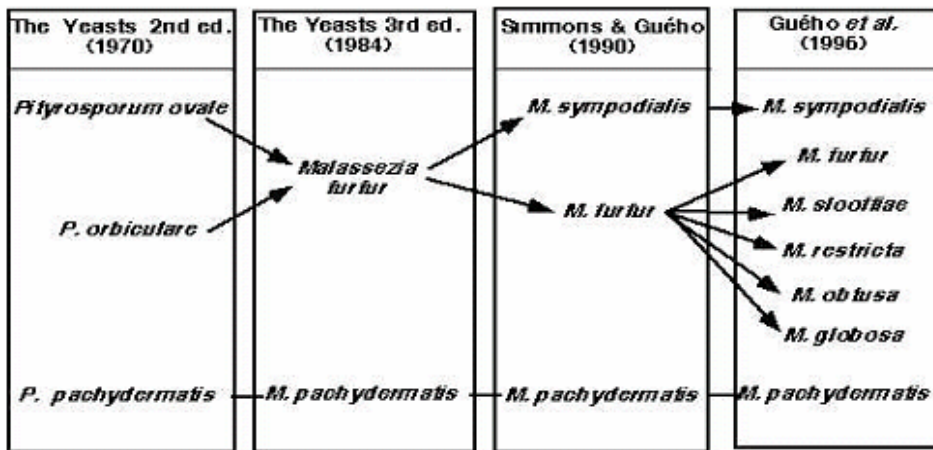
O tratamento das criptococoses geralmente envolve duas fases:

**a) Tratamento de choque ou de indução:** anfotericina B (fungicida, paciente imunossuprimido) ou fluconazol.

**b) Terapia de manutenção:** geralmente utiliza-se fluconazol por um longo período de tempo. Também pode-se diminuir a dose de anfotericina B e associá-la ao fluconazol. Às vezes, substitui-se o fluconazol por itraconazol. Entretanto, fluconazol é melhor porque atravessa a barreira hemato-encefálica.

**Malassezia spp**

- Levedura comensal.
  - **Particularidade:** levedura lipofílica, ou seja, só cresce onde encontra fontes de lipídios. Daí decorre sua presença no couro cabeludo onde há grande secreção sebácea. A única *Malassezia* não lipofílica é a que infecta animais.
  - Constitui microbiota normal: presente no couro cabeludo.
  - Dimorfismo relacionado ao parasitismo: saprofitismo (forma de levedura) – parasitismo (filamenta-se formando hifas pequenas e curtas com ângulos de 90 graus na ponta). Diante do exposto, percebe-se que o exame direto é importante na identificação do fungo.
  - Espécies:
- M. sympodialis*.  
A antiga *M. furfur* foi dividida em muitas subespécies.  
A *M. pachydermatis* só causa infecções em animais (otites em cachorros).  
As outras espécies são patógenas para o homem.

**Manifestações clínicas**

Como habita o couro cabeludo, as manifestações da *Malassezia* ocorrem principalmente nas suas proximidades.

**a) Infecções Superficiais:** pitíriase versicolor (tinea versicolor – pano branco); foliculite (auto-limitante); dermatite seborréica (descamação do couro cabeludo - existem correntes que afirmam que a caspa é uma doença infecciosa causada por este fungo). Praticamente todas as infecções superficiais são assintomáticas, constituindo doenças benignas cujo principal transtorno é estético. São bem superficiais e não ultrapassa a epiderme.

**a.1) Foliculite**

Pequenas pápulas ou pústulas, principalmente em regiões de tronco.

**a.2) Pitíriase versicolor**

Infecção crônica da epiderme, caracterizada por manchas de coloração variada que tendem a ser pruriginosas e descamativas. Fatores: alta umidade e temperatura, oleosidade da pele, fatores genéticos, imunossupressão e diabetes. Estas micoses são erroneamente chamadas de micoses de praia. Isto é errado porque se trata de uma doença de origem endógena, ou seja, não é contagiosa. A relação com a praia é porque no verão a mancha é realçada uma vez que o fungo ataca os melanócitos. De outra maneira, o sol é um revelador das manchas.

**a.3) Dermatites seborréicas**

Caracteriza-se por eritema e descamação de áreas com grande presença de glândulas sebáceas: couro cabeludo, face, sobrancelha, ouvido externo e ombros. Fatores do hospedeiro: predisposição genética, componente emocional, alteração na quantidade e composição de secreção sebácea, obstrução de folículo piloso e AIDS.

**b) Infecções Sistêmicas:** fungemias. São muito raras quando comparadas às fungemias causadas pela cândida. Entretanto, quando ocorrem, acometem principalmente pacientes em nutrição parenteral rica em lipídeos.

### **b.1) Fungemia**

Ocorre principalmente em neonatos recebendo alimentação parenteral em lipídeos. Mas pode ocorrer também em crianças e adultos. Envolvimento de outros órgãos é raro.

Sintomas inespecíficos: febre e leucocitose.

Fator Imunossupressão.

- *M. globosa* e *M. sympodiatis* são as espécies mais comuns causadoras de ptíriase em humanos.
- *M. pachydermatis* é uma espécie de natureza zoofílica.

### **Diagnóstico laboratorial**

- **Material clínico:** raspado de pele ou sangue e ponta de cateter em casos suspeitos de fungemia.
- **Exame microscópico direto:** assim como para cândida realiza-se o exame direto do material clínico do paciente no qual se observa leveduras e hifas curtas com forma angular.
- **Cultivo:** necessário em casos de fungemia. Feito em meios especiais (adição de lipídeos).

### **Tratamento**

#### **Micoses superficiais**

Para essas infecções superficiais e benignas indicam-se drogas tópicas como manipulações de hipossulfito de sódio a 40%. Esse tratamento apresenta uma série de inconvenientes: apenas descama a pele, não tendo ação sobre o fungo; deve ser aplicado 2 vezes ao dia; é demorado; o cheiro do produto é desagradável. Uma segunda opção de tratamento é o uso tópico, e não oral, de azoles, especialmente o cetoconazol. Entretanto, para pacientes com lesões muito extensas pode-se recomendar o uso oral de azoles, especialmente o itraconazol.

Paralelamente ao tratamento utiliza-se xampu a base de cetoconazol ou sulfeto de selênio para eliminar o reservatório do couro cabeludo.

Existem pessoas que não obtêm sucesso com o tratamento porque não conseguem fazer a droga alcançar a epiderme. Assim, recomenda-se fazer bastante exercício físico após o uso da droga, porque a sudorese aumenta a concentração do medicamento ingerido na epiderme. Nestes casos, o insucesso do tratamento não significa que o fungo é resistente à droga.

#### **Fungemias**

Anfotericina B e remoção do cateter.

### Trichosporon spp

- Levedura apresentando **blastoconídeos** e **artroconídeos** (retangulares com extremidades arredondas).
- Os artroconídeos são uma característica marcante.
- Encontrados tanto no ser humano (pele, mucosas, TGI), quanto no meio ambiente.

### Manifestações clínicas

- Micoses cutâneas (onicomicose).
- Piedra branca (cabelo).
- Piedra branca (pêlo pubiano): nódulo branco, frouxos e facilmente removíveis. Relacionados com falta de higiene e de origem endógena. É uma doença extremamente benigna que possui apenas efeitos estéticos.
- Trichosporonosis sistêmica: menos freqüente do que *Candida* e mais do que a *Malassezia*.

### Infecções superficiais

- **Piedra branca:** presença de nódulo claro, pouco aderente ao pêlo (>>pubiano). O nódulo é constituído por hifas e artroconídios. É mais comum em países de clima tropical.

### Infecções sistêmicas

- **Fungemia** (trichosporonose): associada principalmente a pacientes imunodeprimidos (neutropênicos). Também se relaciona com pacientes em uso de corticóides e cateteres. A fonte de infecção mais comum é a própria microbiota do hospedeiro. **Piedra branca não é fator de risco.**

### Diagnóstico laboratorial

- **Exame microscópico direto:** fragmento de pêlo; raspado de unha com KOH a 10% + tinta parker. Deve-se visualizar os artroconídios que também são vistos in vitro.
- **Infecções superficiais:** piedra branca e onicomicose: + comum visualização de artroconídeos.
- **Infecções sistêmicas:** nem sempre os artroconídeos são observados.
- **Cultivo:** necessário em casos de fungemia.
- **Identificação:** por prova bioquímicas.

### Tratamento

- **Micoses superficiais (piedra):** não se trata. Cortar o pelo é eficiente.
- **Fungemia:** altas doses de anfotericina B. Existem cepas intrinsecamente resistentes à droga. Drogas podem ser ineficazes. Alta taxa de mortalidade.